(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202390447 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.07.26

(22) Дата подачи заявки
2021.07.30

(51) Int. Cl. ***C07D 401/12*** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 493/10 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРИДИН-1-ИЛ-N-ПИРИДИН-3-ИЛ-2-ОКСОАЦЕТАМИДА, ПРИГОДНЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ДЕФИЦИТОМ MTAP И/ИЛИ С НАКОПЛЕНИЕМ MTA

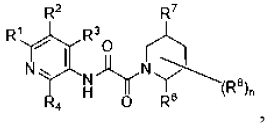
(31) **63/059,959**
(32) **2020.07.31**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/044004**
(87) **WO 2022/026892 2022.02.03**

(71) Заявитель:
ТАНГО ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Коттрелл Кевин М., Максвелл Джон П. (US)

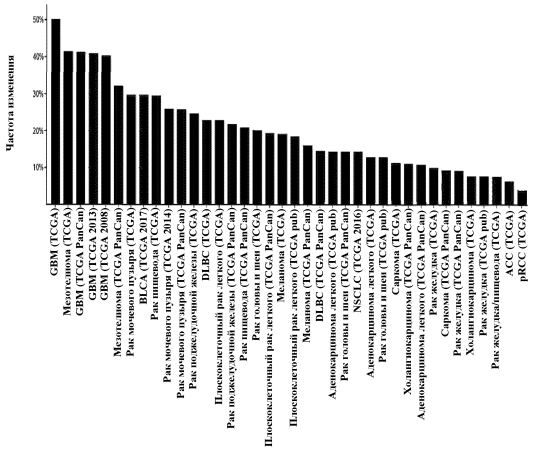
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Предложены соединения формулы (I)



,

их фармацевтически приемлемые соли и их фармацевтические композиции; где R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^8 и n являются такими, как определено в данном документе. Соединения по данному изобретению считаются пригодными для профилактики и лечения различных состояний.



202390447 A1

202390447 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577125EA/025

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРИДИН-1-ИЛ-N-ПИРИДИН-3-ИЛ-2-ОКСОАЦЕТАМИДА ПРИГОДНЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ДЕФИЦИТОМ MTAP И/ИЛИ С НАКОПЛЕНИЕМ MTA

Уровень техники

Терапию рака можно условно разделить на две категории: цитотоксическую и таргетную терапию. В то время как цитотоксическая терапия связана с широко распространенной токсичностью, таргетная терапия имеет преимущество избирательного воздействия на опухолевые клетки, которые зависят от активности их субстратов. Клиническая эффективность таргетной терапии была продемонстрирована с помощью ингибиторов BCR/ABL и EGFR для лечения ХМЛ и немелкоклеточного рака легкого, соответственно. Успех данных программ способствовал развитию других методов лечения, специально нацеленных на амплифицированные или активированные мутацией онкогены. Более сложной задачей является разработка селективной терапии, направленной на те опухоли с мутациями потери функции или делецией генов-супрессоров опухоли, потеря которых устраняет традиционные стратегии молекулярно-таргетной терапии.

Усилия по характеристике генома рака, возглавляемые такими группами, как Атлас генома рака (TCGA), достигли огромных успехов в выяснении размера и частоты событий делеции, которые способствуют росту опухоли, вызывая потерю генов-супрессоров опухоли. Тем не менее, эти события часто носят региональный характер и вызывают совместную делецию генов, проксимальных к их предполагаемым мишеням. Хотя известно, что эти "пассажирские" события не вызывают возникновения благоприятных условий, они могут стать причиной побочных уязвимостей, которые можно использовать в терапевтических целях. Одним из примеров является побочная уязвимость к ингибированию PRMT5, связанная с потерей *метилтиоаденозинфосфилазы (MTAP)*, которая часто удаляется вместе с хорошо описанным геном-супрессором опухоли, *CDKN2A* (Kruykov et al., 2016; Marjon et al., 2016 и Markarov et al., 2016).

Потеря *CDKN2A* встречается в ~10-15% всех случаев рака человека и с частотой в гистологии, такой как злокачественные опухоли оболочек периферических нервов, глиобластома, мезотелиома, уротелиальная карцинома мочевого пузыря, плоскоклеточная карцинома пищевода, аденокарцинома поджелудочной железы, меланома, немелкоклеточный рак легкого, рак головы и шеи и холангиосаркома (Gao et al. *Sci. Signal.* 2013; Cerami et al. *Cancer Discov.* 2012; and Marjon et al. *Cell Reports* 2016). Из-за близости к *CDKN2A* в хромосоме 9p21, *MTAP* часто включается в делецию. MTAP является критическим ферментом в пути спасения метионина, шестиступенчатом процессе, который рециркулирует метионин из продукта синтеза полиаминов, метилтиоаденозина (MTA). Потеря MTAP вызывает накопление его субстрата, MTA, который, как было

продемонстрировано несколькими группами, действует как SAM-конкурентный ингибитор PRMT5 (Kruykov et al., 2016; Marjon et al., 2016 и Markarov et al., 2016).

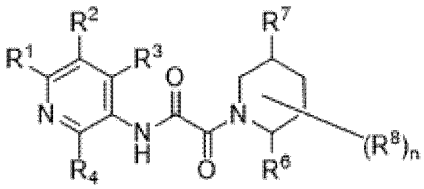
PRMT5 представляет собой аргининметилтрансферазу II типа, которая регулирует основные клеточные функции, включая регуляцию клеточного цикла, апоптоз и реакцию на повреждение ДНК, путем симметричного диметилирования белков, участвующих в транскрипции и передаче сигналов (Koh, Bezzi and Guccione *Curr Mol Bio Rep* 2015 and Wu et al *Nat Rev Drug Discovery* 2021). Однако данные полногеномного скрининга генетических нарушений с использованием кшРНК выявили селективную потребность в активности PRMT5 в клеточных линиях с делецией *MTAP* (Kruykov et al., 2016; Marjon et al., 2016 и Markarov et al., 2016). Накопление MTA, вызванное делецией *MTAP* в данных клеточных линиях частично ингибирует PRMT5, делая данные клетки избирательно чувствительными к дополнительному ингибированию PRMT5.

Были разработаны ингибиторы PRMT5, но они не демонстрируют селективности в отношении линий раковых клеток с делецией MTAP. Данное отсутствие селективности можно объяснить механизмами действия ингибиторов, поскольку они являются либо SAM-неконкурентными, либо SAM-конкурентными ингибиторами и, следовательно, MTAP-агностическими. (Kruykov et al., 2016; Marjon et al., 2016 и Markarov et al., 2016) Однако, если бы был разработан ингибитор PRMT5, который использует накопление MTA путем связывания в неконкурентном, неконкурентном или смешанном режиме MTA или в режиме кооперативного связывания MTA, он мог бы продемонстрировать селективность в отношении опухолевых клеток с делецией MTAP.

[0001] **Сущность изобретения**

В одном аспекте данного изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль;

где:



Формула (I),

каждый R^1 независимо выбирают из H, -D, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR^{a1}, -$N(R^{a1})_2$, -$C(=O)R^{a1}$, -$C(=O)OR^{a1}$, -$NR^{a1}C(=O)R^{a1}$, -$NR^{a1}C(=O)OR^{a1}$, -$C(=O)N(R^{a1})_2$, -$OC(=O)N(R^{a1})_2$,-$S(=O)R^{a1}$, -$S(=O)_2R^{a1}$, -SR^{a1}, -$S(=O)(=NR^{a1})R^{a1}$, -$NR^{a1}S(=O)_2R^{a1}$ и -$S(=O)_2N(R^{a1})_2$;

каждый R^2 независимо выбирают из галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 галогеналкокси, -C_3-C_9 циклоалкил, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR^{a2}, -$N(R^{a2})_2$, -$C(=O)R^{a2}$, -$C(=O)OR^{a2}$, -$NR^{a2}C(=O)R^{a2}$, -$NR^{a2}C(=O)OR^{a2}$, -$C(=O)N(R^{a2})_2$, -$C(=O)N(OR^{a2})(R^{a2})$, -$OC(=O)N(R^{a2})_2$,-$S(=O)R^{a2}$, -$S(=O)_2R^{a2}$,

$-SR^{a2}$, $-S(=O)(=NR^{a2})R^{a2}$, $-NR^{a2}S(=O)_2R^{a2}$ и $-S(=O)_2N(R^{a2})_2$;

каждый R^3 независимо выбирают из H, -D, галогена, -CN, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_1$-C_6 гетероалкила, $-C_1$-C_6 галогеналкила, $-C_3$-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, $-OR^{a3}$, $-N(R^{a3})_2$, $-C(=O)R^{a3}$, $-C(=O)OR^{a3}$, $-NR^{a3}C(=O)R^{a3}$, $-NR^{a3}C(=O)OR^{a3}$, $-C(=O)N(R^{a3})_2$, $-OC(=O)N(R^{a3})_2$,-$S(=O)R^{a3}$, $-S(=O)_2R^{a3}$, $-SR^{a3}$, $-S(=O)(=NR^{a3})R^{a3}$, $-NR^{a3}S(=O)_2R^{a3}$ и $-S(=O)_2N(R^{a3})_2$;

каждый R^4 независимо выбирают из H, -D, галогена, -CN, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_1$-C_6 гетероалкила, $-C_1$-C_6 галогеналкила, $-C_3$-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, $-OR^{a4}$, $-N(R^{a4})_2$, $-C(=O)R^{a4}$, $-C(=O)OR^{a4}$, $-NR^{a4}C(=O)R^{a4}$, $-NR^{a4}C(=O)OR^{a4}$, $-C(=O)N(R^{a4})_2$, $-OC(=O)N(R^{a4})_2$,-$S(=O)R^{a4}$, $-S(=O)_2R^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-S(=O)(=NR^{a4})R^{a4}$, $-NR^{a4}S(=O)_2R^{a4}$ и $-S(=O)_2N(R^{a4})_2$;

каждый R^6 независимо отсутствует или выбран из H, -D, галогена, -CN, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_1$-C_6 гетероалкила, $-C_1$-C_6 галогеналкила, $-C_3$-C_{10} карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, $-OR^{a6}$, $-N(R^{a6})_2$, $-C(=O)R^{a6}$, $-C(=O)OR^{a6}$, $-NR^{a6}C(=O)R^{a6}$, $-NR^{a6}C(=O)OR^{a6}$, $-C(=O)N(R^{a6})_2$, $-OC(=O)N(R^{a6})_2$,-$S(=O)R^{a6}$, $-S(=O)_2R^{a6}$, $-SR^{a6}$, $-S(=O)(=NR^{a6})R^{a6}$, $-NR^{a6}S(=O)_2R^{a6}$ и $-S(=O)_2N(R^{a6})_2$, где каждый алкил, карбоциклил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен по любому доступному положению;

каждый R^7 независимо отсутствует или выбран из H, -D, галогена, -CN, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_1$-C_6 гидроксиалкила, $-C_1$-C_6 галогеналкила, $-C_3$-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, 5-6-членного моноциклического гетероарила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, $-OR^{a7}$, $-N(R^{a7})_2$, $-C(=O)R^{a7}$, $-C(=O)OR^{a7}$, $-NR^{a7}C(=O)R^{a7}$, $-NR^{a7}C(=O)OR^{a7}$, $-C(=O)N(R^{a7})_2$, $-OC(=O)N(R^{a7})_2$,-$S(=O)R^{a7}$, $-S(=O)_2R^{a7}$, $-SR^{a7}$, $-S(=O)(=NR^{a7})R^{a7}$, $-NR^{a7}S(=O)_2R^{a7}$ и $-S(=O)_2N(R^{a7})_2$;

каждый R^8 независимо выбирают из H, -D, =O, галогена, -CN, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_1$-C_6 гетероалкила, $-C_1$-C_6 галогеналкила, $-C_3$-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, $-OR^{a8}$, $-N(R^{a8})_2$, $-C(=O)R^{a8}$, $-C(=O)OR^{a8}$, $-NR^{a8}C(=O)R^{a8}$, $-NR^{a8}C(=O)OR^{a8}$, $-CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$ $-C(=O)N(R^{a8})_2$, $-OC(=O)N(R^{a8})_2$, $-CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$,-$S(=O)R^{a8}$, $-S(=O)_2R^{a8}$, $-SR^{a8}$, $-S(=O)(=NR^{a8})R^{a8}$, $-NR^{a8}S(=O)_2R^{a8}$ и $-S(=O)_2N(R^{a8})_2$, причем два R^8 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, могут быть взяты вместе с образованием 3-10-членного циклоалкильного или гетероциклильного кольца (*например*, кольца, которое вместе с пиперидиновым кольцом структуры I может образовывать мостиковое, конденсированное или спиробициклическое гетероциклическое кольцо)

каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо выбирают из H, C_1-C_6 алкила, $-C_1$-C_6 гетероалкила, C_3-C_9 циклоалкила, 3-7-членного гетероциклила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арила, 5-6-членного гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен по любому

доступному положению (*например*, замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями из R^9, где каждый R^9 независимо выбирают из =O, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арилалкила, гетероарилалкила, -OR^b, -$N(R^b)_2$, -$C(=O)R^b$, -$C(=O)OR^b$, -$NR^bC(=O)R^b$, -$NR^bC(=O)OR^b$, -$C(=O)N(R^b)_2$, -$OC(=O)N(R^b)_2$,-$S(=O)R^b$, -$S(=O)_2R^b$, -SR^b, -$S(=O)(=NR^b)R^b$, -$NR^bS(=O)_2R^b$ и -$S(=O)_2N(R^b)_2$, где каждый R^b независимо выбирают из H, -C_1-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr,-^{n}Bu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu) и C_3-C_9 циклоалкила (*например*, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила); и

n равно 0, 1, 2 или 3

при условии, что:

(i) когда R^1 представляет собой H, R^2 не представляет собой галоген, -OPr, -$N(CH_3)_2$ или -CF_3;

(ii) когда R^1 представляет собой OR^{a1}, R^2 не представляет собой -OR^{a2};

(iii) когда R^1 представляет собой H и R^2 представляет собой -CH_3, группы R^8 не могут быть взяты вместе с образованием кольца и R^6 отсутствует или представляет собой H, и не представляет собой тиазолил, фуранил или пирролил;

(iv) когда R^2 представляет собой Me, R^1 не представляет собой необязательно замещенный пиперидин

(v) соединение не представляет собой:

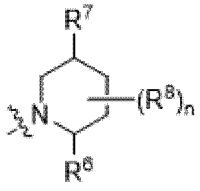
(A) 5-(2-(5-метил-2-(п-толил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамид или любой из его энантиомеров или диастереомеров;

(B)2-(2-(4-(2H-тетразол-5-ил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-N-(5,6-диметилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамид или любой из его энантиомеров или диастереомеров;

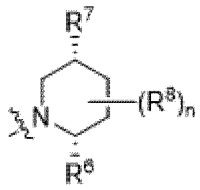
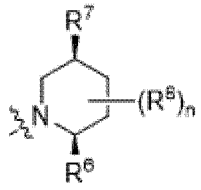
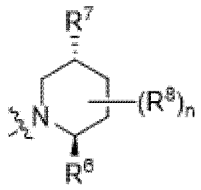
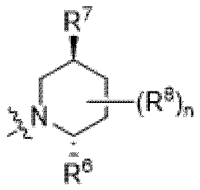
(C) 2-циано-5-(2-(5-метил-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамид или любой из его энантиомеров или диастереомеров.

В определенных вариантах осуществления R^6 и R^7 не представляют собой H и находятся в *транс* конфигурации друг относительно друга. В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 не представляют собой H и находятся в *цис* конфигурации друг относительно друга.

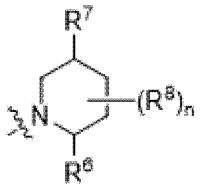
В некоторых вариантах осуществления формулы (I), фрагмент, представленный как



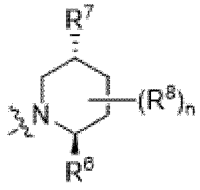
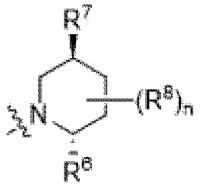
, выбирают из:

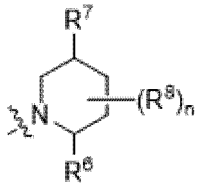
В некоторых вариантах осуществления формулы (I), фрагмент, представленный как



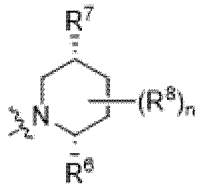
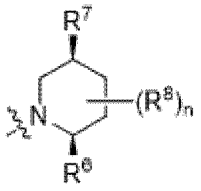
, выбирают из:

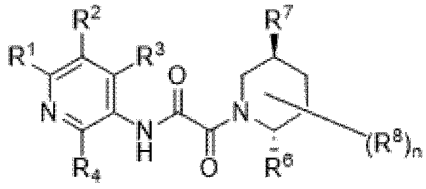
В других вариантах осуществления формулы (I), фрагмент, представленный как



, выбирают из:

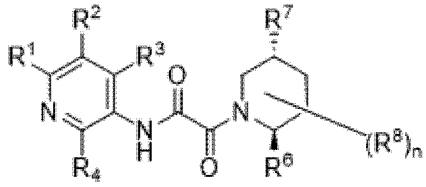



В некоторых вариантах осуществления соединение имеет формулу (Ia)



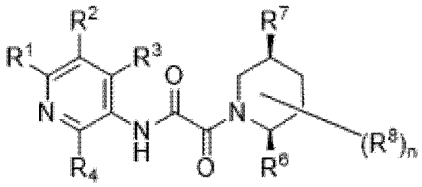
Формула (Ia).

В других вариантах осуществления соединение имеет формулу (Ib)



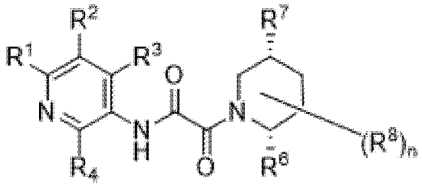
Формула (Ib).

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет формулу (Ic)



Формула (Ic).

В других вариантах осуществления соединение имеет формулу (Id)



Формула (Id).

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) каждый R^8 независимо выбирают из H, -D, =O, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR^{a8}, -$N(R^{a8})_2$, -$C(=O)R^{a8}$, -$C(=O)OR^{a8}$, -$NR^{a8}C(=O)R^{a8}$, -$NR^{a8}C(=O)OR^{a8}$, -$CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$ -$C(=O)N(R^{a8})_2$, -$OC(=O)N(R^{a8})_2$, -$CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$, -$S(=O)R^{a8}$, -$S(=O)_2R^{a8}$, -SR^{a8}, -$S(=O)(=NR^{a8})R^{a8}$, -$NR^{a8}S(=O)_2R^{a8}$ и -$S(=O)_2N(R^{a8})_2$.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) R^1 выбирают из H, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, -OR^{a1}, -$N(R^{a1})_2$, -$C(=O)R^{a1}$, -$C(=O)OR^{a1}$, -$NR^{a1}C(=O)R^{a1}$, -$NR^{a1}C(=O)OR^{a1}$, -$C(=O)N(R^{a1})_2$ и -$OC(=O)N(R^{a1})_2$. В некоторых вариантах осуществления R^1 выбирают из H, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -OR^{a1} и -$N(R^{a1})_2$. В некоторых вариантах осуществления R^1 выбирают из H, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -OR^{a1} и -$N(R^{a1})_2$. В дополнительных вариантах осуществления каждый R^{a1} независимо выбирают из H, -C_1-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr,-^{н}Bu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu) и -C_1-C_6 галогеналкила (*например*, -CHF_2, -CF_3).

В определенных вариантах осуществления формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id), R^1 выбирают из H, -C_1-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr,-^{н}Bu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu), -C_1-C_6 алкила (*например*, -CF_3, -CHF_2), -OH, -O-(C_1-C_6 алкила) (*например*, -OMe, -OEt), -O-(C_1-C_6 галогеналкила) (*например*, -OCF_3, -$OCHF_2$), -NH_2, -NH-(C_1-C_6 алкила) (*например*, -NHMe) и -N-(C_1-C_6 алкила)$_2$ (*например*, NMe_2). В некоторых вариантах осуществления R^1 выбирают из H, -Me, -Et, -CHF_2, -OMe, -OEt, -$OCHF_2$, -OCF_3, -OH и -NH_2. В дополнительных вариантах осуществления R^1 выбирают из H, -Et, -OMe, -OEt, -$OCHF_2$, -OCF_3 и -OH. В определенных вариантах осуществления R^1 выбирают из H и -OMe. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой -OMe.

В определенных вариантах осуществления R^1 выбирают из H, -Me, -CHF_2 и -NH_2. В дополнительных вариантах осуществления R^1 выбирают из -Me и -NH_2. В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой -Me. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой -NH_2.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) R^2 выбирают из галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 галогеналкокси, -C_3-C_9 циклоалкила (*например*, циклопропила), 3-10-членного гетероциклила (*например*, оксетанила, тетрагидрофуранила), -OR^{a2}, -$N(R^{a2})_2$, -$C(=O)R^{a2}$, -$C(=O)OR^{a2}$, -$NR^{a2}C(=O)R^{a2}$, -$NR^{a2}C(=O)OR^{a2}$, -$C(=O)N(R^{a2})_2$, -$C(=O)N(OR^{a2})(R^{a2})$ и -$OC(=O)N(R^{a2})_2$. В дополнительных вариантах осуществления R^2 выбирают из галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 галогеналкокси, -C_3-C_9 циклоалкила (*например*, циклопропила), 3-6-членного гетероциклила (*например*, оксетанила, тетрагидрофуранила), -OR^{a2}, -$N(R^{a2})_2$, -$C(=O)N(OR^{a2})(R^{a2})$, -$C(=O)R^{a2}$ и -$C(=O)N(R^{a2})_2$. В определенных вариантах осуществления R^2 выбирают из галогена, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 галогеналкокси, -C_3-C_9 циклоалкила (*например*, циклопропила), 3-6-членного гетероциклила (*например*, оксетанила, тетрагидрофуранила), -OR^{a2}, -$C(=O)R^{a2}$ и -$C(=O)N(R^{a2})_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 выбирают из галогена, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_9 циклоалкила (*например*, циклопропила), 3-6-членного гетероциклила (*например*, оксетанила, тетрагидрофуранила), -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 галогеналкокси, -OR^{a2}, и -$C(=O)N(R^{a2})_2$. В дополнительных вариантах осуществления каждый R^{a2} независимо выбирают из H и -C_1-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr,-^{н}Bu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu). В определенных вариантах осуществления R^2 выбирают из галогена (*например*, -Cl), -C_1-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr,-^{н}Bu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu), -C_1-C_6 галогеналкила (*например*, -CF_3, CHF_2), -C_3-C_9 циклоалкила (*например*, циклопропила), 3-6-членного гетероциклила (*например*, оксетанила, тетрагидрофуранила), -C_1-C_6 галогеналкокси (*например*, -OCF_3, -$OCHF_2$), -OMe, -C(=O)H, -C(=O)NHOH и -$C(=O)NH_2$. В дополнительных вариантах осуществления R^2 выбирают из -Cl, -Me, -Et, -^{изо}Pr, -CF_3, CHF_2, -$OCHF_2$, -OCF_3, циклопропила, -C(=O)NHOH, -C(=O)H и -$C(=O)NH_2$. В определенных вариантах осуществления R^2 выбирают из -$C(=O)NH_2$ и -C(=O)H. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой -$C(=O)NH_2$. В определенных вариантах осуществления R^2 выбирают из -Cl, -Me, -Et, -^{изо}Pr, -CF_3, -CHF_2, -$OCHF_2$, -OCF_3, оксетан-3-ила, тетрагидрофуран-3-ила и циклопропила. В дополнительных вариантах осуществления R^2 выбирают из циклопропила, -Me и -Et.

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбирают из H, -OMe, -OEt,-OCF_3, -$OCHF_2$, -CHF_2, -Me, -Et, -OH и -NH_2 и R^2 выбирают из -Cl, -Me, -Et, -^{изо}Pr, -CF_3, -CHF_2, -$OCHF_2$, -OCF_3, циклопропила, -$C(=O)NH_2$ и -C(=O)H, при условии, что когда R^2 представляет собой -Me, R^1 представляет собой NH_2.

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбирают из H, -CHF_2, -Me и -NH_2 и R^2 выбирают из -Cl, -Me, -Et, -CF_3, -CHF_2, -$OCHF_2$ и циклопропила, при условии, что когда R^2 представляет собой -Me, R^1 представляет собой NH_2. В определенных вариантах осуществления R^1 выбирают из -NH_2 и -Me, и R^2 выбирают из -Me и -Et. В дополнительных вариантах осуществления R^1 представляет собой -NH_2, и R^2 выбирают из циклопропила, -Me и -Et.

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбирают из H, -OMe, -OEt,-OCF_3, -

$OCHF_2$, -Et и -OH, и R^2 выбирают из $-C(=O)NH_2$ и -C(=O)H. В дополнительных вариантах осуществления R^1 выбирают из H и -OMe, и R^2 представляет собой $-C(=O)NH_2$.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id), R^3 выбирают из H, галогена, -CN, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_1$-C_6 гетероалкила, $-C_1$-C_6 галогеналкила, $-C_3$-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, $-OR^{a3}$, $-N(R^{a3})_2$, $-C(=O)R^{a3}$, $-C(=O)OR^{a3}$, $-NR^{a3}C(=O)R^{a3}$, $-NR^{a3}C(=O)OR^{a3}$, $-C(=O)N(R^{a3})_2$ и $-OC(=O)N(R^{a3})_2$. В некоторых вариантах осуществления R^3 выбирают из H, галогена, -CN, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_1$-C_6 галогеналкила и $-N(R^{a3})_2$. В дополнительных вариантах осуществления R^{a3} выбирают из H и C_1-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr,-^{н}Bu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu). В определенных вариантах осуществления R^3 выбирают из $-C_1$-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr,-^{н}Bu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu), -OH, -O-(C_1-C_6 алкила) (*например*, -OMe), $-NH_2$, -NH-(C_1-C_6 алкила) (*например*, -NHMe) и -N-(C_1-C_6 алкила)$_2$ (*например*, NMe_2). В дополнительных вариантах осуществления R^3 выбирают из H, -Me и $-NH_2$. В определенных вариантах осуществления R^3 выбирают из H и -Me. В дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой -Me.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) R^4 выбирают из H, галогена, -CN, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_1$-C_6 гетероалкила, $-C_1$-C_6 галогеналкила, $-C_3$-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, $-OR^{a4}$, $-N(R^{a4})_2$, $-C(=O)R^{a4}$, $-C(=O)OR^{a4}$, $-NR^{a4}C(=O)R^{a4}$, $-NR^{a4}C(=O)OR^{a4}$, $-C(=O)N(R^{a4})_2$ и $-OC(=O)N(R^{a4})_2$. В некоторых вариантах осуществления R^4 выбирают из H, галогена, -CN, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_1$-C_6 галогеналкила и $-N(R^{a4})_2$. В дополнительных вариантах осуществления каждый R^{a4} независимо выбирают из H и $-C_1$-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr,-^{н}Bu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu). В определенных вариантах осуществления R^4 выбирают из $-C_1$-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr,-нBu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu), -OH, -O-(C_1-C_6 алкила) (*например*, -OMe), $-NH_2$, -NH-(C_1-C_6 алкила) (*например*, -NHMe) и -N-(C_1-C_6 алкила)$_2$ (*например*, NMe_2). В дополнительных вариантах осуществления R^4 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) каждый R^6 независимо выбирают из H, -D, галогена, -CN, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_1$-C_6 гетероалкила, $-C_1$-C_6 галогеналкила, $-C_3$-C_{10} карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, $-OR^{a6}$, $-N(R^{a6})_2$, $-C(=O)R^{a6}$, $-C(=O)OR^{a6}$, $-NR^{a6}C(=O)R^{a6}$, $-NR^{a6}C(=O)OR^{a6}$, $-C(=O)N(R^{a6})_2$, $-OC(=O)N(R^{a6})_2$,$-S(=O)R^{a6}$, $-S(=O)_2R^{a6}$, $-SR^{a6}$, $-S(=O)(=NR^{a6})R^{a6}$, $-NR^{a6}S(=O)_2R^{a6}$ и $-S(=O)_2N(R^{a6})_2$, где каждый алкил, карбоциклил, гетероциклил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арилалкил и гетероарилалкил замещен по любому доступному положению 0, 1, 2 или 3 заместителями R^{10}, где:

каждый R^{10} независимо выбирают из -D, =O, -CN, галогена, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_1$-C_6 гетероалкила, $-C_1$-C_6 галогеналкила, $-C_3$-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арилалкила, гетероарилалкила, гетероциклилалкокси, $-OR^{b10}$, $-N(R^{b10})_2$, $-C(=O)R^{b10}$, -

C(=O)OR^{b10}, -NR^{b10}C(=O)R^{b10}, -NR^{b10}C(=O)OR^{b10}, -C(=O)N(R^{b10})$_2$, -OC(=O)R^{b10}, -OC(=O)N(R^{b10})$_2$,-S(=O)R^{b10}, -S(=O)$_2$R^{b10}, -SR^{b10}, -S(=O)(=NR^{b10})R^{b10}, -NR^{b10}S(=O)$_2$R^{b10} и -S(=O)$_2$N(R^{b10})$_2$, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, гетероциклилалкокси, арилалкил и гетероарилалкил из R^{10} необязательно замещен (*например*, замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями -Me, -OH, C(=O)Me, -C(=O)NHMe, -NH$_2$, -NHC(=O)Me или их комбинацией);

каждый R^{b10} независимо представляет собой H; -C$_1$-C$_6$ алкил; -C$_1$-C$_6$ галогеналкил; -C$_1$-C$_6$ гетероалкил, замещенный 0 или 1 заместителем из =O; C$_3$-C$_9$ циклоалкил; или 3-10-членный гетероциклил, замещенный 0 или 1 заместителем из =O, -Me или их комбинацией.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) каждый R^6 независимо выбирают из -D, галогена, -CN, -C$_1$-C$_6$ алкила, -C$_1$-C$_6$ гетероалкила, -C$_1$-C$_6$ галогеналкила, -C$_3$-C$_{10}$ карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, C$_6$-C$_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR^{a6}, -N(R^{a6})$_2$, -C(=O)R^{a6}, -C(=O)OR^{a6}, -NR^{a6}C(=O)R^{a6}, -NR^{a6}C(=O)OR^{a6}, -C(=O)N(R^{a6})$_2$, -OC(=O)N(R^{a6})$_2$,-S(=O)R^{a6}, -S(=O)$_2$R^{a6}, -SR^{a6}, -S(=O)(=NR^{a6})R^{a6}, -NR^{a6}S(=O)$_2$R^{a6} и -S(=O)$_2$N(R^{a6})$_2$, где каждый алкил, карбоциклил, гетероциклил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арилалкил и гетероарилалкил замещен по любому доступному положению 0, 1, 2 или 3 заместителями R^{10}, где:

каждый R^{10} независимо выбирают из -D, =O, -CN, галогена, -C$_1$-C$_6$ алкила, -C$_1$-C$_6$ гетероалкила, -C$_1$-C$_6$ галогеналкила, -C$_3$-C$_9$ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C$_6$-C$_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арилалкила, гетероарилалкила, гетероциклилалкокси, -OR^{b10}, -N(R^{b10})$_2$, -C(=O)R^{b10}, -C(=O)OR^{b10}, -NR^{b10}C(=O)R^{b10}, -NR^{b10}C(=O)OR^{b10}, -C(=O)N(R^{b10})$_2$, -OC(=O)R^{b10}, -OC(=O)N(R^{b10})$_2$,-S(=O)R^{b10}, -S(=O)$_2$R^{b10}, -SR^{b10}, -S(=O)(=NR^{b10})R^{b10}, -NR^{b10}S(=O)$_2$R^{b10} и -S(=O)$_2$N(R^{b10})$_2$, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, гетероциклилалкокси, арилалкил и гетероарилалкил из R^{10} необязательно замещен (*например*, замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями -Me, -OH, C(=O)Me, -C(=O)NHMe, -NH$_2$, -NHC(=O)Me или их комбинацией);

каждый R^{b10} независимо представляет собой H; -C$_1$-C$_6$ алкил; -C$_1$-C$_6$ галогеналкил; -C$_1$-C$_6$ гетероалкил, замещенный 0 или 1 заместителем из =O; C$_3$-C$_9$ циклоалкил; или 3-10-членный гетероциклил, замещенный 0 или 1 заместителем из =O, -Me или их комбинацией.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) каждый R^6 независимо выбирают из H, галогена, -CN, -C$_1$-C$_6$ алкила, -C$_1$-C$_6$ гетероалкила, -C$_1$-C$_6$ галогеналкила, -C$_3$-C$_{10}$ карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, C$_6$-C$_{10}$ арила, 5-10-членного гетероарила, гетероарилалкила, арилалкила,

циклоалкилалкила, $-OR^{a6}$, $-N(R^{a6})_2$, $-C(=O)R^{a6}$, $-C(=O)OR^{a6}$, $-NR^{a6}C(=O)R^{a6}$, $-NR^{a6}C(=O)OR^{a6}$, $-C(=O)N(R^{a6})_2$, $-OC(=O)N(R^{a6})_2$,$-S(=O)R^{a6}$, $-S(=O)_2R^{a6}$, $-SR^{a6}$, $-S(=O)(=NR^{a6})R^{a6}$, $-NR^{a6}S(=O)_2R^{a6}$ и $-S(=O)_2N(R^{a6})_2$, где каждый алкил, карбоциклил, гетероциклил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арилалкил и гетероарилалкил замещен по любому доступному положению 0, 1, 2 или 3 заместителями R^{10}, где:

каждый R^{10} независимо выбирают из -D, =O, -CN, галогена, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_1$-C_6 гетероалкила, $-C_1$-C_6 галогеналкила, $-C_3$-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арилалкила, гетероарилалкила, гетероциклилалкокси, $-OR^{b10}$, $-N(R^{b10})_2$, $-C(=O)R^{b10}$, $-C(=O)OR^{b10}$, $-NR^{b10}C(=O)R^{b10}$, $-NR^{b10}C(=O)OR^{b10}$, $-C(=O)N(R^{b10})_2$, $-OC(=O)R^{b10}$, $-OC(=O)N(R^{b10})_2$,$-S(=O)R^{b10}$, $-S(=O)_2R^{b10}$, $-SR^{b10}$, $-S(=O)(=NR^{b10})R^{b10}$, $-NR^{b10}S(=O)_2R^{b10}$ и $-S(=O)_2N(R^{b10})_2$, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, гетероциклилалкокси, арилалкил и гетероарилалкил из R^{10} необязательно замещен (*например*, замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями -Me, -OH, C(=O)Me, -C(=O)NHMe, $-NH_2$, -NHC(=O)Me или их комбинацией);

каждый R^{b10} независимо представляет собой H; $-C_1$-C_6 алкил; $-C_1$-C_6 галогеналкил; $-C_1$-C_6 гетероалкил, замещенный 0 или 1 заместителем из =O; C_3-C_9 циклоалкил; или 3-10-членный гетероциклил, замещенный 0 или 1 заместителем из =O, -Me или их комбинацией.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a6} независимо выбирают из H и $-C_1$-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr,-^{н}Bu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu).

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) каждый R^6 независимо выбирают из H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_1$-C_6 гетероалкила, $-C_1$-C_6 галогеналкила, $-C_3$-C_{10} карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, гетероарилалкила, арилалкила и циклоалкилалкила, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен по любому доступному положению.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 независимо выбирают из H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_1$-C_6 гетероалкила, $-C_1$-C_6 галогеналкила, $-C_3$-C_{10} карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, гетероарилалкила, арилалкила и циклоалкилалкил, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен по любому доступному положению.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 независимо выбирают из $-C_1$-C_6 алкила, $-C_1$-C_6 гетероалкила, $-C_1$-C_6 галогеналкила, $-C_3$-C_{10} карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, гетероарилалкила, арилалкила и циклоалкилалкила, где каждый алкил, циклоалкил,

гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил замещен по любому доступному положению 0, 1, 2 или 3 заместителями R^{10}, где:

каждый R^{10} независимо выбирают из -D, =O, -CN, галогена, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, циклоалкилалкила, арилалкила, гетероарилалкила, гетероциклилалкокси, гетероциклилалкила, -OR^{b10}, -$N(R^{b10})_2$, -$C(=O)R^{b10}$, -$C(=O)OR^{b10}$, -$NR^{b10}C(=O)R^{b10}$, -$NR^{b10}C(=O)OR^{b10}$, -$C(=O)N(R^{b10})_2$, -$OC(=O)R^{b10}$, -$OC(=O)N(R^{b10})_2$,-$S(=O)R^{b10}$, -$S(=O)_2R^{b10}$, -SR^{b10}, -$S(=O)(=NR^{b10})R^{b10}$, -$NR^{b10}S(=O)_2R^{b10}$ и -$S(=O)_2N(R^{b10})_2$, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арилалкил и гетероарилалкил из R^{10} необязательно замещен (*например*, 0, 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями -Me, -Et, -^{изо}Pr, циклопропил, оксетан-3-ил, -OH, =O, -F, -OMe, -CH_2CH_2F, -CH_2CHF_2, -$CH_2CH_2CF_3$, -C(=O)Me, -$N(Me)_2$, -$CH_2N(CH_3)_2$, -$CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$, -N(^{изо}Pr)(Et), -N(^{изо}Pr)(Me), -$N(Et)_2$, -$N(CH_3)$(Et), -NHC(=O)Me, или их комбинацией); и

каждый R^{b10} независимо выбирают из H; -C_1-C_6 алкила; -C_1-C_6 галогеналкила; -C_1-C_6 гетероалкила, замещенного 0 или 1 заместителем из =O; C_3-C_9 циклоалкила; и 3-10-членного гетероциклила, замещенного 0 или 1 заместителем из =O, -Me или их комбинацией.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) каждый R^6 независимо выбирают из H, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_{10} карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, гетероарилалкила, арилалкила и циклоалкилалкила, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен по любому доступному положению. В определенных вариантах осуществления каждый R^6 независимо выбирают из -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_{10} карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, гетероарилалкила, арилалкила и циклоалкилалкила, где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил замещен по любому доступному положению 0, 1, 2 или 3 заместителями R^{10}, где:

каждый R^{10} независимо выбирают из -D, =O, -CN, галогена, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, циклоалкилалкила, арилалкила, гетероарилалкила, гетероциклилалкокси, гетероциклилалкила, -OR^{b10}, -$N(R^{b10})_2$, -$C(=O)R^{b10}$, -$C(=O)OR^{b10}$, -$NR^{b10}C(=O)R^{b10}$, -$NR^{b10}C(=O)OR^{b10}$, -$C(=O)N(R^{b10})_2$, -$OC(=O)R^{b10}$, -$OC(=O)N(R^{b10})_2$,-$S(=O)R^{b10}$, -$S(=O)_2R^{b10}$, -SR^{b10}, -$S(=O)(=NR^{b10})R^{b10}$, -$NR^{b10}S(=O)_2R^{b10}$ и -$S(=O)_2N(R^{b10})_2$, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арилалкил и гетероарилалкил из R^{10}

необязательно замещен (*например*, 0, 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями -Me, -Et, -^{изо}Pr, циклопропил, оксетан-3-ил, -OH, =O, -F, -OMe, -CH_2CH_2F, -CH_2CHF_2, -$CH_2CH_2CF_3$, -C(=O)Me, -$N(Me)_2$, -$CH_2N(CH_3)_2$, -$CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$, -N(^{изо}Pr)(Et), -N(^{изо}Pr)(Me), -$N(Et)_2$, -$N(CH_3)(Et)$, -NHC(=O)Me, или их комбинацией); и

каждый R^{b10} независимо выбирают из H; -C_1-C_6 алкила; -C_1-C_6 галогеналкила; -C_1-C_6 гетероалкила, замещенного 0 или 1 заместителем из =O; C_3-C_9 циклоалкила; и 3-10-членного гетероциклила, замещенного 0 или 1 заместителем из =O, -Me или их комбинацией.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 независимо выбирают из H, -C_1-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr, -^{изо}Bu, *втор*-Bu, -^{трет}Bu), -C_3-C_{10} моноциклического или бициклического карбоциклила (*например*, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, бицикло[1.1.1]пентан-ила, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазолила, спиро[3.3]гептанила), 3-10-членного моно- или бициклического гетероциклила (*например*, оксетанила, азепанила, пиперидинила, пирролидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, 1,2-дигидропиридинила, морфолинила, изоиндолинила), C_6-C_{10} моно- или бициклического арила (*например*, фенила, нафтила, 1,2,3,4-тетрагидронафталинила, 2,3-дигидро-1H-инденила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила, 1,2-дигидрохинолинила, 1,2-дигидроизохинолинила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинила, хроманила, индолинила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазинила, 2,3-дигидробензофуранила, бензо[*d*][1,3]диоксолила, 2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазолила), 5-6-членного моноциклического гетероарила (*например*, тиофенила, тиазолила, пиразолила, имидазолила, оксазолила, пиридинила, пиримидинила), 8-10-членного бициклического гетероарила (*например*, бензо[d]изотиазолила, индолила, бензофуранила, 1H-индазолила, 2H-индазолила, бензо[b]тиофенила, хинолинила, 1,5-нафтиридинила, 1,2-дигидро-1,5-нафтиридинила, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридинила, изохинолинила, бензо[*d*]имидазолила, бензо[*d*]тиазолила, бензо[*d*]оксазолила, [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридинила, имидазо[1,2-*a*]пиридинила, имидазо[1,5-*a*]пиридинила, 1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридинила), 1H-пиразоло[3,4-b]пиридинила, 1H-тиено[2,3-c]пиразолила, 1H-тиено[3,2-c]пиразолила, тиазоло[5,4-b]пиридинила), где каждый алкил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен (*например*, замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями R^{10}). В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 независимо выбирают из -C_1-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr, -^{изо}Bu, *втор*-Bu, -^{трет}Bu), -C_3-C_{10} моноциклического или бициклического карбоциклила (*например*, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, бицикло[1.1.1]пентан-ила, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазолила, спиро[3.3]гептанила), 3-10-членного моно- или бициклического гетероциклила (*например*, оксетанила, азепанила, пиперидинила, пирролидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, 1,2-дигидропиридинила, морфолинила, изоиндолинила), C_6-C_{10} моно- или бициклического арила (*например*, фенила, нафтила, 1,2,3,4-тетрагидронафталинила, 2,3-дигидро-1H-инденила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила,

1,2-дигидрохинолинила, 1,2-дигидроизохинолинила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинила, хроманила, индолинила, изоиндолинила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазинила, 2,3-дигидробензофуранила, бензо[*d*][1,3]диоксолила, 2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазолила), 5-6-членного моноциклического гетероарила (*например*, тиофенила, тиазолила, пиразолила, имидазолила, оксазолила, пиридинила, пиримидинила), 8-10-членного бициклического гетероарила (*например*, бензо[d]изотиазолила, индолила, бензофуранила, 1H-индазолила, 2H-индазолила, бензо[b]тиофенила, хинолинила, 1,5-нафтиридинила, 1,2-дигидро-1,5-нафтиридинила, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридинила, изохинолинила, бензо[*d*]имидазолила, бензо[*d*]тиазолила, бензо[*d*]оксазолила, [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридинила, имидазо[1,2-*a*]пиридинила, имидазо[1,5-*a*]пиридинила, 1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридинила), 1H-пиразоло[3,4-b]пиридинила, 1H-тиено[2,3-c]пиразолила, 1H-тиено[3,2-c]пиразолила, тиазоло[5,4-b]пиридинила), где каждый алкил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен (*например*, замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями из R^{10}).

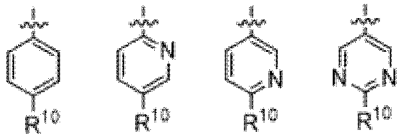
В определенных вариантах осуществления каждый R^6 представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил (*например*, индолил, бензофуранил, 1H-индазолил, 2H-индазолил, бензо[b]тиофенил, хинолинил, 1,5-нафтиридинил, 1,2-дигидро-1,5-нафтиридинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, имидазо[1,5-a]пиридинил, изохинолинил, бензо[*d*]имидазолил, бензо[*d*]тиазолил, бензо[d]изотиазолил, бензо[*d*]оксазолил, [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридинил, имидазо[1,2-*a*]пиридинил, 1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридинил),1H-пиразоло[3,4-b]пиридинил, 1H-тиено[2,3-c]пиразолил, 1H-тиено[3,2-c]пиразолил, тиазоло[5,4-b]пиридинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридинил), причем бициклический гетероарил необязательно замещен (*например, замещен* 0, 1, 2 или 3 заместителями R^{10}). В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 независимо выбирают из H, -Me, -^{изо}Pr, -^{изо}Bu, *втор*-Bu, циклобутила, циклопентила, циклогексила, бицикло[1.1.1]пентан-1-ила, спиро[3.3]гептан-2-ила, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-6-ила, пиперидин-4-ила, пиперидин-3-ила, пирролидин-3-ила, 1,2-дигидропиридин-4-ила, фенил, нафталин-2-ила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ила, 1,2,3,4-тетрагидронафталин-6-ила, хроман-6-ила, 1,5-нафтиридин-6-ила, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-6-ила, 2,3-дигидро-1H-инден-5-ила, индолин-5-ила, индолин-4-ила, 2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 2,3-дигидробензофуран-6-ила, бензо[*d*][1,3] диоксол-5-ила], изоиндолин-5-ила, изоиндолин-6-ила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ила, 1,2-дигидрохинолин-6-ила, 1,2-дигидроизохинолин-7-ила, тиофен-2-ила, тиофен-3-ила, тиазол-2-ила, тиазол-4-ила, тиазол-5-ила, пиразол-1-ила, пиразол-5-ила, пиразол-3-ила, пиразол-4-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-5-ила, индол-4-ила, индол-5-ила, бензофуран-5-ила, бензофуран-6-ила, 1*H* индазол-5-ила, 1*H* индазол-4-ила, 2H-индазол-6-ила, 2H-индазол-5-ила, бензо[*b*]тиофен-3-ила, бензо[*b*]тиофен-5-ила, хинолин-6-ила, хинолин-3-ила, изохинолин-6-ила, бензо[*d*]имидазо-5-ила, 1H-бензо[d]имидазол-4-ила, бензо[*d*]тиазол-5-ила, бензо[d]тиазол-6-ила, бензо[d]тиазол-4-

ила, бензо[d]изотиазол-5-ила, бензо[*d*]оксазол-4-ила, бензо[*d*]оксазол-5-ила, [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ила, имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ила, имидазо[1,2-a]пиридин-7-ила, имидазо[1,5-a]пиридин-6-ила, пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ила, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ила, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ила, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ила, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ила, 1H-тиено[2,3-c]пиразол-5-ила, 1H-тиено[3,2-c]пиразол-5-ила, тиазоло[5,4-b]пиридин-6-ила), каждого необязательно замещенного (*например, замещенного* 0, 1, 2 или 3 заместителями R^{10}).

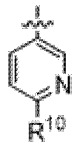
В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 независимо выбирают из -Me, -^{изо}Pr, -^{изо}Bu, *втор*-Bu, циклобутила, циклопентила, циклогексила, бицикло[1.1.1]пентан-1-ила, спиро[3.3]гептан-2-ила, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-6-ила, пиперидин-4-ила, пиперидин-3-ила, пирролидин-3-ила, 1,2-дигидропиридин-4-ила, фенила, нафталин-2-ила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ила, 1,2,3,4-тетрагидронафталин-6-ила, хроман-6-ила, 1,5-нафтиридин-6-ила, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-6-ила, 2,3-дигидро-1H-инден-5-ила, индолин-5-ила, индолин-4-ила, 2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 2,3-дигидробензофуран-6-ила, бензо[*d*][1,3] диоксол-5-ила], изоиндолин-5-ила, изоиндолин-6-ила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ила, 1,2-дигидрохинолин-6-ила, 1,2-дигидроизохинолин-7-ила, тиофен-2-ила, тиофен-3-ила, тиазол-2-ила, тиазол-4-ила, тиазол-5-ила, пиразол-1-ила, пиразол-5-ила, пиразол-3-ила, пиразол-4-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-5-ила, индол-4-ила, индол-5-ила, бензофуран-5-ила, бензофуран-6-ила, 1*H* индазол-5-ила, 1*H* индазол-4-ила, 2H-индазол-6-ила, 2H-индазол-5-ила, бензо[*b*]тиофен-3-ила, бензо[*b*]тиофен-5-ила, хинолин-6-ила, хинолин-3-ила, изохинолин-6-ила, бензо[*d*]имидазо-5-ила, 1H-бензо[d]имидазол-4-ила, бензо[*d*]тиазол-5-ила, бензо[d]тиазол-6-ила, бензо[*d*]тиазол-4-ила, бензо[*d*]изотиазол-5-ила, бензо[*d*]оксазол-4-ила, бензо[*d*]оксазол-5-ила, [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ила, имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ила, имидазо[1,2-*a*]пиридин-7-ила, имидазо[1,5-a]пиридин-6-ила, пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ила, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ила, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ила, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ила, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ила, 1H-тиено[2,3-c]пиразол-5-ила, 1H-тиено[3,2-c]пиразол-5-ила, тиазоло[5,4-b]пиридин-6-ила), каждого необязательно замещенного (*например*, замещенного 0, 1, 2 или 3 заместителями из R^{10}).

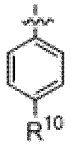
В некоторых вариантах осуществления R^6 выбирают из необязательно замещенного фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила и пиримидин-5-ила (*например*, замещенного 0, 1, 2 или 3 заместителями из R^{10}). В некоторых вариантах осуществления R^6 выбирают из фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-5-ила и фенила, замещенного одним заместителем из R^{10}.

В некоторых вариантах осуществления R^6 выбирают из:

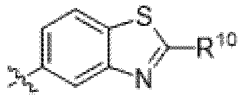
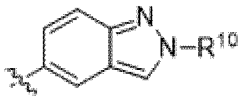
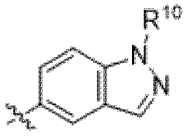
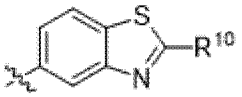


. В дополнительных вариантах осуществления R^6

представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенный фенил (*например*, замещенный 0, 1, 2 или 3 заместителями R^{10}). В конкретных вариантах осуществления R^6 представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления R^6 выбирают из необязательно замещенного бициклического гетероарила (*например*, замещенного 0, 1, 2 или 3 заместителями R^{10}). В дополнительных вариантах осуществления R^6 выбирают из необязательно замещенного 1*H*-индазол-5-ила, 2*H*-индазол-5-ила, бензо[d]изотиазол-5-ила, бензо[d]тиазол-5-ила, бензо[b]тиофен-5-ила, бензо[*d*]оксазол-4-ила, бензо[*d*]оксазол-5-ила, хинолин-7-ила, 1H-тиено[2,3-c]пиразол-5-ила, имидазо[1,2-a]пиридин-7-ила и имидазо[1,5-a]пиридин-6-ила, (*например*, замещенного 0, 1, 2 или 3 заместителями R^{10}).

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой  ,  или  . В дополнительных вариантах осуществления  .

В определенных вариантах осуществления R^{10} независимо выбирают из -D, =O, галогена (например, F, Cl, Br), -CN, -C1-C6 алкила (например, -Me, -Et, -Pr, -изоPr, -втор-Bu, -третBu, CH2(CH3)(изоPr)), -C1-C6 гетероалкила (например, -CH(CH3)(NMe2), -CH2CH2N(Me)(оксетан-3-ила)), -CH2CH(CH3)(NMe2), -CH2OH, -CH(OH)(CH3), -C(OH)(CH3)2, -CH2NH2), -C1-C6 галогеналкила (например, -CHF2, -CH2CF3, -CF3), -C3-C9 циклоалкила (например, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила), 3-10-членного гетероциклила (например, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, оксетанила, морфолинила, пиролидинила, пиперидинила, пиперидин-2-онила, пиперазинила, пиперазин-2-онила, азетидинила, декагидро-1,6-нафтиридинила, 2-азаспиро[3.3]гептанила, 5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонанила, 8-азабицикло[3.2.1]октанила, 2-азабицикло[2.2.2]октанила, 3-азабицикло[3.2.0]гептанила, 3-азабицикло[3.1.1]гептанила, 3-азабицикло[3.1.0]гексанила, 2-азабицикло[2.1.1]гексанила, 1-азабицикло[2.2.1]гептанила, 3-азабицикло[3.2.0]гептанила, 2,9-диазаспиро[5.5]ундеканила, бицикло[1.1.1]пентанила, октагидроциклопента[c]пирролила, декагидро-1,6-нафтиридинила, октагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридинила, декагидро-2,7-

нафтиридинила, 2,9-диазаспиро[5.5]ундеканила), 5-10-членного гетероарила (например, пиридинила, имидазо[1,2-a]пиридинила, имидазолила, пиразолила, тиазолила, тиофенила), циклоалкилалкила (например -CH2-циклопропила), гетероциклилалкила (например, -CH2-морфолинила, -(CH2)2-пирролидинила -(CH2)2-пирролидинила, -CH2-имидазолила, -CH2-пиразолила, -CH2-1,2,4-триазолила, -CH2-морфолинила, -(CH2)2-морфолинила), гетероциклилалкокси (например, -O-(CH2)2-пирролидинила, -O-CH2-пиперидинила, -O-CH2-оксетанила, -O-CH2-тетрагидрофуранила, -O-CH2-тетрагидропиранила), гетероарилалкила (например, -CH2-триазолила, -CH2-имидазолила, -CH2-пиразолила), -ORb10 (например, -OH, -OMe, OEt, -O-тетрагидрофуранила, -O-тетрагидропиран-4-ила, -OCF3, -OCHF2), -N(Rb10)2, (например, -NH2, -NHRb10, -NHMe, -NMe2, -NHCH2CF3, -NH-оксетан-3-ила, -NH-(N-Me-2-оксо-пирролидин-3-ила), -NRb10C(=O)Rb10 (например, -NHC(=O)Me), -C(=O)N(Rb10)2, (например, -C(=O)NH2, C(=O)NHMe), -OC(=O)Rb10 (например, -OC(=O)Me), -S(=O)Rb10 (например, -SO2Me), -NRb10S(=O)2Rb10 (например, NHSO2Me) и -S(=O)2N(Rb10)2 (например, SO2NH2, SO2NHMe), причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен (например, 0, 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями из -Me, -Et, -изоPr, циклопропила, оксетан-3-ила, -OH, =O, -F, -OMe, -CH2CH2F, -CH2CHF2, -CH2CH2CF3, -C(=O)Me, -N(Me)2, -CH2N(CH3)2, -CH2N(CH3)CH2CH3, -N(изоPr)(Et), -N(изоPr)(Me), -N(Et)2, -N(CH3)(Et), -NHC(=O)Me или их комбинации); и причем:

каждый R^{b10} независимо выбирают из H, -C_1-C_6 алкила, (например, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr, -*втор*-Bu, -^{трет}Bu), -C_1-C_6 галогеналкила (например, -CF_3, -CHF_2, -CH_2CF_3), -C_1-C_6 гетероалкила, замещенного 0 или 1 заместителем из =O (например, , -$CH_2CH_2NMe_2$, -$CH_2C(=O)NMe_2$, -$CH(CH_3)CH_2NMe_2$, -$CH(CH_3)C(=O)NMe_2$), C_3-C_9 циклоалкила и 3-10-членного гетероциклила (например тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидропиран-4-ила, оксетан-3-ила, N-Me-2-оксо-пирролидин-3-ила, пиперидин-4-ила), замещенного 0 или 1 заместителем из =O, -Me или их комбинацией.

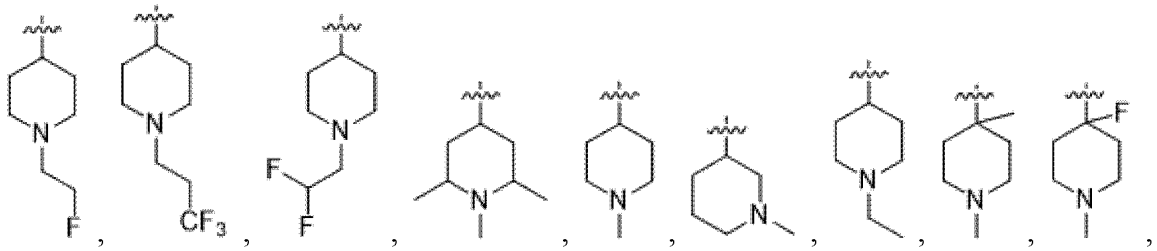
В определенных вариантах осуществления каждый R^{b10} независимо выбирают из H, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr, -*втор*-Bu, -^{трет}Bu, -CF_3, -CHF_2, -CH_2CF_3, -$CH_2CH_2NMe_2$, -$CH_2C(=O)NMe_2$, -$CH(CH_3)CH_2NMe_2$, -$CH(CH_3)C(=O)NMe_2$), тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидропиран-4-ила, оксетан-4-ила и N-Me-2-оксо-пирролидин-3-ила.

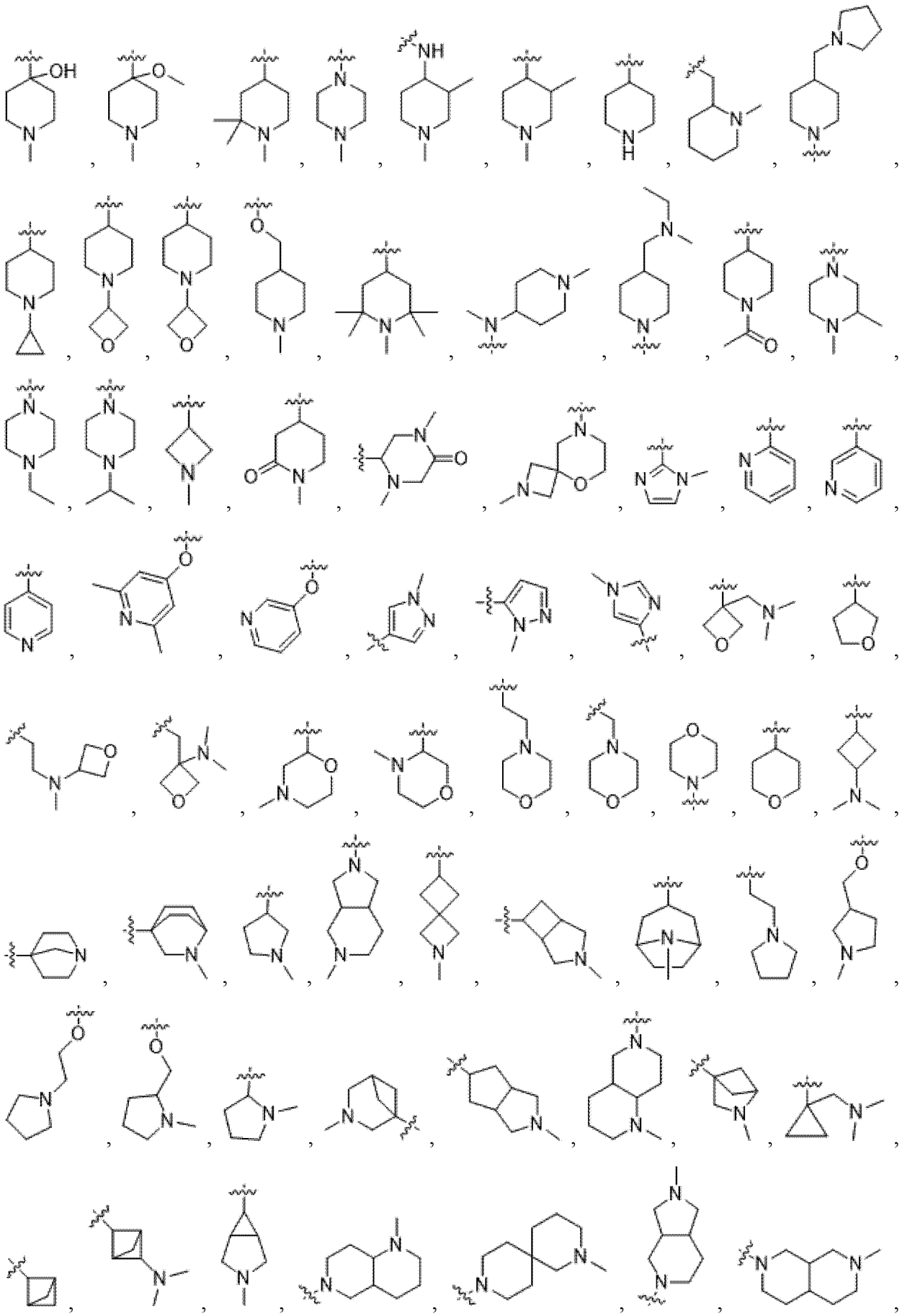
В некоторых вариантах осуществления каждый R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из -D, =O, -OH, -F, -Cl, -Br, -CN, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr, -*втор*-Bu, -^{трет}Bu, -OMe, -OEt, -CHF_2, -CH_2CF_3, -CF_3, -OCF_3, -$OCHF_2$, -CH_2OH, -$CH(OH)(CH_3)$, -CH_2OMe, -$C(OH)(CH_3)_2$, -CH_2NH_2, -$CH(CH_3)(NMe_2)$, -$CH_2CH(CH_3)(NMe_2)$, -$CH_2(CH_3)(^{изо}Pr)$, -NH_2, -NHMe, -$NHCH_2CF_3$, -NMe_2, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, тиазол-2-ила, тиазол-5-ила, тиофен-2-ила, тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидропиран-4-ила, оксетан-3-ила, морфолин-2-ила, -CH_2-морфолин-4-ила, -$(CH_2)_2$-морфолин-4-ила, имидазол-2-ила, 1H-пиразол-5-ила, 1H-имидазол-4-ила, имидазо[1,2-a]пиридин-7-ила, пирролидин-1-ила, пирролидин-3-ила, пиперидин-4-ила, пиперидин-3-ила, пиперидин-2-

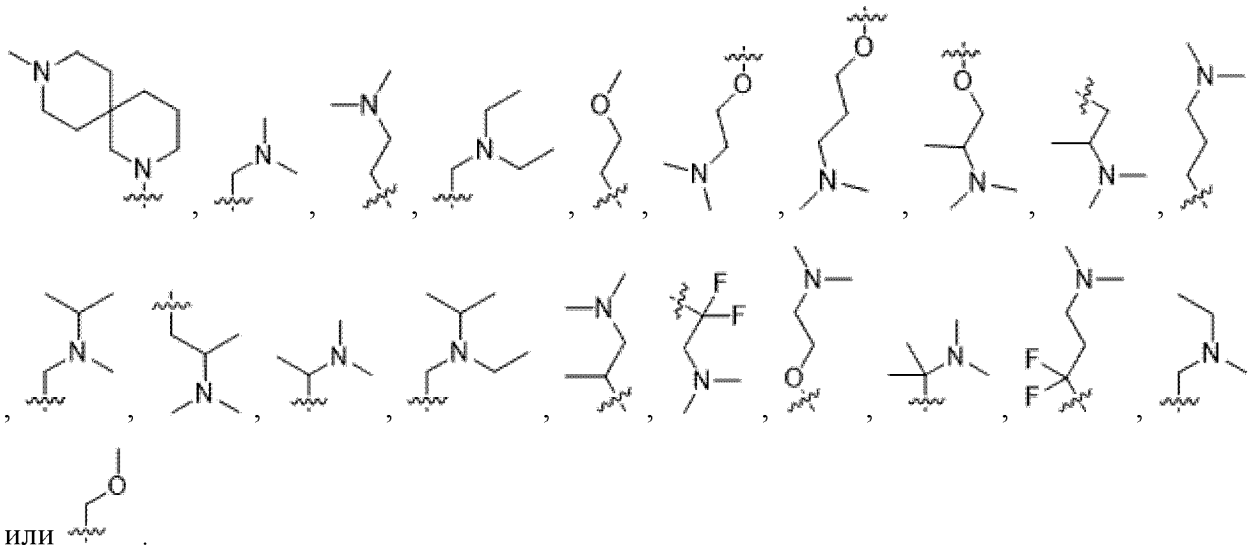
он-4-ила, пиперазин-4-ила, пиперазин-4-ила, пиперазин-2-он-5-ила, пиридин-4-ила, пиридин-3-ила, пиразол-1-ила, пиразол-3-ила, пиразол-4-ила, пиразол-5-ила, 1H-пиразол-5-ила, азетидин-3-ила, -$(CH_2)_2$-пирролидин-1-ила, -$(CH_2)_2$-пирролидин-2-ила, -CH_2-имидазол-1-ила, -CH_2-пиразол-1-ила, -CH_2-1,2,4-триазол-1-ила, -CH_2-циклопропила, -$O(CH_2)_2NMe_2$, -O-тетрагидрофуран-3-ила, -O-тетрагидропиран-4-ила, -O-(N-Me-2-оксо-пирролидин-3-ила), -O-$(CH_2)_2$-пирролидин-2-ила, -O-CH_2-пиперидин-4-ила, -O-CH_2-оксетан-3-ила, -NCH_3-пиперидин-4-ила, -NH-оксетан-3-ила, -NH-(N-Me-2-оксо-пирролидин-3-ила), декагидро-1,6-нафтиридин-6-ила, 2-азаспиро[3.3]гептан-6-ила, 5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонан-8-ила, 8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 2-азабицикло[2.2.2]октан-4-ила, 3-азабицикло[3.2.0]гептан-6-ила, 3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил, 3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ила, 1-азабицикло[2.2.1]гептан-4-ила, 3-азабицикло[3.2.0]гептан-6-ила, 2-азабицикло[2.1.1]гексан-4-ила, 2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ила, бицикло[1.1.1]пентан-2-ила, октагидроциклопента[c]пиррол-5-ила, декагидро-1,6-нафтиридин-6-ила, октагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-5-ила, декагидро-2,7-нафтиридин-2-ила, 2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-2-ила, -NHC(=O)Me, -$NHCH_2C(=O)NMe_2$, -$NHCH(CH_3)C(=O)NMe_2$, -$C(=O)NH_2$, C(=O)NHMe, -OC(=O)Me, -SO_2Me, -$NHSO_2Me$,- SO_2NH_2 и -SO_2NHMe, где каждый -OMe, -OEt, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, тетрагидрофуран-3-ил, оксетан-3-ил, пирролидин-1-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-2-он-4-ил, пиперазин-4-ил, пиразол-1-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил, пиразол-5-ил, тиазол-2-ил, тиофен-2-ил, -CH_2-циклопропил, -CH_2-морфолин-4-ил, -$(CH_2)_2$-морфолин-4-ил, -морфолин-2-ил, -$(CH_2)_2$-пирролидин-1-ил, -CH_2-1,2,4-триазол-1-ил -CH_2-имидазол-1-ил, имидазол-2-ил,-CH_2-пиразол-1-ил, -OCH_2-пиперидин-4-ил, азетидин-3-ил, 2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил, 2-метил-5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонан-8-ил, 8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил, и декагидро-1,6-нафтиридин-6-ил; и где

каждый R^{10} может независимо быть замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями из -Me, -Et, -^{изо}Pr, циклопропила, оксетан-3-ила, -OH, =O, -F, -OMe, -CH_2CH_2F, -CH_2CHF_2, -$CH_2CH_2CF_3$, -C(=O)Me, -$N(Me)_2$, -$CH_2N(CH_3)_2$, -$CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$, -N(^{изо}Pr)(Et), -N(^{изо}Pr)(Me), -$N(Et)_2$, -$N(CH_3)(Et)$, -NHC(=O)Me или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой необязательно замещенный 3-6-членный моноциклический гетероциклил или необязательно замещенный 6-10-членный бициклический гетероциклил. В дополнительных вариантах осуществления R^{10} представляет собой -D, -Cl, -F, -Me, -CH_2-OH,







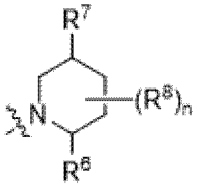
или .

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) каждый R^7 независимо выбирают из H, галогена (*например*, F, Cl), -CN, -C_1-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr, -*втор*-Bu, -^{трет}Bu), 5-членного гетероарила (*например*, пиразолила), -C_1-C_6 галогеналкила (*например*, -CF_3, -CHF_2, -CH_2CF_3), -C_1-C_6 гидроксиалкила (*например*, -CH_2OH), -C_3-C_9 циклоалкила (*например*, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила), -OR^{a7} (*например*, -OH, -OMe, -$OCHF_2$), -$N(R^{a7})_2$ и -$C(=O)N(R^{a7})_2$ (*например*, -$C(=O)NH_2$, -C(=O)NHMe). В дополнительных вариантах осуществления каждый R^{a7} независимо выбирают из H и -C_1-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr,-^{н}Bu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu). В некоторых вариантах осуществления каждый R^7 независимо выбирают из H и метила. В определенных вариантах осуществления каждый R^7 представляет собой H. В других вариантах осуществления каждый R^7 представляет собой метил.

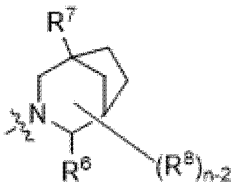
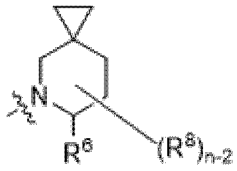
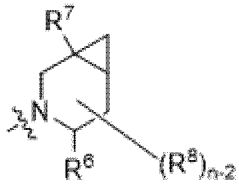
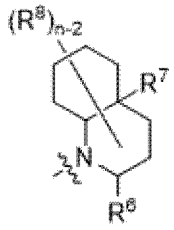
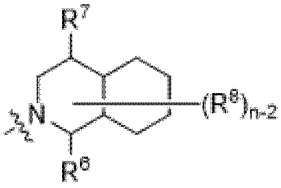
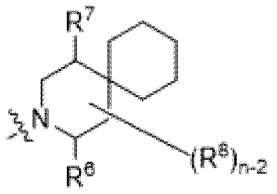
В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) каждый R^8 независимо выбирают из H, -D, галогена (*например*, -F, -Cl), -CN, -C_1-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr, -*втор*-Bu, -^{трет}Bu), арилалкила, (*например*, бензила), -$C(=O)R^{a8}$ (*например*, -C(=O)Me, -C(=O)Et,-C(=O)Pr, -C(=O)^{изо}Pr), -$N(R^{a8})_2$ (*например*, -NHMe, NH_2, NMe_2), -$NR^{a8}C(=O)R^{a8}$ (*например*, -NHC(=O)Me), -$CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$ (*например*, -$CH_2C(=O)NH_2$) и -OR^{a8} (*например*, -OH, -OMe, -O^{изо}Pr, -OCF_3). В дополнительных вариантах осуществления каждый R^{a8} независимо выбирают из H, -CF_3 и -C_1-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr,-^{н}Bu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu). В некоторых вариантах осуществления каждый R^8 независимо выбирают из H, -D, -F, -Me, -Et, -CN, -OMe, -O^{изо}Pr, -OFC_3, бензил, -NHC(=O)Me, -NMe_2, -$CH_2C(=O)NH_2$, -C(=O)^{изо}Pr и -OH. В определенных вариантах осуществления каждый R^8 независимо выбирают из H, -D, -F, -Me, -Et и -CN. В дополнительных вариантах осуществления каждый R^8 независимо выбирают из H, -D, -F и -Me.

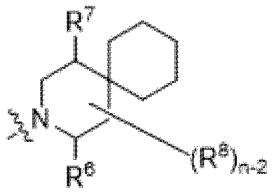
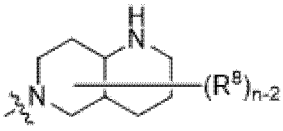
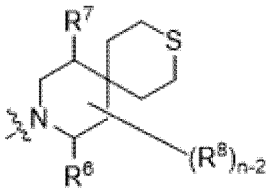
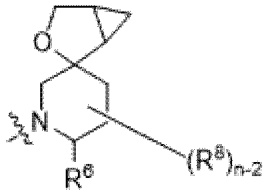
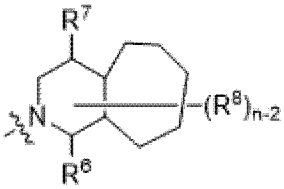
В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) n равно 0. В других вариантах осуществления n равно 1. В определенных вариантах осуществления n равно 2. В других вариантах осуществления n равно 3.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id), фрагмент,

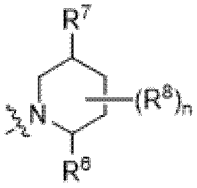


представленный как , выбирают из:

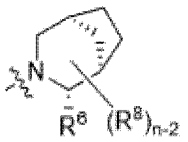
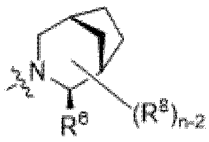
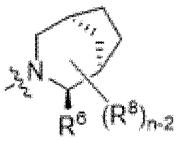
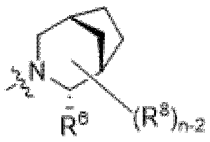
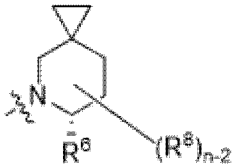
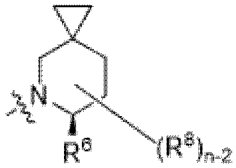
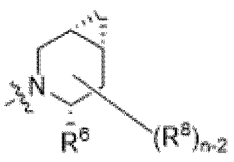
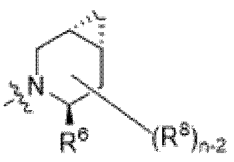
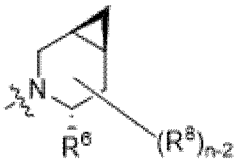
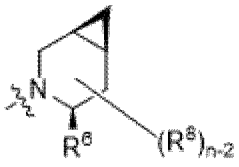

,

,

,

,

,

,

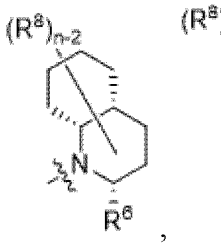
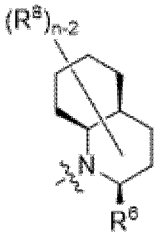
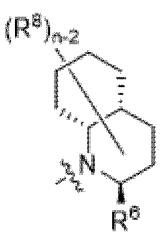
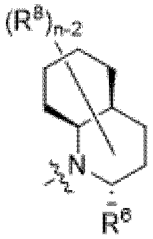
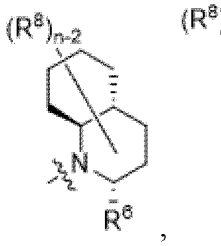
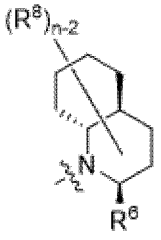
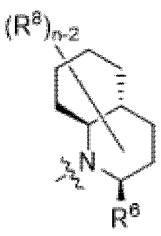
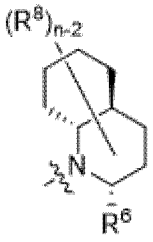
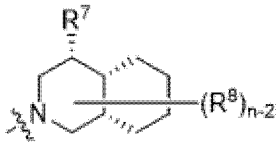
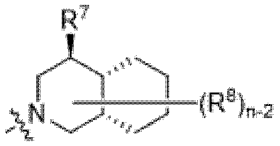
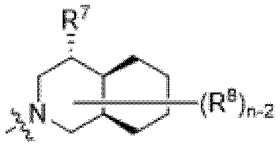
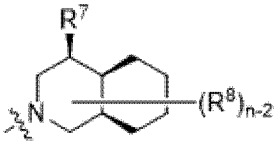
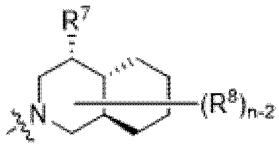
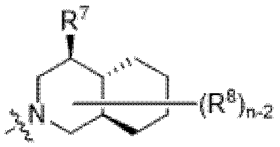
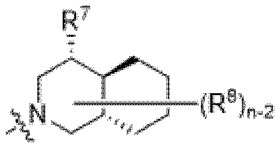
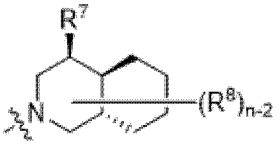
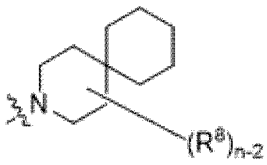
,

,


,

и

.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id), фрагмент,

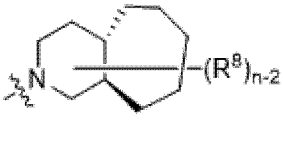
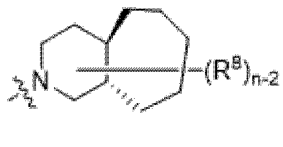


представленный как , выбирают из:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

и

.

В некоторых из вышеуказанных вариантов осуществления, где пиперидин является частью большего кольца, n равно 2. В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 и R^7 независимо выбирают из H и $-CH_3$. В дополнительных вариантах осуществления R^6 представляет собой H. В других вариантах осуществления R^6 представляет собой $-CH_3$. В определенных вариантах осуществления R^7 представляет собой H. В определенных вариантах осуществления R^7 представляет собой $-CH_3$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) выбраны из таблицы 1.

В одном аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id), как определено в данном документе, и

фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит второй терапевтический агент.

В одном аспекте в данном документе предложен способ лечения заболевания, связанного с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления соединение или композицию вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом.

В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой пролиферативное заболевание. В одном варианте осуществления заболевание представляет собой рак с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA. В определенных вариантах осуществления рак представляет собой глиобластому, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (MPNST), рак пищевода (*например*, плоскоклеточный рак пищевода или аденокарциному пищевода), рак мочевого пузыря (*например*, уротелиальную карциному мочевого пузыря), рак поджелудочной железы (*например*, аденокарциному поджелудочной железы), мезотелиому, меланому, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC; *например*, плоскоклеточный рак легкого или аденокарциному легкого), астроцитому, недифференцированную плеоморфную саркому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), лейкемию, рак головы и шеи, аденокарциному желудка, миксофибросаркому, холангиосаркому, рак головного мозга, желудка, почки, молочной железы, эндометрия, мочевыводящих путей, печени, мягких тканей, плевры и толстой кишки или саркому.

В одном аспекте предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий этапы:

a) оценка уровня MTAP и/или MTA в тестовом образце, полученном от указанного субъекта, при этом уровень MTA можно оценить непосредственно (*например*, с помощью ИФА или ЖХ-МС/МС) или косвенно (*например*, с помощью ИФА с СДМА-модифицированным белком или ИГХ, или с помощью сплайсинга РНК);

b) сравнение тестируемого образца с эталоном, при этом дефицит MTAP и/или накопление MTA в указанном тестируемом образце по сравнению с эталоном указывает на то, что рак у указанного субъекта будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором PRMT5; и

c) введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id), как определено в настоящем документе, или его фармацевтической композиции субъекту, указанному на этапе b).

[0002] **Краткое описание графических материалов**

ФИГ. 1. Частота гомозиготной делеции MTAP в клеточных линиях, представляющих типичные виды рака, согласно Атласу ракового генома (TCGA).

ФИГ. 2. Комбинация AG-270, ингибитора MAT2A, с иллюстративным MTAP-$^{\text{нуль}}$-селективным ингибитором PRMT5 в 7-дневном анализе жизнеспособности в MTAP-нуль-

селективной линии раковых клеток SW1573 демонстрирует повышенные дефекты клеточной жизнеспособности.

ФИГ. 3. Комбинация AG-270, эффект ингибитора MAT2A, является синергетическим в соответствии с моделью HSA, где оценка синергизма количественно определяет превышение самого высокого ответа на одно соединение.

ФИГ. 4. Комбинация AMG-510, ингибитора KRASG12C, с иллюстративным MTAP-$^{\text{нуль}}$-селективным ингибитором PRMT5 в 7-дневном анализе жизнеспособности в MTAP-нуль-селективной линии раковых клеток SW1573 демонстрирует повышенные дефекты клеточной жизнеспособности.

Фиг. 5. Комбинация ингибиторов MAPK1/MAPK3 (на примере уликсертиниба и SCH772984), с иллюстративным MTAP-$^{\text{нуль}}$-селективным ингибитором PRMT5 в 7-дневном анализе жизнеспособности в MTAP-нуль-селективной линии раковых клеток SW1573 демонстрирует повышенные дефекты клеточной жизнеспособности.

Фиг. 6. Комбинация ингибиторов МЕК (на примере траметиниба), с иллюстративным MTAP-$^{\text{нуль}}$-селективным ингибитором PRMT5 в 7-дневном анализе жизнеспособности в MTAP-нуль-селективной линии раковых клеток SW1573 демонстрирует повышенные дефекты клеточной жизнеспособности.

Фиг. 7. Комбинация ингибиторов CDK4/6 (на примере палбоциклиба и абемациклиба), с иллюстративным MTAP-$^{\text{нуль}}$-селективным ингибитором PRMT5 в 7-дневном анализе жизнеспособности в MTAP-нуль-селективной линии раковых клеток A101D демонстрирует повышенные дефекты клеточной жизнеспособности.

[0003]

[0004] **Определения**

[0005] *MTAP*

Используемый в данном документе термин «MTAP» относится к метилтиоаденозинфосфилазе, ферменту пути утилизации метионина, также известному как S-метил-5'-тиоаденозинфосфилаза; также известен как BDMF; DMSFH; DMSMFH; LGMBF; MSAP; и c86fus. Внешние идентификаторы:

OMIM: 156540 MGI: 1914152 HomoloGene:1838 chEMBL: 4941 GeneCards: MTAP Gene; Entrez 4507; RefSeq (мРНК): NM_002451; местоположение гена: Chr 9: 21,8-21,93 Mb. Под «диким типом» подразумевается MTAP, кодируемый NM_002451 или имеющий такую же аминокислотную последовательность (NP_002442). (Schmid et al. *Oncogene* 2000, 19, pp 5747-54).

Используемые в данном документе термины «дефицит MTAP», «дефицит MTAP», «нулевой MTAP» и т. п. относятся к клеткам (включая, но не ограничиваясь ими, раковые клетки, клеточные линии, ткани, типы тканей, опухоли, и т. д.), которые имеют значительное снижение посттрансляционной модификации, продукции, экспрессии, уровня, стабильности и/или активности MTAP по сравнению с контролем, *например*, эталонные или нормальные или нераковые клетки. Снижение может составлять по меньшей мере 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%. В некоторых вариантах

осуществления снижение составляет по меньшей мере 20%. В некоторых вариантах осуществления снижение составляет по меньшей мере 50%. Термины «с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA», «MTAP-дефицитный и/или MTA-аккумулирующий», с дефицитом MTAP и/или с повышенной регуляцией MTA» и т. п. в отношении клетки или клеток и т. п. или клетки и т. д., либо имеют дефицит MTAP и/или сверхпроизводят, или накапливают MTA. Клетки с дефицитом MTAP включают клетки, в которых ген MTAP мутировал, подвергнут делеции или транскрипционно молчит. В качестве неограничивающего примера клетки с дефицитом MTAP могут иметь гомозиготную делецию. Нокдаун MTAP не смертелен. В некоторых вариантах осуществления клетки с дефицитом MTAP также являются дефицитными по CDKN2A. Дефицит MTAP может быть обнаружен с использованием любого реагента или метода, известного в данной области, например: иммуногистохимия с использованием антитела к MTAP, и/или геномное секвенирование, и/или гибридизация нуклеиновых кислот, и/или амплификация с использованием по меньшей мере одного зонда или праймера, содержащего последовательность по меньшей мере из 12 последовательных нуклеотидов (нт) последовательности MTAP, где длина праймера не превышает около 30 нт.

Заболевание, «связанное с дефицитом MTAP», или «дефицит MTAP», или «с дефицитом MTAP» (например, пролиферативное заболевание), *например*, рак) или заболевание (например, пролиферативное заболевание, *например*, рак), «связанный с дефицитом MTAP» или заболевание (например, пролиферативное заболевание, *например*, рак), «характеризующийся дефицитом MTAP» и тому подобное относятся к заболеванию (например, пролиферативному заболеванию, *например*, раку), при этом значительное количество клеток являются клетками с дефицитом MTAP. Например, при заболевании, связанном с дефицитом MTAP, одна или более патологических клеток могут иметь значительно сниженную посттрансляционную модификацию, продукцию, экспрессию, уровень, стабильность и/или активность MTAP. Примеры заболеваний, связанных с дефицитом MTAP, включают, помимо прочего, раковые заболевания, но не ограничиваясь ими: глиобластому, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (MPNST), рак пищевода (*например*, плоскоклеточный рак пищевода или аденокарциному пищевода), рак мочевого пузыря (*например*, уротелиальную карциному мочевого пузыря), рак поджелудочной железы (*например*, аденокарциному поджелудочной железы), мезотелиому, меланому, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC; *например*, плоскоклеточный рак легкого или аденокарциному легкого), астроцитому, недифференцированную плеоморфную саркому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), лейкемию, рак головы и шеи, аденокарциному желудка, миксофибросаркому, холангиосаркому, рак головного мозга, желудка, почки, молочной железы, эндометрия, мочевыводящих путей, печени, мягких тканей, плевры и толстой кишки или саркому (См. Фиг. 1). У пациента, страдающего заболеванием, связанным с дефицитом MTAP, возможно, что некоторые больные клетки (*например*, раковые клетки)

могут быть дефицитными по MTAP, а другие нет. Точно так же некоторые больные клетки могут накапливать MTA, в то время как другие нет.

Таким образом, данное изобретение охватывает способы лечения, включающие заболевания данных тканей или любых других тканей, при которых пролиферацию клеток с дефицитом MTAP и/или клеток, накапливающих MTA, можно ингибировать путем введения ингибитора PRMT5.

Некоторые раковые клетки с дефицитом MTAP также дефицитны по CDKN2A; посттрансляционная модификация, продукция, экспрессия, уровень, стабильность и/или активность гена CDKN2A или его продукта снижены в данных клетках. Гены MTAP и CDKN2A находятся в непосредственной близости на хромосоме 9p21; MTAP расположен приблизительно в 100 т.п.о. CDKN2A. Многие типы раковых клеток несут потерю CDKN2A/MTAP (потеря обоих генов). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления клетка с дефицитом MTAP также дефицитна по CDKN2A.

[0006] *Накопление MTA и MTA*

Под «MTA» подразумевается ингибитор PRMT5, также известный как метил-тиоаденозин, S-метил-5'-тиоаденозин, [5'-дезокси-5'-(метилтио)-fl-D-рибофуранозил]аденин, 5'-метил- тиоаденозин, 5'-дезокси, 5'-метил-тиоаденозин и т. п. MTA селективно ингибирует активность метилтрансферазы PRMT5. MTA является единственным известным катаболическим субстратом для MTAP. Термины «накапливающее MTA», «с повышенным продуцированием MTA», «с повышенной регуляцией MTA» и т. п. относятся к клеткам (включая, но не ограничиваясь ими, раковые клетки, клеточные линии, ткани, типы тканей, опухоли и т. д.), которые имеют значительно повышение продукции, уровня и/или стабильности MTA. Клетки, накапливающие MTA, включают клетки, в которых клетки составляют по меньшей мере около 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более 100%, более высокую продукцию, уровень и/или стабильность MTA, чем в нормальных или нераковых клетках. В некоторых вариантах осуществления клетки, накапливающие MTA, включают клетки, в которых продукция, уровень и/или стабильность MTA в данных клетках по меньшей мере на 20% выше, чем в нормальных или нераковых клетках. В некоторых вариантах осуществления клетки, накапливающие MTA, включают клетки, в которых продукция, уровень и/или стабильность MTA в данных клетках по меньшей мере на 50% выше, чем в нормальных или нераковых клетках. Определение накопления MTA в тестовых образцах (*например*, клетки, такие как раковые клетки, которые тестируют на накопление MTA) и эталонные образцы, а также другие клетки, ткани, образцы и т. д. можно проводить с использованием любого метода, известного в данной области техники. Такие методы обнаружения MTA включают, в качестве неограничивающего примера, жидкостную хроматографию-ионизацию электрораспылением-тандемную масс-спектрометрию (ЖХ-ИЭР-МС/МС), как описано в Stevens et al. *J. Chromatogr. A,*2010, 1217, pp 3282-3288; и Kirovski et al. *Am. J. Pathol,* 2011, 178, pp 1145-1152; и приведенные в них ссылки. Потеря

MTAP связана с накоплением MTA (Williams-Ashman et al. *Biochem. Pharm.* 1982, 31, pp 277-288; и Limm et al. *Eur. J. Cancer,* 2013, 49, Issue 6.

Заболевание, связанное с накоплением MTA, с накоплением MTA, с накоплением MTA, с сверхпродукцией MTA, с повышенной экспрессией MTA (например, пролиферативное заболевание, *например*, рак) или заболевание (например, пролиферирующее заболевание, *например*, рак) «связанное с накоплением MTA» или заболевание (например, пролиферативное заболевание, *например*, рак) «характеризующееся накоплением MTA» и тому подобное относятся к заболеванию (например, пролиферирующему заболеванию, *например*, рак), причем значительное количество клеток накапливает MTA. Примеры заболеваний, связанных с накоплением MTA, включают, помимо прочего, раковые заболевания, но не ограничиваясь ими: глиобластому, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (MPNST), рак пищевода (*например*, плоскоклеточный рак пищевода или аденокарциному пищевода), рак мочевого пузыря (*например*, уротелиальную карциному мочевого пузыря), рак поджелудочной железы (*например*, аденокарциному поджелудочной железы), мезотелиому, меланому, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC; *например*, плоскоклеточный рак легкого или аденокарциному легкого), астроцитому, недифференцированную плеоморфную саркому, диффузную крупноклеточную B-клеточную лимфому (DLBCL), лейкемию, рак головы и шеи, аденокарциному желудка, миксофибросаркому, холангиосаркому, рак головного мозга, желудка, почки, молочной железы, эндометрия, мочевыводящих путей, печени, мягких тканей, плевры и толстой кишки или саркому (См. Фиг. 1). У пациента, страдающего заболеванием, связанным с дефицитом MTAP, возможно, что некоторые больные клетки (*например*, раковые клетки) могут быть дефицитными по MTAP, а другие нет.

У пациента, имеющего или у которого было диагностировано заболевание с накоплением MTA, некоторые клетки могут накапливать MTA, в то время как другие нет.

Увеличение терапевтического окна между нормальными клетками и клетками с делецией MTAP/клетками, накапливающими MTA, может быть достигнуто с помощью ингибитора, который неконкурентно связывает PRMT5 с MTA. Используемые в данном документе термины «неконкурентное связывание» и «неконкурентное ингибирование», «кооперативное связывание» и «кооперативное ингибирование» (*например*, MTA-неконкурентное связывание, MTA-неконкурентное ингибирование, MTA-кооперативное связывание, MTA-кооперативное ингибирование) относится к связыванию ингибитора с белком (*например*, PRMT5), которое повышается в присутствии кофактора (*например*, MTA) по сравнению со связыванием того же ингибитора в отсутствие кофактора. Ингибиторы PRMT5, известные в данной области, обычно являются либо неконкурентными по SAM (S-аденозилметионину), либо конкурентными по SAM. Поскольку концентрация SAM в клетках дикого типа и клетках без MTAP одинакова, ожидается, что эти ингибиторы будут связываться с одинаковой эффективностью в клетках обоих типов. Напротив, MTA-кооперативный (и либо конкурентный SAM, либо

проявляющий повышенную кооперативность с MTA по сравнению с SAM) ингибитор будет связываться с явно большей эффективностью в присутствии высоких концентраций MTA и, следовательно, будет приводить к преимущественному ингибированию PRMT5 в MTA накапливающих клетках относительно нормальных клеток.

Как описано далее в настоящем документе, раковая клетка, тип рака или субъект, страдающий раком, является «чувствительным к ингибитору PRMT5», чувствительным к лечению ингибиторами PRMT5, «чувствительным к терапевтическому ингибированию PRMT5» или описанным в аналогичных терминах, если он поддается лечению PRMT5, *например*, из-за его дефицита MTAP и/или характера накопления MTA.

[0007] *PRMT5*

«PRMT5», используемый в данном документе, представляет собой ген или белок белка аргинин-метилтрансферазы 5, также известный как HRMT1L5; IBP72; JBP1; SKB1; или внешние идентификаторы SKB1H: OMIM:

604045, MGI: 1351645, HomoloGene: 4454, ChEMBL: 1795116, GeneCards: ген PRMT5; шифр КФ 2.1.1.125. Ensembl ENSG00000100462; UniProt O14744; идентификатор гена Entrez: 10419; RefSeq (мРНК): NM_001039619. Мышиный гомолог представляет собой NM_013768.

Метилтрансферазы, такие как PRMT5, катализируют перенос от одной до трех метильных групп от кофактора S-аденозилметионина (также известного как SAM или AdoMet) на лизиновые или аргининовые остатки гистоновых белков. Метилирование аргинина в организме человека осуществляется 9 различными протеин-аргинин-метилтрансферазами (PRMT). Существуют три типа видов метиларгинина: (1) монометиларгинин (MMA); (2) асимметричный диметил-аргинин (ADMA), который продуцируется метил-трансферазами типа I (PRMT1, PRMT2, PRMT3, CARM1, PRMT6 и PRMT8); и (3) симметричный диметиларгинин (СДМА), продуцируемый метилтрансферазами II типа (PRMT5 и PRMT7). PRMT1 и PRMT5 являются основными асимметричными и симметричными аргининметилтрансферазами, соответственно. PRMT5 способствует симметричному диметилированию гистонов в H3R8 и H4R3 (H4R3me2). Симметричное метилирование H4R3 связано с репрессией транскрипции и может действовать как сайт связывания для DNMT3A. Потеря PRMT5 приводит к снижению связывания DNMT3A и активации генов. Ген-супрессор опухоли ST7 и хемокины RNATES, IP10, CXCL11 нацелены и подавляются с помощью PRMT5. WO 2011/079236.

Дополнительные субстраты включают E2F1, p53, EGFR и CRAF. PRMT5 является частью мультибелкового комплекса, включающего корегуляторный фактор WDR77 (также известный как MEP50, субстрат CDK4) во время перехода G1/S. Фосфорилирование увеличивает активность PRMT5/WDR77. WDR77 является некаталитическим компонентом комплекса и опосредует взаимодействие с партнерами по связыванию и субстратами. PRMT5 также может взаимодействовать с адаптерными

белками pICln или RioK1 взаимоисключающим образом, чтобы модулировать состав комплекса и специфичность субстрата.

PRMT5 оказывает либо положительное, либо отрицательное влияние на свои субстраты путем метилирования аргинина при взаимодействии с рядом комплексов и участвует во множестве клеточных процессов, включая процессинг РНК, передачу сигнала, регуляцию транскрипции и развитие зародышевых клеток. PRMT5 представляет собой основной фактор выживания, регулирующий экспрессию eIF4E и трансляцию p53. PRMT5 запускает p53-зависимый апоптоз и сенсибилизирует различные раковые клетки к лиганду, индуцирующему апоптоз, связанному с фактором некроза опухоли (TNF) (TRAIL), не влияя на устойчивость к TRAIL в нетрансформированных клетках.

Термин «ингибитор PRMT5» относится к любому соединению, способному ингибировать продукцию, уровень, активность, экспрессию или присутствие PRMT5. К ним относятся, в качестве неограничивающих примеров, любое соединение, ингибирующее транскрипцию гена, созревание РНК, трансляцию мРНК, посттрансляционную модификацию белка, ферментативную активность белка, его взаимодействие с субстратом, так далее. Данный термин также относится к любому агенту, который ингибирует клеточную функцию белка PRMT5 либо путем АТФ-конкурентного ингибирования активного центра, аллостерической модуляции структуры белка, нарушения белок-белковых взаимодействий, либо путем ингибирования транскрипции, трансляции, посттрансляционной модификации или стабильности белка PRMT5.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PRMT5 конкурирует с другим соединением, белком или другой молекулой, которая взаимодействует с PRMT5 и необходима для функции PRMT5.

В качестве неограничивающего примера ингибитор PRMT5 может конкурировать с кофактором S-аденозилметионином (также известным как SAM или AdoMet).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PRMT5 не является конкурентным с MTA. В дополнительных вариантах осуществления ингибитор PRMT5 не конкурирует с MTA и конкурирует с SAM.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PRMT5 не конкурирует с MTA и не конкурирует с SAM, но связывается с более высокой степенью эффективности для комплекса MTA по сравнению с комплексом SAM.

[0008] *Химические определения*

Определения конкретных функциональных групп и химических терминов описаны более подробно ниже. Химические элементы идентифицируются в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75-^{e} изд., внутреннее покрытие, и конкретные функциональные группы обычно определяются, как описано в нем. Кроме того, общие принципы органической химии, а также конкретные функциональные группы и реакционная способность, описаны в Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March,

March Advanced Organic Chemistry, 5-е изд., John Wiley и Sons, Inc., Нью-Йорк, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., Нью-Йорк, 1989; и Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3-е изд., Cambridge University Press, Кембридж, 1987.

Описанные в данном документе соединения могут содержать один или более асимметричных центров и, таким образом, могут существовать в разнообразных изомерных формах, *например*, в виде энантиомеров и/или диастереомеров. Например, соединения, описанные в данном документе, могут находиться в форме индивидуального энантиомера, диастереомера или геометрического изомера или могут находиться в форме смеси стереоизомеров, включая рацемические смеси и смеси, обогащенные одним или более стереоизомерами. Изомеры могут быть выделены из смесей способами, известными специалистам в данной области, включая высокоэффективную хиральную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и образование и кристаллизацию хиральных солей; или предпочтительные изомеры могут быть получены асимметричным синтезом. См., например, Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Нью-Йорк, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, Нью-Йорк, 1962); и Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Нотр-Дам, IN 1972). Изобретение дополнительно охватывает соединения, описанные в данном документе как отдельные изомеры, по существу, свободные от других изомеров и, альтернативно, в виде смесей различных изомеров.

«Энантиомерный избыток» («э. и.») или «% энантиомерного избытка» («% э. и.») композиции, используемый в данном документе, относится к избытку одного энантиомера по отношению к другому энантиомеру, присутствующему в композиции. Например, композиция может содержать 90% одного энантиомера, *например*, S энантиомера, и 10% другого энантиомера, *т. е.*, R энантиомера.

.э. и.=(90-10)/100=80%.

Таким образом, композиция, содержащая 90% одного энантиомера и 10% другого энантиомера, имеет энантиомерный избыток 80%.

Используемый в данном документе термин «диастереомерный избыток» («д. и.») или «% диастереомерного избытка» («% д. и.») композиции относится к избытку одного диастереомера по отношению к одному или более различным диастереомерам, присутствующим в композиции. Например, композиция может содержать 90% одного диастереомера и 10% одного или более различных диастереомеров.

д. и.=(90-10)/100=80%.

Таким образом, считается, что композиция, содержащая 90% одного диастереомера и 10% одного или более различных диастереомеров, имеет диастереомерный избыток 80%.

В альтернативном варианте реализации описанные в данном документе соединения могут также содержать одну или более изотопных замен. Например, водород может

представлять собой ^{2}H (D или дейтерий) или ^{3}H (T или тритий); углерод может представлять собой, например, ^{13}C или ^{14}C; кислород может представлять собой, например, ^{18}O; азот может представлять собой, например, ^{15}N и тому подобное. В других вариантах реализации конкретный изотоп (*например*, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{18}O или ^{15}N) может составлять по меньшей мере 1%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 99% или по меньшей мере 99,9% от общего содержания изотопов элемента, который занимает определенное место соединения.

В формуле ~~~ представляет собой одинарную связь, где стереохимия фрагментов, непосредственно присоединенных к ней, не указана.

Когда указан диапазон значений, он должен охватывать каждое значение и поддиапазон в пределах диапазона. Например, предусмотрено, что «C_{1-6} алкил» охватывает C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_{1-6}, C_{1-5}, C_{1-4}, C_{1-3}, C_{1-2}, C_{2-6}, C_{2-5}, C_{2-4}, C_{2-3}, C_{3-6}, C_{3-5}, C_{3-4}, C_{4-6}, C_{4-5} и C_{5-6} алкил.

Следующие термины предназначены для того, чтобы иметь значения, представленные ниже, и полезны для понимания описания и предполагаемого объема настоящего изобретения. При описании данного изобретения, которое может включать соединения, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и способы применения таких соединений и композиций, следующие термины, если они присутствуют, имеют следующие значения, если не указано иное. Следует также понимать, что при описании в данном документе любой из фрагментов, определенных ниже, может быть замещенным разнообразными заместителями, и что соответствующие определения предназначены для включения таких замещенных фрагментов в их объем, как изложено ниже. Если не указано иное, термин «замещенный» следует определять, как изложено ниже. Следует также понимать, что термины «группы» и «радикалы» можно считать взаимозаменяемыми при использовании в данном документе. Формы единственного числа объекта могут включать в себя соответствующие формы множественного числа (*т. е.* по меньшей мере одного) объекта. В качестве примера «аналог» означает один аналог или более чем один аналог.

Термин «ненасыщенная связь» относится к двойной или тройной связи.

Термин «ненасыщенный» или «частично ненасыщенный» относится к фрагменту, который включает по меньшей мере одну двойную или тройную связь.

Термин «насыщенный» относится к фрагменту, который не содержит двойной или тройной связи, *т. е.*, фрагмент содержит только одинарные связи.

Прикрепление суффикса «-ен» к группе указывает, что группа представляет собой двухвалентный фрагмент, *например*, алкилен представляет собой двухвалентный фрагмент алкила, алкенилен представляет собой двухвалентный фрагмент алкенила,

алкинилен представляет собой двухвалентный фрагмент алкила, гетероалкилен представляет собой двухвалентный фрагмент гетероалкилена, гетероалкенилен представляет собой двухвалентный фрагмент гетероалкенила, гетероалкинилен представляет собой двухвалентный фрагмент гетероалкинила, карбоциклилен представляет собой двухвалентный фрагмент карбоциклила, гетероциклилен представляет собой двухвалентный фрагмент гетероциклила, арилен представляет собой двухвалентный фрагмент арила, гетероарилен представляет собой двухвалентный фрагмент гетероарила.

Термин «азидо» относится к радикалу $-N_3$.

«Алифатическая» относится к алкильной, алкенильной, алкинильной или карбоциклильной группе, как определено в данном документе.

«Циклоалкилалкил» относится к алкильному радикалу, в котором алкильная группа замещена циклоалкильной группой. Типичные циклоалкилалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, циклогептилметил, циклооктилметил, циклопропилэтил, циклобутилэтил, циклопентилэтил, циклогексилэтил, циклогептилэтил и циклооктилэтил и т. п.

«Гетероциклилалкил» относится к алкильному радикалу, в котором алкильная группа замещена гетероциклильной группой. Типичные гетероциклилалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, пирролидинилметил, пиперидинилметил, пиперазинилметил, морфолинилметил, пирролидинилэтил, пиперидинилэтил, пиперазинилэтил, морфолинилэтил и т. п.

«Аралкил» или «арилалкил» представляет собой подмножество алкила и арила, как определено в настоящем документе, и относится к необязательно замещенной алкильной группе, замещенной необязательно замещенной арильной группой.

«Алкил» относится к радикалу неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной группы, которая имеет от 1 до 20 атомов углерода («C_{1-20} алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет от 1 до 12 атомов углерода («C_{1-12} алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет от 1 до 10 атомов углерода («C_{1-10} алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет от 1 до 9 атомов углерода («C_{1-9} алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет от 1 до 8 атомов углерода («C_{1-8} алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет от 1 до 7 атомов углерода («C_{1-7} алкил»). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет 1-6 атомов углерода («C_{1-6} алкил», также упоминается в данном документе как «низший алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет от 1 до 5 атомов углерода («C_{1-5} алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет от 1 до 4 атомов углерода («C_{1-4} алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет от 1 до 3 атомов углерода («C_{1-3} алкил»). В

некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет от 1 до 2 атомов углерода («C_{1-2} алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет 1 атом углерода («C_1 алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа имеет 2-6 атомов углерода («C_{2-6} алкил»). Примеры C_{1-6} алкильных групп включают метил(C_1), этил (C_2), н-пропил (C_3), изопропил (C_3), н-бутил (C_4), *трет*-бутил (C_4), втор-бутил (C_4), изо-бутил (C_4), н-пентил (C_5), 3-пентанил(C_5), амил (C_5), неопентил (C_5), 3-метил-2-бутанил (C_5), третичный амил (C_5) и н-гексил (C_6). Дополнительные примеры алкильных групп включают н-гептил (C_7), н-октил (C_8) и тому подобные. Если не указано иное, каждый пример алкильной группы является независимо необязательно замещенным, *т. е.*, незамещенным («незамещенный алкил») или замещенным («замещенный алкил») одним или более заместителями; *например*, 1-5 заместителями, 1-3 заместителями или 1 заместителем. В конкретных варианте осуществления изобретения алкильная группа является незамещенным C_{1-10} алкилом (*например*, $-CH_3$). В конкретных варианте осуществления изобретения алкильная группа является замещенным C_{1-10} алкилом. Общие сокращения алкила включают Me ($-CH_3$), Et ($-CH_2CH_3$), ^{изо}Pr ($-CH(CH_3)_2$), ^{н}Pr ($-CH_2CH_2CH_3$), ^{н}Bu ($-CH_2CH_2CH_2CH_3$) или ^{изо}Bu ($-CH_2CH(CH_3)_2$).

«Алкилен» относится к алкильной группе, в которой два атома водорода удалены с образованием двухвалентного радикала, и которая может быть замещенной или незамещенной. Незамещенные алкиленовые группы включают, но не ограничиваются ими, метилен ($-CH_2-$), этилен ($-CH_2CH_2-$), пропилен ($-CH_2CH_2CH_2-$), бутилен ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), пентилен ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$), гексилен ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$) и тому подобное. Иллюстративные примеры замещенных алкиленовых групп, *например*, замещенных одной или более алкильными группами (метил), включают, но не ограничиваются ими, замещенный метилен ($-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$), замещенный этилен ($-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$), замещенный пропилен ($-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2CH_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2-$) и тому подобное. Когда указан диапазон или количество атомов углерода для конкретной алкиленовой группы подразумевается, что диапазон или число относится к диапазону или количеству атомов углерода в линейной двухвалентной углеродной цепи. «Алкиленовые» группы могут быть замещенными или незамещенными одним или несколькими заместителями, как описано в данном документе.

В контексте данного документа «алкенил» относится к радикалу линейной или разветвленной углеводородной группы, имеющей 2-20 атомов углерода, одну или более двойных углерод-углеродных связей (*например,* 1, 2, 3 или 4 двойных углерод-углеродных связей), и необязательно одну или более тройных углерод-углеродных связей (*например,* 1, 2, 3 или 4 тройных углерод-углеродных связей) («C_{2-20} алкенил»). В определенных вариантах осуществления алкенил не содержит тройных связей. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильная группа имеет 2-10 атома углерода («C_{2-10} алкенил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильная группа имеет

2-9 атома углерода («C $_{2-9}$ алкенил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильная группа имеет 2-8 атома углерода («C $_{2-8}$ алкенил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильная группа имеет 2-7 атома углерода («C $_{2-7}$ алкенил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильная группа имеет 2-6 атома углерода («C $_{2-6}$ алкенил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильная группа имеет 2-5 атома углерода («C $_{2-5}$ алкенил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильная группа имеет 2-4 атома углерода («C $_{2-4}$ алкенил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильная группа имеет 2-3 атома углерода («C $_{2-3}$ алкенил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильная группа имеет 2 атома углерода («C_2 алкенил»). Одна или более двойных углерод-углеродных связей могут быть внутренними (например, в 2-бутениле) или концевыми (например, в 1-бутениле). Примеры C_{2-4} алкенильных групп включают этенил (C_2), 1-пропенил (C_3), 2-пропенил (C_3), 1-бутенил (C_4), 2-бутенил (C_4), бутадиенил (C_4) и тому подобные. Примеры C_{2-6} алкенильных групп включают в себя вышеупомянутые C_{2-4} алкенильные группы, а также пентенил (C_5), пентадиенил (C_5), гексенил (C_6) и тому подобные. Дополнительные примеры алкенила включают гептенил (C_7), октенил (C_8), октатриенил (C_8) и тому подобные. Если не указано иное, каждый случай алкенильной группы независимо необязательно замещен, *т. е.* незамещен («незамещенный алкенил») или замещен («замещенный алкенил») одним или более заместителями, *например*, например, 1-5 заместителями, 1-3 заместителями или 1 заместителем. В определенных вариантах осуществления изобретений, алкенильная группа является незамещенным C_{2-10} алкенилом. В конкретных вариантах осуществления изобретений, алкенильная группа является незамещенным C_{2-10} алкенилом.

«Алкинил» относится к радикалу линейной или разветвленной углеводородной группы, имеющей 2-20 атомов углерода, одну или более тройных углерод-углеродных связей (*например,* 1, 2, 3 или 4 тройных углерод-углеродных связей), и необязательно одну или более двойных углерод-углеродных связей (*например,* 1, 2, 3 или 4 двойных углерод-углеродных связей) («C_{2-20} алкинил»). В определенных вариантах осуществления алкинил не содержит двойных связей. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкинильная группа имеет 2-10 атома углерода («C_{2-10} алкинил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкинильная группа имеет 2-9 атома углерода («C_{2-9} алкинил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкинильная группа имеет 2-8 атома углерода («C_{2-8} алкинил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкинильная группа имеет 2-7 атома углерода («C_{2-7} алкинил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкинильная группа имеет 2-6 атома углерода («C_{2-6} алкинил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкинильная группа имеет 2-5 атома углерода («C_{2-5} алкинил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкинильная группа имеет 2-4 атома углерода («C_{2-4} алкинил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкинильная группа имеет 2-3 атома углерода («C_{2-3} алкинил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкинильная группа имеет

2 атома углерода («C_2 алкинил»). Одна или более тройных углерод-углеродных связей может быть внутренней (например, в 2-бутиниле) или концевой (например, в 1-бутиниле). Примеры C_{2-4} алкинильных групп включают, без ограничения, этинил (C_2), 1-пропинил (C_3), 2-пропинил (C_3), 1-бутинил (C_4), 2-бутинил (C_4) и тому подобное. Примеры C_{2-6} алкенильных групп включают вышеупомянутые C_{2-4} алкинильные группы а также пентинил (C_5), гексинил (C_6) и тому подобное. Дополнительные примеры алкинила включают гептинил (C_7), октинил (C_8) и тому подобное. Если не указано иное, каждый пример алкинильной группы является независимо необязательно замещенным, *т. е.*, незамещенным («незамещенный алкинил») или замещенным («замещенный алкинил») одним или более заместителями; *например*, 1-5 заместителями, 1-3 заместителями или 1 заместителем. В определенных вариантах реализации изобретений, алкинильная группа является незамещенным C_{2-10} алкинилом. В определенных вариантах реализации изобретений алкенильная группа представляет собой C_{2-10} алкинил.

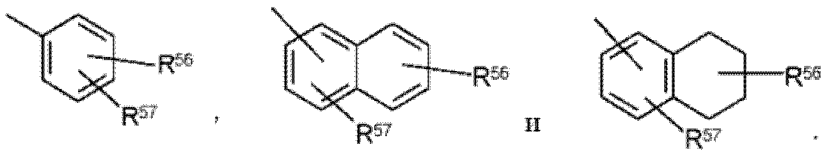
В контексте данного документа термин «гетероалкил» относится к алкильной группе, как определено в данном описании, которая дополнительно содержит 1 или более (*например*, 1, 2, 3 или 4) гетероатома (*например*, кислород, серу, азот, бор, кремний, фосфор) в исходной цепи, где один или более гетероатомов вставлены между соседними атомами углерода в исходной углеродной цепи и/или один или более гетероатомов вставлены между атомом углерода и исходной молекулой, *т. е.* между точкой прикрепления. В определенных вариантах реализации гетероалкильная группа относится к насыщенной группе, содержащей от 1 до 10 атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома («гетероC_{1-10} алкил»). В некоторых вариантах реализации гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, имеющую 1-9 атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома («гетероC_{1-9} алкил»). В некоторых вариантах реализации гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, имеющую 1-8 атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома («гетероC_{1-8} алкил»). В некоторых вариантах реализации гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, имеющую 1-7 атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома («гетероC_{1-7} алкил»). В некоторых вариантах реализации гетероалкильная группа представляет собой группу, имеющую 1-6 атомов углерода и 1, 2 или 3 гетероатома («гетероC_{1-6} алкил»). В некоторых вариантах реализации гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, имеющую 1-5 атома углерода и 1 или 2 гетероатома («гетероC_{1-5} алкил»). В некоторых вариантах реализации гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, имеющую 1-4 атома углерода и 1 или 2 гетероатома («гетероC_{1-4} алкил»). В некоторых вариантах реализации гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, имеющую 1-3 атома углерода и 1 гетероатом («гетероC_{1-3} алкил»). В некоторых вариантах реализации гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, имеющую 1-2 атома углерода и 1 гетероатом («гетероC_{1-2} алкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, имеющую 1 атом углерода и 1 гетероатом («гетероC_1 алкил»). В некоторых вариантах реализации

гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, имеющую 2-6 атомов углерода и 1 или 2 гетероатома («гетероC_{2-6} алкил»). Если не указано иное, каждый случай гетероалкильной группы независимо является незамещенным («незамещенный гетероалкил») или замещенным («замещенный гетероалкил») одним или более заместителями. В определенных вариантах осуществления изобретения гетероалкильная группа представляет собой незамещенный гетероC_{1-10} алкил. В определенных вариантах осуществления изобретения гетероалкильная группа представляет собой замещенный гетероC_{1-10} алкил. Иллюстративные примеры гетероалкильных групп включают: $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NH(CH_3)$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH(CH_3)$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

«Арил» относится к радикальной моноциклической или полициклической (*например,* бициклической или трициклической) 4n+2 ароматической кольцевой системе (*например,* которая имеет 6, 10 или 14 π электронов разделенных в циклической системе) имеющей 6-14 кольцевых атомов углерода и ноль гетероатомов, входящих в ароматическую кольцевую систему («C_{6-14} арил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения арильная группа имеет шесть кольцевых атомов углерода («C_6 арил»; *например,* фенил). В некоторых вариантах осуществления изобретения арильная группа имеет десять кольцевых атомов углерода («C_{10} арил»; *например,* нафтил, такой как 1-нафтил и 2-нафтил). В некоторых вариантах осуществления изобретения арильная группа имеет четырнадцать кольцевых атомов углерода («C_{14} арил»; *например,* антрацил). «Арил» также включает кольцевые системы, в которых арильное кольцо, как определено выше, является конденсированным с одной или более карбоциклильной или гетероциклильной группами, где радикал или точка присоединения находится на арильном кольце, и в таких случаях, количество атомов углерода по-прежнему указывает количество атомов углерода в арильной кольцевой системе. Конкретные арильные группы включают фенил, нафтил, инденил и тетрагидронафтил. Если не указано иное, каждый случай арильной группы является независимо необязательно замещенным *т. е.* незамещенным («незамещенный арил») или замещенным («замещенный арил») одним или более заместителями. В конкретных вариантах осуществления изобретения арильная группа представляет собой незамещенный C_{6-14} арил. В определенных вариантах осуществления изобретения арильная группа представляет собой замещенный C_{6-14} арил.

В определенных вариантах осуществления, арильная группа, замещенная одной или более группами, выбранными из галогена, C_1-C_8 алкила, C_1-C_8 галогеналкила, циано, гидрокси, C_1-C_8 алкокси и амино.

Примеры типичных замещенных арилов включают следующие



где один из R^{56} и R^{57} может представлять собой водород и по меньшей мере один из R^{56} и R^{57}, каждый независимо, выбран из C_1-C_8 алкила, C_1-C_8 галогеналкила, 4-10-членного гетероциклила, алканоила, C_1-C_8 алкокси, гетероарилокси, алкиламино, ариламино, гетероариламино, $NR^{58}COR^{59}$, $NR^{58}SOR^{59}$ $NR^{58}SO_2R^{59}$, COOалкила, COOарила, $CONR^{58}R^{59}$, $CONR^{58}OR^{59}$, $NR^{58}R^{59}$, $SO_2NR^{58}R^{59}$, S-алкила, SOалкила, SO_2алкила, Sарила, SOарила, SO_2арила; или R^{56} и R^{57} может быть соединен с образованием циклического кольца (насыщенного или ненасыщенного) из 5-8 атомов, необязательно содержащего один или более гетероатомов, выбранных из группы N, O или S. R^{60} и R^{61} независимо представляют собой водород, C_1-C_8 алкил, C_1-C_4 галогеналкил, C_3-C_{10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклил, C_6-C_{10} арил, замещенный C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил или замещенный 5-10-членный гетероарил.

«Конденсированный арил» относится к арилу, у которого два атома углерода в кольце являются общими со вторым арильным или гетероарильным кольцом или с карбоциклильным или гетероциклильным кольцом.

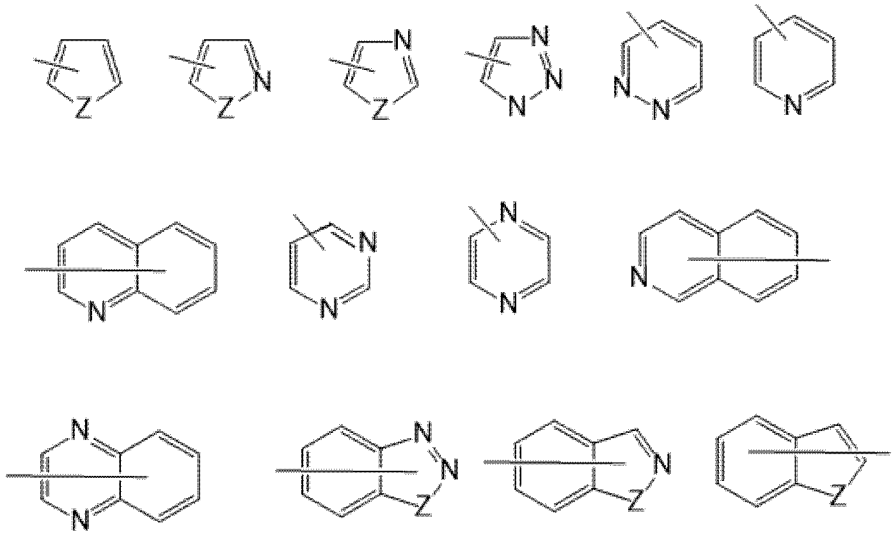
«Гетероарил» относится к радикалу 5-10-членной моноциклической или бициклической 4n+2 ароматической кольцевой системой (*например*, имеющей 6 или 10 π электронов разделенных в циклической системе), имеющей кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатома, представленные в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы («5-10-членный гетероарил»). В гетероарильной группе, которая содержит один или более атомов азота, точкой присоединения может быть атом углерода или азота, как позволяет валентность. Гетероарильные бициклические кольцевые системы могут включать один или более гетероатомов в одном или обоих кольцах. «Гетероарил» включает кольцевые системы, в которых гетероарильное кольцо, как определено выше, конденсировано с одним или более карбоциклильными или гетероциклильными группами, в которых точка присоединения находится на гетероарильном кольце, и в таких случаях число членов кольца продолжает обозначать количество членов кольца в гетероарильной кольцевой системе. «Гетероарил» также включает кольцевые системы, в которых гетероарильное кольцо, как определено выше, является конденсированным с одной или более арильными группами, где точка присоединения находится либо на арильном, либо на гетероарильном кольце, и в таких случаях, количество членов кольца обозначает количество членов кольца в конденсированной (арильной/гетероарильной) кольцевой системе. В бициклических гетероарильных группах, в которых одно кольцо не содержит гетероатома (*например*, индолил, хинолинил, карбазолил и *тому подобное*), точка присоединения может находиться на любом кольце, то есть на кольце с гетероатомом (*например*, 2-индолил) или кольце, которое не содержит гетероатом (*например*, 5-индолил).

В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарильная группа представляет собой 5-10-членную неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевые гетероатома в ароматической кольцевой системе, причем каждый гетероатом независимо выбирают из азота, кислорода и серы («5-

10-членный гетероарил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарильная группа представляет собой 5-8-членную неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевые гетероатома в ароматической кольцевой системе, причем каждый гетероатом независимо выбирают из азота, кислорода и серы («5-8-членный гетероарил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарильная группа представляет собой 5-6-членную неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевые гетероатома в ароматической кольцевой системе, причем каждый гетероатом независимо выбирают из азота, кислорода и серы («5-6-членный гетероарил»). В конкретных вариантах осуществления изобретения, 5-6-членный гетероарил имеет 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы. В конкретных вариантах осуществления изобретения, 5-6-членный гетероарил имеет 1-2 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления изобретения 5-6-членный гетероарил имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. Если не указано иное, каждый случай гетероарильной группы является независимо необязательно замещенным *т. е.* незамещенным («незамещенный гетероарил») или замещенным («замещенный гетероарил») одним или более заместителями. В определенных вариантах осуществления изобретения гетероарильная группа является незамещенным 5-14-членным гетероарилом. В конкретных вариантах осуществления изобретения гетероарильная группа является замещенным 5-14-членным гетероарилом. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарильная группа представляет собой бициклическую 8-12-членную неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-6 кольцевые гетероатома в ароматической кольцевой системе, причем каждый гетероатом независимо выбирают из азота, кислорода и серы («8-12-членный бициклический гетероарил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарильная группа представляет собой 8-10-членную бициклическую неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-6 кольцевые гетероатома в ароматической кольцевой системе, причем каждый гетероатом независимо выбирают из азота, кислорода и серы («8-10-членный бициклический гетероарил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарильная группа представляет собой 9-10-членную бициклическую неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-6 кольцевые гетероатома в ароматической кольцевой системе, причем каждый гетероатом независимо выбирают из азота, кислорода и серы («9-10-членный бициклический гетероарил»). Если не указано иное, каждый пример гетероарильной группы независимо является незамещенным («незамещенный гетероарил») или замещенным («замещенный гетероарил») одним или более заместителями. В определенных вариантах осуществления изобретения гетероарильная группа представляет собой незамещенный 5-14-членный гетероарил. В определенных вариантах осуществления изобретения гетероарильная группа представляет собой замещенный 5-14-членный гетероарил.

Иллюстративные примеры 5-членных гетероарильных групп, содержащих один гетероатом, включают, без ограничения, пирролил, фуранил и тиофенил. Иллюстративные примеры 5-членных гетероарильных групп, содержащих два гетероатома, включают, без ограничения, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил и изотиазолил. Иллюстративные примеры 5-членных гетероарильных групп, содержащих три гетероатома, включают, без ограничения, триазолил, оксадиазолил и тиадиазолил. Иллюстративные примеры 5-членных гетероарильных групп, содержащих четыре гетероатома, включают, без ограничения, тетразолил. Иллюстративные примеры 6-членных гетероарильных групп, содержащих один гетероатом, включает, без ограничения, пиридинил. Иллюстративные примеры 6-членных гетероарильных групп, содержащих два гетероатома, включают, без ограничений, пиридазинил, пиримидинил и пиразинил. Иллюстративные примеры 6-членных гетероарильных групп, содержащих три или четыре гетероатома, включают, без ограничения, триазинил и тетразинил, соответственно. Иллюстративные примеры 7-членных гетероарильных групп, содержащих один гетероатом, включает, без ограничения, азепинил, оксепинил и тиепинил. Иллюстративные примеры 5,6-бициклических гетероарильных групп, включают, без ограничения, индолил, изоиндолил, индазолил, бензотриазолил, бензотиофенил, изобензотиофенил, бензофуранил, бензоизуфуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензоксадиазолил, бензтиазолил, бензизотиазолил, бензтиадиазолил, индолизинил и пуринил. Иллюстративные примеры 6,6-бициклических гетероарильных групп включают, без ограничения, нафтиридинил, птеридинил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиноксалинил, фталазинил и хиназолинил.

Примеры представителей гетероарилов включают в себя следующие:



где каждый Z выбирают из карбонила, N, NR^{65}, O и S; и R^{65} независимо представляет собой водород, C_1-C_8 алкил, C_3-C_{10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклил, C_6-C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил.

В описанных в данном документе структурах заместитель, присоединенный к полициклической (*например*, бициклический или трициклический) циклоалкил,

гетероциклил, арил или гетероарил со связью, которая охватывает два или более колец, означает, что заместитель может быть присоединен в любом положении в каждом из колец.

«Гетероаралкил» или «гетероарилалкил» представляет собой подмножество «алкил» и относится к алкильной группе, замещенной гетероарильной группой, где точка присоединения находится на алкильном фрагменте

Термин «карбоциклил» или «карбоциклический» относится к радикалу неароматической моноциклической, бициклической, трициклической или полициклической углеводородной кольцевой системы, имеющей 3-14 атомов углерода в кольце («C_{3-14} карбоциклил») и ноль гетероатомов в неароматической кольцевой системе. Карбоциклильные группы включают полностью насыщенные кольцевые системы (*например*, циклоалкилы), и частично насыщенные кольцевые системы. В некоторых вариантах осуществления изобретения карбоциклильная группа имеет 3-10 кольцевых атомов углерода («C_{3-10} карбоциклил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения карбоциклильная группа имеет от 3-8 кольцевых атомов углерода («C_{3-8} карбоциклил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения карбоциклильная группа имеет от 3-7 кольцевых атомов углерода («C_{3-7} карбоциклил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения карбоциклильная группа имеет от 3-6 кольцевых атомов углерода («C_{3-6} карбоциклил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения карбоциклильная группа имеет от 4-6 кольцевых атомов углерода («C_{4-6} карбоциклил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения карбоциклильная группа имеет от 5-6 кольцевых атомов углерода («C_{5-6} карбоциклил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения карбоциклильная группа имеет от 5-10 кольцевых атомов углерода («C_{5-10} карбоциклил»). Иллюстративные примеры C_{3-6} карбоциклильных групп включают, без ограничения, циклопропил (C_3), циклопропенил (C_3), циклобутил (C_4), циклобутенил (C_4), циклопентил (C_5), циклопентенил (C_5), циклогексил (C_6), циклогексенил (C_6), циклогесадиенил (C_6) и тому подобное. Иллюстративные примеры C_{3-8} карбоциклильных групп включают, без ограничения, вышеупомянутые C_{3-6} карбоциклильные группы, также как циклогептил (C_7), циклогептенил (C_7), циклогептадиенил (C_7), циклогептатриенил (C_7), циклооктил (C_8), циклооктенил (C_8), бицикло[2.2.1]гептанил (C_7), бицикло[2.2.2]октанил (C_8) и тому подобное. Иллюстративные примеры C_{3-10} карбоциклильных групп включают, без ограничения, вышеупомянутые C_{3-8} карбоциклильные группы, также как циклононил (C_9), циклононенил (C_9), циклодецил (C_{10}), циклодеценил (C_{10}), октагидро-1H-инденил (C_9), декагидронафталинил (C_{10}), спиро[4.5]деканил (C_{10}) и тому подобное.

Как показывают приведенные выше примеры, в определенных вариантах реализации карбоциклическая группа является либо моноциклической («моноциклический карбоциклил»), либо полициклической (*например*, содержащей конденсированную, мостиковую или спиро-кольцевую систему, такую как бициклическая система («бициклический карбоциклил») или трициклическая система («трициклический

карбоциклил»)) и может быть насыщенной или может содержать одну или более углерод-углеродных двойных или тройных связей. «Карбоциклил» также включает кольцевые системы, в которых карбоциклильное кольцо, как определено выше, является конденсированным с одной или более арильными или гетероарильными группами, где точка присоединения находится на карбоциклильном кольце, и в таких случаях, количество атомов углерода по-прежнему указывает количество атомов углерода в карбоциклильной кольцевой системе. Если не указано иное, каждый пример карбоциклильной группы независимо является незамещенным («незамещенный карбоциклил») или замещенным («замещенный карбоциклил») одним или более заместителями. В определенных вариантах осуществления изобретения карбоциклильная группа представляет собой незамещенный C_{3-14} карбоциклил. В определенных вариантах осуществления изобретения карбоциклильная группа представляет собой замещенный C_{3-14} карбоциклил.

Используемый в данном документе термин «циклоалкил» включает насыщенные циклические, бициклические, трициклические или полициклические углеводородные группы, содержащие 3-14 атомов углерода, содержащие указанное количество колец и атомов углерода (например, C_3-C_{14} моноциклический, C_4-C_{14} бициклический, C_5-C_{14} трициклический или C_6-C_{14} полициклический циклоалкил). В некоторых вариантах осуществления «циклоалкил» представляет собой моноциклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления моноциклический циклоалкил имеет 3-14 кольцевых атомов углерода. («C_{3-14} моноциклический циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения моноциклическая циклоалкильная группа имеет 3-10 атомов углерода («C_{3-10} моноциклический циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения моноциклическая циклоалкильная группа имеет 3-8 атомов углерода («C_{3-8} моноциклический циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения моноциклическая циклоалкильная группа имеет 3-6 атомов углерода («C_{3-6} моноциклический циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения моноциклическая циклоалкильная группа имеет 4-6 атомов углерода («C_{4-6} моноциклический циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения моноциклическая циклоалкильная группа имеет 5-6 атомов углерода («C_{5-6} моноциклический циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения моноциклическая циклоалкильная группа имеет 5-10 атомов углерода («C_{5-10} моноциклический циклоалкил»). Примеры моноциклических C_{5-6} циклоалкильных групп включают циклопентил (C_5) и циклогексил (C_5). Примеры C_{3-6} циклоалкильных групп включают вышеупомянутые C_{5-6} циклоалкильные группы, а также циклопропил (C_3) и циклобутил (C_4). Примеры C_{3-8} циклоалкильных групп включают вышеупомянутые C_{3-6} циклоалкильные группы, а также циклогептил (C_7) и циклооктил (C_8).

В некоторых вариантах осуществления «циклоалкил» представляет собой бициклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления бициклический циклоалкил имеет 4-14 кольцевых атомов углерода. («C_{4-14} бициклический циклоалкил»).

В некоторых вариантах осуществления изобретения бициклическая циклоалкильная группа имеет 4-12 атомов углерода («C_{4-12} бициклический циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения бициклическая циклоалкильная группа имеет 4-10 атомов углерода («C_{4-10} бициклический циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения бициклическая циклоалкильная группа имеет 5-10 атомов углерода («C_{5-10} бициклический циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения бициклическая циклоалкильная группа имеет 6-10 атомов углерода («C_{6-10} бициклический циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения бициклическая циклоалкильная группа имеет 8-10 атомов углерода («C_{8-10} бициклический циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения бициклическая циклоалкильная группа имеет 7-9 атомов углерода («C_{7-9} бициклический циклоалкил»). Примеры бициклических циклоалкилов включают бицикло[1.1.0]бутан (C_4), бицикло[1.1.1]пентан (C_5), спиро[2.2]пентан (C_5), бицикло[2.1.0]пентан (C_5), бицикло[2.1.1]гексан (C_6), бицикло[3.1.0]гексан (C_6), спиро[2.3]гексан (C_6), бицикло[2.2.1]гептан (норборнан) (C_7), бицикло[3.2.0]гептан (C_7), бицикло[3.1.1]гептан (C_7), бицикло[3.1.1]гептан (C_7), бицикло[4.1.0]гептан (C_7), спиро[2.4]гептан (C_7), спиро [3.3] гептан (C_7), бицикло[2.2.2]октан (C_8), бицикло[4.1.1]октан (C_8)октагидропентален (C_8), бицикло[3.2.1]октан (C_8), бицикло[4.2.0]октан (C_8), спиро[2.5]октан (C_8), спиро[3.4]октан (C_8), бицикло[3.3.1]нонан (C_9), октагидро-1H-инден (C_9), бицикло[4.2.1]нонан (C_9), спиро[3.5]нонан (C_9), спиро[4.4]нонан (C_9), бицикло[3.3.2]декан (C_{10}), бицикло[4.3.1]декан (C_{10}), спиро[4.5]декан (C_{10}), бицикло[3.3.3]ундекан (C_{11}), декагидронафталин (C_{10}), бицикло[4.3.2]ундекан (C_{11}), спиро[5.5]ундекан (C_{11}) и бицикло[4.3.3]додекан (C_{12}).

В некоторых вариантах осуществления «циклоалкил» представляет собой трициклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления бициклический циклоалкил имеет 6-14 кольцевых атомов углерода. («C_{6-14} трициклический циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения трициклическая циклоалкильная группа имеет 8-12 атомов углерода («C_{8-12} трициклический циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения трициклическая циклоалкильная группа имеет 10-12 атомов углерода («C_{10-12} трициклический циклоалкил»). Примеры трициклических циклоалкилов включают адамантин (C_{12}).

Если не указано иное, каждый пример циклоалкильной группы независимо является незамещенным («незамещенный циклоалкил») или замещенным («замещенный циклоалкил») с одним или несколькими заместителями. В определенных вариантах реализации циклоалкильная группа представляет собой незамещенный C_{3-14} циклоалкил. В определенных вариантах реализации изобретений циклоалкильная группа представляет собой замещенный C_{3-14} циклоалкил.

«Гетероциклил» или «гетероциклический» относится к радикалу 3-10-членной неароматической кольцевой системы, имеющей кольцевые атомы углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода,

серы, бора, фосфора и кремния («3-10-членный гетероциклил»). В гетероциклильных группах, которые содержат один или более атомов азота, точкой присоединения может быть атом углерода или азота, как позволяет валентность. Гетероциклильная группа может быть либо моноциклической («моноциклический гетероциклил»), либо конденсированной, соединенной мостиковой связью или спиро-кольцевой системой, такой как бициклическая система («бициклический гетероциклил») и может быть насыщенной или может быть частично ненасыщенной. Гетероциклильные бициклические кольцевые системы могут включать один или более гетероатомов в одном или обоих кольцах. «Гетероциклил» также включает кольцевые системы, в которых гетероциклильное кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или более карбоциклильными группами, где точка присоединения находится либо на карбоциклильном, либо на гетероциклильном кольце, или кольцевые системы, где гетероциклическое кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или более арильными или гетероарильными группами, где точка присоединения находится на гетероциклическом кольце, и в таких случаях число членов кольца продолжает обозначать количество членов кольца в гетероциклической кольцевой системе. Если не указано иное, каждый пример гетероциклила является независимо необязательно замещенным *т.е.* незамещенным («незамещенный гетероциклил») или замещенным («замещенный гетероциклил») одним или более заместителями. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклическая группа представляет собой незамещенный 3-10-членный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклическая группа представляет собой замещенный 3-10-членный гетероциклил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклильная группа представляет собой 5-10-членную неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатомов, причем каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, серы, бора, фосфора и кремния («5-10-членный гетероциклил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклильная группа представляет собой 5-8-членную неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевые гетероатома, причем каждый гетероатом независимо выбирают из азота, кислорода и серы («5-8-членный гетероциклил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклильная группа представляет собой 5-6-членную неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевые гетероатома, причем каждый гетероатом независимо выбирают из азота, кислорода и серы («5-6-членный гетероциклил»). В некоторых вариантах осуществления изобретения 5-6-членный гетероциклил имеет 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления изобретения 5-6-членный гетероциклил имеет 1-2 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления изобретения 5-6-членный гетероциклил имеет один кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы.

Типичные 3-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают, без ограничения, азиридинил, оксиранил, тиоренил. Иллюстративный пример 4-членный гетероциклильных групп, содержащих один гетероатом, включают, без ограничения, азетидинил, оксетанил и тиетанил. Иллюстративные примеры 5-членных гетероциклильных групп, содержащих один гетероатом, включают, без ограничения, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиофенил, дигидротиофенил, пирролидинил, дигидропирролил и пирролил-2,5-дион. Иллюстративные примеры 5-членных гетероциклильных групп, содержащих два гетероатома, включают, без ограничения, диоксоланил, оксасульфуранил, дисульфуранил и оксазолидин-2-он. Иллюстративные примеры 5-членных гетероциклильных группы, содержащих три гетероатома, включают, без ограничения, триазолинил, оксадиазолинил и тиадиазолинил. Иллюстративные примеры 6-членных гетероциклильных групп, содержащих один гетероатом, включают, без ограничения, пиперидинил, тетрагидропиранил, дигидропиридинил и тианил. Иллюстративные примеры 6-членных гетероциклильных групп, содержащих два гетероатома, включают, без ограничения, пиперазинил, морфолинил, дитианил, диоксанил. Иллюстративные примеры 6-членных гетероциклильных групп, содержащих два гетероатома, включают, без ограничения, триазинанил. Иллюстративные примеры 7-членных гетероциклильных групп, содержащих один гетероатом, включают, без ограничения, азепанил, оксепанил и тиепанил. Иллюстративные примеры 8-членных гетероциклильных групп, содержащих один гетероатом, включают, без ограничения, азоканил, оксеканил и тиоканил. Иллюстративные примеры 5-членных гетероциклильных групп, конденсированных с C_6 арильным кольцом (также называемые в данном документе 5,6-бициклическим гетероциклическим кольцом), включают, без ограничения, индолинил, изоиндолинил, дигидробензофуранил, дигидробензотиенил, бензоксазолинонил и тому подобное. Примеры бициклических гетероциклильных групп включают, без ограничения, индолинил, изоиндолинил, дигидробензофуранил, дигидробензотиенил, тетрагидробензотиенил, тетрагидробензофуранил, тетрагидроиндолил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, декагидроизохинолинил, октагидрохроменил, октагидроизохроменил, декагидронафтиридинил, декагидро-1,8-нафтиридинил, октагидропирроло[3,2-b]пиррол, индолинил, фталимидил, нафталимидил, хроманил, хроменил, 1H-бензо[e][1,4]диазепинил, 1,4,5,7-тетрагидропирано[3,4-b]пирролил, 5,6-дигидро-4H-фуро[3,2-b]пирролил, 6,7-дигидро-5H-фуро[3,2-b]пиранил, 5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-c]пиранил, 2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридинил, 2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридинил, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридинил, 4,5,6,7-тетрагидрофуро[3,2-c]пиридинил, 4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-b]пиридинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1,6-нафтиридинил и тому подобное. Типичные 6-членные гетероциклильные группы, конденсированные с арильным кольцом (также называемым здесь 6,6-бициклическое гетероциклическое

кольцо), включает, без ограничения, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и тому подобное.

«Азотсодержащая гетероциклильная» группа означает 4-7-членную неароматическую циклическую группу, содержащую, по меньшей мере один атом азота, например, но без ограничения, морфолин, пиперидин (*например*, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил и 4-пиперидинил), пирролидин (*например*, 2-пирролидинил и 3-пирролидинил), азетидин, пирролидон, имидазолин, имидазолидинон, 2-пиразолин, пиразолидин, пиперазин и N-алкилпиперазины, такие как N-метилпиперазин. Конкретные примеры включают азетидин, пиперидон и пиперазон.

«Гетеро», когда он используется для описания соединения или группы, присутствующей в соединении, означает, что один или несколько атомов углерода в соединении или группе были заменены гетероатомом азота, кислорода или серы. Гетеро может применяться к любой из гидрокарбильных групп, описанных выше, такой как алкил, *например,* гетероалкил, циклоалкил, *например,* гетероциклил, арил, *например,* гетероарил, циклоалкенил, *например,* циклогетероалкенил, и т. п., содержащие 1-5, в частности 1-3 гетероатома.

«Ацил» относится к радикалу $-C(=O)R^{20}$, где R^{20} представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный карбоциклил, замещенный или незамещенный гетероциклил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил, как определено в данном документе. «Алканоил» представляет собой ацильную группу, где R^{20} представляет собой группу, которая отличается от водорода. Типичные ацильные группы включают, но не ограничиваются ими, формил (-CHO), ацетил ($-C(=O)CH_3$), циклогексилкарбонил, циклогексилметилкарбонил, бензоил (-C(=O)Ph), бензилкарбонил ($-C(=O)CH_2Ph$), --C(O)-C_1-C_8 алкил, -C(O)-$(CH_2)_t$(C_6-C_{10} арил), -C(O)-$(CH_2)_t$(5-10-членный гетероарил), -C(O)-$(CH_2)_t$(C_3-C_{10} циклоалкил) и -C(O)-$(CH_2)_t$(4-10-членный гетероциклил), где t равно целому числу 0-4. В определенных вариантах реализации R^{21} представляет собой C_1-C_8 алкил, замещенный галогеном или гидрокси; или C_3-C_{10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклил, C_6-C_{10} арил, арилалкил, 5-10-членный гетероарил или гетероарилалкил, каждый из которых замещен незамещенным C_1-C_4 алкилом, галогеном, незамещенным C_1-C_4 алкокси, незамещенным C_1-C_4 галогеналкилом, незамещенным C_1-C_4 гидроксиалкилом или незамещенным C_1-C_4 галогеналкокси или гидрокси.

Термин «аминоалкил» относится к замещенной алкильной группе, в которой один или более атомов водорода независимо заменены группой $-NH_2$.

Термин «гидроксиалкил» относится к замещенной алкильной группе, в которой один или более атомов водорода независимо заменены группой -OH.

Термины «алкиламино» и «диалкиламино» относятся к радикалу $-NH$(алкил) и $-N$(алкил)$_2$, соответственно. В некоторых вариантах осуществления алкиламино представляет собой $-NH(C_1-C_4$ алкил). В некоторых вариантах осуществления

алкиламино представляет собой метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, *н*-бутиламино, *изо*-бутиламино, *втор*-бутиламино или *трет*-бутиламино. В некоторых вариантах осуществления диалкиламино представляет собой $-N(C_1-C_6$ алкил$)_2$. В некоторых вариантах осуществления диалкиламино представляет собой диметиламино, метилэтиламино, диэтиламино, метилпропиламино, метилизопропиламино, метилбутиламино, метилизобутиламино или метилтретбутиламино.

Термин «арилокси» относится к радикалу -О-арил. В некоторых вариантах осуществления арилокси-группа представляет собой фенокси.

Термин «галогеналкокси» относится к алкоксиструктурам, которые замещены одной или более галогеновыми группами или их комбинациями. Например, термин «фторалкокси» включает галогеналкоксигруппы, в которых галоген представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления галогеналкоксигруппы представляют собой дифторметокси и трифторметокси.

«Алкокси» относится к группе $-OR^{29}$, где R^{29} представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный карбоциклил, замещенный или незамещенный гетероциклил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил. Конкретными алкоксигруппами являются метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, *трет*-бутокси, *втор*-бутокси, н-пентокси, н-гексокси и 1,2-диметилбутокси. Конкретные алкоксигруппы представляют собой низшие алкокси, *т.е.* 1-6 атомами углерода. Другие конкретные алкоксигруппы содержат 1-4 атома углерода.

В определенных вариантах реализации R^{29} представляет собой группу, которая имеет 1 или более заместителей, например 1-5 заместителей, и в частности 1-3 заместителя, в частности 1 заместитель, выбранный из группы, состоящей из амино, замещенного амино, C_6-C_{10} арила, арилокси, карбонила, циано, C_3-C_{10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклила, галогена, 5-10-членного гетероарила, гидроксила, нитро, тиоалкокси, тиоарилокси, тиола, алкил-S(O)-, арил-S(O)-, алкил-$S(O)_2$- и арил-$S(O)_2$-. Примеры «замещенных алкокси» групп включают, но не ограничиваются ими, -O-$(CH_2)_t$(C_6-C_{10} арил), -O-$(CH_2)_t$(5-10-членный гетероарил), -O-$(CH_2)_t$(C_3-C_{10} циклоалкил) и -O-$(CH_2)_t$(4-10-членный гетероциклил), где t равно целому числу 0-4, а любые арильные, гетероарильные, циклоалкильные или гетероциклильные группы могут сами быть замещенными незамещенным C_1-C_4 алкилом, галогеном, незамещенным C_1-C_4 алкокси, незамещенным C_1-C_4 галогеналкилом, незамещенным C_1-C_4 гидроксиалкилом или незамещенным C_1-C_4 галогеналкокси или гидрокси. Конкретными примерами групп «замещенного алкокси» являются $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2Ph$, $-OCH_2$-циклопропил, $-OCH_2CH_2OH$ и $-OCH_2CH_2NMe_2$.

«Амино» соответствует радикалу $-NH_2$.

«Оксо группа» относится к -C(=O)-.

«Замещенный амино» относится к аминогруппе формулы $-N(R^{38})_2$, где R^{38} представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный карбоциклил, замещенный или незамещенный гетероциклил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, или аминозащитная группа, в которой хотя бы один из R^{38} не представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления, каждый R^{38} является независимо выбранным из водорода, C_1-C_8 алкила, C_3-C_8 алкенила, C_3-C_8 алкинила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклила, или C_3-C_{10} циклоалкила; или C_1-C_8 алкила, замещенного галогеном или гидрокси; C_3-C_8 алкенила, замещенного галогеном или гидрокси; C_3-C_8 алкинила, замещенного галогеном или гидрокси, или $-(CH_2)_t$(C_6-C_{10} арил), $-(CH_2)_t$(5-10-членный гетероарил), $-(CH_2)_t$(C_3-C_{10} циклоалкил), или $-(CH_2)_t$(4-10-членный гетероциклил), где t представляет собой целое число 0-8, каждый из которых замещен незамещенным C_1-C_4 алкилом, галогеном, незамещенным C_1-C_4 алкокси, незамещенным C_1-C_4 галогеналкилом, незамещенным C_1-C_4 гидроксиалкилом, или незамещенным C_1-C_4 галогеналкокси или гидрокси; или обе R^{38} группы объединены с образованием алкиленовой группы.

Примеры «замещенных амино» групп включают, но не ограничиваются ими, $-NR^{39}$-C_1-C_8 алкил, $-NR^{39}$-$(CH_2)_t$(C_6-C_{10} арил), $-NR^{39}$-$(CH_2)_t$(5-10-членный гетероарил), $-NR^{39}$-$(CH_2)_t$(C_3-C_{10} циклоалкил) и $-NR^{39}$-$(CH_2)_t$(4-10-членный гетероциклил), где t равно целому числу 0-4, например 1 или 2, каждый R^{39} независимо представляет собой H или C_1-C_8 алкил; и любые присутствующие алкильные группы могут сами быть замещенными галогеном, замещенным или незамещенным амино или гидрокси; и любые присутствующие арильная, гетероарильная, циклоалкильная или гетероциклильная группы могут сами быть замещены незамещенным C_1-C_4 алкилом, галогеном, незамещенным C_1-C_4 алкокси, незамещенным C_1-C_4 галогеналкилом, незамещенным C_1-C_4 гидроксиалкилом или незамещенным C_1-C_4 галогеналкокси или гидрокси. Во избежание сомнений термин «замещенный амино» включает группы алкиламино, замещенного алкиламино, алкилариламино, замещенного алкилариламино, ариламино, замещенного ариламино, диалкиламино и замещенного диалкиламино, как определено ниже. Замещенный амино включает как монозамещенную амино-, так и дизамещенную аминогруппы.

В определенных вариантах осуществления изобретения заместитель, присутствующий у атома азота, представляет собой азотзащитную группу (также называемую в данном документе «аминозащитной группой»). Азотзащитные группы включают, но не ограничиваются ими, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, C_{1-10} алкильной (*например*, аралкил, гетероаралкил), C_{2-10} алкенильной, C_{2-10} алкинильной, гетероC_{1-10} алкильной, гетероC_{2-10} алкенильной, гетероC_{2-10} алкинильной, C_{3-10} карбоциклильной, 3-14 членной

гетероциклильной, C_{6-14} арильной и 5-14 членной гетероарильной групп, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, аралкил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd} и где R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} и R^{dd} являются такими, как определено в данном документе. Азотзащитные группы хорошо известны в данной области и включают группы, подробно описанные в Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, включенной в данный документ посредством ссылки.

каждый заместитель R^{aa} независимо выбран из C_{1-10} алкила, C_{1-10} пергалогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, гетероC_{1-10} алкила, гетероC_{2-10}алкенила, гетероC_{2-10}алкинила, C_{3-10} карбоциклила, 3-14 членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14 членного гетероарила, или две группы R^{aa} соединены с образованием 3-14-членного гетероциклила или 5-14-членного гетероарильного кольца, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd};

каждый заместитель R^{bb} независимо выбирают из водорода, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$, $-C_{1-10}$ алкила, $-C_{1-10}$ пергалогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, гетероC_{1-10}алкила, гетероC_{2-10}алкенила, гетероC_{2-10}алкинила, C_{3-10} карбоциклила, 3-14 членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14 членного гетероарила, или две группы R^{bb} соединены с образованием 3-14-членного гетероциклила или 5-14-членного гетероарильного кольца, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd}; где X^- представляет собой противоион.

каждый заместитель R^{cc} независимо выбран из водорода, C_{1-10} алкила, C_{1-10} пергалогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, гетероC_{1-10} алкила, гетероC_{2-10} алкенила, гетероC_{2-10} алкинила, C_{3-10} карбоциклила, 3-14 членного гетероциклила, C_{6-14} арил и 5-14 членного гетероарила, или две группы R^{cc} соединены с образованием 3-14-членного гетероциклила или 5-14-членного гетероарильного кольца, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd};

каждый заместитель R^{dd} независимо выбран из галогена, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3{}^+X^-$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, $-SH$, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)(OR^{ee})_2$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} пергалогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила, гетероC_{2-6}алкинила, C_{3-10} карбоциклила, 3-10-членного

гетероциклила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{gg}, или два геминальных заместителя R^{dd} могут быть соединены с образованием =O или =S; где X^- представляет собой противоион;

каждый заместитель R^{ee} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} пергалогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, гетероC_{1-6} алкила, гетероC_{2-6}алкенила, гетероC_{2-6} алкинила, C_{3-10} карбоциклила, C_{6-10} арила, 3-10-членного гетероциклила и 3-10-членного гетероарила, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{gg};

каждый заместитель R^{ff} независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ пергалогеналкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, гетероC_{1-6} алкила, гетероC_{2-6} алкенила, гетероC_{2-6} алкинила, C_{3-10} карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, или две группы R^{ff} соединены с образованием 3-10-членного гетероциклила или 5-10-членного гетероарильного кольца, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{gg}; и

каждый заместитель R^{gg} независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OC_{1-6}$ алкил, $-ON(C_{1-6}$ алкил$)_2$, $-N(C_{1-6}$ алкил$)_2$, $-N(C_{1-6}$ алкил$)_3^+X^-$, $-NH(C_{1-6}$ алкил$)_2^+X^-$, $-NH_2(C_{1-6}$ алкил$)^+X^-$, $-NH_3^+X^-$, $-N(OC_{1-6}$ алкил$)(C_{1-6}$ алкил$)$, $-N(OH)(C_{1-6}$ алкил$)$, $-NH(OH)$, $-SH$, $-SC_{1-6}$ алкил, $-SS(C_{1-6}$ алкил$)$, $-C(=O)(C_{1-6}$ алкил$)$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}$ алкил$)$, $-OC(=O)(C_{1-6}$ алкил$)$, $-OCO_2(C_{1-6}$ алкил$)$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_{1-6}$ алкил$)_2$, $-OC(=O)NH(C_{1-6}$ алкил$)$, $-NHC(=O)($ C_{1-6} алкил$)$, $-N(C_{1-6}$ алкил$)C(=O)($ C_{1-6} алкил$)$, $-NHCO_2(C_{1-6}$ алкил$)$, $-NHC(=O)N(C_{1-6}$ алкил$)_2$, $-NHC(=O)NH(C_{1-6}$ алкил$)$, $-NHC(=O)NH_2$, $-C(=NH)O(C_{1-6}$ алкил$)$, $-OC(=NH)(C_{1-6}$ алкил$)$, $-OC(=NH)OC_{1-6}$ алкил, $-C(=NH)N(C_{1-6}$ алкил$)_2$, $-C(=NH)NH(C_{1-6}$ алкил$)$, $-C(=NH)NH_2$, $-OC(=NH)N(C_{1-6}$ алкил$)_2$, $-OC(NH)NH(C_{1-6}$ алкил$)$, $-OC(NH)NH_2$, $-NHC(NH)N(C_{1-6}$ алкил$)_2$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHSO_2(C_{1-6}$ алкил$)$, $-SO_2N(C_{1-6}$ алкил$)_2$, $-SO_2NH(C_{1-6}$ алкил$)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-6}$ алкил, $-SO_2OC_{1-6}$ алкил, $-OSO_2C_{1-6}$ алкил, $-SOC_{1-6}$ алкил, $-Si(C_{1-6}$ алкил$)_3$, $-OSi(C_{1-6}$ алкил$)_3$ $-C(=S)N(C_{1-6}$ алкил$)_2$, $C(=S)NH(C_{1-6}$ алкил$)$, $C(=S)NH_2$, $-C(=O)S(C_{1-6}$ алкил$)$, $-C(=S)SC_{1-6}$ алкил, $-SC(=S)SC_{1-6}$ алкил, $-P(=O)(OC_{1-6}$ алкил$)_2$, $-P(=O)(C_{1-6}$ алкил$)_2$, $-OP(=O)(C_{1-6}$ алкил$)_2$, $-OP(=O)(OC_{1-6}$ алкил$)_2$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} пергалогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, гетероC_{1-6}алкил, гетероC_{2-6}алкенил, гетероC_{2-6}алкинил, C_{3-10} карбоциклил, C_{6-10} арил, 3-10-членный гетероциклил, 5-10-членный гетероарил; или два геминальных заместителя R^{gg} могут быть соединены с образованием =O или =S; причем X^- представляет собой противоион.

Например, азотзащитные группы, такие как амидные группы *(например*, $-C(=O)R^{aa}$) включают, но не ограничиваются ими, формамид, ацетамид, хлорацетамид, трихлорацетамид, трифторацетамид, фенилацетамид, 3-фенилпропанамид, пиколинамид,

3-пиридилкарбоксамид, N-бензоилфенилаланильное производное, бензамид, *п*-фенилбензамид, *о*-нитрофенилацетамид, о-нитрофеноксиацетамид, ацетоацетамид, (N'-дитиобензилоксиациламино)ацетамид, 3-(п-гидроксифенил)пропанамид, 3-(о-нитрофенил)пропанамид, 2-метил-2-(о-нитрофенокси)пропанамид, 2-метил-2-(о-фенилазофенокси)пропанамид, 4-хлорбутанамид, 3-метил-3-нитробутанамид, *о*-нитроциннамид, N-ацетилметиониновая производная, *о*-нитробензамид и *о*-(бензоилоксиметил)бензамид.

Азотзащитные группы, такие как карбаматные группы (*например*, $-C(=O)OR^{aa}$) включают, но не ограничиваются ими, метилкарбамат, этилкарбамат, 9-флуоренилметилкарбамат (Fmoc), 9-(2-сульфо)флуоренилметилкарбамат, 9-(2,7-дибром)флуоренилметилкарбамат, 2,7-ди-*трет*-бутил-[9-(10,10-диоксо-10,10,10,10-тетрагидротиоксантил)]метилкарбамат (DBD-Tmoc), 4-метоксифенацилкарбамат (Phenoc), 2,2,2-трихлорэтилкарбамат (Troc), 2-триметилсилилэтилкарбамат (Teoc), 2-фенилэтилкарбамат (hZ), 1-(1-адамантил)-1-метилэтилкарбамат (Adpoc), 1,1-диметил-2-галогенэтилкарбамат, 1,1-диметил-2,2-дибромэтилкарбамат (DB-*трет*-BOC), 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтилкарбамат (TCBOC), 1-метил-1-(4-бифенилил)этилкарбамат (Bpoc), 1-(3,5-ди-*т*-бутилфенил)-1-метилэтилкарбамат (*трет*-Bumeoc), 2-(2'- и 4'-пиридил)этилкарбамат (Pyoc), 2-(*N, N*-дициклогексилкарбоксамидо)этилкарбамат, т-бутилкарбамат (BOC или Boc), 1-адамантилкарбамат (Adoc), винилкарбамат (Voc), аллилкарбамат (Alloc), 1-изопропилаллилкарбамат (Ipaoc), циннамилкарбамат (Coc), 4-нитроциннамилкарбамат (Noc), 8-хинолилкарбамат, N-гидроксипиперидинил карбамат, алкилдитиокарбамат, бензилкарбамат (Cbz), п-метоксибензилкарбамат (Moz), п-нитробензилкарбамат, п-бромбензилкарбамат, п-хлорбензилкарбамат, 2,4-дихлорбензилкарбамат, 4-метилсульфинилбензилкарбамат (Msz), 9-антрилметилкарбамат, дифенилметилкарбамат, 2-метилтиоэтилкарбамат, 2-метилсульфонилэтилкарбамат, 2-(п-толуолсульфонил)этилкарбамат, [2-(1,3-тианил)]метилкарбамат (Dmoc), 4-метилтиофенилкарбамат Mtpc), 2,4-диметилтиофенилкарбамат (Bmpc), 2-фосфониоэтилкарбамат (Peoc), 2-трифенилфосфониоизопропилкарбамат (Ppoc), 1,1-диметил-2-цианоэтилкарбамат, м-хлор-п-ацилоксибензилкарбамат, п-(дигидрооксиборил)бензилкарбамат, 5-бензизоксазолилметилкарбамат, 2-(трифторметил)-6-хромонилметилкарбамат (Tcroc), м-нитрофенилкарбамат, 3,5-диметоксибензилкарбамат, *о*-нитробензилкарбамат, 3,4-диметокси-6-нитробензилкарбамат, фенил(о-нитрофенил)метилкарбамат, *трет*-амилкарбамат, S-бензилтиокарбамат, п-цианобензилкарбамат, циклобутилкарбамат, циклогексилкарбамат, циклопентилкарбамат, циклопропилметилкарбамат, п-децилоксибензилкарбамат, 2,2-диметоксиацилвинилкарбамат, *о*-(N, N-диметилкарбоксамидо)бензилкарбамат, 1,1-диметил-3-(N, N-диметилкарбоксамидо)пропилкарбамат, 1,1-диметилпропинилкарбамат, ди(2-пиридил)метилкарбамат, 2-фуранилметилкарбамат, 2-иодэтилкарбамат, изоборнилкарбамат, изобутилкарбамат, изоникотинилкарбамат, п-(п'-метоксифенилазо)бензилкарбамат, 1-метилциклобутилкарбамат, 1-

метилциклогексилкарбамат, 1-метил-1-циклопропилметилкарбамат, 1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)этилкарбамат, 1-метил-1-(п-фенилазофенил)этилкарбамат, 1-метил-1-фенилэтилкарбамат, 1-метил-1-(4-пиридил)этилкарбамат, фенилкарбамат, п-(фенилазо)бензилкарбамат, 2,4,6-три-*трет*-бутилфенилкарбамат, 4-(триметиламмоний)бензилкарбамат и 2,4,6-триметилбензилкарбамат.

Азотзащитные группы, такие как сульфонамидные группы (*например*, $-S(=O)_2R^{aa}$) включают, но не ограничиваются ими, п-толуолсульфонамид (Ts), бензолсульфонамид, 2,3,6-триметил-4-метоксибензолсульфонамид (Mtr), 2,4,6-триметоксибензолсульфонамид (Mtb), 2,6-диметил-4-метоксибензолсульфонамид (Pme), 2,3,5,6-тетраметил-4-метоксибензолсульфонамид (Mte), 4-метоксибензолсульфонамид (Mbs), 2,4,6-триметилбензолсульфонамид (Mts), 2,6-диметокси-4-метилбензолсульфонамид (iMds), 2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфонамид (Pmc), метансульфонамид (Ms), β-триметилсилилэтансульфонамид (SES), 9-антраценсульфонамид, 4-(4',8'-диметоксинафтилметил)бензолсульфонамид (DNMBS), бензилсульфонамид, трифторметилсульфонамид и фенацилсульфонамид.

Другие азотзащитные группы включают, но не ограничиваются ими, производное фенотиазинил-(10)-ацила, производное N'-п-толуолсульфониламиноацила, производное N'-фениламинотиоацила, производное N-бензоилфенилаланила, производное N-ацетилметионина, 4,5-дифенил-3-оксазолин-2-она, N-фталимида, N-дитиасукцинимида (Dts), N-2,3-дифенилмалеимида, N-2,5-диметилпиррола, аддукт N-1,1,4,4-тетраметилдисилилазациклопентана (STABASE), 5-замещенный 1,3-диметил-1,3,5-триазациклогексан-2-он, 5-замещенный 1,3-дибензил-1,3,5-триазациклогексан-2-он, 1-замещенный 3,5-динитро-4-пиридон, N-метиламин, N-аллиламин, N-[2-(триметилсилил)этокси]метиламин (SEM), N-3-ацетоксипропиламин, N-(1-изопропил-4-нитро-2-оксо-3-пирролин-3-ил)амин, четвертичные аммониевые соли, N-бензиламин, N-ди(4-метоксифенил)метиламин, N-5-дибензосубериламин, N-трифенилметиламин (Tr), N-[(4-метоксифенил)дифенилметил]амин (MMTr), N-9-фенилфлуореniламин (PhF), N-2,7-дихлор-9-флуоренилметиленамин, N-ферроценилметиламино (Fcm), N-2-пиколиламино N'-оксид, N-1,1-диметилтиометиленамин, N-бензилиденамин, N-п-метоксибензилиденамин, N-дифенилметиленамин, N-[(2-пиридил)мезитил]метиленамин, N -(N',N'-диметиламинометилен)амин, N, N'-изопропилидендиамин, N-п-нитробензилиденамин, N-салицилиденамин, N-5-хлорсалицилиденамин, N-(5-хлор-2-гидроксифенил)фенилметиленамин, N-циклогексилиденамин, N-(5,5-диметил-3-оксо-1-циклогексенил)амин, производное N-борана, производное N-дифенилбориновой кислоты, N-[фенил(пентаацилхром- или вольфрам)ацил]амин, хелат N-меди, хелат N-цинка, N-нитроамин, N-нитрозоамин, N-оксид амина, дифенилфосфинамид (Dpp), диметилтиофосфинамид (Mpt), дифенилтиофосфинамид (Ppt), диалкилфосфорамидаты, дибензилфосфорамидат, дифенилфосфорамидат, бензолсульфенамид, *о*-нитробензолсульфенамид (Nps), 2,4-динитробензолсульфенамид, пентахлорбензолсульфенамид, 2-нитро-4-метоксибензолсульфенамид,

трифенилметилсульфенамид и 3-нитропиридинсульфенамид (Npys).

В определенных вариантах осуществления изобретения заместитель, присутствующий на атоме кислорода, представляет собой кислородзащитную группу (также называемую здесь «гидроксизащитной группой»). Кислородзащитные группы включают, но не ограничиваются ими, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3{}^+X^-$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_3{}^+X^-$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$ и $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, где R^{aa}, R^{bb} и R^{cc} являются такими, как определено в данном документе. Кислородзащитные группы хорошо известны в данной области и включают группы, подробно описанные в Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, включенной в данный документ посредством ссылки.

Примеры кислородзащитных групп включают, но не ограничиваются ими, метил, метоксилметил (MOM), метилтиометил (MTM), *трет*-бутилтиометил, (фенилдиметилсилил)метоксиметил (SMOM), бензилоксиметил (BOM), п-метоксибензилоксиметил (PMBM), (4-метоксифенокси)метил (p-AOM), гваяколметил (GUM), *трет*-бутоксиметил, 4-пентенилоксиметил (POM), силоксиметил, 2-метоксиэтоксиметил (MEM), 2,2,2-трихлорэтоксиметил, бис(2-хлорэтокси)метил, 2-(триметилсилил)этоксиметил (SEMOR), тетрагидропиранил (THP), 3-бромтетрагидропиратинил, тетрагидропиранил , 1-метоксициклогексил, 4-метокситетрагидропиранил (MTHP), 4-метокситетрагидротиопиранил, 4-метокситетрагидротиопиранила S, S-диоксид, 1-[(2-хлор-4-метил)фенил]-4-метоксипиперидин-4-ил (CTMP), 1,4-диоксан-2-ил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофуранил, 2,3,3a, 4,5,6,7,7a-октагидро-7,8,8-триметил-4,7-метанобензофуран-2-ил, 1-этоксиэтил, 1-(2-хлорэтокси)этил, 1-метил-1-метоксиэтил, 1-метил-1-бензилоксиэтил, 1-метил-1-бензилокси-2-фторэтил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-триметилсилилэтил, 2-(фенилселенил)этил, *т*-бутил, аллил, п-хлорфенил, п-метоксифенил, 2,4-динитрофенил, бензил (Bn), п-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, *о*-нитробензил, п-нитробензил, п-галогенбензил, 2,6-дихлорбензил, п-цианобензил, п-фенилбензил, 2-пиколил, 4-пиколил, 3-метил-2-пиколил N-оксидо, дифенилметил, п, п'-динитробензгидрил, 5-дибензосуберил, трифенилметил, α-нафтилдифенилметил, п-метоксифенилдифенилметил, ди(п-метоксифенил)фенилметил, три(п-метоксифенил)метил, 4-(4'-бромфенацилоксифенил)дифенилметил, 4,4′,4″-трис(4,5-дихлорфталимидофенил)метил, 4,4′,4 ″-трис(левулиноилоксифенил)метил, 4,4′,4 ″-трис(бензоилоксифенил)метил, 3-(имидазол-1-ил)бис(4',4″-диметоксифенил)метил, 1,1-бис(4-метоксифенил)-1′-пиренилметил, 9-антрил, 9-(9-фенил)ксантенил, 9-(9-фенил-10-оксо)антрил, 1,3-бензодитиолан-2-ил, бензизотиазолил S, S-диоксидо, триметилсилил (TMS), триэтилсилил (TES), триизопропилсилил (TIPS), диметилизопропилсилил (IPDMS), диэтилизопропилсилил (DEIPS), диметилтрексилсилил, *трет*-бутилдиметилсилил (TBDMS), *трет*-бутилдифенилсилил (TBDPS), трибензилсилил, три-

п-ксилилсилил, трифенилсилил, дифенилметилсилил (DPMS), *трет*--бутилметоксифенилсилил (TBMPS), формиат, бензоилформиат, ацетат, хлорацетат, дихлорацетат, трихлорацетат, трифторацетат, метоксиацетат, трифенилметоксиацетат, феноксиацетат, п-хлорфеноксиацетат, 3-фенилпропионат, 4-оксопентаноат (левулинат), 4,4-(этилендитио)пентаноат (левулиноилдитиоацеталь), пивалоат, адамантоат, кротонат, 4-метоксикротонат, бензоат, п-фенилбензоат, 2,4,6-триметилбензоат (мезитоат), метилкарбонат, 9-флуоренилметилкарбонат (Fmoc), этилкарбонат, 2,2,2-трихлорэтилкарбонат (Troc), 2-(триметилсилил)этилкарбонат (TMSEC), 2-(фенилсульфонил)этилкарбонат (Psec), 2-(трифенилфосфонат)этилкарбонат (Peoc), изобутилкарбонат, винилкарбонат, аллилкарбонат, *трет*-бутилкарбонат (BOC или Boc), п-нитрофенилкарбонат, бензилкарбонат, п-метоксибензилкарбонат, 3,4-диметоксибензил карбонат, *о*-нитробензилкарбонат, п-нитробензилкарбонат, S-бензилтиокарбонат, 4-этокси-1-нафтилкарбонат, метил-дитиокарбонат, 2-иодбензоат, 4-азидобутират, 4-нитро-4-метилпентаноат, *о*--(дибромметил)бензоат, 2-формилбензолсульфонат, 2-(метилтиометокси)этил, 4-(метилтиометокси)бутират, 2-(метилтиометоксиметил)бензоат, 2,6-дихлор-4-метилфеноксиацетат, 2,6-дихлор-4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)феноксиацетат, 2,4-бис(1,1-диметилпропил)феноксиацетат, хлордифенилацетат, изобутират, моносукциноат, (E)-2-метил-2-бутеноат, *о*-(метоксиацил)бензоат, α-нафтоат, нитрат, алкил N, N, N',N'-тетраметилфосфородиамидат, алкил N-фенилкарбамат, борат, диметилфосфинотиоил, алкил-2,4-динитрофенилсульфенат, сульфат, метансульфонат (мезилат), бензилсульфонат и тозилат (Ts).

В определенных вариантах осуществления изобретения заместитель, присутствующий у атома серы, представляет собой серозащитную группу (также называемую «тио-защитной группой»). Серазащитные группы включают, но не ограничиваются ими, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3{}^+X^-$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_3{}^+X^-$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$ и $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, где R^{aa}, R^{bb} и R^{cc} являются такими, как определено в данном документе. Серозащитные группы хорошо известны в данной области и включают группы, подробно описанные в Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, включенной в данный документ посредством ссылки.

Термин «уходящая группа» имеет обычное значение в области синтетической органической химии и относится к атому или группе, которая может быть замещена нуклеофилом. Примеры подходящих уходящих групп включают, но не ограничиваются ими, галоген (такой как F, Cl, Br или I (иод)), алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, алкансульфонилокси, аренсульфонилокси, алкил-карбонилокси (*например*, ацетокси), арилкарбонилокси, арилокси, метокси, *N, O*-диметилгидроксиламино, пиксил и галоформиаты. В определенных вариантах осуществления уходящая группа представляет собой галоген, алкансульфонилокси, аренсульфонилокси, диазоний, алкилдиазены, арилдиазены, алкилтриазены,

арилтриазены, нитро, алкилнитрат, арилнитрат, алкилфосфат, арилфосфат, алкилкарбонилокси, алкиларилкарбонилокси, алкокскарбонилокси, ариокскарбонилоксиаммоний, алкиламины, ариламины, гидроксильную группу, алкилоксигруппу или арилокси. В некоторых случаях уходящая группа представляет собой сложный эфир сульфокислоты, такой как толуолсульфонат (тозилат, -OTs), метансульфонат (мезилат, -OMs), *п*-бромбензолсульфонилокси (брозилат, -OBs), $-OS(=O)_2(CF_2)_3CF_3$ (нонафлат, -ONf) или трифторметансульфонат (трифлат, -OTf). В некоторых случаях уходящая группа представляет собой брозилат, например *п*-бромбензолсульфонилокси. В некоторых случаях уходящая группа представляет собой нозилат, например 2-нитробензолсульфонилокси. В некоторых вариантах осуществления уходящая группа представляет собой сульфонат-содержащую группу. В некоторых вариантах осуществления уходящая группа представляет собой тозилатную группу. Уходящая группа также может представлять собой фосфиноксид (*например*, образованный во время реакции Мицунобу) или внутреннюю уходящую группу, такую как эпоксид или циклический сульфат. Другими неограничивающими примерами уходящих групп являются вода, аммиак, спирты, эфирные фрагменты, тиоэфирные фрагменты, галогениды цинка, магнийсодержащие фрагменты, соли диазония и медьсодержащие фрагменты.

«Карбокси» относится к радикалу -C(=O)OH.

«Циано» относится к радикалу -CN.

«Галоген» относится к фтору (F), хлору (Cl), брому (Br) и иоду (I). В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой фтор или хлор.

«Галогеналкил» относится к алкильному радикалу, в котором алкильная группа замещена одним или несколькими галогенами. Типичные галогеналкильные группы включают, но не ограничиваются ими, трифторметил ($-CF_3$), дифторметил ($-CHF_2$), фторметил ($-CH_2F$), хлорметил ($-CH_2Cl$), дихлорметил ($-CHCl_2$), трибромметил ($-CH_2Br$) и тому подобное.

«Гидрокси» относится к радикалу -OH.

«Нитро» относится к радикалу $-NO_2$.

«Тиокето» относится к группе =S.

Алкильная, алкенильная, алкинильная, карбоциклильная, гетероциклильная, арильная и гетероарильная группы, как определено здесь, необязательно замещены (*например*, «замещенный» или «незамещенный» алкил, «замещенный» или «незамещенный» алкенил, «замещенный» или «незамещенный» алкинил, «замещенный» или «незамещенный» карбоциклил, «замещенный» или «незамещенный» гетероциклил, «замещенный» или «незамещенный» арил или «замещенная» или «незамещенная» гетероарильная группа). Как правило, термин «замещенный», предшествует ли ему термин «необязательно» или нет, означает, что по меньшей мере один водород, присутствующий в группе (*например*, атом углерода или азота), заменен допустимым заместителем, *например*, заместителем который после замещения приводит к образованию

стабильного соединения, *например*, соединения, которое самопроизвольно не подвергается превращению, такому как перегруппировка, циклизация, отщепление или другая реакция. Если не указано иное, «замещенная» группа имеет заместитель в одном или более замещаемых положениях группы, и когда более чем одно положение в любой данной структуре замещено, заместитель является одинаковым или различным в каждом положении. Предполагается, что термин «замещенный» включает замещение всеми допустимыми заместителями органических соединений, то любой из заместителей, описанных в данном документе, приводит к образованию стабильного соединения. В настоящем изобретении предполагаются любые и все такие комбинации, чтобы получить стабильное соединение. Для целей настоящего изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любой подходящий заместитель, как описано здесь, которые удовлетворяют валентности гетероатомов и приводят к образованию стабильного фрагмента.

Иллюстративные примеры заместителей при атоме углерода включают, но не ограничиваются ими, галоген, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, -OH, $-OR^{aa}$, $-ON(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_3^+X^-$, $-N(OR^{cc})R^{bb}$, -SH, $-SR^{aa}$, $-SSR^{cc}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2H$, -CHO, $-C(OR^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-SO_2N(R^{bb})_2$, $-SO_2R^{aa}$, $-SO_2OR^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-S(=O)R^{aa}$, $-S(=O)(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-OSi(R^{aa})_3$ $-C(=S)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$, $-SC(=S)SR^{aa}$, $-SC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-SC(=O)OR^{aa}$, $-SC(=O)R^{aa}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-OP(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-P(=O)(NR^{bb})_2$, $-OP(=O)(NR^{bb})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3$, $-B(R^{aa})_2$, $-B(OR^{cc})_2$, $-BR^{aa}(OR^{cc})$, C_{1-10} алкил, C_{1-10} галогеналкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоциклил, 3-14 членный гетероциклил, C_{6-14} арил, и 5-14-членный гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd}; или два геминальных атома водорода у атома углерода замещаются группой =O, =S, $=NN(R^{bb})_2$, $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$, $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$, $=NR^{bb}$, или $=NOR^{cc}$;

каждый заместитель R^{aa} независимо выбран из C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} карбоциклила, 3-14 членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14 членного гетероарила, или две группы R^{aa} соединены с образованием 3-14-членного гетероциклила или 5-14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd};

каждый заместитель R^{bb} независимо выбран из водорода, -OH, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, -CN, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10}

алкинила, C_{3-10} карбоциклила, 3-14 членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14 членного гетероарила, или две группы R^{bb} соединены с образованием 3-14-членного гетероциклила или 5-14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd};

каждый заместитель R^{cc} независимо выбран из водорода, C_{1-10} алкила, C_{1-10} галогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} карбоциклила, 3-14 членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14 членного гетероарил, или два R^{cc} группы соединены с образованием 3-14-членного гетероциклила или 5-14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd};

каждый заместитель R^{dd} независимо выбран из галогена, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, -OH, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3^+X^-$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, -SH, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$,$-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)_2R^{ee}$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{gg}, или два геминальных заместителя R^{dd} могут быть соединены с образованием =O или =S;

каждый заместитель R^{ee} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} карбоциклила, C_{6-10} арила, 3-10-членный гетероциклил и 3-10-членный гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{gg};

каждый заместитель R^{ff} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарил, или две группы R^{ff} соединены с образованием 3-14-членного гетероциклила или 5-14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{gg}; и

каждый заместитель R^{gg} независимо представляет собой галоген, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, -OH, $-OC_{1-6}$ алкил, $-ON(C_{1-6}$ алкил$)_2$, $-N(C_{1-6}$ алкил$)_2$, $-N(C_{1-6}$ алкил$)_3^+X^-$, $-NH(C_{1-6}$ алкил$)_2^+X^-$, $-NH_2(C_{1-6}$ алкил$)^+X^-$, $-NH_3^+X^-$, $-N(OC_{1-6}$ алкил$)(C_{1-6}$ алкил), $-N(OH)(C_{1-6}$ алкил), -NH(OH), -SH, $-SC_{1-6}$ алкил, $-SS(C_{1-6}$ алкил), $-C(=O)(C_{1-6}$ алкил), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}$ алкил), $-OC(=O)(C_{1-6}$ алкил), $-OCO_2(C_{1-6}$ алкил), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_{1-6}$ алкил$)_2$, $-OC(=O)NH(C_{1-6}$ алкил), $-NHC(=O)($ C_{1-6} алкил), $-N(C_{1-6}$ алкил$)C(=O)($ C_{1-6} алкил), $-NHCO_2(C_{1-6}$ алкил), $-NHC(=O)N(C_{1-6}$ алкил$)_2$, $-NHC(=O)NH(C_{1-6}$ алкил), $-NHC(=O)NH_2$, -

$C(=NH)O(C_{1-6}$ алкил),-$OC(=NH)(C_{1-6}$ алкил), -$OC(=NH)OC_{1-6}$ алкил, -$C(=NH)N(C_{1-6}$ алкил$)_2$, -$C(=NH)NH(C_{1-6}$ алкил), -$C(=NH)NH_2$, -$OC(=NH)N(C_{1-6}$ алкил$)_2$, -$OC(NH)NH(C_{1-6}$ алкил), -$OC(NH)NH_2$, -$NHC(NH)N(C_{1-6}$ алкил$)_2$, -$NHC(=NH)NH_2$, -$NHSO_2(C_{1-6}$ алкил), -$SO_2N(C_{1-6}$ алкил$)_2$, -$SO_2NH(C_{1-6}$ алкил), -SO_2NH_2,-SO_2C_{1-6} алкил, -SO_2OC_{1-6} алкил, -OSO_2C_{1-6} алкил, -SOC_{1-6} алкил, -$Si(C_{1-6}$ алкил$)_3$, -$OSi(C_{1-6}$ алкил$)_3$ -$C(=S)N(C_{1-6}$ алкил$)_2$, $C(=S)NH(C_{1-6}$ алкил), $C(=S)NH_2$, -$C(=O)S(C_{1-6}$ алкил), -$C(=S)SC_{1-6}$ алкил, -$SC(=S)SC_{1-6}$ алкил, -$P(=O)_2(C_{1-6}$ алкил), -$P(=O)(C_{1-6}$ алкил$)_2$, -$OP(=O)(C_{1-6}$ алкил$)_2$, -$OP(=O)(OC_{1-6}$ алкил$)_2$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} карбоциклил, C_{6-10} арил, 3-10-членный гетероциклил, 5-10-членный гетероарил; или два геминальных заместителя R^{gg} могут быть соединены с образованием =O или =S; где X^- представляет собой противоион.

«Противоион» или «анионный противоион» представляет собой отрицательно заряженную группу, связанную с катионной четвертичной аминогруппой так, чтобы сохранялась электронная нейтральность. Иллюстративный пример противоионов включают галогенидные ионы (*например,* F^-, Cl^-, Br^-, I^-), NO_3^-, ClO_4^-, OH^-, $H_2PO_4^-$, HSO_4^-, SO_4^{-2} сульфонатные ионы (*например,* метансульфонат, трифторметансульфонат, п-толуолсульфонат, бензолсульфонат, 10-камфорсульфонат, нафталин-2-сульфонат, нафталин-1-сульфокислота-5-сульфонат, этан-1-сульфокислота-2-сульфонат и тому подобное) и карбоксилатные ионы (*например*, ацетат, этаноат, пропаноат, бензоат, глицерат, лактат, тартрат, гликолят и тому подобное).

Атомы азота могут быть замещенными или незамещенными, если позволяет валентность, и включать первичные, вторичные, третичные и четвертичные атомы азота. Иллюстративные примеры азотсодержащих заместителей включают, но не ограничиваются ими, водород, -OH, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, -CN, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, C_{1-10} алкил, C_{1-10} галогеналкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоциклил, 3-14 членный гетероциклил, C_{6-14} арил и 5-14 членный гетероарил или две R^{cc}, присоединенные к атому азоту, соединяются с образованием 3-14 членного гетероциклильного или 5-14 членного гетероарильного кольца, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} группами, и где R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} и R^{dd} находятся в соответствии с определениями выше.

Эти и другие типичные заместители описаны более подробно в Подробном Описании, Примерах, и Формуле изобретения. Заявленное в описании данного изобретения не предназначено для того, чтобы каким-либо образом ограничивать указанный выше иллюстративный пример перечня заместителей.

[0009] *Другие определения*

В контексте данного документа термин «соль» относится к любой и всем солям и включает фармацевтически приемлемые соли.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к тем солям, которые в рамках здравого медицинского заключения пригодны для применения в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа и тому подобного и являются соразмерными с разумным соотношением выгоды/риска. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Например, Berge, *et al.* подробно описывает фармацевтически приемлемые соли в *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1-19. Фармацевтически приемлемые соли соединений по данному изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных кислотно-аддитивных солей являются соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с использованием других методов, используемых в данной области, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипатную, альгинатную, аскорбатную, аспартатную, бензолсульфонатную, бензоатную, бисульфатную, боратную, бутиратную, камфоратную, камфорсульфонатную, цитратную, циклопентанпропионатную, диглюконатную, додецилсульфатную, этансульфонатную, формиатную, фумаратную, глюкогептонатную, глицерофосфатную, глюконатную, полусульфатную, гептаноатную, гексаноатную, гидроиодидную, 2-гидрокси-этансульфонатную, лактобионатную, лактатную, лауратную, лаурилсульфатную, малатную, малеатную, малонатную, метансульфонатную, 2-нафталинсульфонатную, никотинатную, нитратную, олеатную, оксалатную, пальмитатную, памоатную, пектинатную, персульфатную, 3-фенилпропионатную, фосфатную, пикратную, пивалатную, пропионатную, стеаратную, сукцинатную, сульфатную, тартратную, тиоцианатную, п-толуолсульфонатную, ундеканоатную, валератную соли и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммониевые и $N^+(C_{1-4}$алкильные$)_4$ соли. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают натрий, литий, калий, кальций, магний и т.п. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, когда это уместно, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

Термин «субъект», к которому относится введение, включает, но не ограничивается ими, людей (*например* мужчин или женщин любой возрастной группы, *например*, педиатрических субъектов (*например*, младенцев, детей, подростков) или взрослых (*например*, подросток, взрослый среднего возраста или взрослый старшего возраста)) и/или животное, не являющееся человеком, *например*, млекопитающее, такое

как приматы (*например*, яванские макаки, макаки-резусы), крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, грызуны, кошки и/или собаки. В определенных вариантах осуществления изобретения субъектом является человек. В определенных вариантах осуществления субъект представляет собой животное, не являющееся человеком. Термины «человек», «пациент» и «субъект» используются в данном документе взаимозаменяемо.

Заболевание, расстройство и патологическое состояние используются в данном документе взаимозаменяемо.

В контексте данного документа, и если не указано иное, термины «лечить», «лечащий» и «лечение» предполагают действие, которое происходит, когда субъект страдает от указанного заболевания, расстройства или патологического состояния, которое уменьшает тяжесть заболевания, расстройства или патологического состояния или задерживает или замедляет прогрессирование заболевания, расстройства или патологического состояния («терапевтическое лечение»), а также предусматривает действие, которое происходит до того, как субъект начинает страдать от указанного заболевания, расстройства или патологического состояния («профилактическое лечение»).

В общем «эффективное количество» соединения относится к количеству, достаточному для того, чтобы вызвать желаемый биологический ответ. Как будет понятно специалистам в данной области техники, эффективное количество соединения по данному изобретению может варьироваться в зависимости от таких факторов, как желаемая конечные биологические критерии оценки, фармакокинетика соединения, заболевание, которое лечат, способ введения, и возраст, здоровье и состояние субъекта. Эффективное количество включает терапевтическое и профилактическое лечение.

В контексте данного документа, и если не указано иное, «терапевтически эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтического эффекта при лечении заболевания, расстройства или патологического состояния, или для задержки или минимизации одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием, расстройством или патологическим состоянием. Терапевтически эффективное количество соединения означает количество терапевтического агента, отдельно или в комбинации с другими терапевтическими средствами, которое обеспечивает терапевтическую пользу при лечении заболевания, расстройства или состояния. Термин «терапевтически эффективное количество» может охватывать количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или устраняет симптомы или причины заболевания или состояния, или усиливает терапевтическую эффективность другого терапевтического агента.

В контексте данного документа, если не указано иное, «профилактически эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для предотвращения заболевания, расстройства или патологического состояния или одного или более симптомов, связанных с заболеванием, нарушением или патологическим состоянием, или предотвращения его рецидива. Профилактически эффективное

количество соединения означает количество терапевтического средства, самого по себе или в комбинации с другими средствами, которое обеспечивает профилактический эффект в предотвращении заболевания или патологического состояния. Термин «профилактически эффективное количество» может охватывать количество, которое улучшает общую профилактику или усиливает профилактическую эффективность другого профилактического средства.

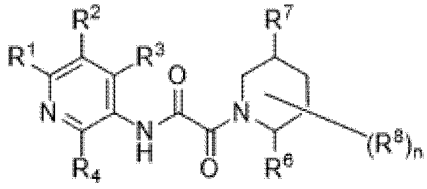
[0010] **Подробное описание определенных вариантов осуществления изобретения**

Как в общем описано в данном документе в данном изобретении предложены соединения (*например*, соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединения таблицы 1, или их фармацевтически приемлемые соли), которые являются неконкурентными с MTA ингибиторами PRMT5, пригодными для лечения пролиферативных заболеваний (*например*, рака), связанных с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены соединения (*например*, соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединения таблицы 1, или их фармацевтически приемлемые соли), которые представляют собой MTA-неконкурентный, неконкурентный или смешанный ингибитор PRMT5 или MTA-кооперативный связывающий агент, пригодный для лечения пролиферативных заболеваний (*например*, рака), связанных с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA.

[0011] <u>*Соединения*</u>

В одном аспекте в данном документе предложены соединения или их фармацевтически приемлемые соли в соответствии с формулой (I), где:



Формула (I),

каждый R^1 независимо выбирают из H, -D, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR^{a1}, -$N(R^{a1})_2$, -$C(=O)R^{a1}$, -$C(=O)OR^{a1}$, -$NR^{a1}C(=O)R^{a1}$, -$NR^{a1}C(=O)OR^{a1}$, -$C(=O)N(R^{a1})_2$, -$OC(=O)N(R^{a1})_2$,-$S(=O)R^{a1}$, -$S(=O)_2R^{a1}$, -SR^{a1}, -$S(=O)(=NR^{a1})R^{a1}$, -$NR^{a1}S(=O)_2R^{a1}$ и -$S(=O)_2N(R^{a1})_2$;

каждый R^2 независимо выбирают из галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 галогеналкокси, -C_3-C_9 циклоалкил, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR^{a2}, -$N(R^{a2})_2$, -$C(=O)R^{a2}$, -$C(=O)OR^{a2}$, -$NR^{a2}C(=O)R^{a2}$, -$NR^{a2}C(=O)OR^{a2}$, -$C(=O)N(R^{a2})_2$, -$C(=O)N(OR^{a2})(R^{a2})$, -$OC(=O)N(R^{a2})_2$,-$S(=O)R^{a2}$, -$S(=O)_2R^{a2}$, -SR^{a2}, -$S(=O)(=NR^{a2})R^{a2}$, -$NR^{a2}S(=O)_2R^{a2}$ и -$S(=O)_2N(R^{a2})_2$;

каждый R^3 независимо выбирают из H, -D, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6

гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR^{a3}, -$N(R^{a3})_2$, -$C(=O)R^{a3}$, -$C(=O)OR^{a3}$, -$NR^{a3}C(=O)R^{a3}$, -$NR^{a3}C(=O)OR^{a3}$, -$C(=O)N(R^{a3})_2$, -$OC(=O)N(R^{a3})_2$,-$S(=O)R^{a3}$, -$S(=O)_2R^{a3}$, -SR^{a3}, -$S(=O)(=NR^{a3})R^{a3}$, -$NR^{a3}S(=O)_2R^{a3}$ и -$S(=O)_2N(R^{a3})_2$;

каждый R^4 независимо выбирают из H, -D, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR^{a4}, -$N(R^{a4})_2$, -$C(=O)R^{a4}$, -$C(=O)OR^{a4}$, -$NR^{a4}C(=O)R^{a4}$, -$NR^{a4}C(=O)OR^{a4}$, -$C(=O)N(R^{a4})_2$, -$OC(=O)N(R^{a4})_2$,-$S(=O)R^{a4}$, -$S(=O)_2R^{a4}$, -SR^{a4}, -$S(=O)(=NR^{a4})R^{a4}$, -$NR^{a4}S(=O)_2R^{a4}$ и -$S(=O)_2N(R^{a4})_2$;

каждый R^6 независимо отсутствует или выбран из H, -D, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_{10} карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR^{a6}, -$N(R^{a6})_2$, -$C(=O)R^{a6}$, -$C(=O)OR^{a6}$, -$NR^{a6}C(=O)R^{a6}$, -$NR^{a6}C(=O)OR^{a6}$, -$C(=O)N(R^{a6})_2$, -$OC(=O)N(R^{a6})_2$,-$S(=O)R^{a6}$, -$S(=O)_2R^{a6}$, -SR^{a6}, -$S(=O)(=NR^{a6})R^{a6}$, -$NR^{a6}S(=O)_2R^{a6}$ и -$S(=O)_2N(R^{a6})_2$, где каждый алкил, карбоциклил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен по любому доступному положению;

каждый R^7 независимо отсутствует или выбран из H, -D, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, 5-6-членного моноциклического гетероарила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR^{a7}, -$N(R^{a7})_2$, -$C(=O)R^{a7}$, -$C(=O)OR^{a7}$, -$NR^{a7}C(=O)R^{a7}$, -$NR^{a7}C(=O)OR^{a7}$, -$C(=O)N(R^{a7})_2$, -$OC(=O)N(R^{a7})_2$,-$S(=O)R^{a7}$, -$S(=O)_2R^{a7}$, -SR^{a7}, -$S(=O)(=NR^{a7})R^{a7}$, -$NR^{a7}S(=O)_2R^{a7}$ и -$S(=O)_2N(R^{a7})_2$;

каждый R^8 независимо выбирают из H, -D, =O, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR^{a8}, -$N(R^{a8})_2$, -$C(=O)R^{a8}$, -$C(=O)OR^{a8}$, -$NR^{a8}C(=O)R^{a8}$, -$NR^{a8}C(=O)OR^{a8}$, -$CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$ -$C(=O)N(R^{a8})_2$, -$OC(=O)N(R^{a8})_2$, -$CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$,-$S(=O)R^{a8}$, -$S(=O)_2R^{a8}$, -SR^{a8}, -$S(=O)(=NR^{a8})R^{a8}$, -$NR^{a8}S(=O)_2R^{a8}$ и -$S(=O)_2N(R^{a8})_2$, причем два R^8 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, могут быть взяты вместе с образованием 3-10-членного циклоалкильного или гетероциклильного кольца (*например*, кольца, которое вместе с пиперидиновым кольцом структуры I может образовывать мостиковое, конденсированное или спиробициклическое гетероциклическое кольцо)

каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо выбирают из H, C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, C_3-C_9 циклоалкила, 3-7-членного гетероциклила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арила, 5-6-членного гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен по любому доступному положению (*например*, замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями из R^9, где каждый R^9 независимо выбирают из =O, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6

галогеналкила, -C_3-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арилалкила, гетероарилалкила, -OR^b, -$N(R^b)_2$, -$C(=O)R^b$, -$C(=O)OR^b$, -$NR^bC(=O)R^b$, -$NR^bC(=O)OR^b$, -$C(=O)N(R^b)_2$, -$OC(=O)N(R^b)_2$,-$S(=O)R^b$, -$S(=O)_2R^b$, -SR^b, -$S(=O)(=NR^b)R^b$, -$NR^bS(=O)_2R^b$ и -$S(=O)_2N(R^b)_2$, где каждый R^b независимо выбирают из H, -C_1-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr,-^{n}Bu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu) и C_3-C_9 циклоалкила (*например*, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила); и

n равно 0, 1, 2 или 3

при условии, что:

когда R^1 представляет собой H, R^2 не представляет собой галоген, -OPr, -$N(CH_3)_2$ или -CF_3;

когда R^1 представляет собой OR^{a1}, R^2 не представляет собой -OR^{a2};

когда R^1 представляет собой H и R^2 представляет собой -CH_3, группы R^8 не могут быть взяты вместе с образованием кольца и R^6 отсутствует или представляет собой H, и не представляет собой тиазолил, фуранил или пирролил;

когда R^2 представляет собой Me, R^1 представляет собой необязательно замещенный пиперидин

соединение не представляет собой:

5-(2-(5-метил-2-(п-толил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамид или любой из его энантиомеров или диастереомеров

2-(2-(4-(2H-тетразол-5-ил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-N-(5,6-диметилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамид

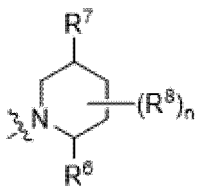
2-циано-5-(2-(5-метил-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамид.

В некоторых вариантах осуществления R^6 отсутствует (*например*, если спирокольцо, образованное двумя группами R^8, присоединено к атому, который в ином случае должен был бы иметь R^6).

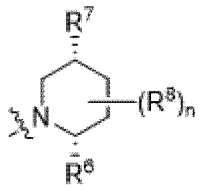
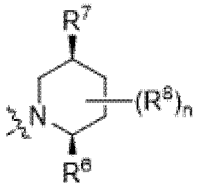
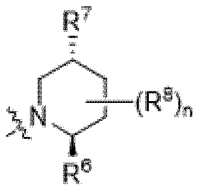
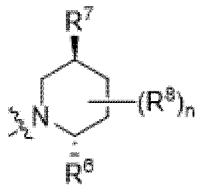
В некоторых вариантах осуществления R^7 отсутствует (*например*, если спирокольцо, образованное двумя группами R^8, присоединено к атому, который в ином случае должен был бы иметь R^7).

В определенных вариантах осуществления R^6 и R^7 не представляют собой H и находятся в *транс* конфигурации друг относительно друга. В других вариантах осуществления R^6 и R^7 не представляют собой H и находятся в *цис* конфигурации друг относительно друга.

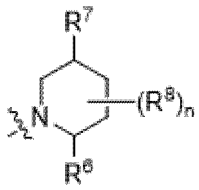
В некоторых вариантах осуществления фрагмент, представленный как

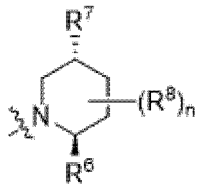
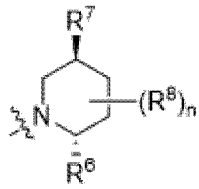


в формуле (I), выбирают из:

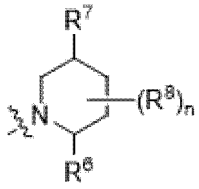




, где R^6, R^7, R^8 и n являются такими, как описано в данном документе.

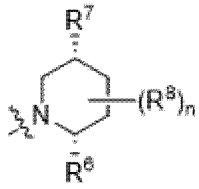
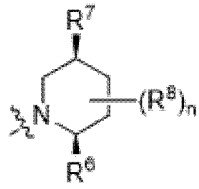
В определенных вариантах осуществления фрагмент, представленный в виде


, выбирают из:

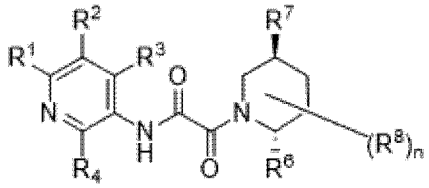


.

В других вариантах осуществления фрагмент, представленный в виде


, выбирают из:

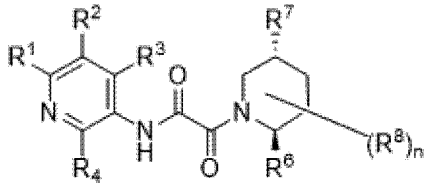


.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединение формулы (I) имеет формулу (Ia)


Формула (Ia),

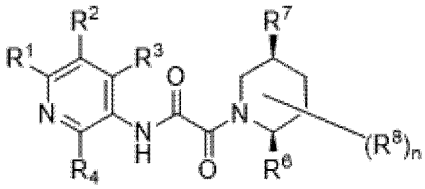
где R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^8 и n являются такими, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединение формулы (I) имеет формулу (Ib)


Формула (Ib),

где R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^8 и n являются такими, как описано в данном документе.

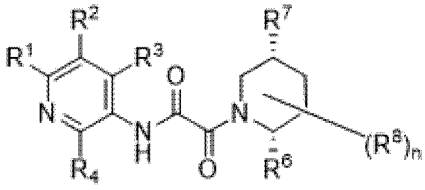
В некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединение формулы (I) имеет формулу (Ic)



Формула (Ic),

где R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^8 и n являются такими, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединение формулы (I) имеет формулу (Id)



Формула (Id),

где R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^8 и n являются такими, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id), когда R^2 представляет собой Me, R^1 не представляет собой H.

Как в общем определено в данном документе каждый R^1 независимо выбирают из H, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR^{a1}, -$N(R^{a1})_2$, -$C(=O)R^{a1}$, -$C(=O)OR^{a1}$, -$NR^{a1}C(=O)R^{a1}$, -$NR^{a1}C(=O)OR^{a1}$, -$C(=O)N(R^{a1})_2$, -$OC(=O)N(R^{a1})_2$,-$S(=O)R^{a1}$, -$S(=O)_2R^{a1}$, -SR^{a1}, -$S(=O)(=NR^{a1})R^{a1}$, -$NR^{a1}S(=O)_2R^{a1}$ и -$S(=O)_2N(R^{a1})_2$, где R^{a1} является таким, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбирают из H, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, -OR^{a1}, -$N(R^{a1})_2$, -$C(=O)R^{a1}$, -$C(=O)OR^{a1}$, -$NR^{a1}C(=O)R^{a1}$, -$NR^{a1}C(=O)OR^{a1}$, -$C(=O)N(R^{a1})_2$ и -$OC(=O)N(R^{a1})_2$. В дополнительных вариантах осуществления R^1 выбирают из H, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -OR^{a1} и -$N(R^{a1})_2$.

В определенных вариантах осуществления R^1 выбирают из H, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -OR^{a1} и -$N(R^{a1})_2$, где R^{a1} является таким, как определено в данном документе. В дополнительных вариантах осуществления каждый R^{a1} независимо выбирают из H, -C_1-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr,-^{н}Bu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu) и -C_1-C_6 галогеналкила (*например*, -CHF_2, -CF_3).

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбирают из H, -C_1-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr,-^{н}Bu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu), -C_1-C_6 галогеналкила (*например*, -CF_3, -CHF_2), -OH, -O-(C_1-C_6 алкила) (*например*, -OMe, -OEt), -O-(C_1-C_6 галогеналкила) (*например*, -OCF_3, -$OCHF_2$), -NH_2, -NH-(C_1-C_6 алкила) (*например*, -NHMe) и -N-(C_1-C_6 алкила)$_2$ (*например*, NMe_2). В определенных вариантах осуществления R^1

выбирают из H, -Me, -Et, $-CHF_2$, -OMe, -OEt, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, -OH и $-NH_2$. В дополнительных вариантах осуществления R^1 выбирают из H, -Et, -OMe, -OEt, $-OCHF_2$, $-OCF_3$ и -OH.

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбирают из H и -OMe.

В других вариантах осуществления R^1 выбирают из H, -Me, $-CHF_2$ и $-NH_2$. В дополнительных вариантах осуществления R^1 выбирают из -Me и $-NH_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -D.

В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой галоген (*например*, фтор, хлор, бром, иод). В дополнительных вариантах осуществления R^1 представляет собой -Cl. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -F. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -Br. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -I.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -CN.

В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой $-C_1$-C_6 алкил. В дополнительных вариантах осуществления R^1 представляет собой -Me. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -Et. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -Pr или -изоPr.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-C_1$-C_6 гетероалкил. В дополнительных вариантах осуществления R^1 представляет собой метоксиметил ($-CH_2OCH_3$). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой гидроксиметил ($-CH_2OH$). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой аминометил (*например*,$-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-C_1$-C_6 галогеналкил. В дополнительных вариантах осуществления R^1 представляет собой трифторметил ($-CF_3$). В других вариантах осуществления R^1 представляет собой дифторметил ($-CHF_2$).

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-C_3$-C_9 карбоциклил (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклогексил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 3-10-членный гетероциклил (*например*, оксетанил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, азепанил). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой оксетанил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой тетрагидропиранил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой тетрагидрофуранил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой азетидинил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой пирролидинил. В некоторых вариантах осуществления R^1

представляет собой пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой пиперазинил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой морфолинил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой азепанил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклоалкилалкил *(например*, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, циклогептилметил). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой гетероциклилалкил (*например*, оксетанилметил, азиридинилметил, тетрагидрофуранилметил, пирролидинилметил, тетрагидропиранилметил, пиперидинилметил, пиперазинилметил, морфолинилметил, азепанилметил).

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой арилалкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой бензил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой гетероарилалкил (*например*, пиридинилметил, тиазолилметил, триазолилметил, пиразолилметил).

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-OR^{a1}$ (*например*, гидрокси (-OH), метокси, дифторметокси ($-OCHF_2$), трифторметокси ($-OCF_3$), этокси, пропокси, изопропокси, циклопропилокси, циклобутилокси). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой гидрокси. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метокси В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой этокси. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой пропокси. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой изопропокси. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой дифторметокси ($-OCHF_2$). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой трифторметокси ($-OCF_3$).

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-N(R^{a1})_2$ (*например*, $-NH_2$, $-NHR^{a1}$, $-N(CH_3)R^{a1}$). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-NH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-NHR^{a1}$ (*например*, -NHMe, -NHEt, -NHPr, $-NH^{изо}Pr$, -NHциклопропил, -NHциклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-N(CH_3)R^{a1}$ (*например*, $-NMe_2$, $-N(CH_3)Et$, $-N(CH_3)Pr$, $-N(CH_3)^{изо}Pr$, $-N(CH_3)$циклопропил, $-N(CH_3)$циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-C(=O)R^{a1}$ или $-C(=O)OR^{a1}$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-C(=O)R^{a1}$, где R^{a1} является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -C(=O)алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-C(O)CH_3$, -C(O)циклопропил, -C(O)циклобутил, $-C(O)^{трет}Bu$, $-C(O)^{изо}Pr$, -C(O)Pr, $-C(O)^{изо}Bu$ или -C(=O)OMe. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой ацетил (-C(=O)Me). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-C(=O)OR^{a1}$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -COOH. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой COOMe.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-NR^{a1}C(=O)R^{a1}$. В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой $-NHC(=O)R^{a1}$ (*например*,

NHC(=O)Me, NHC(=O)Et, NHC(=O)Pr, NHC(=O)^{изо}Pr, NHC(=O)Bu, NHC(=O)^{трет}Bu, NHC(=O)циклопропил, NHC(=O)циклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -N(CH_3)C(=O)R^{a1} (*например*, N(CH_3)C(=O)Me, N(CH_3)C(=O)Et, N(CH_3)C(=O)Pr, N(CH_3)C(=O)^{изо}Pr, N(CH_3)C(=O)Bu, N(CH_3)C(=O)^{трет}Bu, N(CH_3)C(=O)циклопропил, N(CH_3)C(=O)циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -NR^{a1}C(=O)OR^{a1}. В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой -NHC(=O)OR^{a1} (*например*, NHC(=O)OMe, NHC(=O)OEt, NHC(=O)OPr, NHC(=O)O^{изо}Pr, NHC(=O)OBu, NHC(=O)O^{трет}Bu, NHC(=O)Оциклопропил, NHC(=O)Оциклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -N(CH_3)C(=O)OR^{a1} (*например*, N(CH_3)C(=O)OMe, N(CH_3)C(=O)OEt, N(CH_3)C(=O)OPr, N(CH_3)C(=O)O^{изо}Pr, N(CH_3)C(=O)OBu, N(CH_3)C(=O)O^{трет}Bu, N(CH_3)C(=O)Оциклопропил, N(CH_3)C(=O)Оциклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -C(=O)N(R^{a1})$_2$ (*например*, -C(=O)NH_2, -C(=O)NHR^{a1}, -C(=O)N(CH_3)R^{a1}). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -C(=O)NH_2. В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой -C(=O)NHR^{a1} (*например*, -C(=O)NHMe, -C(=O)NHEt, -C(=O)NHPr, -C(=O)NH^{изо}Pr, -C(=O)NHBu, -C(=O)NH^{трет}Bu, -C(=O)NHциклопропил, -C(=O)NHциклобутил). В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой -C(=O)N(CH_3)R^{a1} (*например*, -C(=O)NMe_2, -C(=O)N(CH_3)Et, -C(=O)N(CH_3)Pr, -C(=O)N(CH_3)^{изо}Pr, -C(=O)N(CH_3)Bu, -C(=O)N(CH_3)^{трет}Bu, -C(=O)N(CH_3)циклопропил, -C(=O)N(CH_3)циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -OC(=O)N(R^{a1})$_2$. В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой -OC(=O)NHR^{a1} (*например*, -OC(=O)NHMe, -OC(=O)NHEt, -OC(=O)NHPr, -OC(=O)NH^{изо}Pr, -OC(=O)NHBu, -OC(=O)NH^{трет}Bu, -OC(=O)NHциклопропил, -OC(=O)NHциклобутил). В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой -OC(=O)N(CH_3)R^{a1} (*например*, -OC(=O)NMe_2, -OC(=O)N(CH_3)Et, -OC(=O)N(CH_3)Pr, -OC(=O)N(CH_3)^{изо}Pr, -OC(=O)N(CH_3)Bu, -OC(=O)N(CH_3)^{трет}Bu, -OC(=O)N(CH_3)циклопропил, -OC(=O)N(CH_3)циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -S(=O)R^{a1}. В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой -S(=O)алкил (*например*, -S(=O)Me, -S(=O)Et, -S(=O)Pr, -S(=O)^{изо}Pr). В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой -S(=O)циклоалкил (*например*, -S(=O)циклопропил, -S(=O)циклобутил, -S(=O)циклопентил, -S(=O)циклогексил).

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -S(=O)$_2$$R^{a1}$. В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой -S(=O)$_2$алкил (*например*, -S(=O)$_2$Me, -S(=O)$_2$Et, -S(=O)$_2$Pr, -S(=O)$_2$^{изо}Pr). В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой -S(=O)$_2$циклоалкил (*например*, -S(=O)$_2$циклопропил, -

$S(=O)_2$циклобутил, -$S(=O)_2$циклопентил, -$S(=O)_2$циклогексил). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $S(=O)_2$арил (*например*, $S(=O)_2$фенил).

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -SR^{a1}. В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой -Salкил (*например*, -SMe, -SEt, -SPr, -S^{изо}Pr). В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой -Sциклоалкил (*например*, -Sциклопропил, -Sциклобутил, -Sциклопентил, -Sциклогексил). В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой -Sарил (*например*, Sфенил).

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -$S(=O)(=NR^{a1})R^{a1}$. В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой -$S(=O)(=NH)R^{a1}$ (*например*, -S(=O)(=NH)Me, -S(=O)(=NH)Et, -S(=O)(=NH)Pr, -S(=O)(=NH)^{изо}Pr, -S(=O)(=NH)Bu, -S(=O)(=NH)^{трет}Bu, -S(=O)(=NH)циклопропил, -S(=O)(=NH)циклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -$S(=O)(=NCH_3)R^{a1}$ (*например*, -$S(=O)(=NCH_3)$Me, -$S(=O)(=NCH_3)$Et, -$S(=O)(=NCH_3)$Pr, -$S(=O)(=NCH_3)^{изо}$Pr, -$S(=O)(=NCH_3)$Bu, -$S(=O)(=NCH_3)^{трет}$Bu, -$S(=O)(=NCH_3)$циклопропил, -$S(=O)(=NCH_3)$циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -$NR^{a1}S(=O)_2R^{a1}$. В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой -$NHS(=O)_2$алкил (*например*, -$NHS(=O)_2$Me, -$NHS(=O)_2$Et, -$NHS(=O)_2$Pr, -$NHS(=O)_2{}^{изо}$Pr). В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой -$NHS(=O)_2$циклоалкил (*например*, -$NHS(=O)_2$циклопропил, -$NHS(=O)_2$циклобутил, -$NHS(=O)_2$циклопентил, -$NHS(=O)_2$циклогексил). В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой -$N(CH_3)S(=O)_2$алкил (*например*, -$N(CH_3)S(=O)_2$Me, -$N(CH_3)S(=O)_2$Et, -$N(CH_3)S(=O)_2$Pr, -$N(CH_3)S(=O)_2{}^{изо}$Pr). В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой -$N(CH_3)S(=O)_2$циклоалкил (*например*, -$N(CH_3)S(=O)_2$циклопропил, -$N(CH_3)S(=O)_2$циклобутил, -$N(CH_3)S(=O)_2$циклопентил, -$N(CH_3)S(=O)_2$циклогексил).

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -$S(=O)_2N(R^{a1})_2$. (*например*, -$S(=O)_2NH_2$, -$S(=O)_2NHR^{a1}$, -$S(=O)_2N(CH_3)R^{a1}$). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -$S(=O)_2NH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -$S(=O)_2NHR^{a1}$ (*например*, -$S(=O)_2$NHMe, -$S(=O)_2$NHEt, -$S(=O)_2$NHPr, -$S(=O)_2NH^{изо}$Pr, -$S(=O)_2$NHциклопропил, -$S(=O)_2$NHциклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -$S(=O)_2N(CH_3)R^{a1}$ (*например.*, -$S(=O)_2NMe_2$, -$S(=O)_2N(CH_3)$Et, -$S(=O)_2N(CH_3)$Pr, -$S(=O)_2N(CH_3)^{изо}$Pr, -$S(=O)_2N(CH_3)$циклопропил, -$S(=O)_2N(CH_3)$циклобутил).

Как в общем определено в данном документе каждый R^2 независимо выбирают из галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 галогеналкокси, -C_3-C_9 циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR^{a2}, -$N(R^{a2})_2$, -$C(=O)R^{a2}$, -$C(=O)OR^{a2}$, -$NR^{a2}C(=O)R^{a2}$, -$NR^{a2}C(=O)OR^{a2}$, -$C(=O)N(R^{a2})_2$, -$C(=O)N(OR^{a2})(R^{a2})$, -$OC(=O)N(R^{a2})_2$,-

$S(=O)R^{a2}$, $-S(=O)_2R^{a2}$, $-SR^{a2}$, $-S(=O)(=NR^{a2})R^{a2}$, $-NR^{a2}S(=O)_2R^{a2}$ и $-S(=O)_2N(R^{a2})_2$, где R^{a2} является таким, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбирают из галогена, -CN, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_1$-C_6 гетероалкила, $-C_1$-C_6 галогеналкила, $-C_1$-C_6 галогеналкокси, $-C_3$-C_9 циклоалкила (*например*, циклопропила), 3-6-членного гетероциклила (*например*, оксетанила, тетрагидрофуранила), $-OR^{a2}$, $-N(R^{a2})_2$, $-C(=O)R^{a2}$, $-C(=O)OR^{a2}$, $-NR^{a2}C(=O)R^{a2}$, $-NR^{a2}C(=O)OR^{a2}$, $-C(=O)N(R^{a2})_2$, $-C(=O)N(OR^{a2})(R^{a2})$, $-OC(=O)N(R^{a2})_2$.

В определенных вариантах осуществления R^2 выбирают из галогена, -CN, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_1$-C_6 галогеналкила, $-C_1$-C_6 галогеналкокси, $-C_3$-C_9 циклоалкила (*например*, циклопропила), 3-6-членного гетероциклила (*например*, оксетанила, тетрагидрофуранила), $-OR^{a2}$, $-N(R^{a2})_2$, $-C(=O)N(OR^{a2})(R^{a2})$, $-C(=O)R^{a2}$ и $-C(=O)N(R^{a2})_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбирают из галогена, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_1$-C_6 галогеналкила, $-C_1$-C_6 галогеналкокси, $-C_3$-C_9 циклоалкила (*например*, циклопропила), 3-6-членного гетероциклила (*например*, оксетанила, тетрагидрофуранила), $-OR^{a2}$, $-C(=O)R^{a2}$ и $-C(=O)N(R^{a2})_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбирают из галогена, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_1$-C_6 галогеналкила, $-C_1$-C_6 галогеналкокси, $-C_3$-C_9 циклоалкила (*например*, циклопропила), 3-6-членного гетероциклила (*например*, оксетанила, тетрагидрофуранила), $-OR^{a2}$, и $-C(=O)N(R^{a2})_2$, где каждый R^{a2} является таким, как описано в данном документе. В дополнительных вариантах осуществления каждый R^{a2} независимо выбирают из H и $-C_1$-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr,-^{н}Bu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu).

В определенных вариантах осуществления R^2 выбирают из галогена (*например*, -Cl), $-C_1$-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr,-^{н}Bu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu), $-C_1$-C_6 галогеналкила (*например*, $-CF_3$, CHF_2), $-C_1$-C_6 галогеналкокси (*например*, $-OCF_3$, $-OCHF_2$) - C_3-C_9 циклоалкила (*например*, циклопропила), 3-6-членного гетероциклила (*например*, оксетанила, тетрагидрофуранила),-OR^{a2} (*например*, -OMe), -C(=O)NHOH, -C(=O)H и -$C(=O)NH_2$. В дополнительных вариантах осуществления R^2 выбирают из -Cl, -Me, -Et, -^{изо}Pr, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, циклопропила, -OMe, оксетан-3-ила, тетрагидрофуран-3-ила, -C(=O)NHOH, -C(=O)H и $-C(=O)NH_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбирают из $-C(=O)NH_2$ и -C(=O)H.

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбирают из -Cl, -Me, -Et, -^{изо}Pr, $-CF_3$, CHF_2, $-OCHF_2$, $-OCF_3$ и циклопропила. В дополнительных вариантах осуществления R^2 выбирают из циклопропила, -Me и -Et.

В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой галоген (*например*, фтор, хлор, бром, иод). В дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой -Cl. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой -F. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой -Br. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой -I.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой -CN.

В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой -C_1-C_6 алкил. В дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой -Me. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой -Et. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой -Pr или -изоPr.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой -C_1-C_6 гетероалкил. В дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой метоксиметил (-CH_2OCH_3). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой гидроксиметил (-CH_2OH). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой аминометил (*например*,-CH_2NH_2, -CH_2NHCH_3, -$CH_2N(CH_3)_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой -C_1-C_6 галогеналкил. В дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой трифторметил (-CF_3). В других вариантах осуществления R^2 представляет собой дифторметил (-CHF_2).

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой -C_1-C_6 галогеналкокси. В дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой трифторметокси (-OCF_3), В других вариантах осуществления R^2 представляет собой дифторметокси (-$OCHF_2$).

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой -C_3-C_9 карбоциклил (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой циклогексил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 3-6-членный гетероциклил (*например*, оксетанил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, азепанил). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой оксетанил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой тетрагидропиранил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой тетрагидрофуранил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой азетидинил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой пирролидинил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой пиперазинил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой морфолинил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой азепанил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой циклоалкилалкил *(например*, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, циклогептилметил). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой гетероциклилалкил (*например*, оксетанилметил, азиридинилметил, тетрагидрофуранилметил, пирролидинилметил, тетрагидропиранилметил, пиперидинилметил, пиперазинилметил, морфолинилметил, азепанилметил).

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой арилалкил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой бензил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой гетероарилалкил (*например*, пиридинилметил, тиазолилметил, триазолилметил, пиразолилметил).

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-OR^{a2}$ (*например*, гидрокси (-OH), метокси, этокси, пропокси, изопропокси, циклопропилокси, циклобутилокси). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой гидрокси. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой метокси В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой этокси. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой пропокси. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой изопропокси.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-N(R^{a2})_2$ (*например*, $-NH_2$, $-NHR^{a2}$, $-N(CH_3)R^{a2}$). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-NH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-NHR^{a2}$ (*например*, -NHMe, -NHEt, -NHPr, $-NH^{изо}Pr$, -NHциклопропил, -NHциклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-N(CH_3)R^{a2}$ (*например*, $-NMe_2$, $-N(CH_3)Et$, $-N(CH_3)Pr$, $-N(CH_3)^{изо}Pr$, $-N(CH_3)$циклопропил, $-N(CH_3)$циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-C(=O)R^{a2}$ или $-C(=O)OR^{a2}$. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-C(=O)R^{a2}$, где R^{a2} является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой -C(=O)алкил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-C(O)CH_3$, -C(O)циклопропил, -C(O)циклобутил, $-C(O)^{трет}Bu$, $-C(O)^{изо}Pr$, -C(O)Pr, $-C(O)^{изо}Bu$ или -C(=O)OMe. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой ацетил (-C(=O)Me). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-C(=O)OR^{a2}$. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой -COOH. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой COOMe.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-NR^{a2}C(=O)R^{a2}$. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой $-NHC(=O)R^{a2}$ (*например*, NHC(=O)Me, NHC(=O)Et, NHC(=O)Pr, $NHC(=O)^{изо}Pr$, NHC(=O)Bu, $NHC(=O)^{трет}Bu$, NHC(=O)циклопропил, NHC(=O)циклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-N(CH_3)C(=O)R^{a2}$ (*например*, $N(CH_3)C(=O)Me$, $N(CH_3)C(=O)Et$, $N(CH_3)C(=O)Pr$, $N(CH_3)C(=O)^{изо}Pr$, $N(CH_3)C(=O)Bu$, $N(CH_3)C(=O)^{трет}Bu$, $N(CH_3)C(=O)$циклопропил, $N(CH_3)C(=O)$циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-NR^{a2}C(=O)OR^{a2}$. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой $-NHC(=O)OR^{a2}$ (*например*, NHC(=O)OMe, NHC(=O)OEt, NHC(=O)OPr, $NHC(=O)O^{изо}Pr$, NHC(=O)OBu, $NHC(=O)O^{трет}Bu$, NHC(=O)Оциклопропил, NHC(=O)Оциклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-N(CH_3)C(=O)OR^{a2}$ (*например*, $N(CH_3)C(=O)OMe$, $N(CH_3)C(=O)OEt$, $N(CH_3)C(=O)OPr$, $N(CH_3)C(=O)O^{изо}Pr$,

$N(CH_3)C(=O)OBu$, $N(CH_3)C(=O)O^{трет}Bu$, $N(CH_3)C(=O)$Оциклопропил, $N(CH_3)C(=O)$Оциклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-C(=O)N(R^{a2})_2$ (*например*, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{a2}$, $-C(=O)N(CH_3)R^{a2}$). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-C(=O)NH_2$. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой $-C(=O)NHR^{a2}$ (*например*, -C(=O)NHMe, -C(=O)NHEt, -C(=O)NHPr, $-C(=O)NH^{изо}Pr$, -C(=O)NHBu, $-C(=O)NH^{трет}Bu$, -C(=O)NHциклопропил, -C(=O)NHциклобутил). В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой $-C(=O)N(CH_3)R^{a2}$ (*например*, $-C(=O)NMe_2$, $-C(=O)N(CH_3)Et$, $-C(=O)N(CH_3)Pr$, $-C(=O)N(CH_3)^{изо}Pr$, $-C(=O)N(CH_3)Bu$, $-C(=O)N(CH_3)^{трет}Bu$, $-C(=O)N(CH_3)$циклопропил, $-C(=O)N(CH_3)$циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-C(=O)N(OR^{a2})(R^{a2})$. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой $-C(=O)NH(OR^{a2})$ (*например*, -C(=O)NHOH, -C(=O)NHOMe). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой -C(=O)NHOH.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-OC(=O)N(R^{a2})_2$. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой $-OC(=O)NHR^{a2}$ (*например*, -OC(=O)NHMe, -OC(=O)NHEt, -OC(=O)NHPr, $-OC(=O)NH^{изо}Pr$, -OC(=O)NHBu, $-OC(=O)NH^{трет}Bu$, -OC(=O)NHциклопропил, -OC(=O)NHциклобутил). В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой $-OC(=O)N(CH_3)R^{a2}$ (*например*, $-OC(=O)NMe_2$, $-OC(=O)N(CH_3)Et$, $-OC(=O)N(CH_3)Pr$, $-OC(=O)N(CH_3)^{изо}Pr$, $-OC(=O)N(CH_3)Bu$, $-OC(=O)N(CH_3)^{трет}Bu$, $-OC(=O)N(CH_3)$циклопропил, $-OC(=O)N(CH_3)$циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-S(=O)R^{a2}$. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой -S(=O)алкил (*например*, -S(=O)Me, -S(=O)Et, -S(=O)Pr, $-S(=O)^{изо}Pr$). В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой -S(=O)циклоалкил (*например*, -S(=O)циклопропил, -S(=O)циклобутил, -S(=O)циклопентил, -S(=O)циклогексил).

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-S(=O)_2R^{a2}$. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой $-S(=O)_2$алкил (*например*, $-S(=O)_2Me$, $-S(=O)_2Et$, $-S(=O)_2Pr$, $-S(=O)_2{}^{изо}Pr$). В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой $-S(=O)_2$циклоалкил (*например*, $-S(=O)_2$циклопропил, $-S(=O)_2$циклобутил, $-S(=O)_2$циклопентил, $-S(=O)_2$циклогексил). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $S(=O)_2$арил (*например*, $S(=O)_2$фенил).

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-SR^{a2}$. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой -Salкил (*например*, -SMe, -SEt, -SPr, $-S^{изо}Pr$). В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой -Sциклоалкил (*например*, -Sциклопропил, -Sциклобутил, -Sциклопентил, -Sциклогексил). В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой -Sарил (*например*, Sфенил).

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой -S(=O)(=NR^{a2})R^{a2}. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой -S(=O)(=NH)R^{a2} (*например*, -S(=O)(=NH)Me, -S(=O)(=NH)Et, -S(=O)(=NH)Pr, -S(=O)(=NH)^{изо}Pr, -S(=O)(=NH)Bu, -S(=O)(=NH)^{трет}Bu, -S(=O)(=NH)циклопропил, -S(=O)(=NH)циклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой -S(=O)(=NCH_3)R^{a2} (*например*, -S(=O)(=NCH_3)Me, -S(=O)(=NCH_3)Et, -S(=O)(=NCH_3)Pr, -S(=O)(=NCH_3)^{изо}Pr, -S(=O)(=NCH_3)Bu, -S(=O)(=NCH_3)^{трет}Bu, -S(=O)(=NCH_3)циклопропил, -S(=O)(=NCH_3)циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой -NR^{a2}S(=O)$_2R^{a2}$. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой -NHS(=O)$_2$алкил (*например*, -NHS(=O)$_2$Me, -NHS(=O)$_2$Et, -NHS(=O)$_2$Pr, -NHS(=O)$_2^{изо}$Pr). В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой -NHS(=O)$_2$циклоалкил (*например*, -NHS(=O)$_2$циклопропил, -NHS(=O)$_2$циклобутил, -NHS(=O)$_2$циклопентил, -NHS(=O)$_2$циклогексил). В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой -N(CH_3)S(=O)$_2$алкил (*например*, -N(CH_3)S(=O)$_2$Me, -N(CH_3)S(=O)$_2$Et, -N(CH_3)S(=O)$_2$Pr, -N(CH_3)S(=O)$_2^{изо}$Pr). В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой -N(CH_3)S(=O)$_2$циклоалкил (*например*, -N(CH_3)S(=O)$_2$циклопропил, -N(CH_3)S(=O)$_2$циклобутил, -N(CH_3)S(=O)$_2$циклопентил, -N(CH_3)S(=O)$_2$циклогексил).

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой -S(=O)$_2$N(R^{a2})$_2$. (*например*, -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2NHR^{a2}$, -S(=O)$_2$N($CH_3$)$R^{a2}$). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой -S(=O)$_2$$NH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой -S(=O)$_2$NHR^{a2} (*например*, -S(=O)$_2$NHMe, -S(=O)$_2$NHEt, -S(=O)$_2$NHPr, -S(=O)$_2$NH^{изо}Pr, -S(=O)$_2$NHциклопропил, -S(=O)$_2$NHциклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой -S(=O)$_2$N(CH_3)R^{a2} (*например.*, -S(=O)$_2$$NMe_2$, -S(=O)$_2$N($CH_3$)Et, -S(=O)$_2$N($CH_3$)Pr, -S(=O)$_2$N($CH_3$)^{изо}Pr, -S(=O)$_2$N($CH_3$)циклопропил, -S(=O)$_2$N($CH_3$)циклобутил).

Некоторые варианты формул (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) содержат определенные комбинации R^1 и R^2. В одном варианте осуществления R^1 выбирают из H, -OMe, -OEt,-OCF_3, -$OCHF_2$, -CHF_2, -Me, -Et, -OH и -NH_2 и R^2 выбирают из -Cl, -Me, -Et, -^{изо}Pr, -CF_3, -CHF_2, -$OCHF_2$, циклопропила, -C(=O)NH_2 и -C(=O)H, при условии, что когда R^2 представляет собой -Me, R^1 представляет собой NH_2. В одном варианте осуществления R^1 выбирают из H, -CHF_2, -Me и -NH_2 и R^2 выбирают из -Cl, -Me, -Et, -CF_3, -CHF_2, -$OCHF_2$ и циклопропила, при условии, что когда R^2 представляет собой -Me, R^1 представляет собой NH_2. В дополнительном варианте осуществления R^1 выбирают из -NH_2 и -Me, и R^2 выбирают из -Me и -Et. В одном варианте осуществления R^1 представляет собой -NH_2 и R^2 выбирают из -Me или -Et. В другом варианте осуществления R^1 выбирают из H, -OMe, -OEt,-OCF_3, -$OCHF_2$, -Et и -OH, и R^2 выбирают из -C(=O)NH_2 и -C(=O)H. В дополнительном варианте осуществления R^1 выбирают из H и -OMe, и R^2 представляет собой -C(=O)NH_2.

Как в общем описано в данном документе каждый R^3 независимо выбирают из H, -D, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR^{a3}, -$N(R^{a3})_2$, -$C(=O)R^{a3}$, -$C(=O)OR^{a3}$, -$NR^{a3}C(=O)R^{a3}$, -$NR^{a3}C(=O)OR^{a3}$, -$C(=O)N(R^{a3})_2$, -$OC(=O)N(R^{a3})_2$,-$S(=O)R^{a3}$, -$S(=O)_2R^{a3}$, -SR^{a3}, -$S(=O)(=NR^{a3})R^{a3}$, -$NR^{a3}S(=O)_2R^{a3}$ и -$S(=O)_2N(R^{a3})_2$, где R^{a3} является таким, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления R^3 выбирают из H, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, -OR^{a3}, -$N(R^{a3})_2$, -$C(=O)R^{a3}$, -$C(=O)OR^{a3}$, -$NR^{a3}C(=O)R^{a3}$, -$NR^{a3}C(=O)OR^{a3}$, -$C(=O)N(R^{a3})_2$ и -$OC(=O)N(R^{a3})_2$.

В определенных вариантах осуществления R^3 выбирают из H, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила и -$N(R^{a3})_2$, где R^{a3} является таким, как описано в данном документе. В дополнительных вариантах осуществления R^{a3} выбирают из H и C_1-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr,-^{н}Bu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu). В некоторых вариантах осуществления R^3 выбирают из -C_1-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr,-^{н}Bu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu), -OH, -O-(C_1-C_6 алкила) (*например*, -OMe), -NH_2, -NH-(C_1-C_6 алкила) (*например*, -NHMe) и -N-(C_1-C_6 алкила)$_2$ (*например*, NMe_2). В дополнительных вариантах осуществления R^3 выбирают из H, -Me и -NH_2. В определенных вариантах осуществления R^3 выбирают из H и -Me.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -D.

В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой галоген (*например*, фтор, хлор, бром, иод). В дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой -Cl. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -F. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -Br. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -I.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -CN.

В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой -C_1-C_6 алкил. В дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой -Me. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -Et. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -Pr или -изоPr.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -C_1-C_6 гетероалкил. В дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой метоксиметил (-CH_2OCH_3). В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой гидроксиметил (-CH_2OH). В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой аминометил (*например*,-CH_2NH_2, -CH_2NHCH_3, -$CH_2N(CH_3)_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -C_1-C_6 галогеналкил. В дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой трифторметил (-CF_3). В других вариантах осуществления R^3 представляет собой дифторметил (-CHF_2).

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -C_3-C_9 карбоциклил (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил). В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой циклогексил.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой 3-10-членный гетероциклил (*например*, оксетанил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, азепанил). В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой оксетанил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой тетрагидропиранил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой тетрагидрофуранил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой азетидинил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой пирролидинил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой пиперазинил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой морфолинил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой азепанил.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой циклоалкилалкил *(например*, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, циклогептилметил). В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой гетероциклилалкил (*например*, оксетанилметил, азиридинилметил, тетрагидрофуранилметил, пирролидинилметил, тетрагидропиранилметил, пиперидинилметил, пиперазинилметил, морфолинилметил, азепанилметил).

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой арилалкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой бензил.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой гетероарилалкил (*например*, пиридинилметил, тиазолилметил, триазолилметил, пиразолилметил).

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -OR^{a3} (*например*, гидрокси (-OH), метокси, дифторметокси (-$OCHF_2$), трифторметокси (-OCF_3), этокси, пропокси, изопропокси, циклопропилокси, циклобутилокси). В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой гидрокси. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой метокси В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой этокси. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой пропокси. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой изопропокси. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой дифторметокси. (-$OCHF_2$). В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой трифторметокси (-OCF_3).

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -$N(R^{a3})_2$ (*например*, -NH_2, -NHR^{a3}, -$N(CH_3)R^{a3}$). В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -NH_2. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -NHR^{a3} (*например*, -NHMe, -NHEt, -NHPr, -$NH^{изо}$Pr, -NHциклопропил, -NHциклобутил). В некоторых

вариантах осуществления R^3 представляет собой -N(CH_3)R^{a3} (*например*, -NMe_2, -N(CH_3)Et, -N(CH_3)Pr, -N(CH_3)^{изо}Pr, -N(CH_3)циклопропил, -N(CH_3)циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -C(=O)R^{a3} или -C(=O)OR^{a3}. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -C(=O)R^{a3} , где R^{a3} является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -C(=O)алкил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -C(O)CH_3, -C(O)циклопропил, -C(O)циклобутил, -C(O)^{трет}Bu, -C(O)^{изо}Pr, -C(O)Pr, -C(O)^{изо}Bu или -C(=O)OMe. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой ацетил (-C(=O)Me). В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -C(=O)OR^{a3}. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -COOH. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой COOMe.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -NR^{a3}C(=O)R^{a3}. В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой -NHC(=O)R^{a3} (*например*, NHC(=O)Me, NHC(=O)Et, NHC(=O)Pr, NHC(=O)^{изо}Pr, NHC(=O)Bu, NHC(=O)^{трет}Bu, NHC(=O)циклопропил, NHC(=O)циклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -N(CH_3)C(=O)R^{a3} (*например*, N(CH_3)C(=O)Me, N(CH_3)C(=O)Et, N(CH_3)C(=O)Pr, N(CH_3)C(=O)^{изо}Pr, N(CH_3)C(=O)Bu, N(CH_3)C(=O)^{трет}Bu, N(CH_3)C(=O)циклопропил, N(CH_3)C(=O)циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -NR^{a3}C(=O)OR^{a3}. В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой -NHC(=O)OR^{a3} (*например*, NHC(=O)OMe, NHC(=O)OEt, NHC(=O)OPr, NHC(=O)O^{изо}Pr, NHC(=O)OBu, NHC(=O)O^{трет}Bu, NHC(=O)Оциклопропил, NHC(=O)Оциклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -N(CH_3)C(=O)OR^{a3} (*например*, N(CH_3)C(=O)OMe, N(CH_3)C(=O)OEt, N(CH_3)C(=O)OPr, N(CH_3)C(=O)O^{изо}Pr, N(CH_3)C(=O)OBu, N(CH_3)C(=O)O^{трет}Bu, N(CH_3)C(=O)Оциклопропил, N(CH_3)C(=O)Оциклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -C(=O)N(R^{a3})$_2$ (*например*, -C(=O)NH_2, -C(=O)NHR^{a3}, -C(=O)N(CH_3)R^{a3}). В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -C(=O)NH_2. В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой -C(=O)NHR^{a3} (*например*, -C(=O)NHMe, -C(=O)NHEt, -C(=O)NHPr, -C(=O)NH^{изо}Pr, -C(=O)NHBu, -C(=O)NH^{трет}Bu, -C(=O)NHциклопропил, -C(=O)NHциклобутил). В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой -C(=O)N(CH_3)R^{a3} (*например*, -C(=O)NMe_2, -C(=O)N(CH_3)Et, -C(=O)N(CH_3)Pr, -C(=O)N(CH_3)^{изо}Pr, -C(=O)N(CH_3)Bu, -C(=O)N(CH_3)^{трет}Bu, -C(=O)N(CH_3)циклопропил, -C(=O)N(CH_3)циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -OC(=O)N(R^{a3})$_2$. В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой -OC(=O)NHR^{a3} (*например*, -OC(=O)NHMe, -OC(=O)NHEt, -OC(=O)NHPr, -OC(=O)NH^{изо}Pr, -OC(=O)NHBu, -OC(=O)NH^{трет}Bu, -OC(=O)NHциклопропил, -OC(=O)NHциклобутил). В определенных

вариантах осуществления R^3 представляет собой -OC(=O)N(CH_3)R^{a3} (*например*, -OC(=O)NMe_2, -OC(=O)N(CH_3)Et, -OC(=O)N(CH_3)Pr, -OC(=O)N(CH_3)^{изо}Pr, -OC(=O)N(CH_3)Bu, -OC(=O)N(CH_3)^{трет}Bu, -OC(=O)N(CH_3)циклопропил, -OC(=O)N(CH_3)циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -S(=O)R^{a3}. В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой -S(=O)алкил (*например*, -S(=O)Me, -S(=O)Et, -S(=O)Pr, -S(=O)^{изо}Pr). В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой -S(=O)циклоалкил (*например*, -S(=O)циклопропил, -S(=O)циклобутил, -S(=O)циклопентил, -S(=O)циклогексил).

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -S(=O)$_2$$R^{a3}$. В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой -S(=O)$_2$алкил (*например*, -S(=O)$_2$Me, -S(=O)$_2$Et, -S(=O)$_2$Pr, -S(=O)$_2^{изо}$Pr). В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой -S(=O)$_2$циклоалкил (*например*, -S(=O)$_2$циклопропил, -S(=O)$_2$циклобутил, -S(=O)$_2$циклопентил, -S(=O)$_2$циклогексил). В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой S(=O)$_2$арил (*например*, S(=O)$_2$фенил).

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -SR^{a3}. В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой -Salкил (*например*, -SMe, -SEt, -SPr, -S^{изо}Pr). В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой -Sциклоалкил (*например*, -Sциклопропил, -Sциклобутил, -Sциклопентил, -Sциклогексил). В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой -Sарил (*например*, Sфенил).

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -S(=O)(=NR^{a3})R^{a3}. В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой -S(=O)(=NH)R^{a3} (*например*, -S(=O)(=NH)Me, -S(=O)(=NH)Et, -S(=O)(=NH)Pr, -S(=O)(=NH)^{изо}Pr, -S(=O)(=NH)Bu, -S(=O)(=NH)^{трет}Bu, -S(=O)(=NH)циклопропил, -S(=O)(=NH)циклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -S(=O)(=NCH_3)R^{a3} (*например*, -S(=O)(=NCH_3)Me, -S(=O)(=NCH_3)Et, -S(=O)(=NCH_3)Pr, -S(=O)(=NCH_3)^{изо}Pr, -S(=O)(=NCH_3)Bu, -S(=O)(=NCH_3)^{трет}Bu, -S(=O)(=NCH_3)циклопропил, -S(=O)(=NCH_3)циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -NR^{a3}S(=O)$_2$$R^{a3}$. В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой -NHS(=O)$_2$алкил (*например*, -NHS(=O)$_2$Me, -NHS(=O)$_2$Et, -NHS(=O)$_2$Pr, -NHS(=O)$_2^{изо}$Pr). В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой -NHS(=O)$_2$циклоалкил (*например*, -NHS(=O)$_2$циклопропил, -NHS(=O)$_2$циклобутил, -NHS(=O)$_2$циклопентил, -NHS(=O)$_2$циклогексил). В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой -N(CH_3)S(=O)$_2$алкил (*например*, -N(CH_3)S(=O)$_2$Me, -N(CH_3)S(=O)$_2$Et, -N(CH_3)S(=O)$_2$Pr, -N(CH_3)S(=O)$_2^{изо}$Pr). В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой -N(CH_3)S(=O)$_2$циклоалкил (*например*, -N(CH_3)S(=O)$_2$циклопропил, -N(CH_3)S(=O)$_2$циклобутил, -N(CH_3)S(=O)$_2$циклопентил, -N(CH_3)S(=O)$_2$циклогексил).

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-S(=O)_2N(R^{a3})_2$. (*например*, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{a3}$, $-S(=O)_2N(CH_3)R^{a3}$). В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-S(=O)_2NH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-S(=O)_2NHR^{a3}$ (*например*, $-S(=O)_2NHMe$, $-S(=O)_2NHEt$, $-S(=O)_2NHPr$, $-S(=O)_2NH^{изо}Pr$, $-S(=O)_2NH$циклопропил, $-S(=O)_2NH$циклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-S(=O)_2N(CH_3)R^{a3}$ (*например.*, $-S(=O)_2NMe_2$, $-S(=O)_2N(CH_3)Et$, $-S(=O)_2N(CH_3)Pr$, $-S(=O)_2N(CH_3)^{изо}Pr$, $-S(=O)_2N(CH_3)$циклопропил, $-S(=O)_2N(CH_3)$циклобутил).

Как в общем описано в данном документе каждый R^4 независимо выбирают из H, -D, галогена, -CN, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_1$-C_6 гетероалкила, $-C_1$-C_6 галогеналкила, $-C_3$-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, $-OR^{a4}$, $-N(R^{a4})_2$, $-C(=O)R^{a4}$, $-C(=O)OR^{a4}$, $-NR^{a4}C(=O)R^{a4}$, $-NR^{a4}C(=O)OR^{a4}$, $-C(=O)N(R^{a4})_2$, $-OC(=O)N(R^{a4})_2$,$-S(=O)R^{a4}$, $-S(=O)_2R^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-S(=O)(=NR^{a4})R^{a4}$, $-NR^{a4}S(=O)_2R^{a4}$ и $-S(=O)_2N(R^{a4})_2$, где каждый R^{a4} является таким, как описано в данном документе.

В определенных вариантах осуществления R^4 выбирают из H, галогена, -CN, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_1$-C_6 гетероалкила, $-C_1$-C_6 галогеналкила, $-C_3$-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, $-OR^{a4}$, $-N(R^{a4})_2$, $-C(=O)R^{a4}$, $-C(=O)OR^{a4}$, $-NR^{a4}C(=O)R^{a4}$, $-NR^{a4}C(=O)OR^{a4}$, $-C(=O)N(R^{a4})_2$ и $-OC(=O)N(R^{a4})_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбирают из H, галогена, -CN, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_1$-C_6 галогеналкила и $-N(R^{a4})_2$, где каждый R^{a4} является таким, как описано в данном документе. В дополнительных вариантах осуществления каждый R^{a4} независимо выбирают из H и $-C_1$-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, $-^{изо}$Pr,$-^{н}$Bu, $-^{трет}$Bu, *-втор*-Bu, *-изо*-Bu). В некоторых вариантах осуществления R^4 выбирают из $-C_1$-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, $-^{изо}$Pr,-нBu, $-^{трет}$Bu, *-втор*-Bu, *-изо*-Bu), -OH, -O-(C_1-C_6 алкила) (*например*, -OMe), $-NH_2$, -NH-(C_1-C_6 алкила) (*например*, -NHMe) и -N-(C_1-C_6 алкила)$_2$ (*например*, NMe_2).

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -D.

В определенных вариантах осуществления R^4 представляет собой галоген (*например*, фтор, хлор, бром, иод). В дополнительных вариантах осуществления R^4 представляет собой -Cl. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -F. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -Br. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -I.

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -CN.

В определенных вариантах осуществления R^4 представляет собой $-C_1$-C_6 алкил. В дополнительных вариантах осуществления R^4 представляет собой -Me. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -Et. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -Pr или -изоPr.

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой $-C_1$-C_6 гетероалкил. В дополнительных вариантах осуществления R^4 представляет собой метоксиметил (-

CH_2OCH_3). В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой гидроксиметил ($-CH_2OH$). В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой аминометил (*например*,$-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой $-C_1$-C_6 галогеналкил. В дополнительных вариантах осуществления R^4 представляет собой трифторметил ($-CF_3$). В других вариантах осуществления R^4 представляет собой дифторметил ($-CHF_2$).

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой $-C_3$-C_9 карбоциклил (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил). В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой циклогексил.

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой 3-10-членный гетероциклил (*например*, оксетанил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, азепанил). В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой оксетанил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой тетрагидропиранил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой тетрагидрофуранил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой азетидинил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой пирролидинил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой пиперазинил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой морфолинил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой азепанил.

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой циклоалкилалкил *(например*, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, циклогептилметил). В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой гетероциклилалкил (*например*, оксетанилметил, азиридинилметил, тетрагидрофуранилметил, пирролидинилметил, тетрагидропиранилметил, пиперидинилметил, пиперазинилметил, морфолинилметил, азепанилметил).

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой арилалкил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой бензил.

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой гетероарилалкил (*например*, пиридинилметил, тиазолилметил, триазолилметил, пиразолилметил).

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой $-OR^{a4}$ (*например*, гидрокси (-OH), метокси, дифторметокси ($-OCHF_2$), трифторметокси ($-OCF_3$), этокси, пропокси, изопропокси, циклопропилокси, циклобутилокси). В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой гидрокси. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой метокси В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой этокси. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой пропокси. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой изопропокси. В некоторых

вариантах осуществления R^4 представляет собой дифторметокси. (-$OCHF_2$). В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой трифторметокси (-OCF_3).

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -$N(R^{a4})_2$ (*например*, -NH_2, -NHR^{a4}, -$N(CH_3)R^{a4}$). В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -NH_2. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -NHR^{a4} (*например*, -NHMe, -NHEt, -NHPr, -NH*изо*Pr, -NHциклопропил, -NHциклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -$N(CH_3)R^{a4}$ (*например*, -NMe_2, -$N(CH_3)$Et, -$N(CH_3)$Pr, -$N(CH_3)$*изо*Pr, -$N(CH_3)$циклопропил, -$N(CH_3)$циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -$C(=O)R^{a4}$ или -$C(=O)OR^{a4}$. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -$C(=O)R^{a4}$, где R^{a4} является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -C(=O)алкил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -$C(O)CH_3$, -C(O)циклопропил, -C(O)циклобутил, -C(O)*трет*Bu, -C(O)*изо*Pr, -C(O)Pr, -C(O)*изо*Bu или -C(=O)OMe. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой ацетил (-C(=O)Me). В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -$C(=O)OR^{a4}$. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -COOH. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой COOMe.

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -$NR^{a4}C(=O)R^{a4}$. В определенных вариантах осуществления R^4 представляет собой -$NHC(=O)R^{a4}$ (*например*, NHC(=O)Me, NHC(=O)Et, NHC(=O)Pr, NHC(=O)*изо*Pr, NHC(=O)Bu, NHC(=O)*трет*Bu, NHC(=O)циклопропил, NHC(=O)циклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -$N(CH_3)C(=O)R^{a4}$ (*например*, $N(CH_3)$C(=O)Me, $N(CH_3)$C(=O)Et, $N(CH_3)$C(=O)Pr, $N(CH_3)$C(=O)*изо*Pr, $N(CH_3)$C(=O)Bu, $N(CH_3)$C(=O)*трет*Bu, $N(CH_3)$C(=O)циклопропил, $N(CH_3)$C(=O)циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -$NR^{a4}C(=O)OR^{a4}$. В определенных вариантах осуществления R^4 представляет собой -$NHC(=O)OR^{a4}$ (*например*, NHC(=O)OMe, NHC(=O)OEt, NHC(=O)OPr, NHC(=O)O*изо*Pr, NHC(=O)OBu, NHC(=O)O*трет*Bu, NHC(=O)Оциклопропил, NHC(=O)Оциклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -$N(CH_3)C(=O)OR^{a4}$ (*например*, $N(CH_3)$C(=O)OMe, $N(CH_3)$C(=O)OEt, $N(CH_3)$C(=O)OPr, $N(CH_3)$C(=O)O*изо*Pr, $N(CH_3)$C(=O)OBu, $N(CH_3)$C(=O)O*трет*Bu, $N(CH_3)$C(=O)Оциклопропил, $N(CH_3)$C(=O)Оциклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -$C(=O)N(R^{a4})_2$ (*например*, -$C(=O)NH_2$, -$C(=O)NHR^{a4}$, -$C(=O)N(CH_3)R^{a4}$). В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -$C(=O)NH_2$. В определенных вариантах осуществления R^4 представляет собой -$C(=O)NHR^{a4}$ (*например*, -C(=O)NHMe, -C(=O)NHEt, -C(=O)NHPr, -C(=O)NH*изо*Pr, -C(=O)NHBu, -C(=O)NH*трет*Bu, -C(=O)NHциклопропил, -C(=O)NHциклобутил). В определенных вариантах осуществления R^4 представляет собой -$C(=O)N(CH_3)R^{a4}$ (*например*, -$C(=O)NMe_2$, -$C(=O)N(CH_3)$Et, -

C(=O)N(CH_3)Pr, -C(=O)N(CH_3)^{изо}Pr, -C(=O)N(CH_3)Bu, -C(=O)N(CH_3)^{трет}Bu, -C(=O)N(CH_3)циклопропил, -C(=O)N(CH_3)циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -OC(=O)N(R^{a4})$_2$. В определенных вариантах осуществления R^4 представляет собой -OC(=O)NHR^{a4} (*например*, -OC(=O)NHMe, -OC(=O)NHEt, -OC(=O)NHPr, -OC(=O)NH^{изо}Pr, -OC(=O)NHBu, -OC(=O)NH^{трет}Bu, -OC(=O)NHциклопропил, -OC(=O)NHциклобутил). В определенных вариантах осуществления R^4 представляет собой -OC(=O)N(CH_3)R^{a4} (*например*, -OC(=O)NMe_2, -OC(=O)N(CH_3)Et, -OC(=O)N(CH_3)Pr, -OC(=O)N(CH_3)^{изо}Pr, -OC(=O)N(CH_3)Bu, -OC(=O)N(CH_3)^{трет}Bu, -OC(=O)N(CH_3)циклопропил, -OC(=O)N(CH_3)циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -S(=O)R^{a4}. В определенных вариантах осуществления R^4 представляет собой -S(=O)алкил (*например*, -S(=O)Me, -S(=O)Et, -S(=O)Pr, -S(=O)^{изо}Pr). В определенных вариантах осуществления R^4 представляет собой -S(=O)циклоалкил (*например*, -S(=O)циклопропил, -S(=O)циклобутил, -S(=O)циклопентил, -S(=O)циклогексил).

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -S(=O)$_2$$R^{a4}$. В определенных вариантах осуществления R^4 представляет собой -S(=O)$_2$алкил (*например*, -S(=O)$_2$Me, -S(=O)$_2$Et, -S(=O)$_2$Pr, -S(=O)$_2$^{изо}Pr). В определенных вариантах осуществления R^4 представляет собой -S(=O)$_2$циклоалкил (*например*, -S(=O)$_2$циклопропил, -S(=O)$_2$циклобутил, -S(=O)$_2$циклопентил, -S(=O)$_2$циклогексил). В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой S(=O)$_2$арил (*например*, S(=O)$_2$фенил).

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -SR^{a4}. В определенных вариантах осуществления R^4 представляет собой -Sалкил (*например*, -SMe, -SEt, -SPr, -S^{изо}Pr). В определенных вариантах осуществления R^4 представляет собой -Sциклоалкил (*например*, -Sциклопропил, -Sциклобутил, -Sциклопентил, -Sциклогексил). В определенных вариантах осуществления R^4 представляет собой -Sарил (*например*, Sфенил).

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -S(=O)(=NR^{a4})R^{a4}. В определенных вариантах осуществления R^4 представляет собой -S(=O)(=NH)R^{a4} (*например*, -S(=O)(=NH)Me, -S(=O)(=NH)Et, -S(=O)(=NH)Pr, -S(=O)(=NH)^{изо}Pr, -S(=O)(=NH)Bu, -S(=O)(=NH)^{трет}Bu, -S(=O)(=NH)циклопропил, -S(=O)(=NH)циклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -S(=O)(=NCH_3)R^{a4} (*например*, -S(=O)(=NCH_3)Me, -S(=O)(=NCH_3)Et, -S(=O)(=NCH_3)Pr, -S(=O)(=NCH_3)^{изо}Pr, -S(=O)(=NCH_3)Bu, -S(=O)(=NCH_3)^{трет}Bu, -S(=O)(=NCH_3)циклопропил, -S(=O)(=NCH_3)циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -NR^{a4}S(=O)$_2$$R^{a4}$. В определенных вариантах осуществления R^4 представляет собой -NHS(=O)$_2$алкил (*например*, -NHS(=O)$_2$Me, -NHS(=O)$_2$Et, -NHS(=O)$_2$Pr, -NHS(=O)$_2$^{изо}Pr). В определенных вариантах осуществления R^4 представляет собой -NHS(=O)$_2$циклоалкил (*например*, -NHS(=O)$_2$циклопропил, -NHS(=O)$_2$циклобутил, -NHS(=O)$_2$циклопентил, -

$NHS(=O)_2$циклогексил). В определенных вариантах осуществления R^4 представляет собой $-N(CH_3)S(=O)_2$алкил (*например*, $-N(CH_3)S(=O)_2Me$, $-N(CH_3)S(=O)_2Et$, $-N(CH_3)S(=O)_2Pr$, $-N(CH_3)S(=O)_2{}^{изо}Pr$). В определенных вариантах осуществления R^4 представляет собой $-N(CH_3)S(=O)_2$циклоалкил (*например*, $-N(CH_3)S(=O)_2$циклопропил, $-N(CH_3)S(=O)_2$циклобутил, $-N(CH_3)S(=O)_2$циклопентил, $-N(CH_3)S(=O)_2$циклогексил).

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой $-S(=O)_2N(R^{a4})_2$. (*например*, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{a4}$, $-S(=O)_2N(CH_3)R^{a4}$). В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой $-S(=O)_2NH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой $-S(=O)_2NHR^{a4}$ (*например*, $-S(=O)_2NHMe$, $-S(=O)_2NHEt$, $-S(=O)_2NHPr$, $-S(=O)_2NH^{изо}Pr$, $-S(=O)_2NH$циклопропил, $-S(=O)_2NH$циклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой $-S(=O)_2N(CH_3)R^{a4}$ (*например.*, $-S(=O)_2NMe_2$, $-S(=O)_2N(CH_3)Et$, $-S(=O)_2N(CH_3)Pr$, $-S(=O)_2N(CH_3)^{изо}Pr$, $-S(=O)_2N(CH_3)$циклопропил, $-S(=O)_2N(CH_3)$циклобутил).

Как в общем описано в данном документе, каждый R^6 независимо отсутствует или выбран из H, -D, галогена, -CN, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_1$-C_6 гетероалкила, $-C_1$-C_6 галогеналкила, $-C_3$-C_{10} карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, $-OR^{a6}$, $-N(R^{a6})_2$, $-C(=O)R^{a6}$, $-C(=O)OR^{a6}$, $-NR^{a6}C(=O)R^{a6}$, $-NR^{a6}C(=O)OR^{a6}$, $-C(=O)N(R^{a6})_2$, $-OC(=O)N(R^{a6})_2$,$-S(=O)R^{a6}$, $-S(=O)_2R^{a6}$, $-SR^{a6}$, $-S(=O)(=NR^{a6})R^{a6}$, $-NR^{a6}S(=O)_2R^{a6}$ и $-S(=O)_2N(R^{a6})_2$, где каждый алкил, карбоциклил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен по любому доступному положению, где каждый R^{a6} является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 независимо выбирают из галогена, -CN, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_1$-C_6 гетероалкила, $-C_1$-C_6 галогеналкила, $-C_3$-C_{10} карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, $-OR^{a6}$, $-N(R^{a6})_2$, $-C(=O)R^{a6}$, $-C(=O)OR^{a6}$, $-NR^{a6}C(=O)R^{a6}$, $-NR^{a6}C(=O)OR^{a6}$, $-C(=O)N(R^{a6})_2$, $-OC(=O)N(R^{a6})_2$,$-S(=O)R^{a6}$, $-S(=O)_2R^{a6}$, $-SR^{a6}$, $-S(=O)(=NR^{a6})R^{a6}$, $-NR^{a6}S(=O)_2R^{a6}$ и $-S(=O)_2N(R^{a6})_2$, где каждый алкил, карбоциклил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен по любому доступному положению, где каждый R^{a6} является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a6} независимо выбирают из H и $-C_1$-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, $-{}^{изо}Pr$,$-{}^{н}Bu$, $-{}^{трет}Bu$, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu).

В некоторых вариантах осуществления каждый алкил, карбоциклил, гетероциклил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арилалкил и гетероарилалкил из R^6 замещен по любому доступному положению 0, 1, 2 или 3 заместителями R^{10}, где каждый R^{10} является таким, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 независимо выбирают из H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_1$-C_6 гетероалкила, $-C_1$-C_6 галогеналкила, $-C_3$-C_{10} карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила,

гетероарилалкила, арилалкила и циклоалкилалкила, где каждый алкил, карбоциклил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен по любому доступному положению (*например*, замещен по любому доступному положению 0, 1, 2 или 3 заместителями R^{10}, где каждый R^{10} является таким, как описано в данном документе). В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 независимо выбирают из -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_{10} карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, гетероарилалкила, арилалкила и циклоалкилалкила, где каждый алкил, карбоциклил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен по любому доступному положению (*например*, замещен по любому доступному положению 0, 1, 2 или 3 заместителями R^{10}, где каждый R^{10} является таким, как описано в данном документе).

В некоторых вариантах осуществления R^6 независимо выбирают из H, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_{10} карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, гетероарилалкила, арилалкила и циклоалкилалкила, где каждый алкил, карбоциклил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил замещен по любому доступному положению 0, 1, 2 или 3 заместителями R^{10}, где R^{10} является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^6 независимо выбирают из -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_{10} карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, гетероарилалкила, арилалкила и циклоалкилалкила, где каждый алкил, карбоциклил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил замещен по любому доступному положению 0, 1, 2 или 3 заместителями R^{10}, где R^{10} является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 замещен 1 заместителем из R^{10}. В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 замещен 2 заместителями из R^{10}. В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 замещен 3 заместителями из R^{10}.

В некоторых вариантах осуществления R^6 независимо выбирают из H, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_{10} моноциклического или бициклического карбоциклила (*например*, -C_3-C_{10} моноциклического или бициклического карбоциклила циклоалкила, частично ненасыщенного -C_3-C_{10} моноциклического или бициклического карбоциклила, -C_3-C_7 моноциклического карбоциклила, конденсированного с фенильным или 5-6-членным гетероциклильным или гетероарильным кольцом, содержащим 1-3 атома, независимо выбранных из N, O, S или их окисленных форм), 3-10-членного моно- или бициклического гетероциклила (*например*, 3-8 членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1-3 гетароатома, выбранных из N, O и S или их окисленных форм, 4-10-членного

бициклического гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S или их окисленных форм), -C_6-C_{10} моно- или бициклического арила (*например*, фенила, полностью ароматического 9-10-членного бициклического арила, бициклического арила, содержащего фенильное кольцо, конденсированное с C_5-C_6 карбоциклом, бициклического арила, содержащего фенильное кольцо, конденсированное с 5-6-членным гетероциклом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S или их окисленных форм), 5-6-членного моноциклического гетероарила (*например*, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), 8-10-членного бициклического гетероарила (*например*, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), где каждый алкил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен (*например*, замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями R^{10}, где R^{10} является таким, как описано в данном документе). В некоторых вариантах осуществления R^6 независимо выбирают из -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_{10} моноциклического или бициклического карбоциклила (*например*, -C_3-C_{10} моноциклического или бициклического карбоциклила циклоалкила, частично ненасыщенного -C_3-C_{10} моноциклического или бициклического карбоциклила, -C_3-C_7 моноциклического карбоциклила, конденсированного с фенильным или 5-6-членным гетероциклильным или гетероарильным кольцом, содержащим 1-3 атома, независимо выбранных из N, O, S или их окисленных форм), 3-10-членного моно- или бициклического гетероциклила (*например*, 3-8 членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1-3 гетароатома, выбранных из N, O и S или их окисленных форм, 4-10-членного бициклического гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S или их окисленных форм), -C_6-C_{10} моно- или бициклического арила (*например*, фенила, полностью ароматического 9-10-членного бициклического арила, бициклического арила, содержащего фенильное кольцо, конденсированное с C_5-C_6 карбоциклом, бициклического арила, содержащего фенильное кольцо, конденсированное с 5-6-членным гетероциклом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S или их окисленных форм), 5-6-членного моноциклического гетероарила (*например*, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), 8-10-членного бициклического гетероарила (*например*, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), где каждый алкил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен (*например*, замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями R^{10}, где R^{10} является таким, как описано в данном документе).

В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 независимо выбирают из H, -C_1-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr, -^{изо}Bu, *втор*-Bu, -^{трет}Bu), -C_3-C_{10} моноциклического или бициклического карбоциклила (*например*, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, бицикло[1.1.1]пентан-ила, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазолила, спиро[3.3]гептанила), 3-10-членного моно- или бициклического гетероциклила (*например*, оксетанила, азепанила, пиперидинила, пирролидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, 1,2-дигидропиридинила,

морфолинила), C_6-C_{10} моно- или бициклического арила (*например*, фенила, нафтила, 1,2,3,4-тетрагидронафталинила, 2,3-дигидро-1H-инденила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила, 1,2-дигидрохинолинила, 1,2-дигидроизохинолинила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинила, хроманила, индолинила, изоиндолинила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазинила, 2,3-дигидробензофуранила, бензо[*d*][1,3]диоксила, 2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазолила), 5-6-членного моноциклического гетероарила (*например*, тиофенила, тиазолила, пиразолила, имидазолила, оксазолила, пиридинила, пиримидинила), 8-10-членного бициклического гетероарила (*например*, бензо[d]изотиазолила, индолила, бензофуранила, 1H-индазолила, 2-H-индазолила, бензо[b]тиофенила, хинолинила, 1,5-нафтиридинила, 1,2-дигидро-1,5-нафтиридинила, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридинила, изохинолинила, бензо[*d*]имидазолила, бензо[*d*]тиазолила, бензо[*d*]оксазолила, [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридинила, имидазо[1,2-*a*]пиридинила, имидазо[1,5-*a*]пиридинила, 1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридинила), 1H-пиразоло[3,4-b]пиридинила, 1H-тиено[2,3-c]пиразолила, 1H-тиено[3,2-c]пиразолила, тиазоло[5,4-b]пиридинила), где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен (*например*, замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями из R^{10}, где R^{10} является таким, как описано в данном документе). В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 независимо выбирают из -C_1-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr, -^{изо}Bu, *втор*-Bu, -^{трет}Bu), -C_3-C_{10} моноциклического или бициклического карбоциклила (*например*, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, бицикло[1.1.1]пентан-ила, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазолила, спиро[3.3]гептанила), 3-10-членного моно- или бициклического гетероциклила (*например*, оксетанила, азепанила, пиперидинила, пирролидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, 1,2-дигидропиридинила, морфолинила), C_6-C_{10} моно- или бициклического арила (*например*, фенила, нафтила, 1,2,3,4-тетрагидронафталинила, 2,3-дигидро-1H-инденила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила, 1,2-дигидрохинолинила, 1,2-дигидроизохинолинила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинила, хроманила, индолинила, изоиндолинила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазинила, 2,3-дигидробензофуранила, бензо[*d*][1,3]диоксила, 2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазолила), 5-6-членного моноциклического гетероарила (*например*, тиофенила, тиазолила, пиразолила, имидазолила, оксазолила, пиридинила, пиримидинила), 8-10-членного бициклического гетероарила (*например*, бензо[d]изотиазолила, индолила, бензофуранила, 1H-индазолила, 2-H-индазолила, бензо[b]тиофенила, хинолинила, 1,5-нафтиридинила, 1,2-дигидро-1,5-нафтиридинила, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридинила, изохинолинила, бензо[*d*]имидазолила, бензо[*d*]тиазолила, бензо[*d*]оксазолила, [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридинила, имидазо[1,2-*a*]пиридинила, имидазо[1,5-*a*]пиридинила, 1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридинила), 1H-пиразоло[3,4-b]пиридинила, 1H-тиено[2,3-c]пиразолила, 1H-тиено[3,2-c]пиразолила, тиазоло[5,4-b]пиридинила), где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен (*например*, замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями из R^{10}, где R^{10} является таким, как описано в данном документе).

В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 независимо выбирают из H, -Me, -^{изо}Pr, -^{изо}Bu, *втор*-Bu, циклобутила, циклопентила, циклогексила, бицикло[1.1.1]пентан-1-ила, спиро[3.3]гептан-2-ила, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-6-ила, пиперидин-4-ила, пиперидин-3-ила, пирролидин-3-ила, 1,2-дигидропиридин-4-ила, фенила, нафталин-2-ила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ила, 1,2,3,4-тетрагидронафталин-6-ила, хроман-6-ила, 1,5-нафтиридин-6-ила, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-6-ила, 2,3-дигидро-1H-инден-5-ила, индолин-5-ила, индолин-4-ила, 2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 2,3-дигидробензофуран-6-ила, бензо[*d*][1,3] диоксол-5-ила], изоиндолин-5-ила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ила, 1,2-дигидрохинолин-6-ила, 1,2-дигидроизохинолин-7-ила, тиофен-2-ила, тиофен-3-ила, тиазол-2-ила, тиазол-4-ила, тиазол-5-ила, пиразол-1-ила, пиразол-5-ила, пиразол-3-ила, пиразол-4-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-5-ила, индол-4-ила, индол-5-ила, бензофуран-5-ила, бензофуран-6-ила, 1*H* индазол-5-ила, 1*H* индазол-4-ила, 2H-индазол-6-ила, 2H-индазол-5-ила, изоиндолин-6-ила, бензо[d]изотиазол-5-ила, имидазо[1,2-a]пиридин-7-ила, имидазо[1,5-a]пиридин-6-ила, бензо[*b*]тиофен-3-ила, бензо[*b*]тиофен-5-ила, хинолин-6-ила, хинолин-3-ила, изохинолин-6-ила, бензо[*d*]имидазо-5-ила, 1H-бензо[d]имидазол-4-ила, бензо[*d*]тиазол-5-ила, бензо[d]тиазол-6-ила, бензо[d]тиазол-4-ила, бензо[*d*]оксазол-4-ила, бензо[*d*]оксазол-5-ила, [1.2.4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ила, имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ила, пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ила, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ила, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ила, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ила, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ила, 1H-тиено[2,3-c]пиразол-5-ила, 1H-тиено[3,2-c]пиразол-5-ила, тиазоло[5,4-b]пиридин-6-ила), необязательно замещенного (*например*, замещенного 0, 1, 2 или 3 заместителями R^{10}, где R^{10} является таким, как описано в данном документе). В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 независимо выбирают из -Me, -^{изо}Pr, -^{изо}Bu, *втор*-Bu, циклобутила, циклопентила, циклогексила, бицикло[1.1.1]пентан-1-ила, спиро[3.3]гептан-2-ила, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-6-ила, пиперидин-4-ила, пиперидин-3-ила, пирролидин-3-ила, 1,2-дигидропиридин-4-ила, фенила, нафталин-2-ила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ила, 1,2,3,4-тетрагидронафталин-6-ила, хроман-6-ила, 1,5-нафтиридин-6-ила, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-6-ила, 2,3-дигидро-1H-инден-5-ила, индолин-5-ила, индолин-4-ила, 2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 2,3-дигидробензофуран-6-ила, бензо[*d*][1,3] диоксол-5-ила], изоиндолин-5-ила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ила, 1,2-дигидрохинолин-6-ила, 1,2-дигидроизохинолин-7-ила, тиофен-2-ила, тиофен-3-ила, тиазол-2-ила, тиазол-4-ила, тиазол-5-ила, пиразол-1-ила, пиразол-5-ила, пиразол-3-ила, пиразол-4-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-5-ила, индол-4-ила, индол-5-ила, бензофуран-5-ила, бензофуран-6-ила, 1*H* индазол-5-ила, 1*H* индазол-4-ила, 2H-индазол-6-ила, 2H-индазол-5-ила, изоиндолин-6-ила, бензо[d]изотиазол-5-ила, имидазо[1,2-a]пиридин-7-ила, имидазо[1,5-a]пиридин-6-ила, бензо[*b*]тиофен-3-ила, бензо[*b*]тиофен-5-ила, хинолин-6-ила, хинолин-3-ила, изохинолин-6-ила, бензо[*d*]имидазо-5-ила, 1H-бензо[d]имидазол-4-ила, бензо[*d*]тиазол-5-ила, бензо[d]тиазол-6-ила, бензо[d]тиазол-4-ила, бензо[*d*]оксазол-4-

ила, бензо[*d*]оксазол-5-ила, [1.2.4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ила, имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ила, пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ила, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ила, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ила, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ила, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ила, 1H-тиено[2,3-c]пиразол-5-ила, 1H-тиено[3,2-c]пиразол-5-ила, тиазоло[5,4-b]пиридин-6-ила), необязательно замещенного (*например*, замещенного 0, 1, 2 или 3 заместителями R^{10}, где R^{10} является таким, как описано в данном документе).

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -D.

В определенных вариантах осуществления R^6 представляет собой галоген (*например*, фтор, хлор, бром, иод). В дополнительных вариантах осуществления R^6 представляет собой -Cl. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -F. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -Br. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -I.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -CN.

В определенных вариантах осуществления R^6 представляет собой -C_1-C_6 алкил (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr, -^{изо}Bu, *втор*-Bu, -^{трет}Bu). В дополнительных вариантах осуществления R^6 представляет собой -Me. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -Et. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой пропил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой изопропил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой *втор*-Bu. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -^{трет}Bu.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -C_1-C_6 гетероалкил. В дополнительных вариантах осуществления R^6 представляет собой метоксиметил (-CH_2OCH_3). В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой гидроксиметил (-CH_2OH). В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой аминометил (*например*,-CH_2NH_2, -CH_2NHCH_3, -$CH_2N(CH_3)_2$.

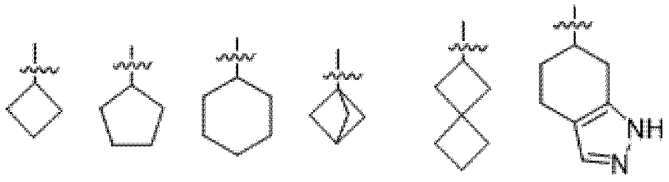
В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -C_1-C_6 галогеналкил. В дополнительных вариантах осуществления R^6 представляет собой трифторметил (-CF_3). В других вариантах осуществления R^6 представляет собой дифторметил (-CHF_2).

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -C_3-C_{10} карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления карбоциклил не является дополнительно замещенным. В некоторых вариантах осуществления карбоциклил замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями R^{10}, где R^{10} является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления карбоциклил замещен 1 или 2 галогеновыми заместителями (*например*, -F, -Cl), -Me, -Et, -изоPr, -OH, =O или -CN. В дополнительных вариантах осуществления карбоциклил представляет собой -C_3-C_{10} моно- или бициклический циклоалкил (*например*, моноциклический циклоалкил, конденсированный бициклический циклоалкил, спироциклоалкил или мостиковый циклоалкил). В некоторых вариантах осуществления карбоциклил представляет собой -C_3-C_7 моноциклический циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил). В некоторых вариантах

осуществления R^6 представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления карбоциклил представляет собой -C_4-C_{10} бициклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -C_4-C_{10} конденсированный циклоалкил (*например*, декагидронафтил, октагидроинденил). В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -C_4-C_{10} спиро циклоалкил (*например*, спиро[4.5]деканил, спиро[4.4]нонанил, спиро[3.3]гептанил, спиро[3.4]октанил). В дополнительных вариантах осуществления R^6 представляет собой спиро[3.3]гептанил. В некоторых вариантах осуществления R^6представляет собой мостиковый бициклический циклоалкил (*например*, бицикло[1.1.1]пентанил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[3.3.1]гептанил, бицикло[2.1.1]гексанил, бицикло[3.2.1]октанил, бицикло[3.3.1]нонанил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой бицикло[1.1.1]пентанил.

В некоторых вариантах осуществления карбоциклил представляет собой -C_3-C_7 моноциклический карбоциклил, конденсированный с фенилом (*например*, 1,2,3,4-тетрагидронафталинил, 2,3-дигидро-1H-инденил, где точка присоединения находится на насыщенном кольце). В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -C_3-C_7 моноциклический карбоциклил, конденсированный с 5-6-членным гетероциклильным кольцом, содержащим 1-3 атома, независимо выбранных из N, O, S или их окисленных форм (*например*, октагидрохроменилом, декагидроизохинолинилом, декагидрохинолинилом, октагидроиндолилом, октагидроизоиндолилом, гексагидрохроманом, гексагидроизохинолином, гексагидрохинолином, октагидробензофураном, где точка присоединения находится на карбоциклическом кольце). В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -C_3-C_7 моноциклический карбоциклил, объединенный с 5-6-членным гетероарильным кольцом, содержащий 1-3 атома, независимо выбранных из N, O, S или их окисленных форм (*например*, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазолил). В одном варианте осуществления R^6 представляет собой 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-6-ил.

В определенных вариантах осуществления R^6 выбирают из:

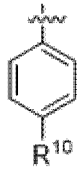


В некоторых вариантах осуществления R^6представляет собой 3-10-членный моно- или бициклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой 3-8 членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S или их окисленных форм (*например*, оксетанил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, азепанил, тетрагидропиридинил). В некоторых вариантах

осуществления R^6 представляет собой оксетанил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой тетрагидропиранил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой тетрагидрофуранил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой азетидинил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой пирролидинил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой пиперазинил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой морфолинил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой азепанил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой тетрагидропиридинил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой 4-10-членный бициклический гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S или их окисленных форм. В некоторых вариантах осуществления моно- или бициклический гетероциклил дополнительно не замещен. В некоторых вариантах осуществления гетероциклил замещен 1 или 2 галогеновыми заместителями (*например*, -F, -Cl), -Me, -Et, -изоPr, -OH, =O или -CN. В некоторых случаях гетероциклил замещен =O (*например*, 2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил).

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенный 6-10-членный моно- или бициклический арил. В некоторых вариантах осуществления R^6 замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями R^{10}, где R^{10} является таким, как описано в данном документе.

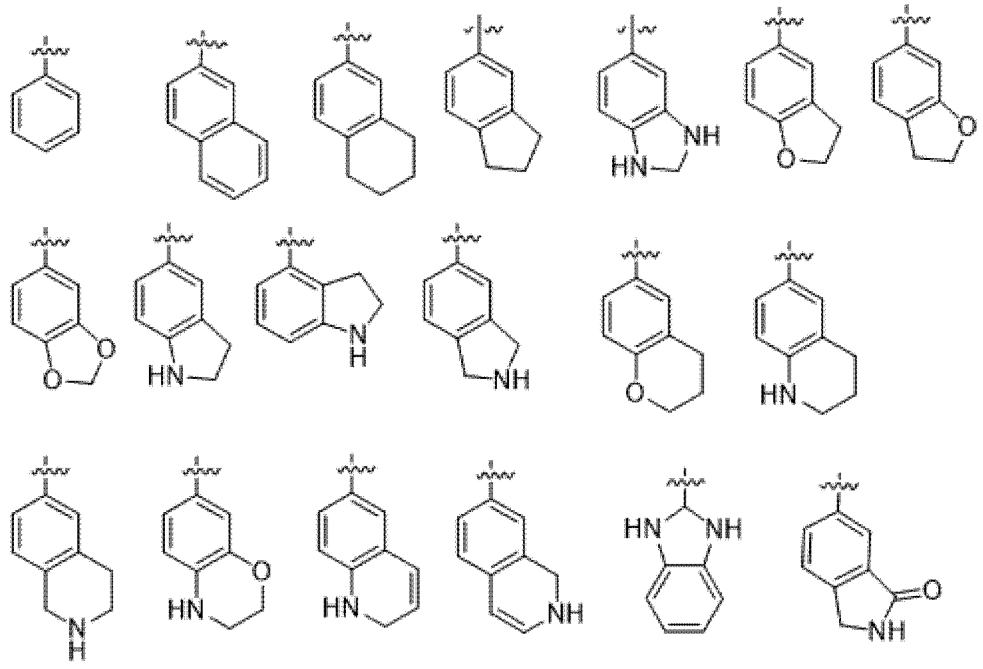
В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой фенил, замещенный 0, 1, 2 или 3 заместителями R^{10}, где каждый R^{10} независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления фенил является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления фенил замещен одним заместителем из R^{10}. В некоторых вариантах осуществления фенил замещен 1 заместителем из R^{10} по положению *пара*- к точке присоединения к пиперидину.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой 

. В некоторых вариантах осуществления фенил замещен 2 заместителями из R^{10}. В некоторых вариантах осуществления фенил замещен 3 заместителями из R^{10}. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой фенил, замещенный галогеном (*например*, фтором, хлором, бромом).

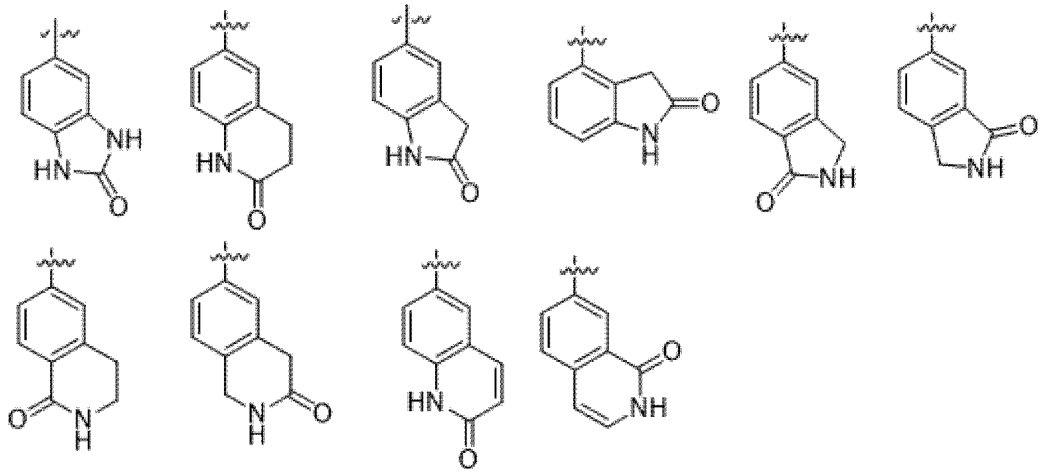
В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенный 9-10-членный бициклический арил (*например*, нафтил). В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенный бициклический арил, содержащее фенильное кольцо, конденсированное с C_5-C_6

карбоциклом (*например*, тетрагидронафтилом, дигидроинденилом). В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой 1,2,3,4-тетрагидронафталинил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой 2,3-дигидро-1H-инденил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенный бициклический арил, содержащий фенильное кольцо, конденсированное с 5-6-членным гетероциклом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S или их окисленных форм (*например*, тетрагидронафталинил, дигидроинденил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2-дигидрохинолинил, 1,2-дигидроизохинолинил, тетрагидроизохинолинил, хроманил, индолинил, изоиндолинил, дигидробензоксазинил, дигидробензофуранил, бензодиоксолил, дигидробензимидазолил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой 1,2-дигидрохинолинил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой 1,2-дигидроизохинолинил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой хроманил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой индолинил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой изоиндолинил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазинил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой 2,3-дигидробензофуранил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой бензо[*d*][1,3]диоксолил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой 2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазолил. В некоторых вариантах осуществления R^6 выбирают из:



В некоторых вариантах осуществления бициклический арил является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления бициклический арил замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями R^{10}, где каждый R^{10} является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления бициклический арил замещен 1

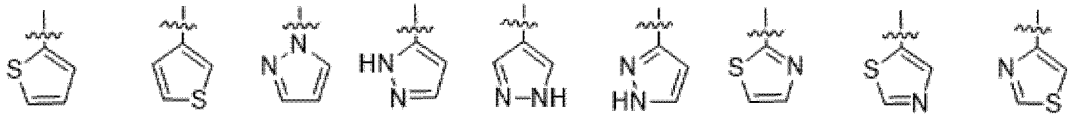
заместителем из R^{10}. В дополнительных вариантах осуществления бициклический арил замещен одним заместителем из R^{10} где R^{10} выбирают из галогена (*например*, F, Cl, Br), -Me, =O. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой =O, а R^6 выбирают из:

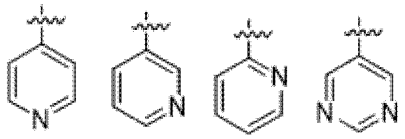


В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный моноциклический гетероарил (*например*, 5-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-3 N гетероатома).

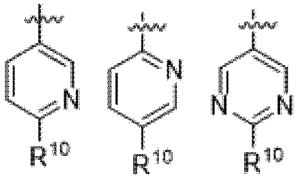
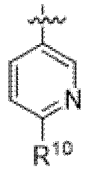
В некоторых вариантах осуществления 5-6-членный моноциклический гетероарил является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления 5-6-членный моноциклический гетероарил замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями из R^{10}, где каждый R^{10} является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления 5-6-членный моноциклический гетероарил замещен 1 заместителем из R^{10}. В некоторых вариантах осуществления 5-6-членный моноциклический гетероарил замещен 2 заместителями из R^{10}. В некоторых вариантах осуществления 5-6-членный моноциклический гетероарил замещен 2 заместителями из R^{10}. В некоторых вариантах осуществления 5-6-членный моноциклический гетероарил замещен 3 заместителями из R^{10}.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил (*например*, пиразолил, пиролил, тиофенил, фурил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, триазолил, тиадиазолил, оксадиазолил). В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой тиофенил (*например*, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил). В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой пиразолил (*например* пиразол-1-ил, пиразол-3-ил, пиразол-5-ил). В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой тиазолил (*например*, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил). В некоторых вариантах осуществления R^6 выбирают из:



В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил (*например*, пиридил, пиримидинил, триазинил, пиразинил, пиридазинил). В некоторых вариантах осуществления 6-членный моноциклический гетероарил является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления 6-членный моноциклический гетероарил замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями из R^{10}. В некоторых вариантах осуществления 6-членный моноциклический гетероарил замещен 1 заместителем из R^{10}. В некоторых вариантах осуществления 6-членный моноциклический гетероарил замещен 1 заместителем из R^{10} по положению *пара* к точке присоединения к пиперидину. В некоторых вариантах осуществления 6-членный моноциклический гетероарил замещен 2 заместителями из R^{10}. В некоторых вариантах осуществления 6-членный моноциклический гетероарил замещен 3 заместителями из R^{10}. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой пиридинил (*например*, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил). В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой пиримидинил (*например*, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил). В некоторых вариантах осуществления R^6 выбирают из: 

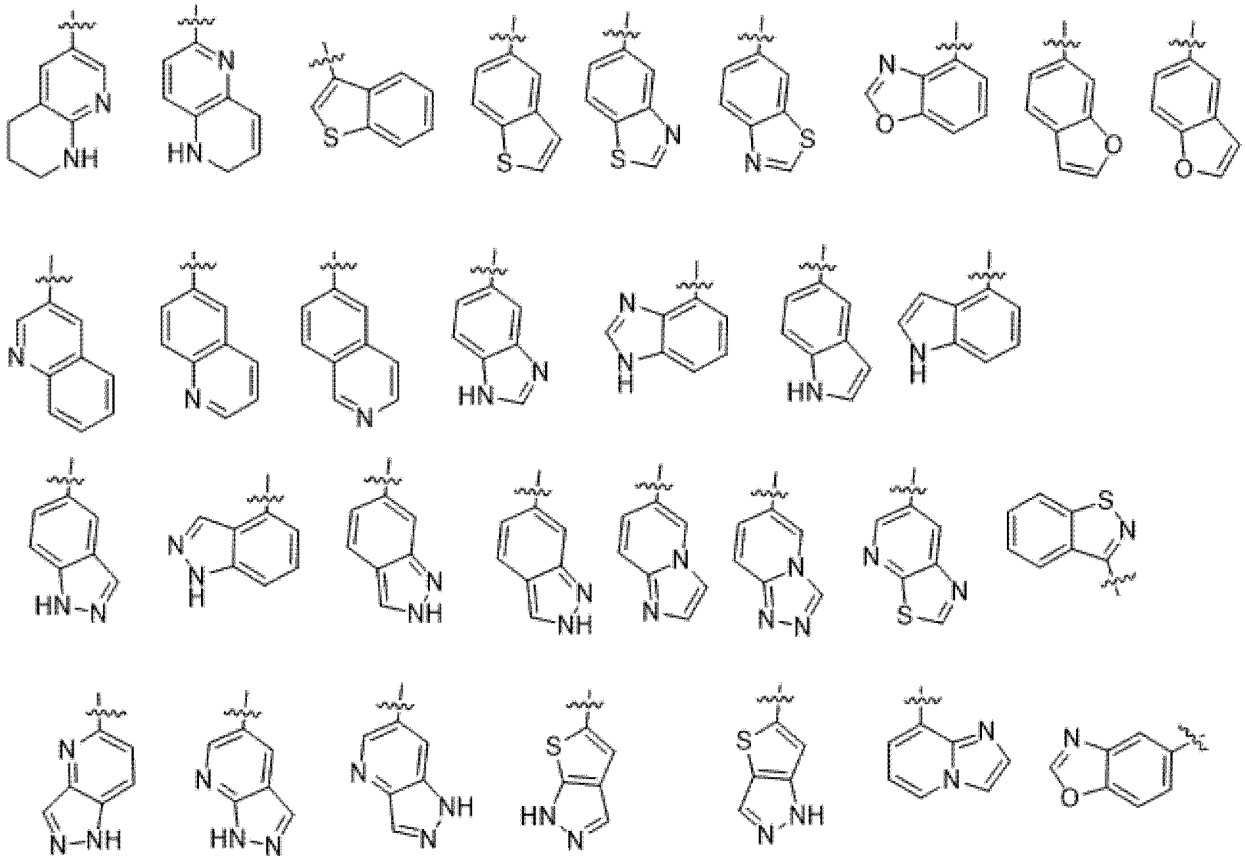
В некоторых вариантах осуществления R^6 выбирают из:

 . В дополнительных вариантах осуществления R^6 представляет собой 

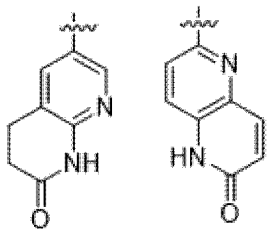
В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил (*например*, 5,5 бициклический гетероарил (*например* 1H-тиено[2,3-c]пиразолил, 1H-тиено[3,2-c]пиразолил), 5,6 бициклический гетероарил (*например*, индолил, бензофуранил, 1H-индазолил, 2H-индазолил, бензо[b]тиофенил, бензо[*d*]имидазолил, бензо[*d*]тиазолил, бензо[*d*]оксазолил, [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридинил, бензо[d]изотиазолил, имидазо[1,2-a]пиридинил, имидазо[1,2-*a*]пиридинил, 1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридинил),1H-пиразоло[3,4-b]пиридинил, тиазоло[5,4-b]пиридинил) или 6,6-бициклический гетероарил (*например*, хинолинил, 1,5-нафтиридинил, 1,2-дигидро-1,5-нафтиридинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридинил, изохинолинил), причем каждый бициклический гетероарил содержит 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S).

В некоторых вариантах осуществления R^6 выбирают из индолила, бензофуранила, 1H-индазолила, 2H-индазолила, бензо[b]тиофенила, хинолинила, 1,5-нафтиридинила, 1,2-дигидро-1,5-нафтиридинила, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридинила, изохинолинила, бензо[*d*]имидазолила, бензо[*d*]тиазолила, бензо[*d*]оксазолила, [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридинила, имидазо[1,2-*a*]пиридинила, бензо[d]изотиазолила, имидазо[1,2-a]пиридинила, 1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридинила),1H-пиразоло[3,4-b]пиридинила, 1H-тиено[2,3-c]пиразолила, 1H-тиено[3,2-c]пиразолила, тиазоло[5,4-b]пиридинила, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридинила), причем бициклический гетероарил необязательно замещен (*например*, замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями из R^{10}).

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил, выбранный из:



В некоторых вариантах осуществления 8-10-членный бициклический гетероарил является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления 8-10-членный бициклический гетероарил замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями R^{10}, где каждый R^{10} является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления 8-10-членный бициклический гетероарил замещен 1 заместителем из R^{10}. В дополнительных вариантах осуществления 8-10-членный бициклический гетероарил замещен одним заместителем из R^{10}. где R^{10} выбирают из галогена (*например*, F, Cl, Br), -Me, =O. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой =O, а R^6 выбирают из:



В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой циклоалкилалкил *(например*, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, циклогептилметил). В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой гетероциклилалкил (*например*, оксетанилметил, азиридинилметил, тетрагидрофуранилметил, пирролидинилметил, тетрагидропиранилметил, пиперидинилметил, пиперазинилметил, морфолинилметил, азепанилметил).

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой арилалкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой бензил.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой гетероарилалкил (*например*, пиридинилметил, тиазолилметил, триазолилметил, пиразолилметил).

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-OR^{a6}$ (*например*, гидрокси (-OH), метокси, дифторметокси ($-OCHF_2$), трифторметокси ($-OCF_3$), этокси, пропокси, изопропокси, циклопропилокси, циклобутилокси). В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой гидрокси. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой метокси В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой этокси. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой пропокси. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой изопропокси. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой дифторметокси. ($-OCHF_2$). В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой трифторметокси ($-OCF_3$).

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-N(R^{a6})_2$ (*например*, $-NH_2$, $-NHR^{a6}$, $-N(CH_3)R^{a6}$). В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-NH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-NHR^{a6}$ (*например*, -NHMe, -NHEt, -NHPr, $-NH^{изо}Pr$, -NHциклопропил, -NHциклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-N(CH_3)R^{a6}$ (*например*, $-NMe_2$, $-N(CH_3)Et$, $-N(CH_3)Pr$, $-N(CH_3)^{изо}Pr$, $-N(CH_3)$циклопропил, $-N(CH_3)$циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-C(=O)R^{a6}$ или $-C(=O)OR^{a6}$. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-C(=O)R^{a6}$, где R^{a6} является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -C(=O)алкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-C(O)CH_3$, -C(O)циклопропил, -C(O)циклобутил, $-C(O)^{трет}Bu$, $-C(O)^{изо}Pr$, -C(O)Pr, $-C(O)^{изо}Bu$ или -C(=O)OMe. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой ацетил (-C(=O)Me). В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-C(=O)OR^{a6}$. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -COOH. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой COOMe.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-NR^{a6}C(=O)R^{a6}$. В определенных вариантах осуществления R^6 представляет собой $-NHC(=O)R^{a6}$ (*например*, NHC(=O)Me, NHC(=O)Et, NHC(=O)Pr, NHC(=O)^{изо}Pr, NHC(=O)Bu, NHC(=O)^{трет}Bu, NHC(=O)циклопропил, NHC(=O)циклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-N(CH_3)C(=O)R^{a6}$ (*например*, $N(CH_3)C(=O)Me$, $N(CH_3)C(=O)Et$, $N(CH_3)C(=O)Pr$, $N(CH_3)C(=O)^{изо}Pr$, $N(CH_3)C(=O)Bu$, $N(CH_3)C(=O)^{трет}Bu$, $N(CH_3)C(=O)$циклопропил, $N(CH_3)C(=O)$циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-NR^{a6}C(=O)OR^{a6}$. В определенных вариантах осуществления R^6 представляет собой $-NHC(=O)OR^{a6}$ (*например*, NHC(=O)OMe, NHC(=O)OEt, NHC(=O)OPr, NHC(=O)O^{изо}Pr, NHC(=O)OBu, NHC(=O)O^{трет}Bu, NHC(=O)Оциклопропил, NHC(=O)Оциклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-N(CH_3)C(=O)OR^{a6}$ (*например*, $N(CH_3)C(=O)OMe$, $N(CH_3)C(=O)OEt$, $N(CH_3)C(=O)OPr$, $N(CH_3)C(=O)O^{изо}Pr$, $N(CH_3)C(=O)OBu$, $N(CH_3)C(=O)O^{трет}Bu$, $N(CH_3)C(=O)$Оциклопропил, $N(CH_3)C(=O)$Оциклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-C(=O)N(R^{a6})_2$ (*например*, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{a6}$, $-C(=O)N(CH_3)R^{a6}$). В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-C(=O)NH_2$. В определенных вариантах осуществления R^6 представляет собой $-C(=O)NHR^{a6}$ (*например*, -C(=O)NHMe, -C(=O)NHEt, -C(=O)NHPr, -C(=O)NH^{изо}Pr, -C(=O)NHBu, -C(=O)NH^{трет}Bu, -C(=O)NHциклопропил, -C(=O)NHциклобутил). В определенных вариантах осуществления R^6 представляет собой $-C(=O)N(CH_3)R^{a6}$ (*например*, $-C(=O)NMe_2$, $-C(=O)N(CH_3)Et$, $-C(=O)N(CH_3)Pr$, $-C(=O)N(CH_3)^{изо}Pr$, $-C(=O)N(CH_3)Bu$, $-C(=O)N(CH_3)^{трет}Bu$, $-C(=O)N(CH_3)$циклопропил, $-C(=O)N(CH_3)$циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-OC(=O)N(R^{a6})_2$. В определенных вариантах осуществления R^6 представляет собой $-OC(=O)NHR^{a6}$ (*например*, -OC(=O)NHMe, -OC(=O)NHEt, -OC(=O)NHPr, -OC(=O)NH^{изо}Pr, -OC(=O)NHBu, -OC(=O)NH^{трет}Bu, -OC(=O)NHциклопропил, -OC(=O)NHциклобутил). В определенных вариантах осуществления R^6 представляет собой $-OC(=O)N(CH_3)R^{a6}$ (*например*, $-OC(=O)NMe_2$, $-OC(=O)N(CH_3)Et$, $-OC(=O)N(CH_3)Pr$, $-OC(=O)N(CH_3)^{изо}Pr$, $-OC(=O)N(CH_3)Bu$, $-OC(=O)N(CH_3)^{трет}Bu$, $-OC(=O)N(CH_3)$циклопропил, $-OC(=O)N(CH_3)$циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-S(=O)R^{a6}$. В определенных вариантах осуществления R^6 представляет собой -S(=O)алкил (*например*, -S(=O)Me, -S(=O)Et, -S(=O)Pr, -S(=O)^{изо}Pr). В определенных вариантах осуществления R^6 представляет собой -S(=O)циклоалкил (*например*, -S(=O)циклопропил, -S(=O)циклобутил, -S(=O)циклопентил, -S(=O)циклогексил).

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-S(=O)_2R^{a6}$. В определенных вариантах осуществления R^6 представляет собой $-S(=O)_2$алкил (*например*, $-S(=O)_2Me$, $-S(=O)_2Et$, $-S(=O)_2Pr$, $-S(=O)_2{}^{изо}Pr$). В определенных вариантах осуществления

R^6 представляет собой -S(=O)$_2$циклоалкил (*например*, -S(=O)$_2$циклопропил, -S(=O)$_2$циклобутил, -S(=O)$_2$циклопентил, -S(=O)$_2$циклогексил). В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой S(=O)$_2$арил (*например*, S(=O)$_2$фенил).

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -SR^{a6}. В определенных вариантах осуществления R^6 представляет собой -Salкил (*например*, -SMe, -SEt, -SPr, -S^{изо}Pr). В определенных вариантах осуществления R^6 представляет собой -Sциклоалкил (*например*, -Sциклопропил, -Sциклобутил, -Sциклопентил, -Sциклогексил). В определенных вариантах осуществления R^6 представляет собой -Sарил (*например*, Sфенил).

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -S(=O)(=NR^{a6})R^{a6}. В определенных вариантах осуществления R^6 представляет собой -S(=O)(=NH)R^{a6} (*например*, -S(=O)(=NH)Me, -S(=O)(=NH)Et, -S(=O)(=NH)Pr, -S(=O)(=NH)^{изо}Pr, -S(=O)(=NH)Bu, -S(=O)(=NH)^{трет}Bu, -S(=O)(=NH)циклопропил, -S(=O)(=NH)циклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -S(=O)(=NCH_3)R^{a6} (*например*, -S(=O)(=NCH_3)Me, -S(=O)(=NCH_3)Et, -S(=O)(=NCH_3)Pr, -S(=O)(=NCH_3)^{изо}Pr, -S(=O)(=NCH_3)Bu, -S(=O)(=NCH_3)^{трет}Bu, -S(=O)(=NCH_3)циклопропил, -S(=O)(=NCH_3)циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -NR^{a6}S(=O)$_2$$R^{a6}$. В определенных вариантах осуществления R^6 представляет собой -NHS(=O)$_2$алкил (*например*, -NHS(=O)$_2$Me, -NHS(=O)$_2$Et, -NHS(=O)$_2$Pr, -NHS(=O)$_2^{изо}$Pr). В определенных вариантах осуществления R^6 представляет собой -NHS(=O)$_2$циклоалкил (*например*, -NHS(=O)$_2$циклопропил, -NHS(=O)$_2$циклобутил, -NHS(=O)$_2$циклопентил, -NHS(=O)$_2$циклогексил). В определенных вариантах осуществления R^6 представляет собой -N(CH_3)S(=O)$_2$алкил (*например*, -N(CH_3)S(=O)$_2$Me, -N(CH_3)S(=O)$_2$Et, -N(CH_3)S(=O)$_2$Pr, -N(CH_3)S(=O)$_2^{изо}$Pr). В определенных вариантах осуществления R^6 представляет собой -N(CH_3)S(=O)$_2$циклоалкил (*например*, -N(CH_3)S(=O)$_2$циклопропил, -N(CH_3)S(=O)$_2$циклобутил, -N(CH_3)S(=O)$_2$циклопентил, -N(CH_3)S(=O)$_2$циклогексил).

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -S(=O)$_2$N(R^{a6})$_2$. (*например*, -S(=O)$_2$NH_2, -S(=O)$_2$NHR^{a6}, -S(=O)$_2$N(CH_3)R^{a6}). В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -S(=O)$_2$NH_2. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -S(=O)$_2$NHR^{a6} (*например*, -S(=O)$_2$NHMe, -S(=O)$_2$NHEt, -S(=O)$_2$NHPr, -S(=O)$_2$NH^{изо}Pr, -S(=O)$_2$NHциклопропил, -S(=O)$_2$NHциклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -S(=O)$_2$N(CH_3)R^{a6} (*например.*, -S(=O)$_2$NMe_2, -S(=O)$_2$N(CH_3)Et, -S(=O)$_2$N(CH_3)Pr, -S(=O)$_2$N(CH_3)^{изо}Pr, -S(=O)$_2$N(CH_3)циклопропил, -S(=O)$_2$N(CH_3)циклобутил).

Как в общем описано в данном документе, каждый R^7 независимо отсутствует или выбран из H, -D, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, 5-6-членного моноциклического гетероарила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR^{a7}, -N(R^{a7})$_2$, -C(=O)R^{a7}, -C(=O)OR^{a7}, -NR^{a7}C(=O)R^{a7}, -

$NR^{a7}C(=O)OR^{a7}$, $-C(=O)N(R^{a7})_2$, $-OC(=O)N(R^{a7})_2$,$-S(=O)R^{a7}$, $-S(=O)_2R^{a7}$, $-SR^{a7}$, $-S(=O)(=NR^{a7})R^{a7}$, $-NR^{a7}S(=O)_2R^{a7}$ и $-S(=O)_2N(R^{a7})_2$, где R^{a7} является таким, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^7 независимо выбирают из H, галогена (*например*, F, Cl), -CN, $-C_1$-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr, -*втор*-Bu, -^{трет}Bu), 5-членного гетероарила (*например*, пиразолила), $-C_1$-C_6 галогеналкила (*например*, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$), $-C_1$-C_6 гидроксиалкила (*например*, $-CH_2OH$), $-C_3$-C_9 циклоалкила (*например*, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила), $-OR^{a7}$ (*например*, -OH, -OMe, $-OCHF_2$), $-N(R^{a7})_2$ и $-C(=O)N(R^{a7})_2$ (*например*, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NHMe), где каждый R^{a7} является таким, как определено в данном документе. В дополнительных вариантах осуществления каждый R^{a7} независимо выбирают из H и $-C_1$-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr,-^{н}Bu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu).

В определенных вариантах осуществления каждый R^7 независимо выбирают из H и метила.

В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой -D.

В определенных вариантах осуществления R^7 представляет собой галоген (*например*, фтор, хлор, бром, иод). В дополнительных вариантах осуществления R^7 представляет собой -Cl. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой -F. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой -Br. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой -I.

В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой -CN.

В определенных вариантах осуществления R^7 представляет собой $-C_1$-C_6 алкил. В дополнительных вариантах осуществления R^7 представляет собой -Me. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой -Et. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой -Pr или -изоPr.

В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой $-C_1$-C_6 гетероалкил. В дополнительных вариантах осуществления R^7 представляет собой метоксиметил ($-CH_2OCH_3$). В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой гидроксиметил ($-CH_2OH$). В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой аминометил (*например*,$-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой $-C_1$-C_6 галогеналкил. В дополнительных вариантах осуществления R^7 представляет собой трифторметил ($-CF_3$). В других вариантах осуществления R^7 представляет собой дифторметил ($-CHF_2$).

В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой $-C_3$-C_9 карбоциклил (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил). В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой циклогексил.

В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой 3-10-членный гетероциклил (*например*, оксетанил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, азепанил). В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой оксетанил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой тетрагидропиранил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой тетрагидрофуранил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой азетидинил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой пирролидинил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой пиперазинил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой морфолинил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой азепанил.

В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил (*например*, 5-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-3 N гетероатома). В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил (*например*, пиразолил, пиролил, тиофенил, фурил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, триазолил, тиадиазолил, оксадиазолил). В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой тиофенил (*например*, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил). В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой пиразолил (*например* пиразол-1-ил, пиразол-3-ил, пиразол-5-ил). В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой тиазолил (*например*, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил). В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил (*например*, пиридил, пиримидинил, триазинил, пиразинил, пиридазинил). В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой пиридинил (*например*, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил). В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой пиримидинил (*например*, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил).

В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой циклоалкилалкил *(например*, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, циклогептилметил). В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой гетероциклилалкил (*например*, оксетанилметил, азиридинилметил, тетрагидрофуранилметил, пирролидинилметил, тетрагидропиранилметил, пиперидинилметил, пиперазинилметил, морфолинилметил, азепанилметил).

В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой арилалкил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой бензил.

В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой гетероарилалкил (*например*, пиридинилметил, тиазолилметил, триазолилметил, пиразолилметил).

В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой $-OR^{a7}$ (*например*, гидрокси (-OH), метокси, дифторметокси ($-OCHF_2$), трифторметокси ($-OCF_3$), этокси, пропокси, изопропокси, циклопропилокси, циклобутилокси). В некоторых вариантах

осуществления R^7 представляет собой гидрокси. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой метокси В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой этокси. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой пропокси. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой изопропокси. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой дифторметокси. (-$OCHF_2$). В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой трифторметокси (-OCF_3).

В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой -$N(R^{a7})_2$ (*например*, -NH_2, -NHR^{a7}, -$N(CH_3)R^{a7}$). В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой -NH_2. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой -NHR^{a7} (*например*, -NHMe, -NHEt, -NHPr, -NH^{изо}Pr, -NHциклопропил, -NHциклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой -$N(CH_3)R^{a7}$ (*например*, -NMe_2, -$N(CH_3)$Et, -$N(CH_3)$Pr, -$N(CH_3)^{изо}$Pr, -$N(CH_3)$циклопропил, -$N(CH_3)$циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой -$C(=O)R^{a7}$ или -$C(=O)OR^{a7}$. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой -$C(=O)R^{a7}$, где R^{a7} является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой -C(=O)алкил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой -$C(O)CH_3$, -C(O)циклопропил, -C(O)циклобутил, -C(O)^{трет}Bu, -C(O)^{изо}Pr, -C(O)Pr, -C(O)^{изо}Bu или -C(=O)OMe. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой ацетил (-C(=O)Me). В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой -$C(=O)OR^{a7}$. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой -COOH. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой COOMe.

В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой -$NR^{a7}C(=O)R^{a7}$. В определенных вариантах осуществления R^7 представляет собой -$NHC(=O)R^{a7}$ (*например*, NHC(=O)Me, NHC(=O)Et, NHC(=O)Pr, NHC(=O)^{изо}Pr, NHC(=O)Bu, NHC(=O)^{трет}Bu, NHC(=O)циклопропил, NHC(=O)циклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой -$N(CH_3)C(=O)R^{a7}$ (*например*, $N(CH_3)$C(=O)Me, $N(CH_3)$C(=O)Et, $N(CH_3)$C(=O)Pr, $N(CH_3)$C(=O)^{изо}Pr, $N(CH_3)$C(=O)Bu, $N(CH_3)$C(=O)^{трет}Bu, $N(CH_3)$C(=O)циклопропил, $N(CH_3)$C(=O)циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой -$NR^{a7}C(=O)OR^{a7}$. В определенных вариантах осуществления R^7 представляет собой -$NHC(=O)OR^{a7}$ (*например*, NHC(=O)OMe, NHC(=O)OEt, NHC(=O)OPr, NHC(=O)O^{изо}Pr, NHC(=O)OBu, NHC(=O)O^{трет}Bu, NHC(=O)Оциклопропил, NHC(=O)Оциклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой -$N(CH_3)C(=O)OR^{a7}$ (*например*, $N(CH_3)$C(=O)OMe, $N(CH_3)$C(=O)OEt, $N(CH_3)$C(=O)OPr, $N(CH_3)$C(=O)O^{изо}Pr, $N(CH_3)$C(=O)OBu, $N(CH_3)$C(=O)O^{трет}Bu, $N(CH_3)$C(=O)Оциклопропил, $N(CH_3)$C(=O)Оциклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой -$C(=O)N(R^{a7})_2$ (*например*, -$C(=O)NH_2$, -$C(=O)NHR^{a7}$, -$C(=O)N(CH_3)R^{a7}$). В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой -$C(=O)NH_2$. В определенных вариантах

осуществления R^7 представляет собой -C(=O)NHR^{a7} (*например*, -C(=O)NHMe, -C(=O)NHEt, -C(=O)NHPr, -C(=O)NH^{изо}Pr, -C(=O)NHBu, -C(=O)NH^{трет}Bu, -C(=O)NHциклопропил, -C(=O)NHциклобутил). В определенных вариантах осуществления R^7 представляет собой -C(=O)N(CH_3)R^{a7} (*например*, -C(=O)NMe_2, -C(=O)N(CH_3)Et, -C(=O)N(CH_3)Pr, -C(=O)N(CH_3)^{изо}Pr, -C(=O)N(CH_3)Bu, -C(=O)N(CH_3)^{трет}Bu, -C(=O)N(CH_3)циклопропил, -C(=O)N(CH_3)циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой -OC(=O)N(R^{a7})$_2$. В определенных вариантах осуществления R^7 представляет собой -OC(=O)NHR^{a7} (*например*, -OC(=O)NHMe, -OC(=O)NHEt, -OC(=O)NHPr, -OC(=O)NH^{изо}Pr, -OC(=O)NHBu, -OC(=O)NH^{трет}Bu, -OC(=O)NHциклопропил, -OC(=O)NHциклобутил). В определенных вариантах осуществления R^7 представляет собой -OC(=O)N(CH_3)R^{a7} (*например*, -OC(=O)NMe_2, -OC(=O)N(CH_3)Et, -OC(=O)N(CH_3)Pr, -OC(=O)N(CH_3)^{изо}Pr, -OC(=O)N(CH_3)Bu, -OC(=O)N(CH_3)^{трет}Bu, -OC(=O)N(CH_3)циклопропил, -OC(=O)N(CH_3)циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой -S(=O)R^{a7}. В определенных вариантах осуществления R^7 представляет собой -S(=O)алкил (*например*, -S(=O)Me, -S(=O)Et, -S(=O)Pr, -S(=O)^{изо}Pr). В определенных вариантах осуществления R^7 представляет собой -S(=O)циклоалкил (*например*, -S(=O)циклопропил, -S(=O)циклобутил, -S(=O)циклопентил, -S(=O)циклогексил).

В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой -S(=O)$_2$$R^{a7}$. В определенных вариантах осуществления R^7 представляет собой -S(=O)$_2$алкил (*например*, -S(=O)$_2$Me, -S(=O)$_2$Et, -S(=O)$_2$Pr, -S(=O)$_2$^{изо}Pr). В определенных вариантах осуществления R^7 представляет собой -S(=O)$_2$циклоалкил (*например*, -S(=O)$_2$циклопропил, -S(=O)$_2$циклобутил, -S(=O)$_2$циклопентил, -S(=O)$_2$циклогексил). В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой S(=O)$_2$арил (*например*, S(=O)$_2$фенил).

В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой -SR^{a7}. В определенных вариантах осуществления R^7 представляет собой -Sалкил (*например*, -SMe, -SEt, -SPr, -S^{изо}Pr). В определенных вариантах осуществления R^7 представляет собой -Sциклоалкил (*например*, -Sциклопропил, -Sциклобутил, -Sциклопентил, -Sциклогексил). В определенных вариантах осуществления R^7 представляет собой -Sарил (*например*, Sфенил).

В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой -S(=O)(=NR^{a7})R^{a7}. В определенных вариантах осуществления R^7 представляет собой -S(=O)(=NH)R^{a7} (*например*, -S(=O)(=NH)Me, -S(=O)(=NH)Et, -S(=O)(=NH)Pr, -S(=O)(=NH)^{изо}Pr, -S(=O)(=NH)Bu, -S(=O)(=NH)^{трет}Bu, -S(=O)(=NH)циклопропил, -S(=O)(=NH)циклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой -S(=O)(=NCH_3)R^{a7} (*например*, -S(=O)(=NCH_3)Me, -S(=O)(=NCH_3)Et, -S(=O)(=NCH_3)Pr, -S(=O)(=NCH_3)^{изо}Pr, -S(=O)(=NCH_3)Bu, -S(=O)(=NCH_3)^{трет}Bu, -S(=O)(=NCH_3)циклопропил, -S(=O)(=NCH_3)циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой $-NR^{a7}S(=O)_2R^{a7}$. В определенных вариантах осуществления R^7 представляет собой $-NHS(=O)_2$алкил (*например*, $-NHS(=O)_2Me$, $-NHS(=O)_2Et$, $-NHS(=O)_2Pr$, $-NHS(=O)_2{}^{изо}Pr$). В определенных вариантах осуществления R^7 представляет собой $-NHS(=O)_2$циклоалкил (*например*, $-NHS(=O)_2$циклопропил, $-NHS(=O)_2$циклобутил, $-NHS(=O)_2$циклопентил, $-NHS(=O)_2$циклогексил). В определенных вариантах осуществления R^7 представляет собой $-N(CH_3)S(=O)_2$алкил (*например*, $-N(CH_3)S(=O)_2Me$, $-N(CH_3)S(=O)_2Et$, $-N(CH_3)S(=O)_2Pr$, $-N(CH_3)S(=O)_2{}^{изо}Pr$). В определенных вариантах осуществления R^7 представляет собой $-N(CH_3)S(=O)_2$циклоалкил (*например*, $-N(CH_3)S(=O)_2$циклопропил, $-N(CH_3)S(=O)_2$циклобутил, $-N(CH_3)S(=O)_2$циклопентил, $-N(CH_3)S(=O)_2$циклогексил).

В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой $-S(=O)_2N(R^{a7})_2$. (*например*, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{a7}$, $-S(=O)_2N(CH_3)R^{a7}$). В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой $-S(=O)_2NH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой $-S(=O)_2NHR^{a7}$ (*например*, $-S(=O)_2NHMe$, $-S(=O)_2NHEt$, $-S(=O)_2NHPr$, $-S(=O)_2NH^{изо}Pr$, $-S(=O)_2NH$циклопропил, $-S(=O)_2NH$циклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой $-S(=O)_2N(CH_3)R^{a7}$ (*например.*, $-S(=O)_2NMe_2$, $-S(=O)_2N(CH_3)Et$, $-S(=O)_2N(CH_3)Pr$, $-S(=O)_2N(CH_3)^{изо}Pr$, $-S(=O)_2N(CH_3)$циклопропил, $-S(=O)_2N(CH_3)$циклобутил).

Как в общем определено в данном документе каждый R^8 независимо выбирают из H, -D, =O, галогена, -CN, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_1$-C_6 гетероалкила, $-C_1$-C_6 галогеналкила, $-C_3$-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, $-OR^{a8}$, $-N(R^{a8})_2$, $-C(=O)R^{a8}$, $-C(=O)OR^{a8}$, $-NR^{a8}C(=O)R^{a8}$, $-NR^{a8}C(=O)OR^{a8}$, $-CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$ $-C(=O)N(R^{a8})_2$, $-OC(=O)N(R^{a8})_2$, $-CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$, $-S(=O)R^{a8}$, $-S(=O)_2R^{a8}$, $-SR^{a8}$, $-S(=O)(=NR^{a8})R^{a8}$, $-NR^{a8}S(=O)_2R^{a8}$ и $-S(=O)_2N(R^{a8})_2$, причем два R^8 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, могут быть взяты вместе с образованием 3-10-членного карбоциклила (*например*, циклоалкильного) или гетероциклильного кольца (*например*, кольца, которое вместе с пиперидиновым кольцом структуры I может образовывать мостиковое, конденсированное или спиробициклическое гетероциклическое кольцо), где R^{a8} является таким, как определено в данном документе.

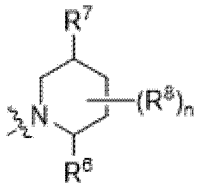
В некоторых вариантах осуществления формулы (I) две группы R^8 взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием 3-10-членного спироциклоалкила (*например*, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила) или спирогетероциклильного кольца (*например*, оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, азетидинила, пиролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, азепанила, тетрагидротиопиранила, тиоморфолинила).

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), две группы R^8 взяты вместе с соседними атомами, к которым они присоединены, с образованием 3-10-членного конденсированного циклоалкила (*например*, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила) или конденсированного гетероциклильного кольца (*например*, оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, азетидинила,

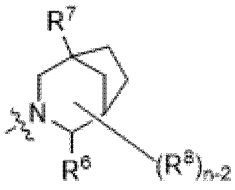
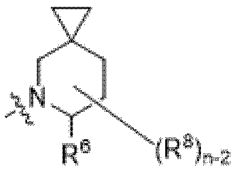
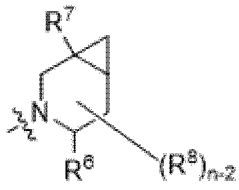
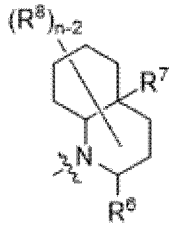
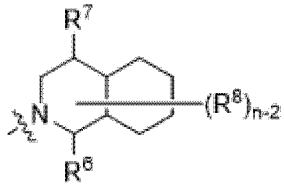
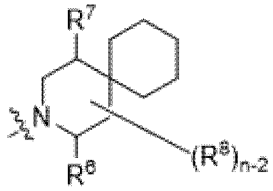
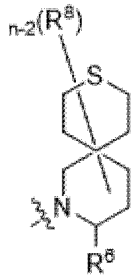
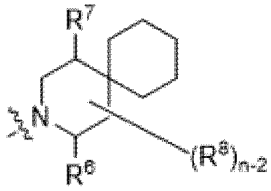
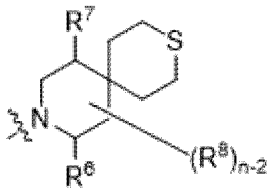
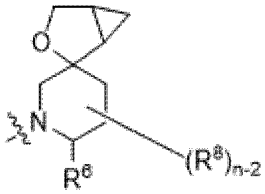
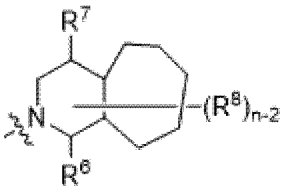
пиролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, азепанила, тетрагидротиопиранила, тиоморфолинила).

В некоторых вариантах осуществления две группы R^8 взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют мостиковое пиперидин-содержащее карбоциклильное или гетероциклильное кольцо (*например*, 2-азабицикло[2.2.1]гептан, 2-азабицикло[2.2.2]октан, 3-азабицикло[3.2.1]октан).

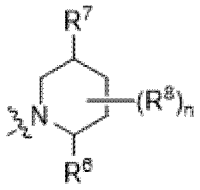
В определенных вариантах осуществления фрагмент, представленный как



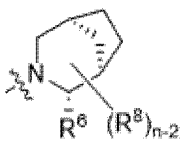
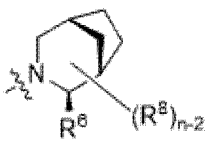
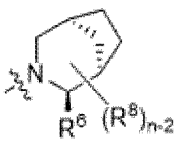
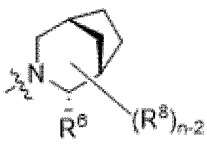
в формуле (I), выбирают из:

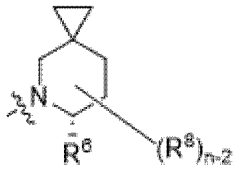
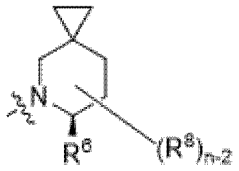
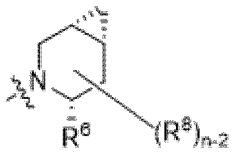
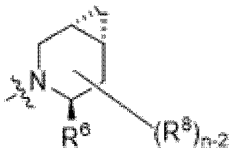
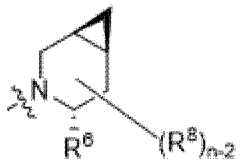
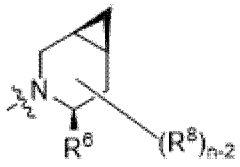
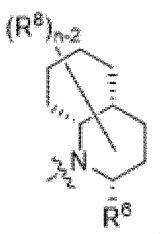
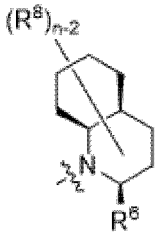
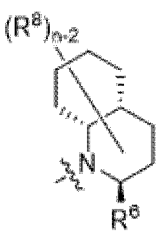
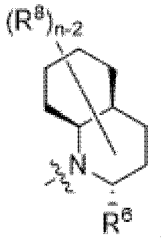
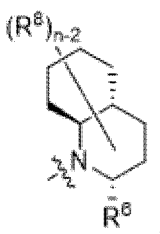
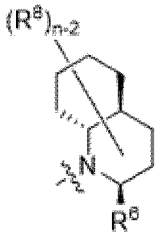
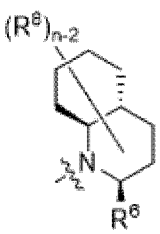
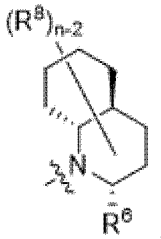
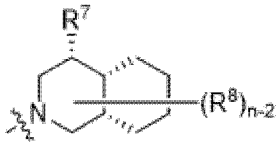
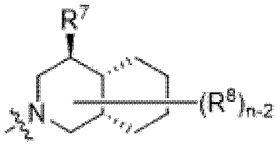
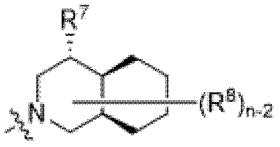
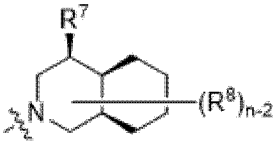
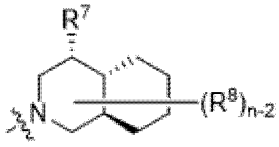
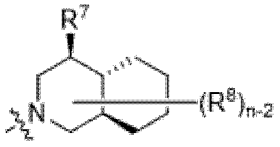
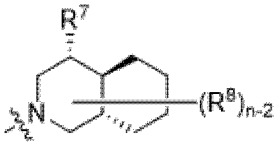
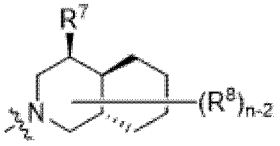
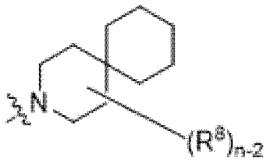
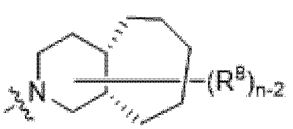
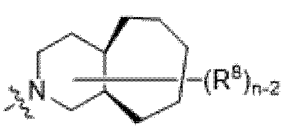

, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
и 
, где R^6, R^7, R^8 и n являются такими, как определено в данном документе.

В дополнительных вариантах осуществления фрагмент, представленный как



в формуле (I), выбирают из:


, 
, 
, 
,



и , где R^6, R^7, R^8 и n являются такими, как определено в данном документе.

В определенных вариантах осуществления бициклических и полициклических фрагментов, описанных выше, n равно 2 (*m. e.*, кольца не содержат никаких заместителей

R^8). В некоторых вариантах осуществления бициклических и полициклических фрагментов, описанных выше, каждый R^6 и R^7 независимо выбирают из H и $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-CH_3$. В определенных вариантах осуществления R^7 представляет собой H. В других вариантах осуществления R^7 представляет собой $-CH_3$. В определенных вариантах осуществления оба R^6 и R^7 представляют собой H.

В других вариантах осуществления группы R^8 не взяты вместе с образованием циклоалкильного или гетероциклильного колец (*т. е.*, каждый R^8 независимо выбирают из H, -D, =O, галогена, -CN, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_1$-C_6 гетероалкила, $-C_1$-C_6 галогеналкила, $-C_3$-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, $-OR^{a8}$, $-N(R^{a8})_2$, $-C(=O)R^{a8}$, $-C(=O)OR^{a8}$, $-NR^{a8}C(=O)R^{a8}$, $-NR^{a8}C(=O)OR^{a8}$, $-CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$ $-C(=O)N(R^{a8})_2$, $-OC(=O)N(R^{a8})_2$, $-CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$, $-S(=O)R^{a8}$, $-S(=O)_2R^{a8}$, $-SR^{a8}$, $-S(=O)(=NR^{a8})R^{a8}$, $-NR^{a8}S(=O)_2R^{a8}$ и $-S(=O)_2N(R^{a8})_2$), где R^{a8} является таким, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^8 независимо выбирают из H, -D, галогена (*например*, -F, -Cl), -CN, $-C_1$-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, $-^{изо}$Pr, -*втор*-Bu, $-^{трет}$Bu), арилалкила, (*например*, бензил), $-C(=O)R^{a8}$ (*например*, -C(=O)Me, -C(=O)Et,-C(=O)Pr, $-C(=O)^{изо}$Pr), $-N(R^{a8})_2$ (*например*, -NHMe, NH_2, NMe_2), $-NR^{a8}C(=O)R^{a8}$ (*например*, -NHC(=O)Me), $-CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$ (*например*, $-CH_2C(=O)NH_2$) и $-OR^{a8}$ (*например*, -OH, -OMe, $-O^{изо}$Pr, $-OCF_3$), где каждый R^{a8} является таким, как определено в данном документе. В дополнительных вариантах осуществления каждый R^{a8} независимо выбирают из H, $-CF_3$ и $-C_1$-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, $-^{изо}$Pr,$-^{н}$Bu, $-^{трет}$Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu).

В некоторых вариантах осуществления каждый R^8 независимо выбирают из H, -D, -F, -Me, -Et, -CN, бензила, -OMe, $-O^{изо}$Pr, $-OCF_3$, -NHC(=O)Me, $-NMe_2$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-C(=O)^{изо}$Pr и -OH. В некоторых вариантах осуществления R^8 выбирают из H, -D, -F, -Me, -Et и -CN. В некоторых вариантах осуществления R^8 выбирают из H, -D, -F и -Me.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^8 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -D.

В конкретных вариантах осуществления R^8 представляет собой =O.

В определенных вариантах осуществления R^8 представляет собой галоген (*например*, фтор, хлор, бром, иод). В дополнительных вариантах осуществления R^8 представляет собой -Cl. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -F. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -Br. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -I.

В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -CN.

В определенных вариантах осуществления R^8 представляет собой $-C_1$-C_6 алкил. В дополнительных вариантах осуществления R^8 представляет собой -Me. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -Et. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -Pr или -изоPr.

В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -C_1-C_6 гетероалкил. В дополнительных вариантах осуществления R^8 представляет собой метоксиметил (-CH_2OCH_3). В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой гидроксиметил (-CH_2OH). В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой аминометил (*например*,-CH_2NH_2, -CH_2NHCH_3, -$CH_2N(CH_3)_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -C_1-C_6 галогеналкил. В дополнительных вариантах осуществления R^8 представляет собой трифторметил (-CF_3).

В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -C_3-C_9 карбоциклил (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил). В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой циклогексил.

В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой 3-10-членный гетероциклил (*например*, оксетанил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, азепанил). В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой оксетанил. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой тетрагидропиранил. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой тетрагидрофуранил. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой азетидинил. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой пирролидинил. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой пиперазинил. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой морфолинил. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой азепанил.

В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой циклоалкилалкил *(например*, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, циклогептилметил). В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой гетероциклилалкил (*например*, оксетанилметил, азиридинилметил, тетрагидрофуранилметил, пирролидинилметил, тетрагидропиранилметил, пиперидинилметил, пиперазинилметил, морфолинилметил, азепанилметил). В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой арилалкил (*например* бензил). В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой гетероарилалкил (*например*, пиридинилметил, тиазолилметил, триазолилметил, пиразолилметил).

В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -$CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$ (*например*, -$CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$).

В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -OR^{a8} (*например*, -OH, метокси, изопропокси, дифторметокси (-$OCHF_2$), трифторметокси (-OCF_3), этокси, пропокси, изопропокси, циклопропилокси, циклобутилокси). В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -OH. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой метокси. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет

собой этокси. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой пропокси. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой изопропокси. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой дифторметокси. (-$OCHF_2$). В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой трифторметокси (-OCF_3).

В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -$N(R^{a8})_2$ (*например*, -NH_2, -NHR^{a8}, -$N(CH_3)R^{a8}$). В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -NH_2. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -NHR^{a8} (*например*, -NHMe, -NHEt, -NHPr, -$NH^{изо}$Pr, -NHциклопропил, -NHциклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -$N(CH_3)R^{a8}$ (*например*, -NMe_2, -$N(CH_3)$Et, -$N(CH_3)$Pr, -$N(CH_3)^{изо}$Pr, -$N(CH_3)$циклопропил, -$N(CH_3)$циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -$C(=O)R^{a8}$, где R^{a8} является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -$C(=O)R^{a8}$, где R^{a8} представляет собой C_1-C_6 алкил, C_3-C_9 карбоциклил или 3-10-членный гетероциклил (*например* -C(=O)Me, -C(=O)Et, -$C(O)^{трет}$Bu, -$C(O)^{изо}$Pr, -C(O)Pr, -$C(O)^{изо}$Bu, -C(=O)циклопропил, -C(=O)циклобутил, -C(=O)оксетанил, -C(=O)тетрагидропиранил). В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -C(=O)Me, -C(=O)Et, -$C(O)^{трет}$Bu, -$C(O)^{изо}$Pr, -C(O)Pr или -$C(O)^{изо}$Bu. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -$C(=O)^{изо}$Pr.

В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -$NR^{a8}C(=O)R^{a8}$. В определенных вариантах осуществления R^8 представляет собой -$NHC(=O)R^{a8}$ (*например*, NHC(=O)Me, NHC(=O)Et, NHC(=O)Pr, $NHC(=O)^{изо}$Pr, NHC(=O)Bu, $NHC(=O)^{трет}$Bu, NHC(=O)циклопропил, NHC(=O)циклобутил). В определенных вариантах осуществления R^8 представляет собой NHC(=O)Me. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -$N(CH_3)C(=O)R^{a8}$ (*например*, $N(CH_3)$C(=O)Me, $N(CH_3)$C(=O)Et, $N(CH_3)$C(=O)Pr, $N(CH_3)C(=O)^{изо}$Pr, $N(CH_3)$C(=O)Bu, $N(CH_3)C(=O)^{трет}$Bu, $N(CH_3)$C(=O)циклопропил, $N(CH_3)$C(=O)циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -$NR^{a8}C(=O)OR^{a8}$. В определенных вариантах осуществления R^8 представляет собой -$NHC(=O)OR^{a8}$ (*например*, NHC(=O)OMe, NHC(=O)OEt, NHC(=O)OPr, $NHC(=O)O^{изо}$Pr, NHC(=O)OBu, $NHC(=O)O^{трет}$Bu, NHC(=O)Оциклопропил, NHC(=O)Оциклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -$N(CH_3)C(=O)OR^{a8}$ (*например*, $N(CH_3)$C(=O)OMe, $N(CH_3)$C(=O)OEt, $N(CH_3)$C(=O)OPr, $N(CH_3)C(=O)O^{изо}$Pr, $N(CH_3)$C(=O)OBu, $N(CH_3)C(=O)O^{трет}$Bu, $N(CH_3)$C(=O)Оциклопропил, $N(CH_3)$C(=O)Оциклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -$C(=O)N(R^{a8})_2$ (*например*, -$C(=O)NH_2$, -$C(=O)NHR^{a8}$, -$C(=O)N(CH_3)R^{a8}$). В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -$C(=O)NH_2$. В определенных вариантах осуществления R^8 представляет собой -$C(=O)NHR^{a8}$ (*например*, -C(=O)NHMe, -C(=O)NHEt, -C(=O)NHPr, -$C(=O)NH^{изо}$Pr, -C(=O)NHBu, -$C(=O)NH^{трет}$Bu, -C(=O)NHциклопропил, -C(=O)NHциклобутил). В определенных вариантах осуществления

R^8 представляет собой -C(=O)N(CH_3)R^{a8} (*например*, -C(=O)NMe_2, -C(=O)N(CH_3)Et, -C(=O)N(CH_3)Pr, -C(=O)N(CH_3)^{изо}Pr, -C(=O)N(CH_3)Bu, -C(=O)N(CH_3)^{трет}Bu, -C(=O)N(CH_3)циклопропил, -C(=O)N(CH_3)циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -OC(=O)N(R^{a8})$_2$. В определенных вариантах осуществления R^8 представляет собой -OC(=O)NHR^{a8} (*например*, -OC(=O)NHMe, -OC(=O)NHEt, -OC(=O)NHPr, -OC(=O)NH^{изо}Pr, -OC(=O)NHBu, -OC(=O)NH^{трет}Bu, -OC(=O)NHциклопропил, -OC(=O)NHциклобутил). В определенных вариантах осуществления R^8 представляет собой -OC(=O)N(CH_3)R^{a8} (*например*, -OC(=O)NMe_2, -OC(=O)N(CH_3)Et, -OC(=O)N(CH_3)Pr, -OC(=O)N(CH_3)^{изо}Pr, -OC(=O)N(CH_3)Bu, -OC(=O)N(CH_3)^{трет}Bu, -OC(=O)N(CH_3)циклопропил, -OC(=O)N(CH_3)циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -S(=O)R^{a8}. В определенных вариантах осуществления R^8 представляет собой -S(=O)алкил (*например*, -S(=O)Me, -S(=O)Et, -S(=O)Pr, -S(=O)^{изо}Pr). В определенных вариантах осуществления R^8 представляет собой -S(=O)циклоалкил (*например*, -S(=O)циклопропил, -S(=O)циклобутил, -S(=O)циклопентил, -S(=O)циклогексил).

В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -S(=O)$_2$$R^{a8}$. В определенных вариантах осуществления R^8 представляет собой -S(=O)$_2$алкил (*например*, -S(=O)$_2$Me, -S(=O)$_2$Et, -S(=O)$_2$Pr, -S(=O)$_2$^{изо}Pr). В определенных вариантах осуществления R^8 представляет собой -S(=O)$_2$циклоалкил (*например*, -S(=O)$_2$циклопропил, -S(=O)$_2$циклобутил, -S(=O)$_2$циклопентил, -S(=O)$_2$циклогексил). В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой S(=O)$_2$арил (*например*, S(=O)$_2$фенил).

В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -SR^{a8}. В определенных вариантах осуществления R^8 представляет собой -Sалкил (*например*, -SMe, -SEt, -SPr, -S^{изо}Pr). В определенных вариантах осуществления R^8 представляет собой -Sциклоалкил (*например*, -Sциклопропил, -Sциклобутил, -Sциклопентил, -Sциклогексил). В определенных вариантах осуществления R^8 представляет собой -Sарил (*например*, Sфенил).

В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -S(=O)(=NR^{a8})R^{a8}. В определенных вариантах осуществления R^8 представляет собой -S(=O)(=NH)R^{a8} (*например*, -S(=O)(=NH)Me, -S(=O)(=NH)Et, -S(=O)(=NH)Pr, -S(=O)(=NH)^{изо}Pr, -S(=O)(=NH)Bu, -S(=O)(=NH)^{трет}Bu, -S(=O)(=NH)циклопропил, -S(=O)(=NH)циклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -S(=O)(=NCH_3)R^{a8} (*например*, -S(=O)(=NCH_3)Me, -S(=O)(=NCH_3)Et, -S(=O)(=NCH_3)Pr, -S(=O)(=NCH_3)^{изо}Pr, -S(=O)(=NCH_3)Bu, -S(=O)(=NCH_3)^{трет}Bu, -S(=O)(=NCH_3)циклопропил, -S(=O)(=NCH_3)циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -NR^{a8}S(=O)$_2$$R^{a8}$. В определенных вариантах осуществления R^8 представляет собой -NHS(=O)$_2$алкил (*например*, -NHS(=O)$_2$Me, -NHS(=O)$_2$Et, -NHS(=O)$_2$Pr, -NHS(=O)$_2$^{изо}Pr). В определенных вариантах осуществления R^8 представляет собой -NHS(=O)$_2$циклоалкил (*например*, -

$NHS(=O)_2$циклопропил, -$NHS(=O)_2$циклобутил, -$NHS(=O)_2$циклопентил, -$NHS(=O)_2$циклогексил). В определенных вариантах осуществления R^8 представляет собой -$N(CH_3)S(=O)_2$алкил (*например*, -$N(CH_3)S(=O)_2Me$, -$N(CH_3)S(=O)_2Et$, -$N(CH_3)S(=O)_2Pr$, -$N(CH_3)S(=O)_2{}^{изо}Pr$). В определенных вариантах осуществления R^8 представляет собой -$N(CH_3)S(=O)_2$циклоалкил (*например*, -$N(CH_3)S(=O)_2$циклопропил, -$N(CH_3)S(=O)_2$циклобутил, -$N(CH_3)S(=O)_2$циклопентил, -$N(CH_3)S(=O)_2$циклогексил).

В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -$S(=O)_2N(R^{a8})_2$. (*например*, -$S(=O)_2NH_2$, -$S(=O)_2NHR^{a8}$, -$S(=O)_2N(CH_3)R^{a8}$). В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -$S(=O)_2NH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -$S(=O)_2NHR^{a8}$ (*например*, -$S(=O)_2NHMe$, -$S(=O)_2NHEt$, -$S(=O)_2NHPr$, -$S(=O)_2NH^{изо}Pr$, -$S(=O)_2NH$циклопропил, -$S(=O)_2NH$циклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -$S(=O)_2N(CH_3)R^{a8}$ (*например.*, -$S(=O)_2NMe_2$, -$S(=O)_2N(CH_3)Et$, -$S(=O)_2N(CH_3)Pr$, -$S(=O)_2N(CH_3)^{изо}Pr$, -$S(=O)_2N(CH_3)$циклопропил, -$S(=O)_2N(CH_3)$циклобутил).

Как в общем описано в данном документе, каждый R^{10} независимо выбирают из -D, =O, -CN, галогена, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арилалкила, гетероарилалкила, гетероциклилалкокси, -OR^{b10}, -$N(R^{b10})_2$, -$C(=O)R^{b10}$, -$C(=O)OR^{b10}$, -$NR^{b10}C(=O)R^{b10}$, -$NR^{b10}C(=O)OR^{b10}$, -$C(=O)N(R^{b10})_2$, -$OC(=O)R^{b10}$, -$OC(=O)N(R^{b10})_2$,-$S(=O)R^{b10}$, -$S(=O)_2R^{b10}$, -SR^{b10}, -$S(=O)(=NR^{b10})R^{b10}$, -$NR^{b10}S(=O)_2R^{b10}$ и -$S(=O)_2N(R^{b10})_2$, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, гетероциклилакокси, арилалкил и гетероарилалкил из R^{10} необязательно замещен (*например*, 0, 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями из -Me, -Et, -^{изо}Pr, циклопропила, оксетан-3-ила, -OH, =O, -F, -OMe, -CH_2CH_2F, -CH_2CHF_2, -$CH_2CH_2CF_3$, -C(=O)Me, -$N(Me)_2$, -$CH_2N(CH_3)_2$, -$CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$, -$N(^{изо}Pr)(Et)$, -$N(^{изо}Pr)(Me)$, -$N(Et)_2$, -$N(CH_3)(Et)$, -NHC(=O)Me или их комбинации).

В некоторых вариантах осуществления каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арилалкил и гетероарилалкил из R^{10} является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арилалкил и гетероарилалкил из R^{10} независимо замещен 1 заместителем из -Me, -Et, -^{изо}Pr, циклопропила, оксетан-3-ила, -OH, =O, -F, -OMe, -CH_2CH_2F, -CH_2CHF_2, -$CH_2CH_2CF_3$, -C(=O)Me, -$N(Me)_2$, -$CH_2N(CH_3)_2$, -$CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$, -$N(^{изо}Pr)(Et)$, -$N(^{изо}Pr)(Me)$, -$N(Et)_2$, -$N(CH_3)(Et)$, -NHC(=O)Me или их комбинацией). или их комбинацией. В некоторых вариантах осуществления каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арилалкил и гетероарилалкил из R^{10} независимо замещен 2 заместителями из -Me, -Et, -^{изо}Pr, циклопропила, оксетан-3-ила, -OH, =O, -F, -OMe, -CH_2CH_2F, -CH_2CHF_2, -$CH_2CH_2CF_3$, -C(=O)Me, -$N(Me)_2$, -$CH_2N(CH_3)_2$, -$CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$, -$N(^{изо}Pr)(Et)$, -$N(^{изо}Pr)(Me)$, -$N(Et)_2$, -$N(CH_3)(Et)$, -NHC(=O)Me или их

комбинацией). В некоторых вариантах осуществления каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арилалкил и гетероарилалкил из R^{10} независимо замещен 3 заместителями из -Me, -Et, -^{изо}Pr, циклопропила, оксетан-3-ила, -OH, =O, -F, -OMe, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CF_3$, -C(=O)Me, $-N(Me)_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$, -N(*изо*Pr)(Et), -N(*изо*Pr)(Me), $-N(Et)_2$, $-N(CH_3)(Et)$, -NHC(=O)Me или их комбинации). В некоторых вариантах осуществления каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арилалкил и гетероарилалкил из R^{10} независимо замещен 4 заместителями из -Me, -Et, -^{изо}Pr, циклопропила, оксетан-3-ила, -OH, =O, -F, -OMe, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CF_3$, -C(=O)Me, $-N(Me)_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$, -N(*изо*Pr)(Et), -N(*изо*Pr)(Me), $-N(Et)_2$, $-N(CH_3)(Et)$, -NHC(=O)Me или их комбинации).

В некоторых вариантах осуществления каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арилалкил и гетероарилалкил из R^{10} независимо замещен 5 заместителями из -Me, -Et, -^{изо}Pr, циклопропила, оксетан-3-ила, -OH, =O, -F, -OMe, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CF_3$, -C(=O)Me, $-N(Me)_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$, -N(*изо*Pr)(Et), -N(*изо*Pr)(Me), $-N(Et)_2$, $-N(CH_3)(Et)$, -NHC(=O)Me или их комбинацией).

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{10} независимо выбирают из -D, =O, галогена (*например*, F, Cl, Br), -CN, $-C_1$-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -*изо*Pr, -*втор*-Bu, -*трет*Bu, $CH_2(CH_3)$(*изо*Pr)), $-C_1$-C_6 гетероалкила (*например*, $-CH(CH_3)(NMe_2)$, $-CH_2CH_2N(Me)$(оксетан-3-ила)), $-CH_2CH(CH_3)(NMe_2)$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-CH_2NH_2$), $-C_1$-C_6 галогеналкила (*например*, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CF_3$), $-C_3$-C_9 циклоалкила (*например*, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила), 3-10-членного гетероциклила (*например*, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, оксетанила, морфолинила, пиролидинила, пиперидинила, пиперидин-2-онила, пиперазинила, пиперазин-2-онила, азетидинила, декагидро-1,6-нафтиридинила, 2-азаспиро[3.3]гептанила, 5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонанила, 8-азабицикло[3.2.1]октанила, 2-азабицикло[2.2.2]октанила, 3-азабицикло[3.2.0]гептанила, 3-азабицикло[3.1.1]гептанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанила, 2-азабицикло[2.1.1]гексанила, 1-азабицикло[2.2.1]гептанила, 3-азабицикло[3.2.0]гептанила, 2,9-диазаспиро[5.5]ундеканила, бицикло[1.1.1]пентанила, октагидроциклопента[c]пирролила, декагидро-1,6-нафтиридинила, октагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридинила, декагидро-2,7-нафтиридинила, 2,9-диазаспиро[5.5]ундеканила), 5-10-членного гетероарила (*например*, пиридинила, имидазо[1,2-a]пиридинила, имидазолила, пиразолила, тиазолила, тиофенила), циклоалкилалкила (*например* $-CH_2$-циклопропила), гетероциклилалкила (*например*, $-CH_2$-морфолинила, $-(CH_2)_2$-пирролидинила, $-(CH_2)_2$-пирролидинила, $-CH_2$-имидазолила, $-CH_2$-пиразолила, $-CH_2$-1,2,4-триазолила, $-CH_2$-морфолинила, $-(CH_2)_2$-морфолинила), гетероциклилалкокси (например, -O-$(CH_2)_2$-пирролидинила, -O-CH_2-пиперидинила, -O-CH_2-оксетанила, -O-CH_2-тетрагидрофуранила, -O-CH_2-тетрагидропиранила), гетероарилалкила (*например*, $-CH_2$-триазолила, $-CH_2$-имидазолила, $-CH_2$-пиразолила), -

OR^{b10} (*например*, -OH, -OMe, OEt, -O-тетрагидрофуранила, -O-тетрагидропиран-4-ила, -OCF_3, -$OCHF_2$), -$N(R^{b10})_2$, (*например*, -NH_2, -NHR^{b10}, -NHMe, -NMe_2, -$NHCH_2CF_3$, -NH-оксетан-3-ила, -NH-(N-Me-2-оксо-пирролидин-3-ила), -$NR^{b10}C(=O)R^{b10}$ (*например*, -NHC(=O)Me), -$C(=O)N(R^{b10})_2$, (*например*, -$C(=O)NH_2$, C(=O)NHMe), -$OC(=O)R^{b10}$ (*например*, -OC(=O)Me), -$S(=O)R^{b10}$ (*например*, -SO_2Me), -$NR^{b10}S(=O)_2R^{b10}$ (*например*, $NHSO_2$Me) и -$S(=O)_2N(R^{b10})_2$ (*например*, SO_2NH_2, SO_2NHMe), причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен (*например*, 0, 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями из -Me, -Et, -^{изо}Pr, циклопропила, оксетан-3-ила, -OH, =O, -F, -OMe, -CH_2CH_2F, -CH_2CHF_2, -$CH_2CH_2CF_3$, -C(=O)Me, -$N(Me)_2$, -$CH_2N(CH_3)_2$, -$CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$, -N(^{изо}Pr)(Et), -N(^{изо}Pr)(Me), -$N(Et)_2$, -$N(CH_3)$(Et), -NHC(=O)Me или их комбинации), и причем:

каждый R^{b10} независимо выбирают из H, -C_1-C_6 алкила, (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr, -*втор*-Bu, -^{трет}Bu), -C_1-C_6 галогеналкила (*например*, -CF_3, -CHF_2, -CH_2CF_3), -C_1-C_6 гетероалкила, замещенного 0 или 1 заместителем из =O (*например*, -$CH_2CH_2NMe_2$, -$CH_2C(=O)NMe_2$, -$CH(CH_3)CH_2NMe_2$, -$CH(CH_3)C(=O)NMe_2$), C_3-C_9 циклоалкила и 3-10-членного гетероциклила (*например* тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидропиран-4-ила, оксетан-3-ила, N-Me-2-оксо-пирролидин-3-ила, пиперидин-4-ила), замещенного 0 или 1 заместителем из =O, -Me или их комбинацией.

Как в общем определено в данном документе каждый R^{b10} независимо представляет собой H; -C_1-C_6 алкил; -C_1-C_6 галогеналкил; -C_1-C_6 гетероалкил, замещенный 0 или 1 заместителем из =O (*например*, незамещенного или замещенного одним заместителем =O); C_3-C_9 циклоалкил; или 3-10-членный гетероциклил, замещенный 0 или 1 заместителем из =O, -Me или их комбинацией (*например*, незамещенный, замещенный одним заместителем =O, замещенный одним заместителем -Me или замещенный одним заместителем =O и одним заместителем -Me). В определенных вариантах осуществления R^{10} каждый R^{b10} независимо выбирают из H, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr, -*втор*-Bu, -^{трет}Bu, -CF_3, -CHF_2, -CH_2CF_3, -$CH_2CH_2NMe_2$, -$CH_2C(=O)NMe_2$, -$CH(CH_3)CH_2NMe_2$, -$CH(CH_3)C(=O)NMe_2$), тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидропиран-4-ила, оксетан-4-ила и N-Me-2-оксо-пирролидин-3-ила.

В некоторых вариантах осуществления R^{10} независимо выбирают из -D, =O, -OH, -F, -Cl, -Br, -CN, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr, -*втор*-Bu, -^{трет}Bu, -OMe, -OEt, -CHF_2, -CH_2CF_3, -CF_3, -OCF_3, -$OCHF_2$, -CH_2OH, -$CH(OH)(CH_3)$, -CH_2OMe, -$C(OH)(CH_3)_2$, -CH_2NH_2, -$CH(CH_3)(NMe_2)$, -$CH_2CH(CH_3)(NMe_2)$, -$CH_2(CH_3)$(^{изо}Pr), -NH_2, -NHMe, -$NHCH_2CF_3$, -NMe_2, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, тиазол-2-ила, тиазол-5-ила, тиофен-2-ила, тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидропиран-4-ила, оксетан-3-ила, морфолин-2-ила, -CH_2-морфолин-4-ила, -$(CH_2)_2$-морфолин-4-ила, имидазол-2-ила, 1H-пиразол-5-ила, 1H-имидазол-4-ила, имидазо[1,2-a]пиридин-7-ила, пирролидин-1-ила, пирролидин-3-ила, пиперидин-4-ила, пиперидин-3-ила, пиперидин-2-он-4-ила, пиперазин-4-ила, пиперазин-4-ила, пиперазин-2-он-5-ила, пиридин-4-ила, пиридин-3-ила, пиразол-1-ила, пиразол-3-ила,

пиразол-4-ила, пиразол-5-ила, 1H-пиразол-5-ила, азетидин-3-ила, -$(CH_2)_2$-пирролидин-1-ила, -$(CH_2)_2$-пирролидин-2-ила, -CH_2-имидазол-1-ила, -CH_2-пиразол-1-ила, -CH_2-1,2,4-триазол-1-ила, -CH_2-циклопропила, -$O(CH_2)_2NMe_2$, -O-тетрагидрофуран-3-ил, -O-тетрагидропиран-4-ил, -O-(N-Me-2-оксо-пирролидин-3-ил), -O-$(CH_2)_2$-пирролидин-2-ила, -O-CH_2-пиперидин-4-ила, -O-CH_2-оксетан-3-ила, -NCH_3-пиперидин-4-ила, -NH-оксетан-3-ила, -NH-(N-Me-2-оксо-пирролидин-3-ила), декагидро-1,6-нафтиридин-6-ила, 2-азаспиро[3.3]гептан-6-ила, 5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонан-8-ила, 8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 2-азабицикло[2.2.2]октан-4-ила, 3-азабицикло[3.2.0]гептан-6-ила, 3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ила, 3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ила, 1-азабицикло[2.2.1]гептан-4-ила, 3-азабицикло[3.2.0]гептан-6-ила, 2-азабицикло[2.1.1]гексан-4-ила, 2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ила, бицикло[1.1.1]пентан-2-ила, октагидроциклопента[c]пиррол-5-ила, декагидро- 1,6-нафтиридин-6-ила, октагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-5-ила, декагидро-2,7-нафтиридин-2-ила, 2,9-диазаспиро[5,5]ундекан- 2-ила, -NHC(=O)Me, -$NHCH_2C(=O)NMe_2$, -$NHCH(CH_3)C(=O)NMe_2$, -$C(=O)NH_2$, C(=O)NHMe, -OC(=O)Me, -SO_2Me, -$NHSO_2Me$,-SO_2NH_2 и -SO_2NHMe, где каждый -OMe, -OEt, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, тетрагидрофуран-3-ил, оксетан-3-ил, пирролидин-1-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-2-он-4-ил, пиперазин-4-ил, пиразол-1-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил, пиразол-5-ил, тиазол-2-ил, тиофен-2-ил, -CH_2-циклопропил, -CH_2-морфолин-4-ил, -$(CH_2)_2$-морфолин-4-ил, -морфолин-2-ил, -$(CH_2)_2$-пирролидин-1-ил, -CH_2-1,2,4-триазол-1-ил -CH_2-имидазол-1-ил, имидазол-2-ил,-CH_2-пиразол-1-ил, -OCH_2-пиперидин-4-ил, азетидин-3-ил, 2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил, 2-метил-5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонан-8-ил, 8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил и декагидро-1,6-нафтиридин-6-ил, где каждый R^{10} может быть независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями из -Me, -Et, -^{изо}Pr, циклопропила, оксетан-3-ила, -OH, =O, -F, -OMe, -CH_2CH_2F, -CH_2CHF_2, -$CH_2CH_2CF_3$, -C(=O)Me, -$N(Me)_2$, -$CH_2N(CH_3)_2$, -$CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$, -N(^{изо}Pr)(Et), -N(^{изо}Pr)(Me), -$N(Et)_2$, -$N(CH_3)(Et)$, -NHC(=O)Me или их комбинации

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -D.

В определенных вариантах осуществления R^{10} представляет собой галоген (*например*, фтор, хлор, бром, иод). В дополнительных вариантах осуществления R^{10} представляет собой -Cl. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -F. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -Br. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -I.

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -CN.

В определенных вариантах осуществления R^{10} представляет собой -C_1-C_6 алкил. В дополнительных вариантах осуществления R^{10} представляет собой -Me. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -Et. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -Pr или -^{изо}Pr. В некоторых вариантах

осуществления R^{10} представляет собой -*трет*Bu или -*втор*-Bu. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-CH_2(CH_3)$(*изо*Pr).

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-C_1$-C_6 гетероалкил. В дополнительных вариантах осуществления R^{10} представляет собой метоксиметил ($-CH_2OCH_3$). В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой гидроксиметил ($-CH_2OH$). В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-CH(OH)CH_3$, $C(OH)(CH3)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой аминометил (*например*,$-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$,$-CH_2NHCH_2CH_3$ $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(NMe_2)$, $-CH_2CH_2N(Me)$(оксетан-3-ил), $-CH_2CH(CH_3)(NMe_2)$. В некоторых вариантах осуществления гетероалкил дополнительно замещен =O (*например*, $-CH_2NHC(=O)CH_3$). В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-C_1$-C_6 галогеналкил. В дополнительных вариантах осуществления R^{10} представляет собой трифторметил ($-CF_3$). В других вариантах осуществления R^{10} представляет собой дифторметил ($-CHF_2$). В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой трифторэтил-($-CH_2CF_3$)

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-C_3$-C_9 карбоциклил (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил). В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления карбоциклил замещен -OH (*например*, гидроксициклобутил)

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой 3-10-членный гетероциклил (*например*, оксетанил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, азепанил, пиперидин-2-онил, пиперазин-2-онил, декагидро-1,6-нафтиридинил, 2-азаспиро[3.3]гептанил, 5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонанил, 8-азабицикло[3.2.1]октанил, 2-азабицикло[2.2.2]октанил, 3-азабицикло[3.2.0]гептанил, 3-азабицикло[3.1.1]гептанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 2-азабицикло[2.1.1]гексанил, 1-азабицикло[2.2.1]гептанил, 3-азабицикло[3.2.0]гептанил, 2,9-диазаспиро[5.5]ундеканил, бицикло[1.1.1]пентанил, октагидроциклопента[c]пирролил, декагидро-1,6-нафтиридинил, октагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридинил, декагидро-2,7-нафтиридинил, 2,9-диазаспиро[5.5]ундеканил).

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой оксетанил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой тетрагидропиранил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой тетрагидрофуранил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой азетидинил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой пирролидинил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой пиперазинил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой морфолинил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой азепанил. В некоторых вариантах осуществления

R^{10} представляет собой пиперидинонил.

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой пиперидин-2-онил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой пиперазин-2-онил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой декагидро-1,6-нафтиридинил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой 2-азаспиро[3.3]гептанил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой 5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонанил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой 8-азабицикло[3.2.1]октанил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой 2-азабицикло[2.2.2]октанил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой 3-азабицикло[3.2.0]гептанил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой 3-азабицикло[3.1.1]гептанил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой 3-азабицикло[3.1.0]гексанил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой 2-азабицикло[2.1.1]гексанил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой 1-азабицикло[2.2.1]гептанил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой 3-азабицикло[3.2.0]гептанил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой 2,9-диазаспиро[5.5]ундеканил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой бицикло[1.1.1]пентанил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой октагидроциклопента[c]пирролил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой декагидро-1,6-нафтиридинил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой октагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридинил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой декагидро-2,7-нафтиридинил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой 2,9-диазаспиро[5.5]ундеканил). В некоторых вариантах осуществления гетероциклил замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями из -D, =O, -Me, -C(=O)Me или $-C(=O)NHCH_3$.

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой 5-10-членный гетероарил (*например*, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный бициклический гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S).

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил (*например*, 5-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-3 N гетероатома).

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил (*например*, пиразолил, пиролил, тиофенил, фурил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, триазолил, тиадиазолил, оксадиазолил).

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой тиофенил (*например*, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил). В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой пиразолил (*например* пиразол-1-ил, пиразол-3-ил, пиразол-5-ил). В

некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой тиазолил (*например*, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил).

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил (*например*, пиридил, пиримидинил, триазинил, пиразинил, пиридазинил).

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой пиридинил (*например*, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил). В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой пиримидинил (*например*, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил). В некоторых вариантах осуществления гетероарил замещен 0, 1 или 2 заместителями -Me.

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой моноциклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой тетрагидрофуран-3-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой тетрагидропиран-4-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой оксетан-3-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой морфолин-2-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -имидазол-2-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой 1H-пиразол-5-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой 1H-имидазол-4-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой пирролидин-1-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой пирролидин-3-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой пиперидин-4-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой пиперидин-3-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой пиперидин-2-он-4-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой пиперазин-4-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой пиперазин-4-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой пиперазин-2-он-5-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой пиридин-4-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой пиридин-3-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой пиразол-1-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой пиразол-3-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой пиразол-4-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой пиразол-5-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой 1H-пиразол-5-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой азетидин-3-ил.

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой гетероциклилалкокси. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -$O(CH_2)_2NMe_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -O-тетрагидрофуран-3-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -O-

тетрагидропиран-4-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -O-(N-Me-2-оксо-пирролидин-3-ил). В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -O-$(CH_2)_2$-пирролидин-2-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -O-CH_2-пиперидин-4-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -O-CH_2-оксетан-3-ил.

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой моноциклический гетероциклилалкил (*например*, оксетанилметил, азиридинилметил, тетрагидрофуранилметил, пирролидинилметил, тетрагидропиранилметил, пиперидинилметил, пиперазинилметил, морфолинилметил, азепанилметил). В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -CH_2-морфолин-4-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -$(CH_2)_2$-морфолин-4-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -$(CH_2)_2$-пирролидин-1-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -$(CH_2)_2$-пирролидин-2-ил.

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой бициклический 3-10-членный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой декагидро-1,6-нафтиридин-6-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой 2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой 5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонан-8-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой 8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой 2-азабицикло[2.2.2]октан-4-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой 3-азабицикло[3.2.0]гептан-6-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой 3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой 3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой 1-азабицикло[2.2.1]гептан-4-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой 3-азабицикло[3.2.0]гептан-6-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой 2-азабицикло[2.1.1]гексан-4-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой 2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой бицикло[1.1.1]пентан-2-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой октагидроциклопента[c]пиррол-5-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой декагидро-1,6-нафтиридин-6-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой октагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-5-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой декагидро-2,7-нафтиридин-2-ил, 2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-2-ил.

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой циклоалкилалкил *(например*, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, циклогептилметил). В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой циклопропилметил.

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой арилалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой бензил.

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой гетероарилалкил (*например*, -CH_2-имидазол, -CH_2-пиразол, -CH_2-пиридинил). В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой пиридинилметил (*например*, пиридинил-4-метил). В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -CH_2-1,2,4-триазол-1-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -CH_2-имидазол-1-ил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -CH_2-пиразол-1-ил.

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -OR^{b10} (*например*, гидрокси (-OH), метокси, дифторметокси (-$OCHF_2$), трифторметокси (-OCF_3), этокси, пропокси, изопропокси, циклопропилокси, циклобутилокси). В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой гидрокси. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой метокси В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой этокси. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой пропокси. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой изопропокси. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой дифторметокси. (-$OCHF_2$). В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой трифторметокси (-OCF_3).

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -$N(R^{b10})_2$ (*например*, -NH_2, -NHR^{b10}, -$N(CH_3)R^{b10}$). В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -NH_2. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -NHR^{b10} (*например*, -NHMe, -NHEt, -NHPr, -$NHCH_2CF_3$, -$NH^{изо}$Pr, -NHциклопропил, -NHциклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой $NHCH_2CF_3$. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -$N(CH_3)R^{b10}$ (*например*, -NMe_2, -$N(CH_3)$Et, -$N(CH_3)$Pr, -$N(CH_3)^{изо}$Pr, -$N(CH_3)$циклопропил, -$N(CH_3)$циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -$C(=O)R^{b10}$ или -$C(=O)OR^{b10}$. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -$C(=O)R^{b10}$, где R^{b10} является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -C(=O)алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -$C(O)CH_3$, -C(O)циклопропил, -C(O)циклобутил, -$C(O)^{трет}$Bu, -$C(O)^{изо}$Pr, -C(O)Pr, -$C(O)^{изо}$Bu или -C(=O)OMe. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой ацетил (-C(=O)Me). В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -$C(=O)OR^{b10}$. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -COOH. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой COOMe.

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -$NR^{b10}C(=O)R^{b10}$. В определенных вариантах осуществления R^{10} представляет собой -$NHC(=O)R^{b10}$ (*например*, NHC(=O)Me, NHC(=O)Et, NHC(=O)Pr, $NHC(=O)^{изо}$Pr, NHC(=O)Bu, $NHC(=O)^{трет}$Bu, NHC(=O)циклопропил, NHC(=O)циклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -NHC(=O)Me. В некоторых вариантах осуществления R^{10}

представляет собой -N(CH_3)C(=O)R^{b10} (*например*, N(CH_3)C(=O)Me, N(CH_3)C(=O)Et, N(CH_3)C(=O)Pr, N(CH_3)C(=O)^{изо}Pr, N(CH_3)C(=O)Bu, N(CH_3)C(=O)^{трет}Bu, N(CH_3)C(=O)циклопропил, N(CH_3)C(=O)циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -NR^{b10}C(=O)OR^{b10}. В определенных вариантах осуществления R^{10} представляет собой -NHC(=O)OR^{b10} (*например*, NHC(=O)OMe, NHC(=O)OEt, NHC(=O)OPr, NHC(=O)O^{изо}Pr, NHC(=O)OBu, NHC(=O)O^{трет}Bu, NHC(=O)Оциклопропил, NHC(=O)Оциклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -N(CH_3)C(=O)OR^{b10} (*например*, N(CH_3)C(=O)OMe, N(CH_3)C(=O)OEt, N(CH_3)C(=O)OPr, N(CH_3)C(=O)O^{изо}Pr, N(CH_3)C(=O)OBu, N(CH_3)C(=O)O^{трет}Bu, N(CH_3)C(=O)Оциклопропил, N(CH_3)C(=O)Оциклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -C(=O)N(R^{b10})$_2$ (*например*, -C(=O)NH_2, -C(=O)NHR^{b10}, -C(=O)N(CH_3)R^{b10}). В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -C(=O)NH_2. В определенных вариантах осуществления R^{10} представляет собой -C(=O)NHR^{b10} (*например*, -C(=O)NHMe, -C(=O)NHEt, -C(=O)NHPr, -C(=O)NH^{изо}Pr, -C(=O)NHBu, -C(=O)NH^{трет}Bu, -C(=O)NHциклопропил, -C(=O)NHциклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -C(=O)NHMe. В определенных вариантах осуществления R^{10} представляет собой -C(=O)N(CH_3)R^{b10} (*например*, -C(=O)NMe_2, -C(=O)N(CH_3)Et, -C(=O)N(CH_3)Pr, -C(=O)N(CH_3)^{изо}Pr, -C(=O)N(CH_3)Bu, -C(=O)N(CH_3)^{трет}Bu, -C(=O)N(CH_3)циклопропил, -C(=O)N(CH_3)циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -OC(=O)N(R^{b10})$_2$. В определенных вариантах осуществления R^{10} представляет собой -OC(=O)NHR^{b10} (*например*, -OC(=O)NHMe, -OC(=O)NHEt, -OC(=O)NHPr, -OC(=O)NH^{изо}Pr, -OC(=O)NHBu, -OC(=O)NH^{трет}Bu, -OC(=O)NHциклопропил, -OC(=O)NHциклобутил). В определенных вариантах осуществления R^{10} представляет собой -OC(=O)N(CH_3)R^{b10} (*например*, -OC(=O)NMe_2, -OC(=O)N(CH_3)Et, -OC(=O)N(CH_3)Pr, -OC(=O)N(CH_3)^{изо}Pr, -OC(=O)N(CH_3)Bu, -OC(=O)N(CH_3)^{трет}Bu, -OC(=O)N(CH_3)циклопропил, -OC(=O)N(CH_3)циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -OC(=O)R^{b10}. (*например*, -OC(=O)Me, -OC(=O)Et, -OC(=O)Pr, -OC(=O)Pr, -OC(=O)Bu, -OC(=O)Bu, -OC(=O)циклопропил, -OC(=O)циклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -OC(=O)Me.

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -S(=O)R^{b10}. В определенных вариантах осуществления R^{10} представляет собой -S(=O)алкил (*например*, -S(=O)Me, -S(=O)Et, -S(=O)Pr, -S(=O)^{изо}Pr). В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой -S(=O)Me. В определенных вариантах осуществления R^{10} представляет собой -S(=O)циклоалкил (*например*, -S(=O)циклопропил, -S(=O)циклобутил, -S(=O)циклопентил, -S(=O)циклогексил).

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-S(=O)_2R^{b10}$. В определенных вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-S(=O)_2$алкил (*например*, $-S(=O)_2Me$, $-S(=O)_2Et$, $-S(=O)_2Pr$, $-S(=O)_2{}^{изо}Pr$). В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-S(=O)_2Me$. В определенных вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-S(=O)_2$циклоалкил (*например*, $-S(=O)_2$циклопропил, $-S(=O)_2$циклобутил, $-S(=O)_2$циклопентил, $-S(=O)_2$циклогексил). В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой $S(=O)_2$арил (*например*, $S(=O)_2$фенил).

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-SR^{b10}$. В определенных вариантах осуществления R^{10} представляет собой -Salкил (*например*, -SMe, -SEt, -SPr, $-S^{изо}Pr$). В определенных вариантах осуществления R^{10} представляет собой -Sциклоалкил (*например*, -Sциклопропил, -Sциклобутил, -Sциклопентил, -Sциклогексил). В определенных вариантах осуществления R^{10} представляет собой -Sарил (*например*, Sфенил).

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-S(=O)(=NR^{b10})R^{b10}$. В определенных вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-S(=O)(=NH)R^{b10}$ (*например*, -S(=O)(=NH)Me, -S(=O)(=NH)Et, -S(=O)(=NH)Pr, $-S(=O)(=NH)^{изо}Pr$, -S(=O)(=NH)Bu, $-S(=O)(=NH)^{трет}Bu$, -S(=O)(=NH)циклопропил, -S(=O)(=NH)циклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-S(=O)(=NCH_3)R^{b10}$ (*например*, $-S(=O)(=NCH_3)Me$, $-S(=O)(=NCH_3)Et$, $-S(=O)(=NCH_3)Pr$, $-S(=O)(=NCH_3)^{изо}Pr$, $-S(=O)(=NCH_3)Bu$, $-S(=O)(=NCH_3)^{трет}Bu$, $-S(=O)(=NCH_3)$циклопропил, $-S(=O)(=NCH_3)$циклобутил).

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-NR^{b10}S(=O)_2R^{b10}$. В определенных вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-NHS(=O)_2$алкил (*например*, $-NHS(=O)_2Me$, $-NHS(=O)_2Et$, $-NHS(=O)_2Pr$, $-NHS(=O)_2{}^{изо}Pr$). В определенных вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-NHS(=O)_2$циклоалкил (*например*, $-NHS(=O)_2$циклопропил, $-NHS(=O)_2$циклобутил, $-NHS(=O)_2$циклопентил, $-NHS(=O)_2$циклогексил). В определенных вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-N(CH_3)S(=O)_2$алкил (*например*, $-N(CH_3)S(=O)_2Me$, $-N(CH_3)S(=O)_2Et$, $-N(CH_3)S(=O)_2Pr$, $-N(CH_3)S(=O)_2{}^{изо}Pr$). В определенных вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-N(CH_3)S(=O)_2$циклоалкил (*например*, $-N(CH_3)S(=O)_2$циклопропил, $-N(CH_3)S(=O)_2$циклобутил, $-N(CH_3)S(=O)_2$циклопентил, $-N(CH_3)S(=O)_2$циклогексил).

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-S(=O)_2N(R^{b10})_2$. (*например*, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{b10}$, $-S(=O)_2N(CH_3)R^{b10}$). В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-S(=O)_2NH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-S(=O)_2NHR^{b10}$ (*например*, $-S(=O)_2NHMe$, $-S(=O)_2NHEt$, $-S(=O)_2NHPr$, $-S(=O)_2NH^{изо}Pr$, $-S(=O)_2NH$циклопропил, $-S(=O)_2NH$циклобутил). В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-S(=O)_2N(CH_3)R^{b10}$ (*например.*, $-S(=O)_2NMe_2$, $-S(=O)_2N(CH_3)Et$, $-S(=O)_2N(CH_3)Pr$, $-S(=O)_2N(CH_3)^{изо}Pr$, $-S(=O)_2N(CH_3)$циклопропил, $-S(=O)_2N(CH_3)$циклобутил).

Как в общем определено в данном документе, каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо выбирают из H, C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, C_3-C_9 циклоалкила, 3-7-членного гетероциклила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арила, 5-6-членного гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен по любому доступному положению (*например*, замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями из R^9, где каждый R^9 независимо выбирают из =O, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арилалкила, гетероарилалкила, -OR^b, -$N(R^b)_2$, -$C(=O)R^b$, -$C(=O)OR^b$, -$NR^bC(=O)R^b$, -$NR^bC(=O)OR^b$, -$C(=O)N(R^b)_2$, -$OC(=O)N(R^b)_2$,-$S(=O)R^b$, -$S(=O)_2R^b$, -SR^b, -$S(=O)(=NR^b)R^b$, -$NR^bS(=O)_2R^b$ и -$S(=O)_2N(R^b)_2$, где каждый R^b независимо выбирают из H, -C_1-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr,-^{н}Bu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu) и C_3-C_9 циклоалкила (*например*, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила).

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо замещен 1 заместителем из R^9. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо замещен 2 заместителями из R^9. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо замещен 3 заместителями из R^9.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо выбирают из H, -C_1-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr,-^{н}Bu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu) и -C_1-C_6 галогеналкила (*например*, -CHF_2, -CF_3). В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо выбирают из H и -C_1-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr,-^{н}Bu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu).

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой -C_1-C_6 алкил (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr,-^{н}Bu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu). В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой -Me. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой -Et. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой -Pr или -^{изо}Pr.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой -C_1-C_6 гетероалкил. В дополнительных вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой метоксиметил (-CH_2OCH_3). В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой гидроксиметил (-CH_2OH). В некоторых

вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой аминометил (*например*,-CH_2NH_2, -CH_2NHCH_3, -$CH_2N(CH_3)_2$.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой -C_1-C_6 галогеналкил. В дополнительных вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой трифторметил (-CF_3). В других вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой дифторметил (-CHF_2).

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой -C_3-C_9 карбоциклил (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил). В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой циклогексил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой 3-10-членный гетероциклил (*например*, оксетанил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, азепанил). В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой оксетанил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой тетрагидропиранил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой тетрагидрофуранил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой азетидинил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой пирролидинил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой пиперазинил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой морфолинил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой азепанил.

В некоторых вариантах осуществления R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой 5-10-членный гетероарил (*например*, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный бициклический гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S). В некоторых вариантах осуществления R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил (*например*, 5-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, 6-членный

моноциклический гетероарил, содержащий 1-3 N гетероатома). В некоторых вариантах осуществления R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил (*например*, пиразолил, пиролил, тиофенил, фурил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, триазолил, тиадиазолил, оксадиазолил). В некоторых вариантах осуществления R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой тиофенил (*например*, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил). В некоторых вариантах осуществления R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой пиразолил (*например* пиразол-1-ил, пиразол-3-ил, пиразол-5-ил). В некоторых вариантах осуществления R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой тиазолил (*например*, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил). В некоторых вариантах осуществления R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил (*например*, пиридил, пиримидинил, триазинил, пиразинил, пиридазинил). В некоторых вариантах осуществления R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой пиридинил (*например*, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил). В некоторых вариантах осуществления R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой пиримидинил (*например*, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил).

В некоторых вариантах осуществления R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой 6-10-членный моно- или бициклический арил. В некоторых вариантах осуществления R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления фенил замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями из R^9 как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой циклоалкилалкил *(например*, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, циклогептилметил). В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой гетероциклилалкил (*например*, оксетанилметил, азиридинилметил, тетрагидрофуранилметил, пирролидинилметил, тетрагидропиранилметил, пиперидинилметил, пиперазинилметил, морфолинилметил, азепанилметил).

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой арилалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой бензил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо представляет собой гетероарилалкил (*например*, пиридинилметил, тиазолилметил, триазолилметил, пиразолилметил).

Как в общем определено в данном документе, каждый R^9 независимо выбирают из =O, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арилалкила, гетероарилалкила, -OR^b, -$N(R^b)_2$, -

$C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-NR^bC(=O)R^b$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-C(=O)N(R^b)_2$, $-OC(=O)N(R^b)_2$,-$S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-SR^b$, $-S(=O)(=NR^b)R^b$, $-NR^bS(=O)_2R^b$ и $-S(=O)_2N(R^b)_2$, где каждый R^b независимо выбирают из H, $-C_1$-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr,-^{н}Bu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu) и C_3-C_9 циклоалкила (*например*, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила).

В некоторых вариантах осуществления каждый R^9 независимо выбирают из =O, галогена, -CN, $-C_1$-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr,-^{н}Bu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu), $-C_1$-C_6 галогеналкила (*например*, -CF3, -CHF2), $-C_3$-C_9 циклоалкила (*например*, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила), 3-10-членного гетероциклила (*например*, оксетанила, тетрагидропиранила, тетрагидрофуранила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, азепанила), C_6-C_{10} арила (*например*, фенил), 5-10-членного гетероарила (*например*, пиразолила, пиролила, тиофенила, фурила, тиазолила, изотиазолила, оксазолила, изоксазолила, имидазолила, триазолила, тиадиазолила, оксадиазолила), циклоалкилалкила *(например*, циклопропилметила, циклобутилметила, циклопентилметила, циклогексилметила, циклогептилметила), гетероциклилалкила (*например*, оксетанилметила, азиридинилметила, тетрагидрофуранилметила, пирролидинилметила, тетрагидропиранилметила, пиперидинилметила, пиперазинилметила, морфолинилметила, азепанилметила), арилалкила (*например*, бензила), гетероарилалкила (*например*, пиридинилметила, тиазолилметила, триазолилметила, пиразолилметила), $-OR^b$, $-N(R^b)_2$, -$C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-NR^bC(=O)R^b$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-C(=O)N(R^b)_2$, $-OC(=O)N(R^b)_2$,-$S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-SR^b$, $-S(=O)(=NR^b)R^b$, $-NR^bS(=O)_2R^b$ и $-S(=O)_2N(R^b)_2$, где каждый R^b является таким, как определено в данном документе. В дополнительных вариантах осуществления каждый R^b представляет собой H или -Me.

В одном варианте осуществления в данном изобретении предложено соединение, выбранное из соединений из таблицы 1, или их фармацевтически приемлемых солей.

Соединения, описанные в данном документе (*например*, соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединение из таблицы 1, или их фармацевтически приемлемые соли) являются пригодными в качестве ингибиторов PRMT5 (*например*, MTA неконкурентные ингибиторы PRMT5).

В таблице 1 указаны значения IC_{50} (мкМ) против PRMT5 для иллюстративных примеров соединений в присутствии SAM в качестве кофактора, без кофактора и с MTA в качестве кофактора соответственно (колонки 4-6). Для таблицы 1, “a” “aa” и “aaa” указывает значения IC_{50} меньшие чем 50 нМ в анализах с SAM, без кофактора и MTA, соответственно; “b”, “bb” и “bbb” указывает IC_{50}, равную 50 нМ до менее чем 500 нМ в анализах с SAM, без кофактора и MTA, соответственно; “c”, “cc” и “ccc” указывает IC_{50} большую чем или равную 500 нМ в анализах с SAM, без кофактора и MTA, соответственно. Значения Ki могут быть рассчитаны из значений IC_{50} как описано в разделе Примеры. Как подробно описано в разделе «Примеры», для анализа,

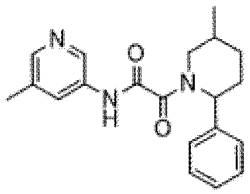
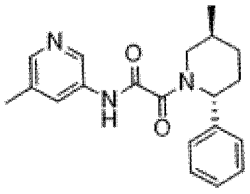
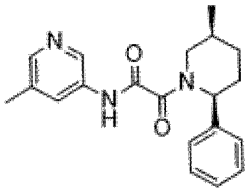
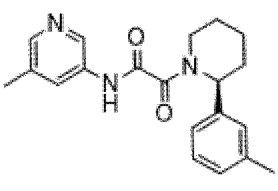
проведенного в присутствии SAM, $IC_{50} = Ki \times 1{,}5$ ($Ki=IC_{50}/1{,}5$). Для анализа, проводимого в присутствии MTA, $IC_{50} = Ki \times 13{,}5$ ($Ki=IC_{50}/13{,}5$).

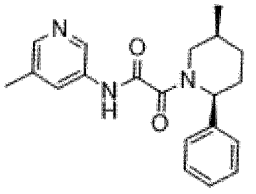
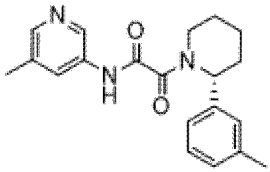
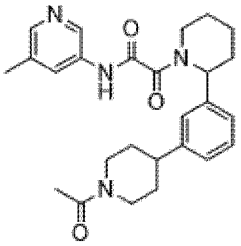
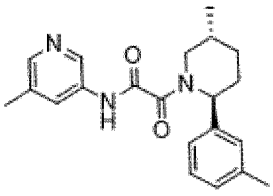
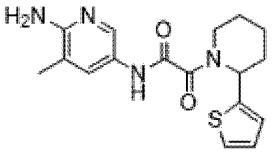
В таблице 1 также указаны значения IC_{50} в паре MTAP-изогенных клеточных линий для иллюстративных примеров соединений в внутриклеточном вестерн-анализе СДМА (колонки 7-8). HAP1 MTAP-интактная представляет собой клеточную линию, в которой экспрессируются эндогенные уровни MTAP, а клеточная линия HAP1 с делецией MTAP представляет собой клеточную линию с нулевой экспрессией MTAP. Для таблицы 1, "a*" и "aa*" указывает IC_{50}, равный < 100 нМ, "b*" и "bb*" указывает IC_{50} равный или более чем 100 нМ, но менее чем 1 мкМ, и "c*" и "cc*" указывает IC_{50} более чем или равный 1 мкМ в анализах с HAP1 MTAP-интактными клетками и клетками HAP1 с делецией MTAP, соответственно. В колонке 9 "A" указывает соотношение IC_{50} большее чем или равное 10 раз между IC_{50} в клеточной линии HAP1 с интактным MTAP и в клеточной линии HAP1 с делецией MTAP; "B" указывает соотношение IC_{50} большее чем в 3 раза, но меньшее чем в 10 раз между IC_{50} в клеточной линии HAP1 с интактным MTAP и в клеточной линии HAP1 с делецией MTAP; "C" указывает соотношение IC_{50} меньшее чем 3 раза между IC_{50} в клеточной линии HAP1 с интактным MTAP и в клеточной линии HAP1 с делецией MTAP. Соединения с соотношением в вестерн-анализе СДМА в клетках, равным или превышающим 3 раза, считаются MTAP-селективными.

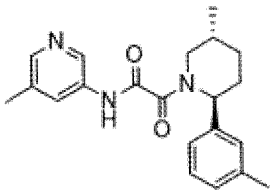
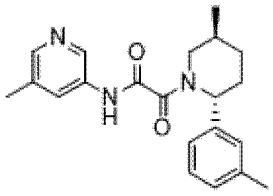
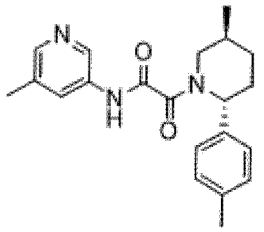
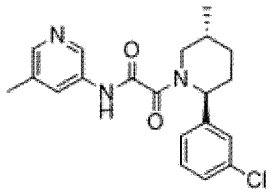
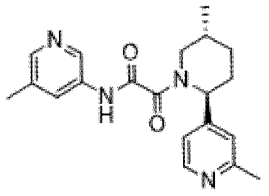
В таблице 1 дополнительно указаны значения IC_{50} в анализе жизнеспособности клеточной линии с делецией MTAP (колонка 10), что указывает на влияние лечения соединением на выживаемость клеток. В колонке 10 значение A* указывает IC_{50} меньший чем 1 мкМ, значение B* указывает IC_{50} равный или больший чем 1 мкМ, но меньший чем 10 мкМ, а значение C* указывает IC_{50} больший чем или равный 10 мкМ.

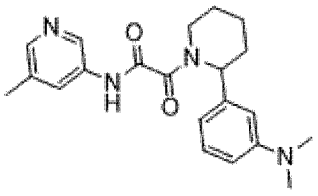
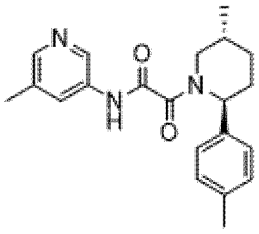
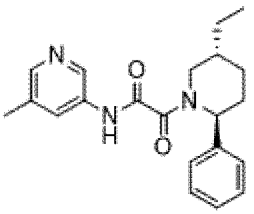
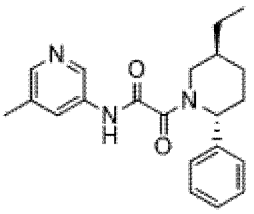
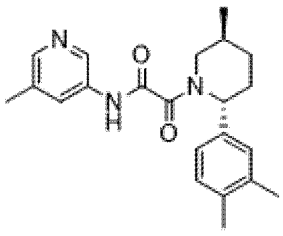
Если не указано иное, проиллюстрирована абсолютная стереохимия всех хиральных атомов. Соединения, обозначенные (*or*) или (*отн*), представляют собой индивидуальные энантиомеры, в которых абсолютную стереохимию присваивали произвольно (*например*, на основе хирального элюирования СФХ, как описано в разделе «Примеры»). Соединения, обозначенные (*and*) или (*рац*), представляют собой смеси энантиомеров, относительная стереохимия которых проиллюстрирована. Соединения, обозначенные (*abs*), представляют собой индивидуальные энантиомеры, где абсолютная стереохимия является такой, как указано.

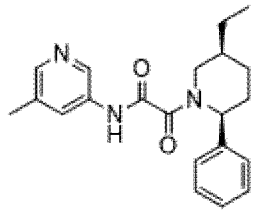
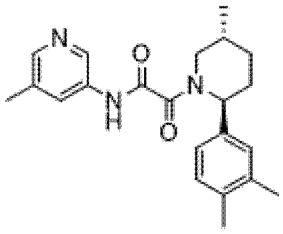
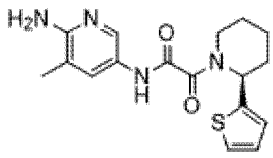
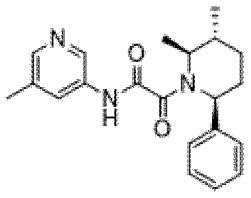
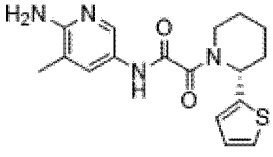
Таблица 1. Иллюстративные примеры соединений по данному изобретению и биологические данные

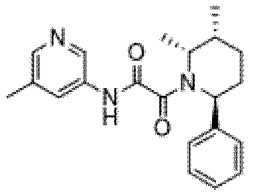
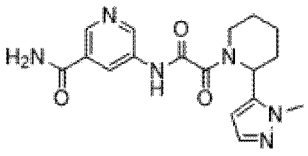
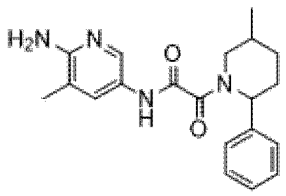
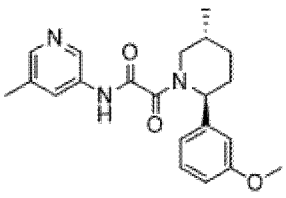
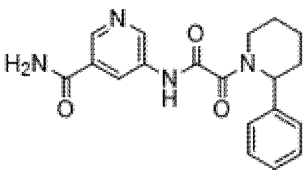
Структура	№	Стерео	IC50 SAM	IC50 без кофактора/отн	IC50 MTA	HAP1 MTAP интактная, IC50	HAP 1 с делецией MTAP, IC50	Соотношение MTAP интактная/ с делецией	Жизнеспособность HAP1 с делецией MTAP
	1		b	bb	bbb	c*	cc*	C	
	2	or/отн	b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*
	3	or/отн	c	cc	ccc				
	4	or/отн	c	cc	bbb	c*	cc*	C	

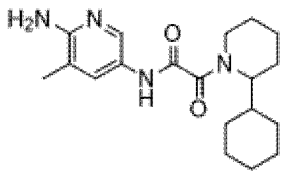
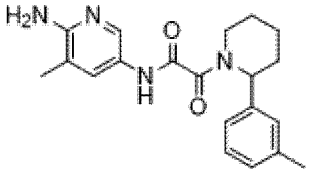
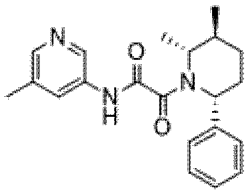
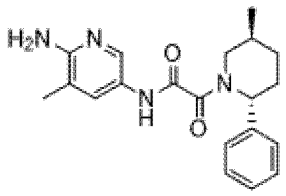
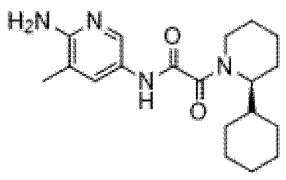
	5	or/отн	c	cc	ccc				
	6	and/рац	c	cc	ccc	c*	cc*	C	
	7		c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	8	and/рац	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	9		b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*

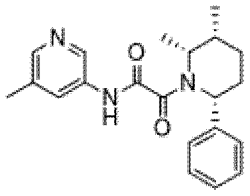
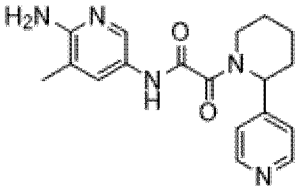
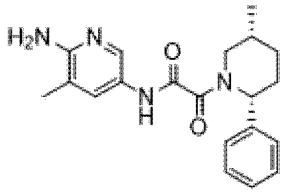
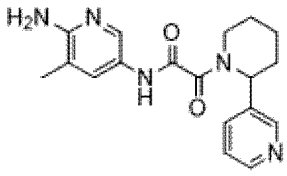
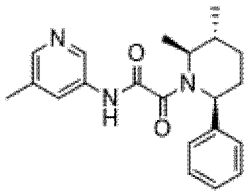
	10	or/отн	b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*
	11	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	12	or/отн	c	cc	ccc				
	13	and/рац	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	14	and/рац	b	cc	bbb	c*	cc*	C	C*

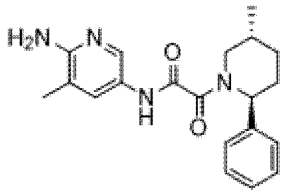
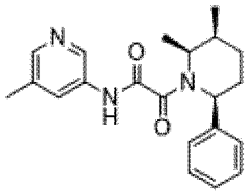
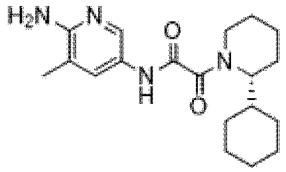
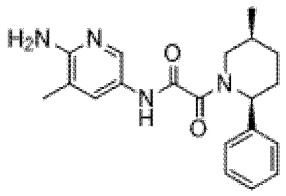
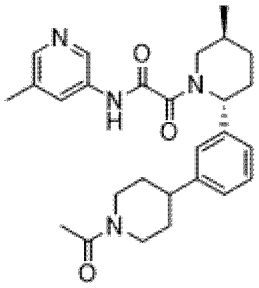
	15		c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	16	or/отн	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	17	or/отн	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	18	or/отн	c	cc	ccc				
	19	or/отн	c	cc	ccc				

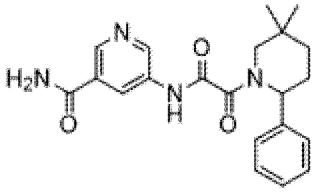
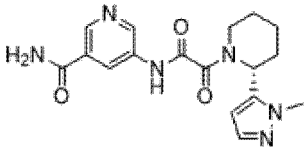
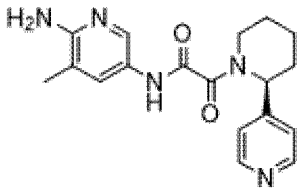
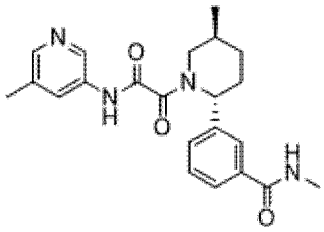
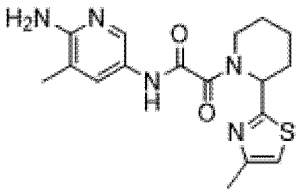
	20	or/отн	c	cc	ccc				
	21	or/отн	b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*
	22	or/отн	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	23	and/рац	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	24	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	C*

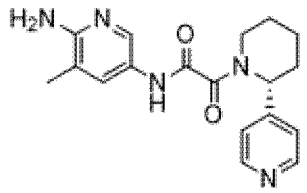
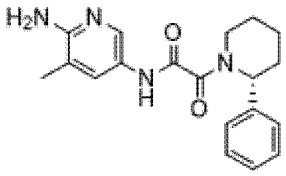
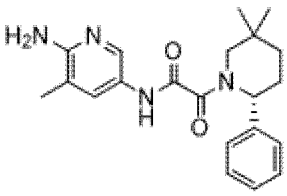
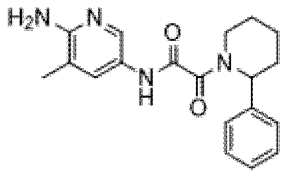
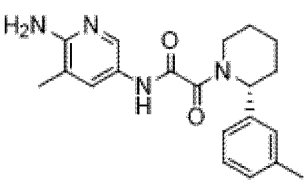
	25	and/рац	c	cc	bbb				
	26		b	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	27		b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	28	and/рац	b	bb	bbb	c*	cc*	C	C*
	29		b	cc	bbb	c*	bb*	A	C*

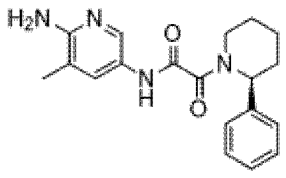
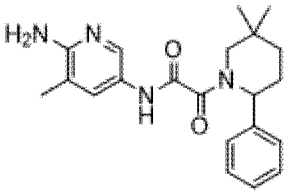
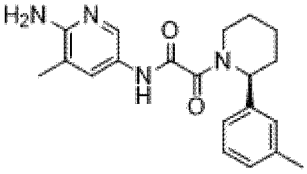
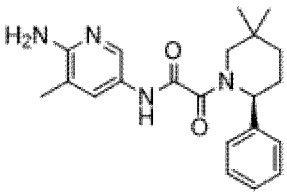
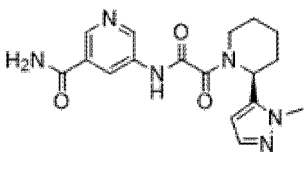
	30		b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	31		b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	32	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	33	or/отн	b	bb	aaa	b*	aa*	A	B*
	34	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

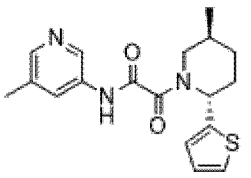
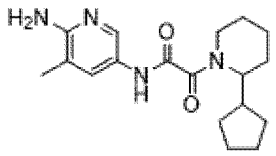
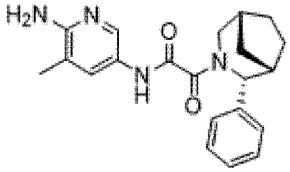
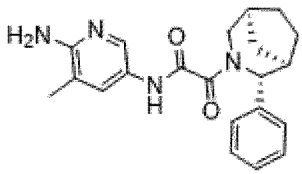
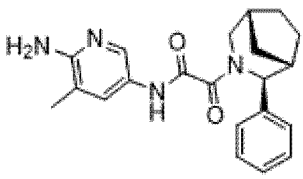
	35	or/отн	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	36		b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	37	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	38		b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*
	39	or/отн	b	cc	bbb	c*	cc*	C	C*

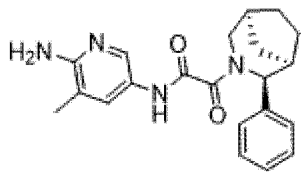
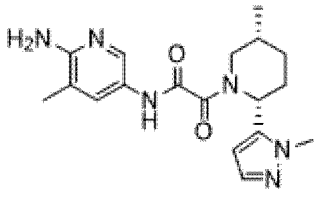
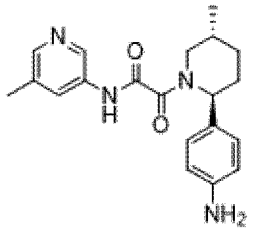
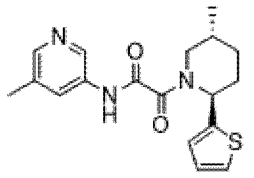
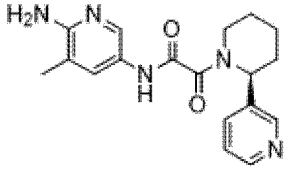
	40	or/отн	c	cc	ccc				C*
	41	or/отн	c	cc	ccc				C*
	42	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	43	Or/отн	c	cc	ccc				
	44	and/рац	c	cc	bbb				C*

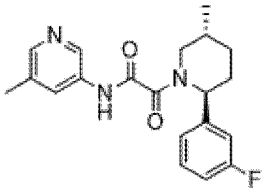
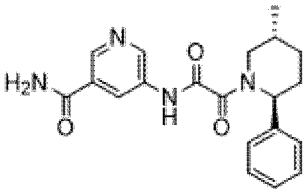
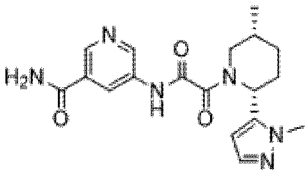
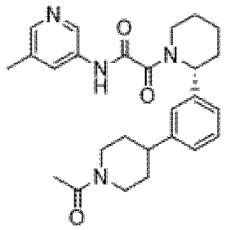
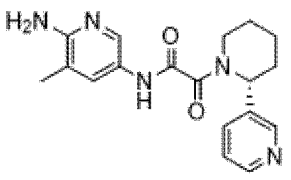
	45		c	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	46	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	47	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	48	and/рац	b	bb	bbb	c*	cc*	C	C*
	49		b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*

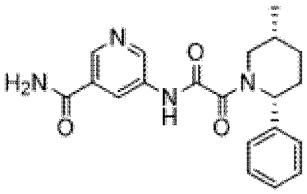
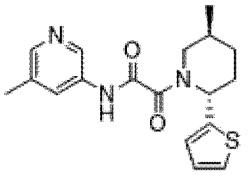
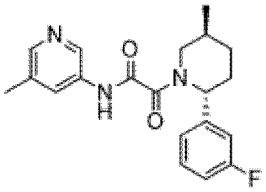
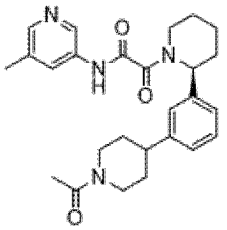
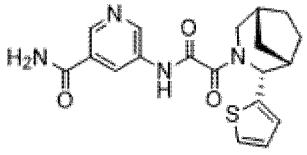
	50	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	B	C*
	51	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	B	C*
	52	or/отн	b	bb	aaa	b*	aa*	A	B*
	53		b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	54	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

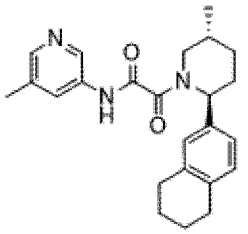
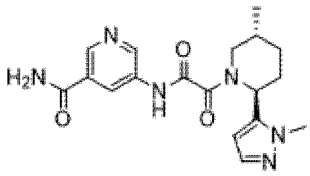
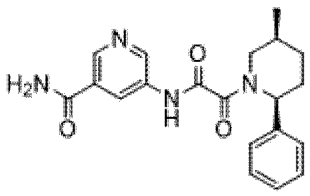
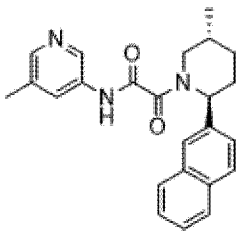
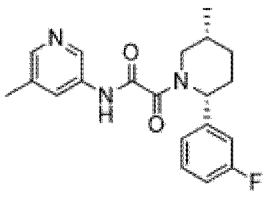
	55	or/отн	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	56		b	bb	bbb	b*	aa*	B	B*
	57	or/отн	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	58	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	59	or/отн	c	cc	bbb				C*

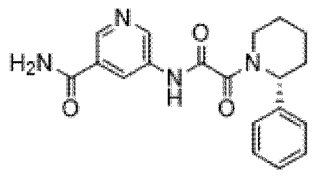
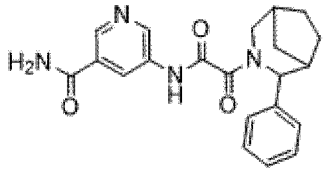
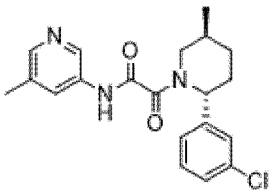
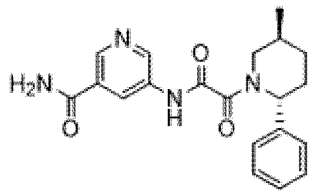
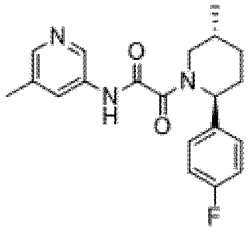
	60	and/рац	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	61		c	bb	bbb	c*	aa*	A	B*
	62	or/отн	c	cc	bbb				C*
	63	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	64	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	C*

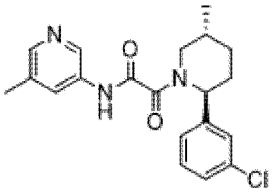
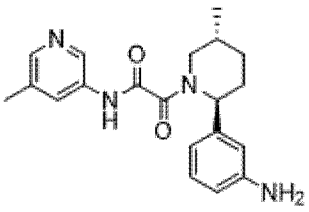
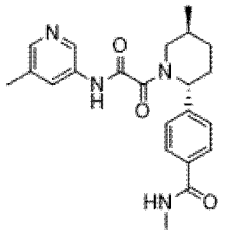
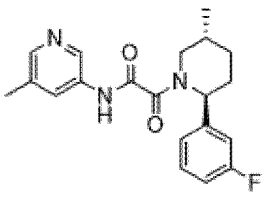
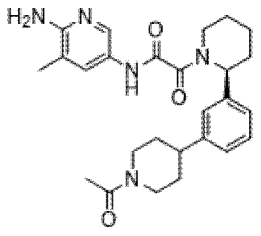
	65	or/отн	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*
	66	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	67	or/отн	b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*
	68	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	69	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*

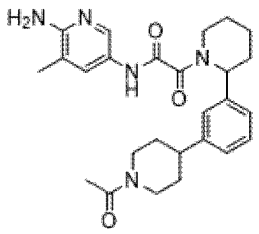
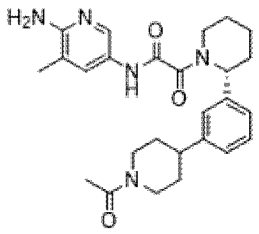
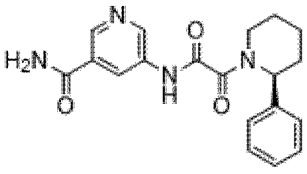
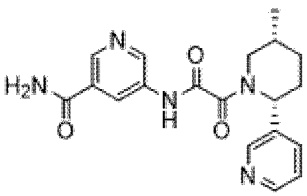
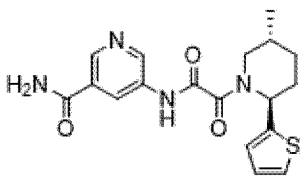
	70	and/рац	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	71	or/отн	c	cc	ccc		cc*	C	C*
	72	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	73	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	74	or/отн	c	cc	bbb				

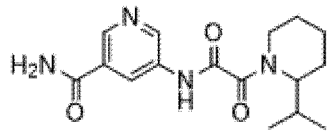
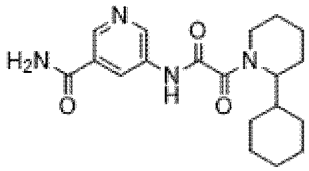
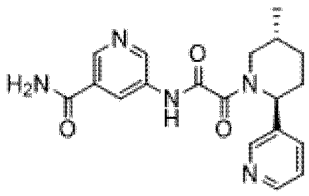
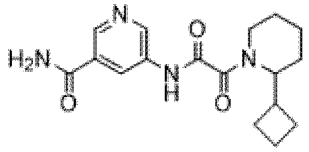
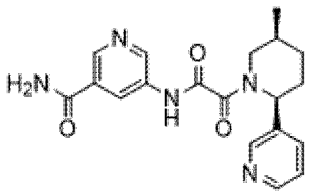
	75	or/отн	c	cc	bbb	c*	cc*	C	
	76	or/отн	c	cc	ccc	c*			C*
	77	or/отн		cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	78	or/отн	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	79	and/рац	b	cc	bbb	c*	bb*	A	C*

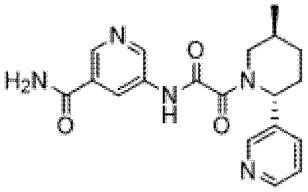
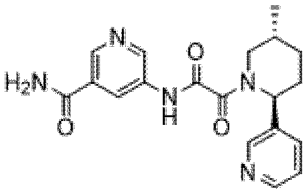
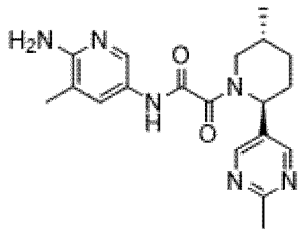
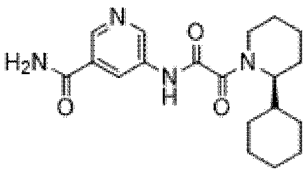
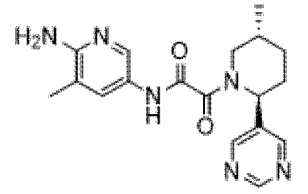
	80	and/рац	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	81	and/рац	c	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	82	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	83	and/рац	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	84	or/отн	c	cc	ccc				

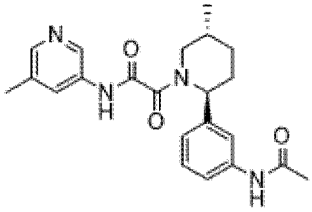
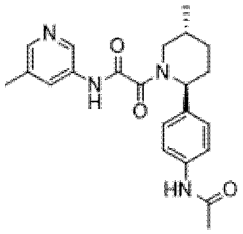
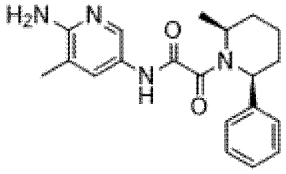
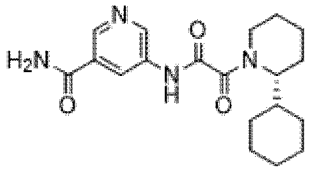
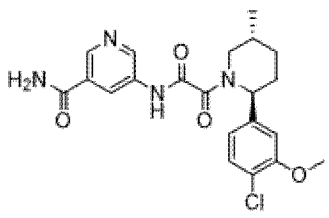
	85	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	86		b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	87	or/отн	b	bb	bbb	c*	cc*	C	C*
	88	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	89	and/рац	c	bb	bbb	c*	cc*	C	C*

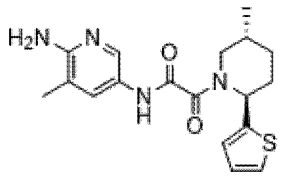
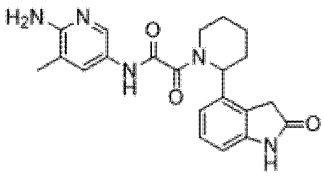
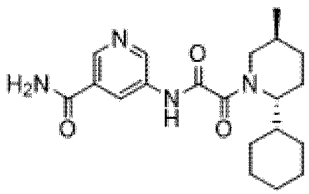
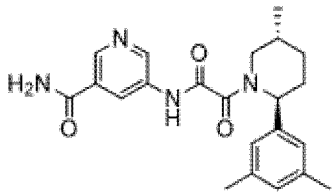
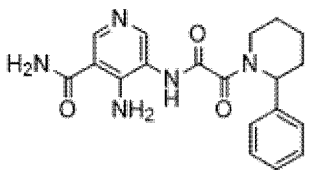
	90	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	91	and/рац	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	92	and/рац	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	93	or/отн	b	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	94	or/отн	b	bb	aaa	b*	aa*	B	B*

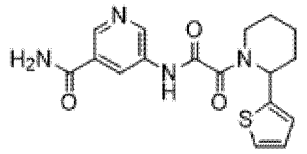
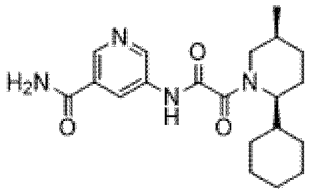
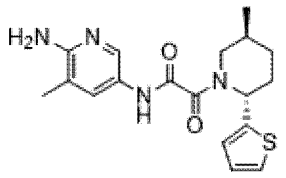
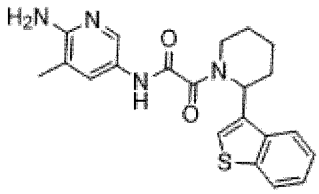
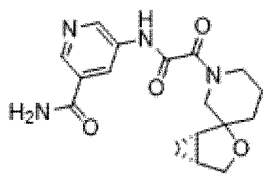
	95		b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	96	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	97	or/отн	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	98	or/отн	c	cc	ccc				
	99	and/рац	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

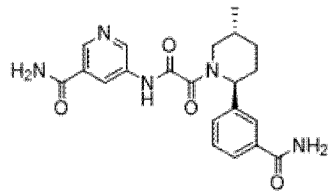
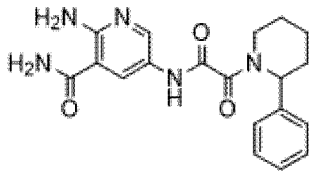
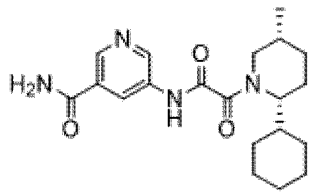
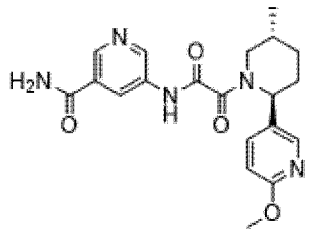
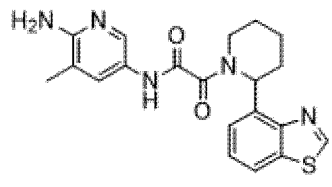
	100		b	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	101		b	bb	aaa	c*	aa*	A	C*
	102	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	103		b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	104	or/отн	b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*

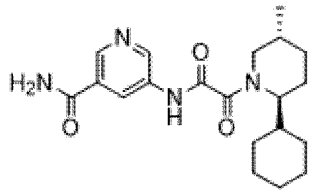
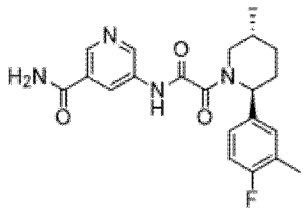
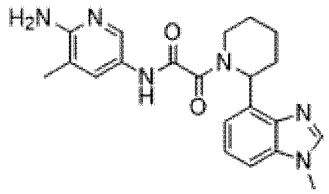
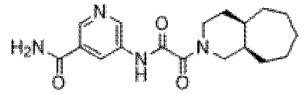
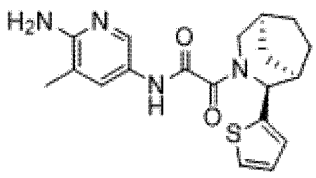
	105	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	106	or/отн	a	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	107	and/рац	b	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	108	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	109	and/рац	b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*

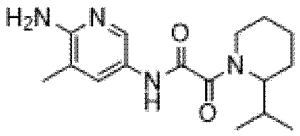
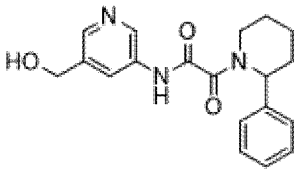
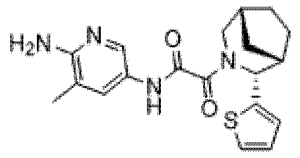
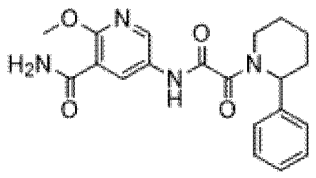
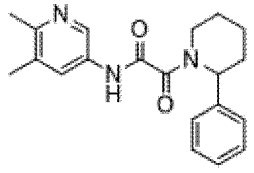
	110	and/рац	b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*
	111	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	112	and/рац	b	bb	aaa	b*	aa*	B	B*
	113	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	114	and/рац	b	bb	aaa	c*	aa*	A	C*

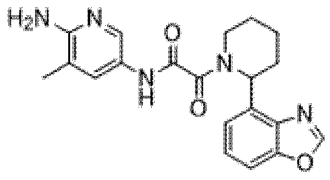
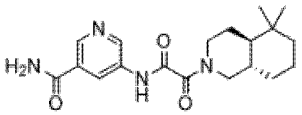
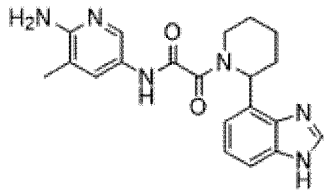
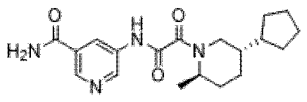
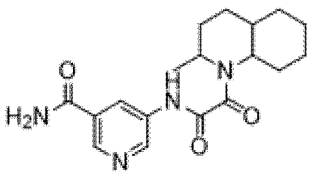
	115	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	116		b	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	117	or/отн	c	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	118	and/рац	b	cc	aaa	c*	bb*	A	C*
	119		b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*

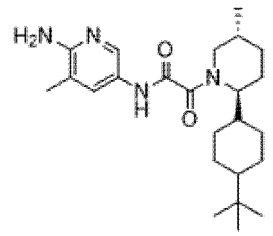
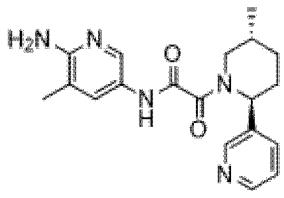
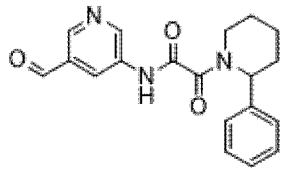
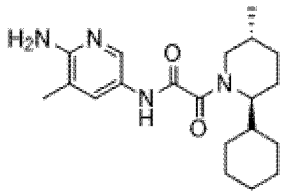
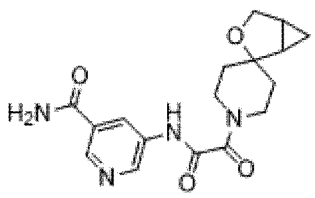
	120		b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	121	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	122	or/отн	c	cc	ccc				
	123		b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	124	and/рац	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*

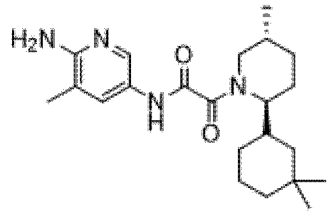
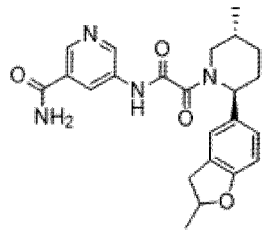
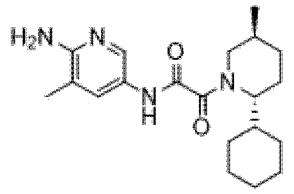
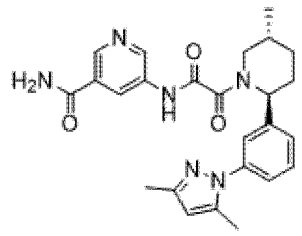
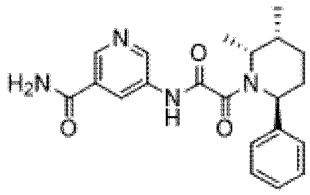
	125	and/рац	b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*
	126		b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	127	or/отн	c	cc	ccc				
	128	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	129		b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*

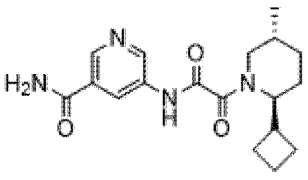
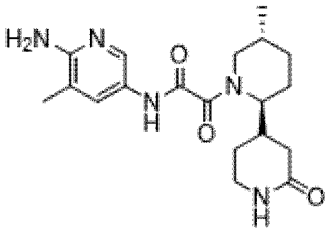
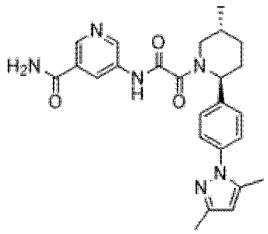
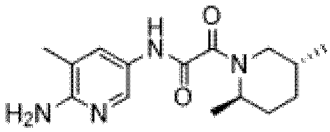
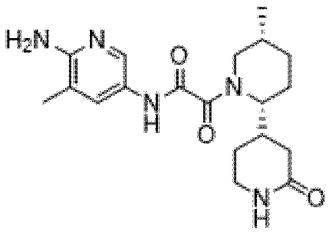
	130	or/отн	c	cc	ccc				
	131	and/рац	c	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	132		c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	133	and/рац	b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	134	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

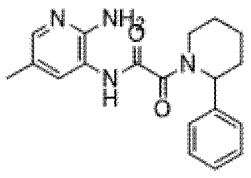
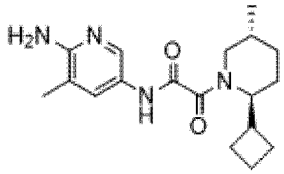
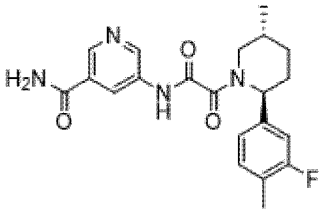
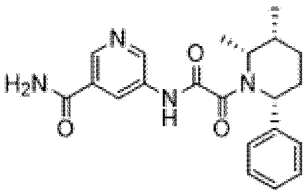
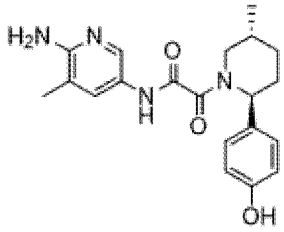
	135		b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	136		c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	137	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	C*
	138		b	cc	aaa	c*	bb*	A	C*
	139		b	bb	bbb	c*	cc*	C	C*

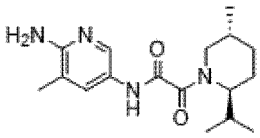
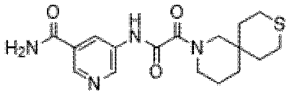
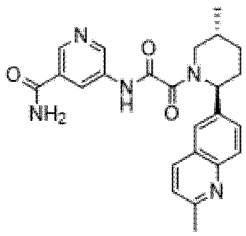
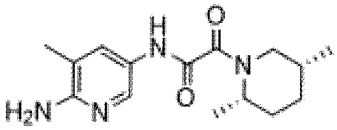
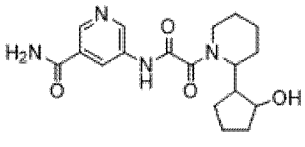
	140		c	cc	ccc	c*	bb*	A	C*
	141	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	142		b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	143	and/рац	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	144		b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*

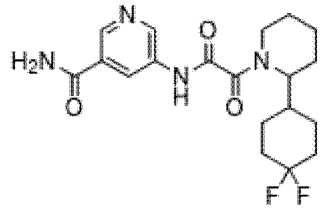
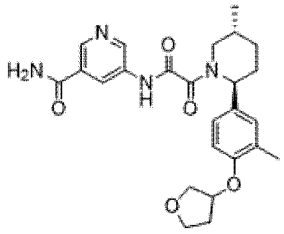
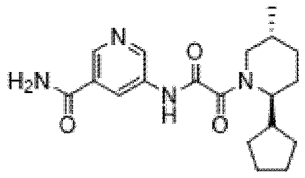
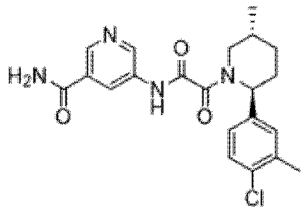
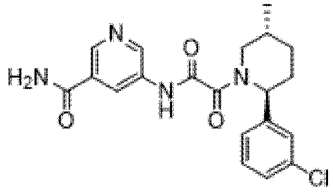
	145	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	C	C*
	146	and/рац	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	147		c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	148	or/отн	b	bb	aaa	b*	aa*	A	B*
	149		b	cc	bbb	c*	cc*	C	C*

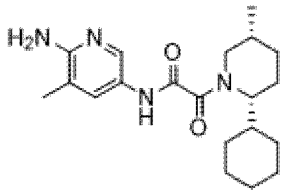
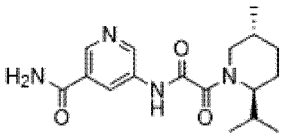
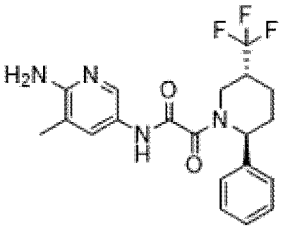
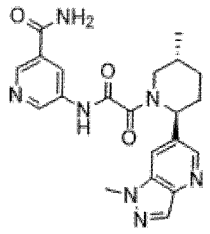
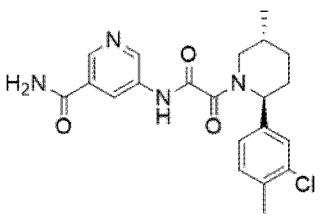
	150	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	C	B*
	151	and/рац	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	152	or/отн	c	cc	ccc				
	153	and/рац	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*
	154	And/рац	b	bb	aaa	c*	cc*	B	C*

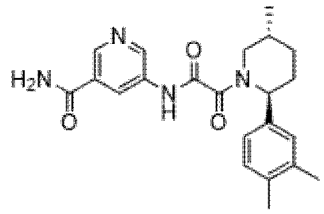
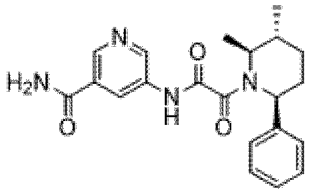
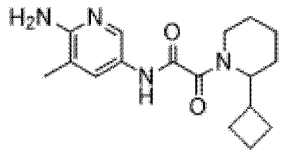
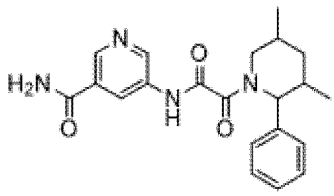
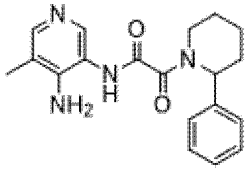
	155	And/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	156	and/рац	b	cc	bbb				C*
	157	and/рац	b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*
	158	and/рац	b	bb	bbb	c*	cc*	C	C*
	159	and/рац	b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*

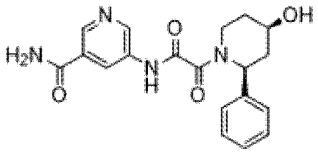
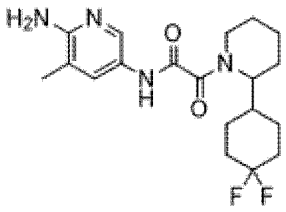
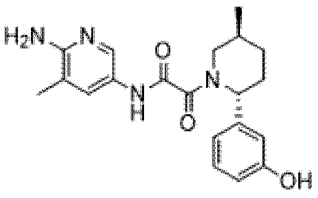
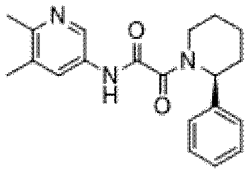
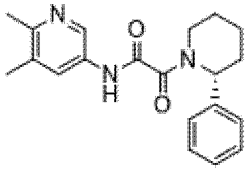
	160		c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	161	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	162	and/рац	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	163	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	164	and/рац	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*

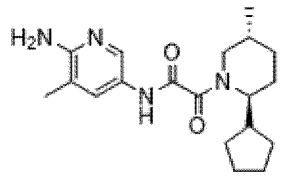
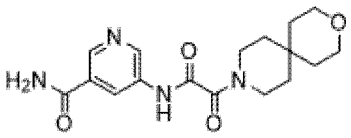
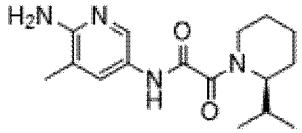
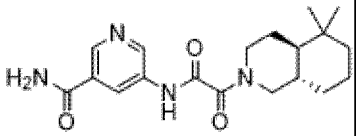
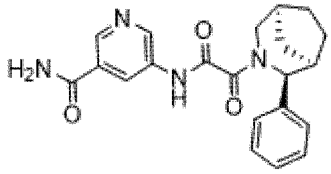
	165	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	166		c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	167	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	168	and/рац	b	bb	bbb	c*	cc*	C	C*
	169		b	cc	bbb				C*

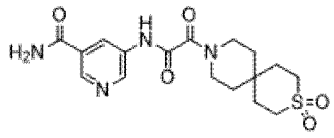
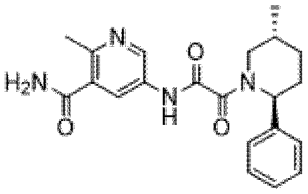
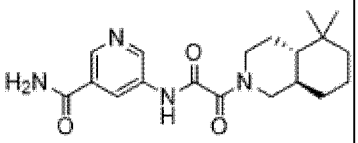
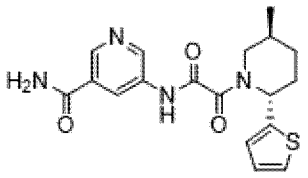
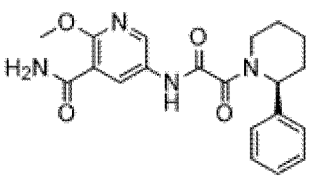
	170		b	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	171	and/рац	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	172	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	173	and/рац	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	174	and/рац	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

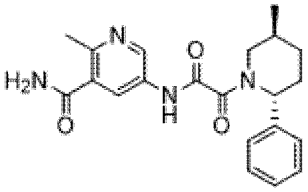
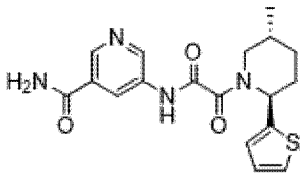
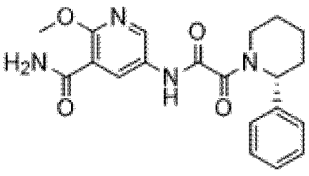
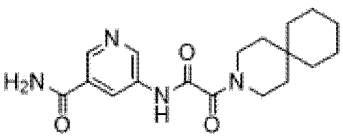
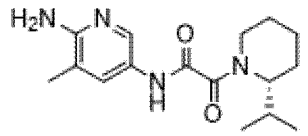
	175	and/рац	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	176	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	177	and/рац	b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*
	178	and/рац	c	cc	bbb				C*
	179	and/рац	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

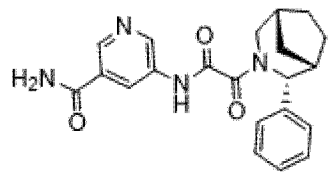
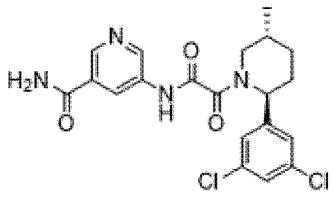
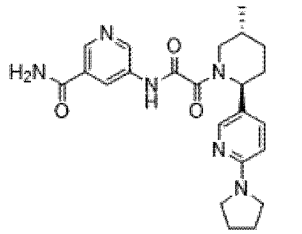
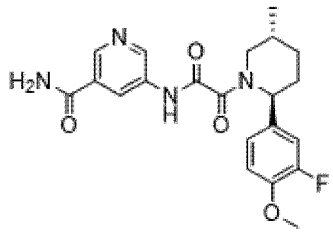
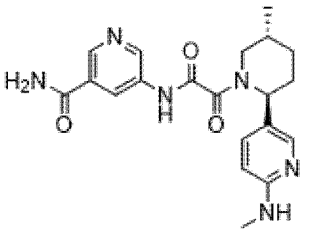
	180	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	181	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	182		b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	183		c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	184		c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*

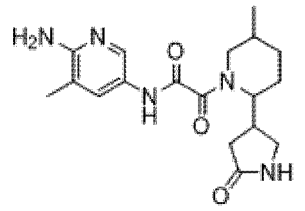
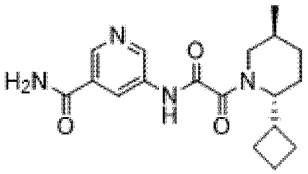
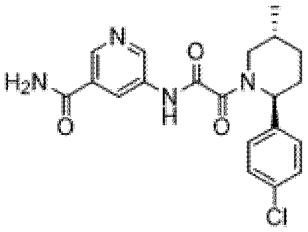
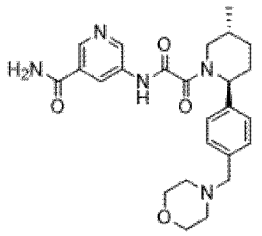
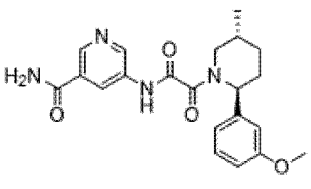
	185	and/рац	b	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	186		b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	187	and/рац	b	bb	aaa	b*	aa*	A	B*
	188	or/отн	b	bb	bbb	c*	cc*	C	C*
	189	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

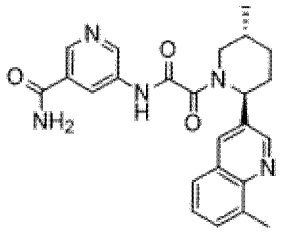
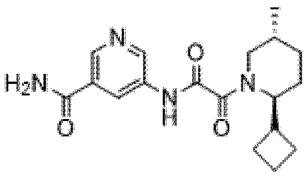
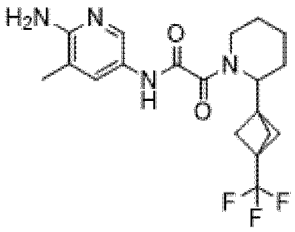
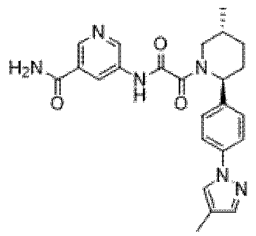
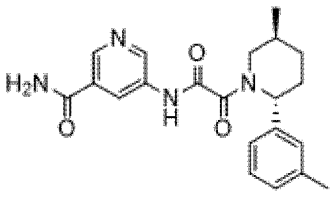
	190	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	B	B*
	191		c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	192	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	193	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	194	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

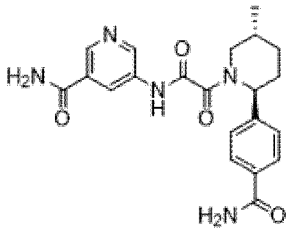
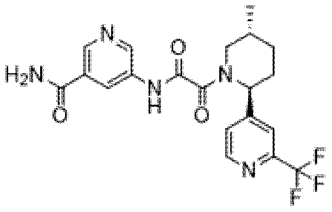
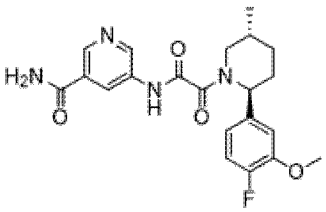
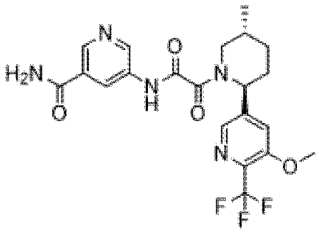
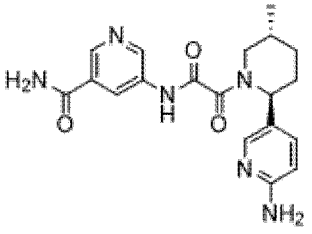
	195		c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	196	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	197	or/отн	b	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	198	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	199	or/отн	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*

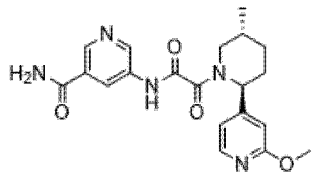
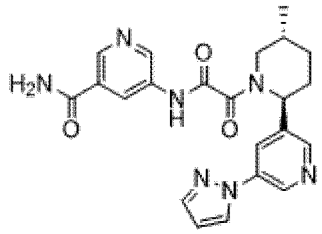
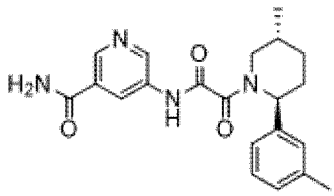
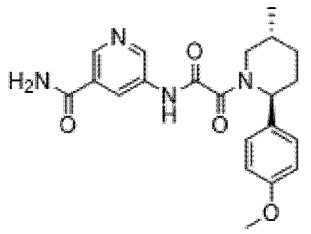
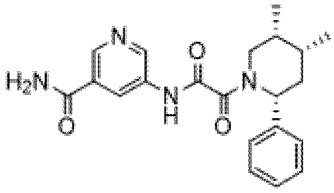
	200	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	201	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	202	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	203		b	cc	aaa	c*	bb*	A	C*
	204	or/отн	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*

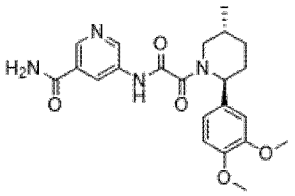
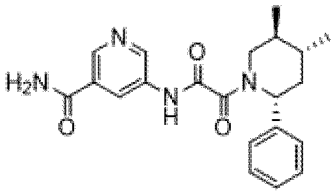
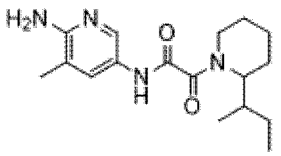
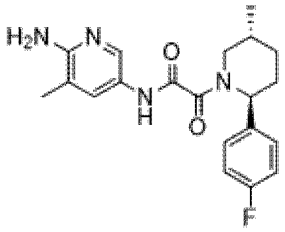
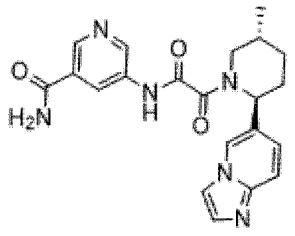
	205	or/отн	b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	206	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	207	and/рац	c	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	208	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	209	and/рац	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

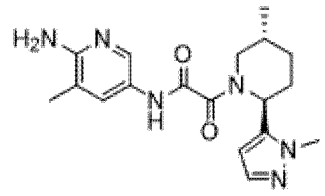
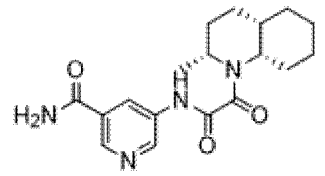
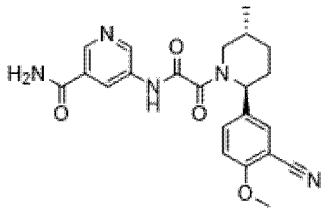
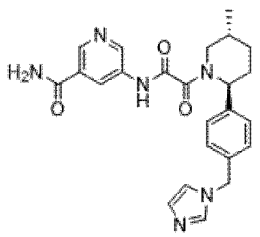
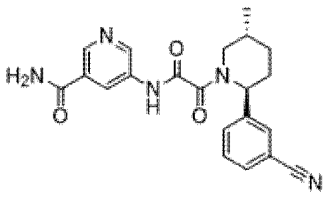
	210		c	bb	bbb	c*	cc*	B	C*
	211	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	212	and/рац	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	213	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	214	and/рац	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

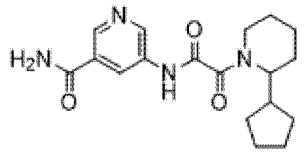
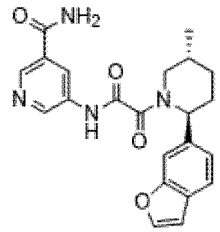
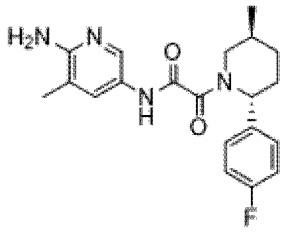
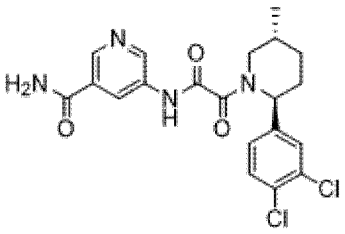
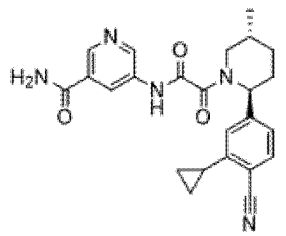
	215	or/отн	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	216	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	217		b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	218	and/рац	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	219	or/отн	b	aa	aaa	c*	aa*	A	B*

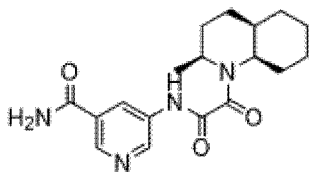
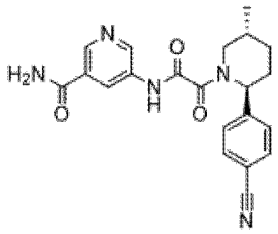
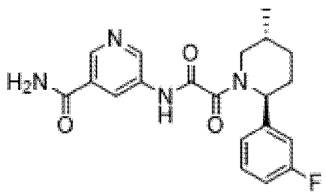
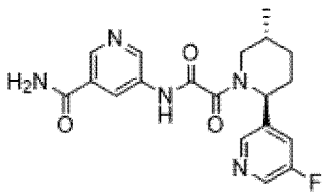
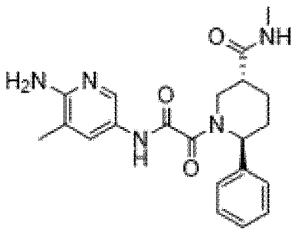
	220	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	221	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	222	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	223	and/рац	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	224	and/рац	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

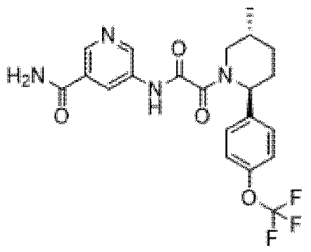
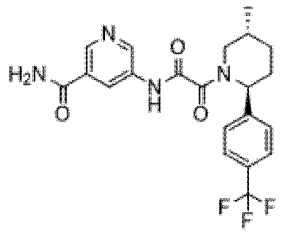
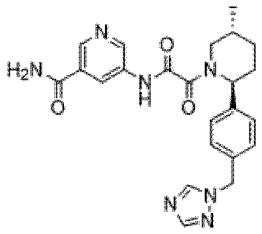
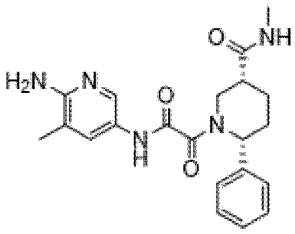
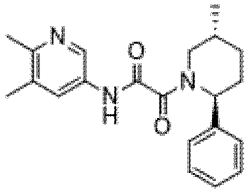
	225	and/рац	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*
	226	and/рац	b	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	227	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	228	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	229	and/рац	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*

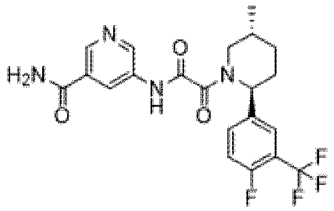
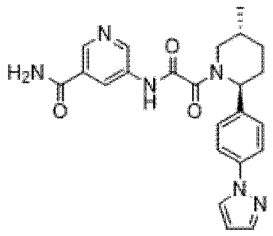
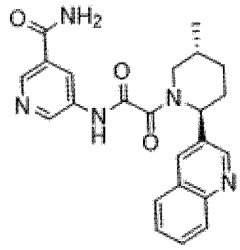
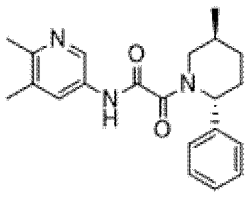
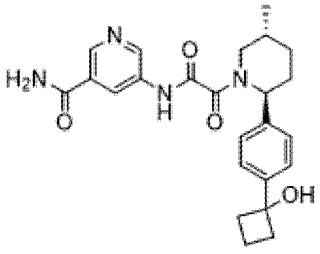
	230	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	231	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	232		c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	233	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	234	and/рац	b	bb	bbb	c*	cc*	C	C*

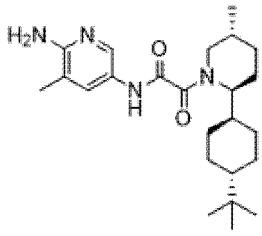
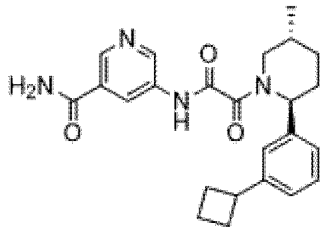
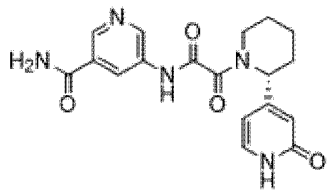
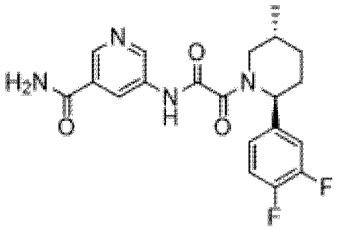
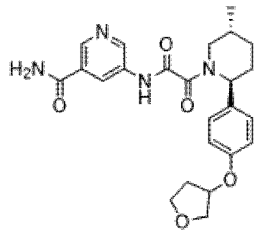
	235	and/рац	b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*
	236	or/отн	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	237	and/рац	b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*
	238	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	239	and/рац	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

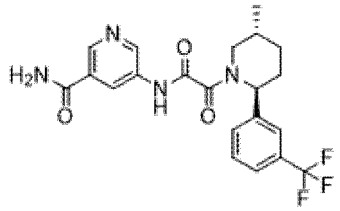
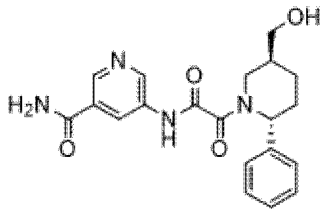
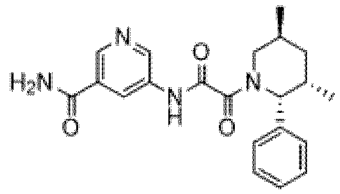
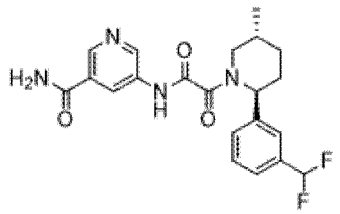
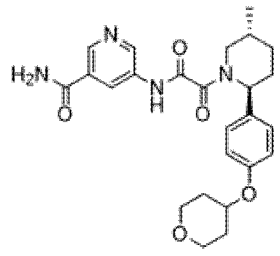
	240		b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	241	and/рац	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	242	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	243	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	244	and/рац	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

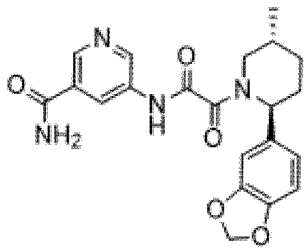
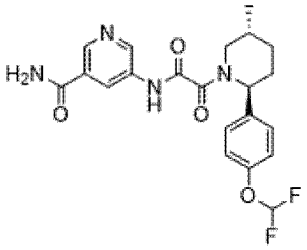
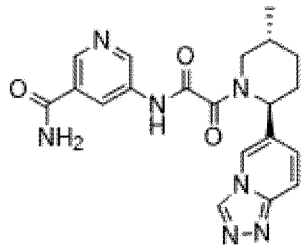
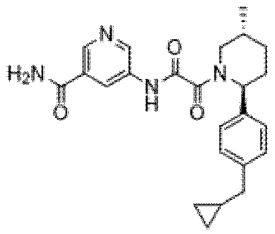
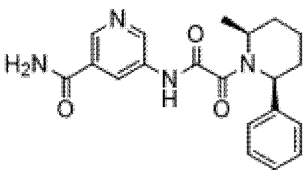
	245	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	246	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	247	and/рац	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	248	and/рац	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	249	and/рац	b	cc	bbb	c*	cc*	C	C*

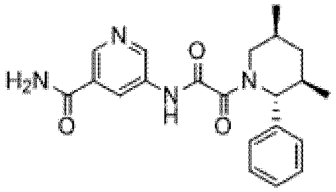
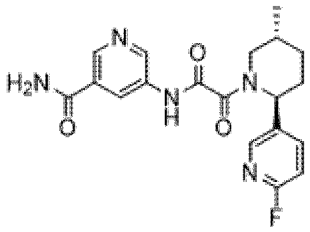
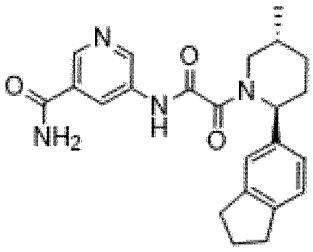
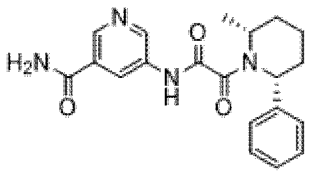
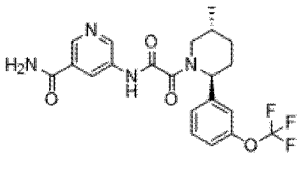
	250	and/рац	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	251	and/рац	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	252	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	253	and/рац	b	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	254	or/отн	a	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

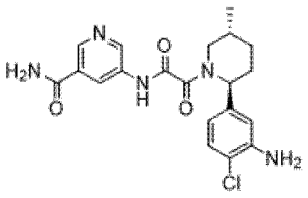
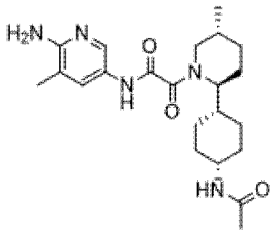
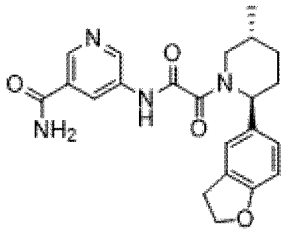
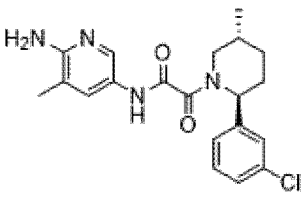
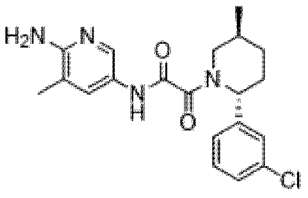
	255	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	256	and/рац	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	257	and/рац	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	258	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	259	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*

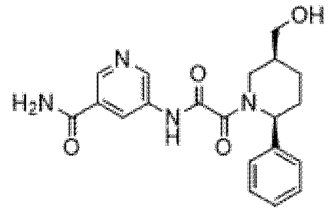
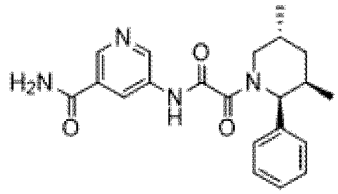
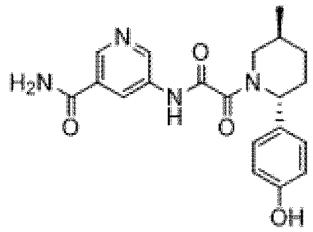
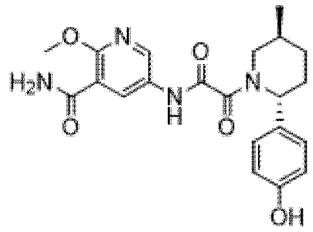
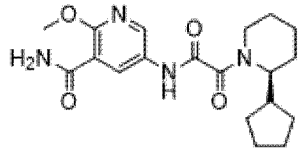
	260	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	C	B*
	261	and/рац	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	262	and/рац	c	cc	bbb				C*
	263	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	264	and/рац	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*

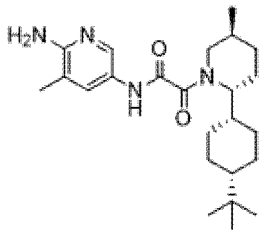
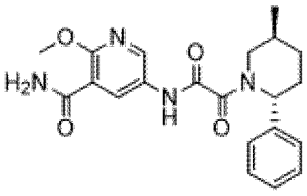
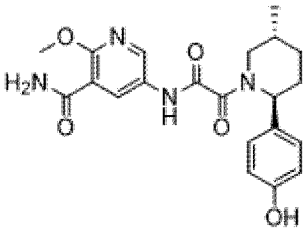
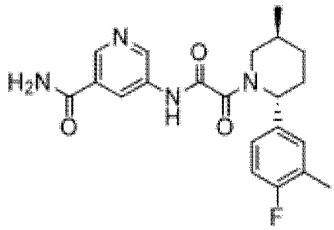
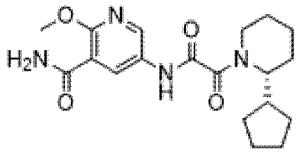
	265	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	266	and/рац	b	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	267	or/отн	a	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	268	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	269	and/рац	b	cc	bbb				C*

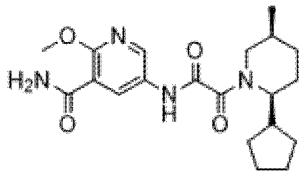
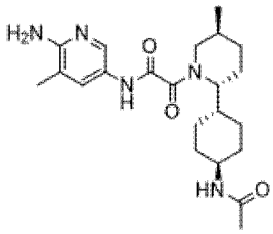
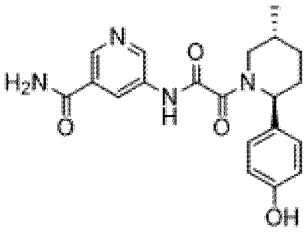
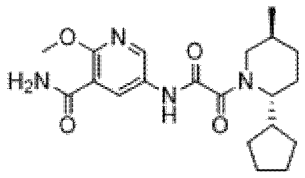
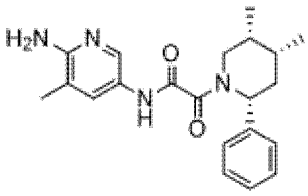
	270	and/рац	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	271	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	272	and/рац	b	bb	bbb	c*	cc*	C	C*
	273	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	274	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

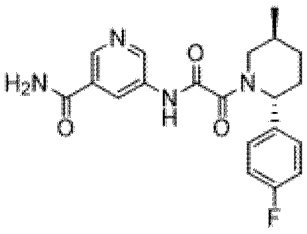
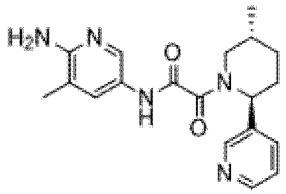
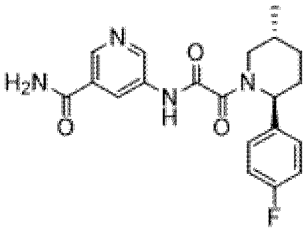
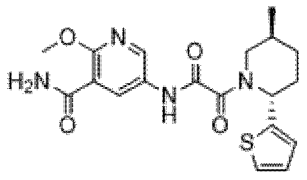
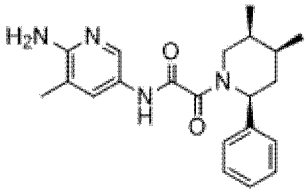
	275	or/отн	c	cc	ccc				
	276	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	277	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	278	or/отн	c	cc	bbb				C*
	279	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

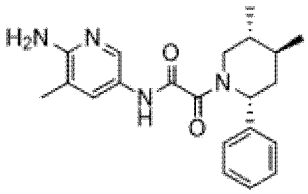
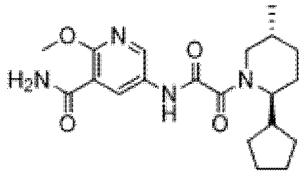
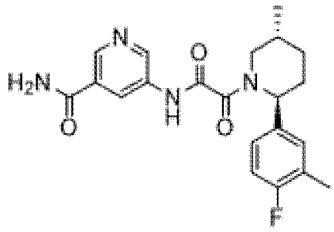
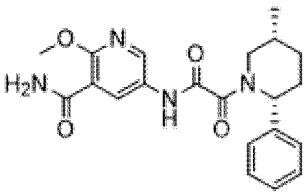
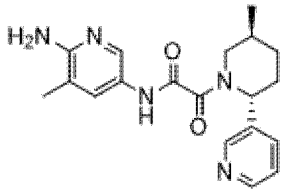
	280	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	281	or/отн	c	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	282	and/рац	c	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	283	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	284	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

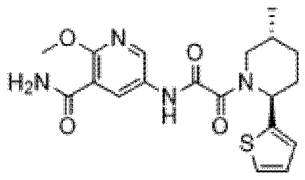
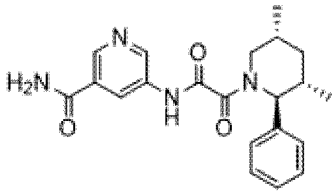
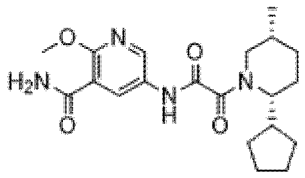
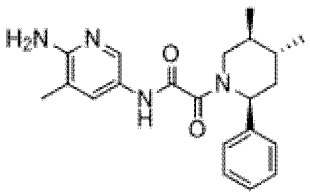
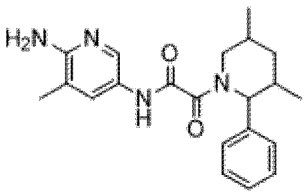
	285	and/рац	c	cc	bbb				
	286	or/отн	c	cc	ccc				
	287	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	288	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	289	or/отн	c	cc	ccc				C*

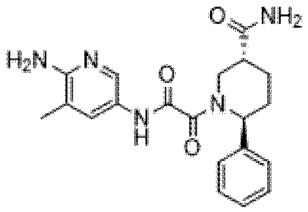
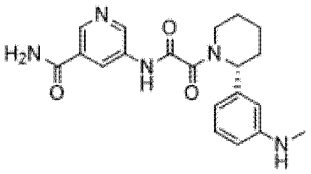
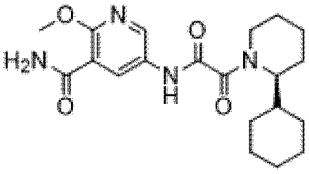
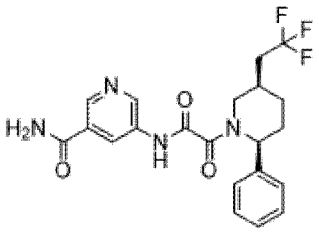
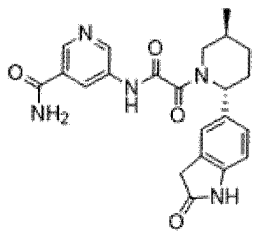
	290	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	291	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	292	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	293	or/отн	a	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	294	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

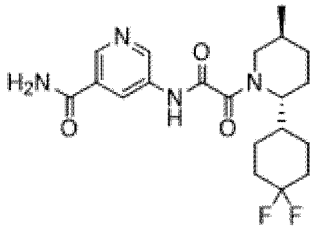
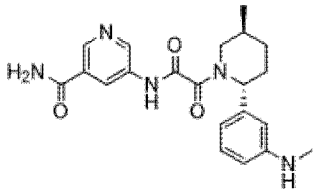
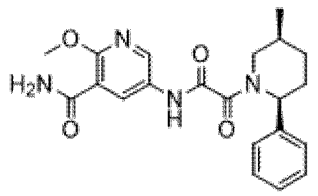
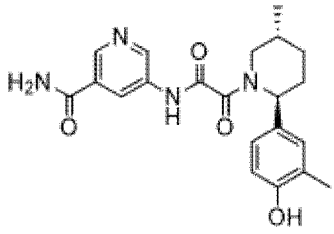
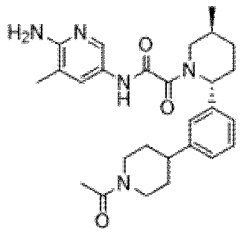
	295	or/отн	c	cc	ccc				C*
	296	or/отн	c	cc	bbb				C*
	297	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	298	or/отн	c	cc	ccc				C*
	299	or/отн	c	cc	ccc				

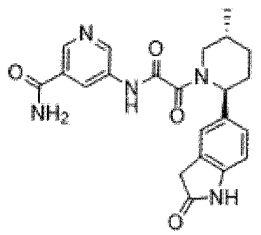
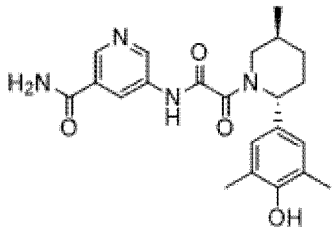
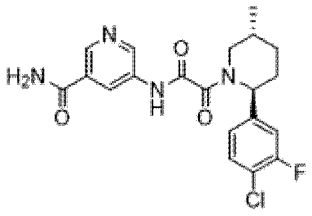
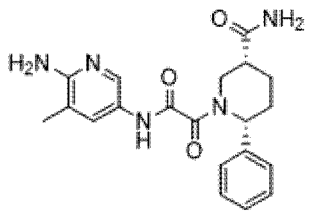
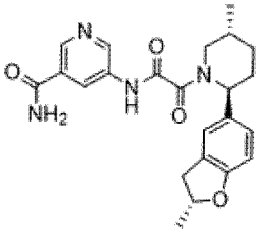
	300		b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	301	or/отн	b	bb	aaa	b*	aa*	B	B*
	302		c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	303	or/отн	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*
	304	or/отн	b	bb	bbb				C*

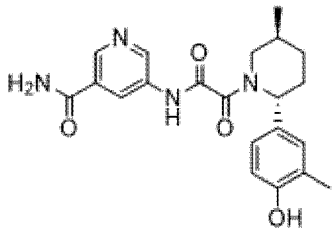
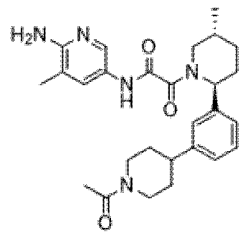
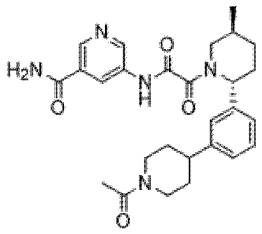
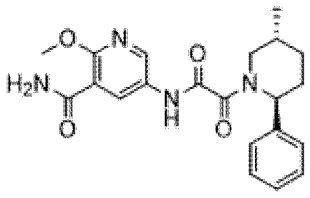
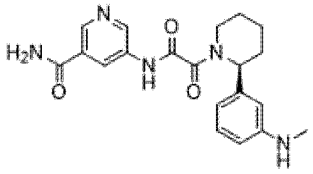
	305	or/отн	c	cc	ccc				
	306	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	307	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	
	308	or/отн	b	cc	aaa	c*	bb*	A	C*
	309	or/отн	c	cc	ccc				

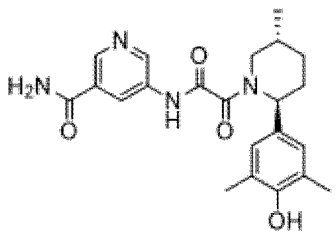
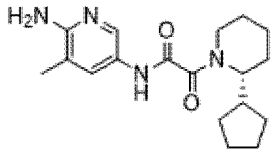
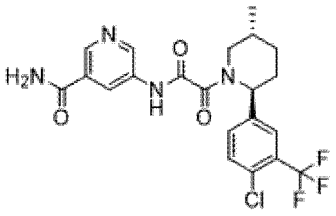
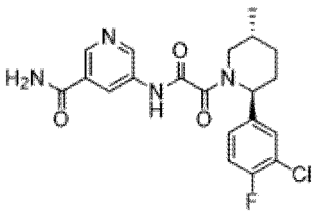
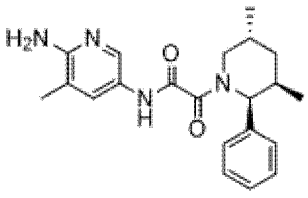
	310	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	
	311	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	312	or/отн	b	cc	bbb				C*
	313	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	314		c	bb	bbb	c*	bb*	A	B*

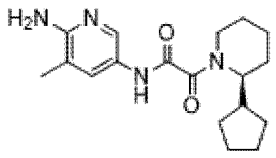
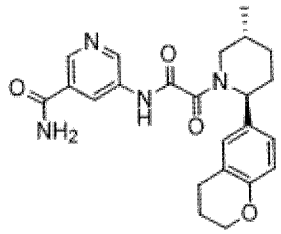
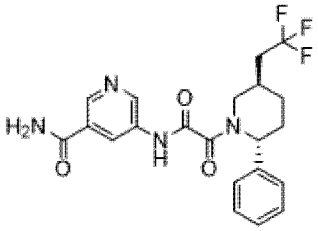
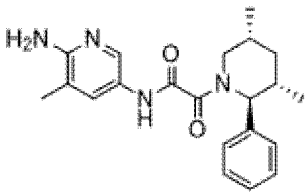
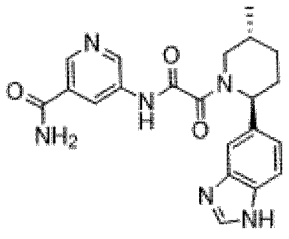
	315	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	316	or/отн	c	cc	bbb	c*	cc*	C	
	317	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	
	318	and/рац	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	319	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	B	B*

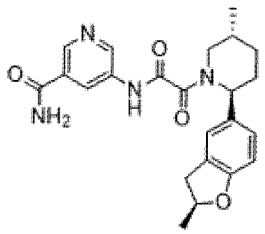
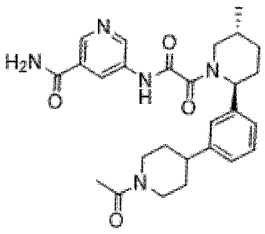
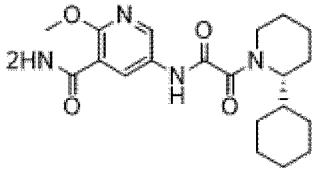
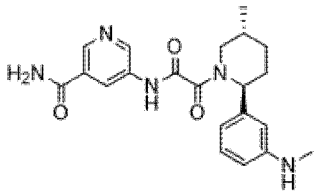
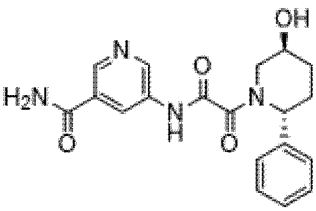
	320	or/отн	b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	321	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	
	322	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	
	323	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	324	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

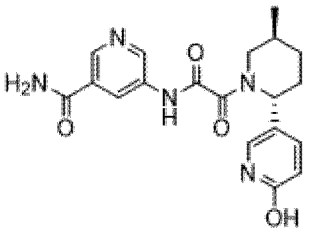
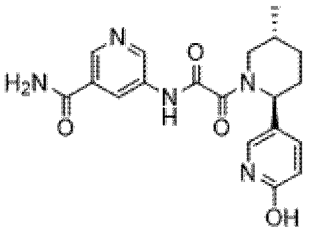
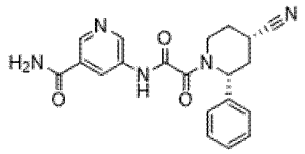
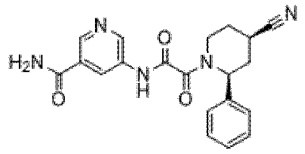
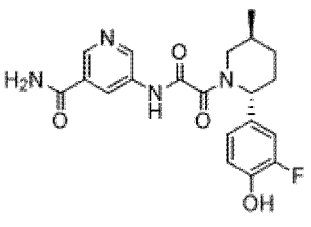
	325	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	
	326	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	
	327	and/рац	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*
	328	and/рац	c	cc	bbb				C*
	329	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

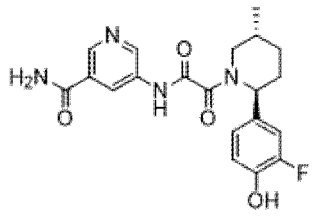
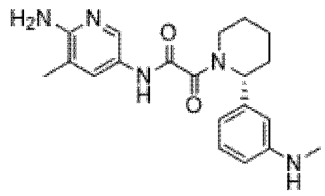
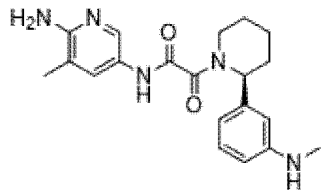
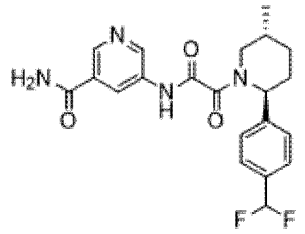
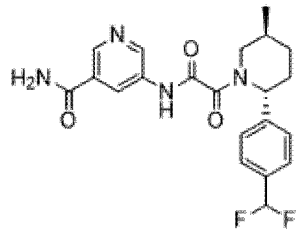
	330	or/отн	c	cc	ccc				
	331	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	
	332	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	
	333	or/отн	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*
	334	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

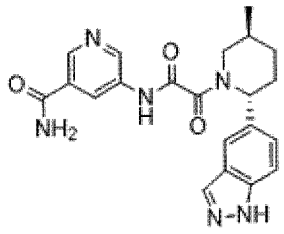
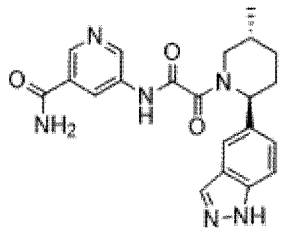
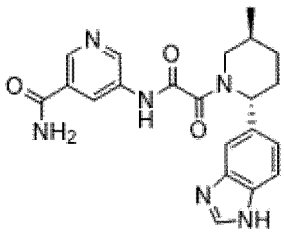
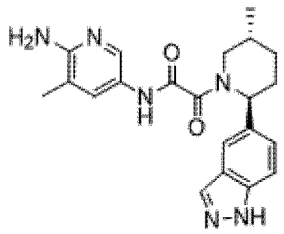
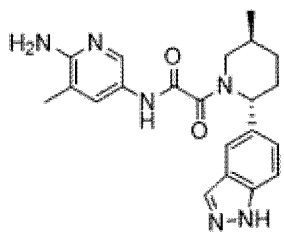
	335	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	336	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	
	337	and/рац	c	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	338	and/рац	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*
	339	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*

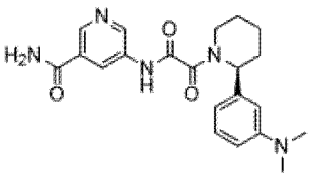
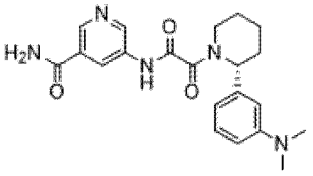
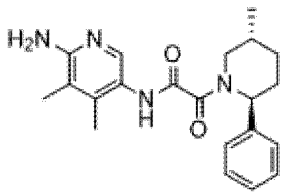
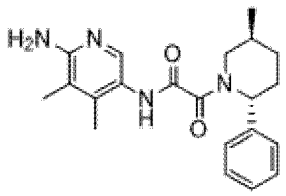
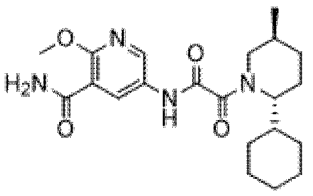
	340	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	341	and/рац	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*
	342	and/рац	b	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	343	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	
	344	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

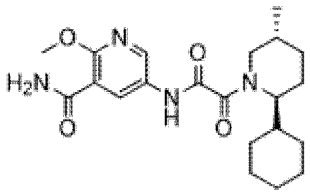
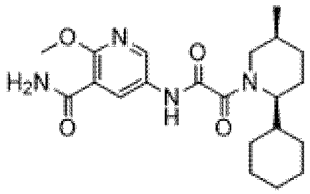
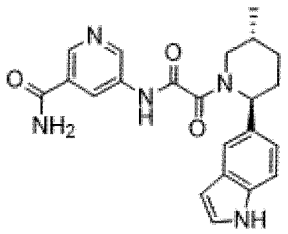
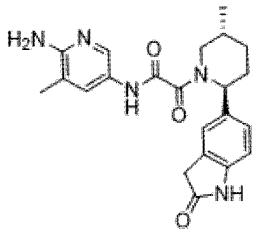
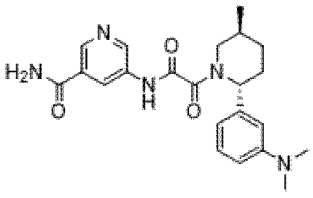
	345	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	346	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	347	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	348	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	349	and/рац	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*

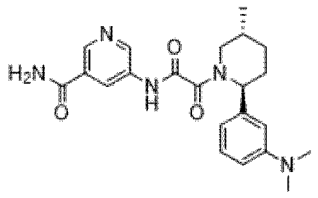
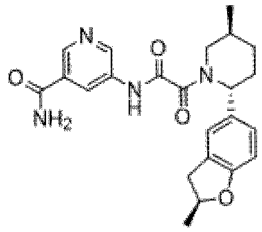
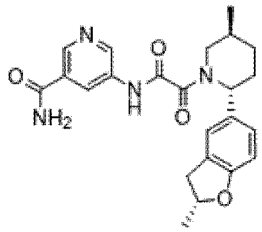
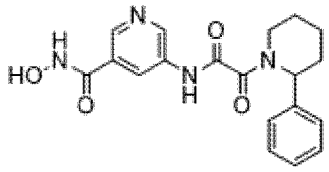
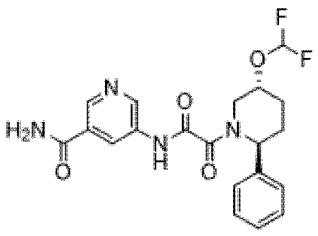
	350	or/отн	b	bb	aaa	c*	cc*	C	C*
	351	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	352	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	353	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	354	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

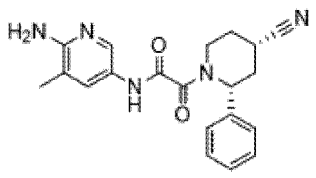
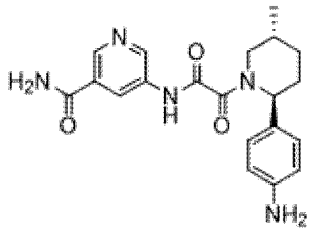
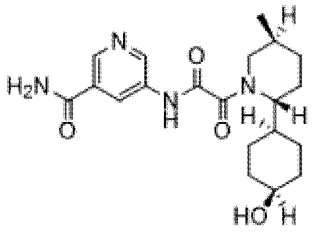
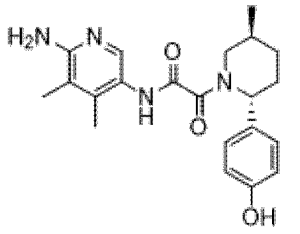
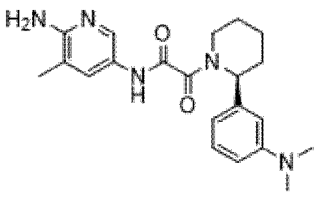
	355	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	356	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	357	or/отн	b	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	358	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	359	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

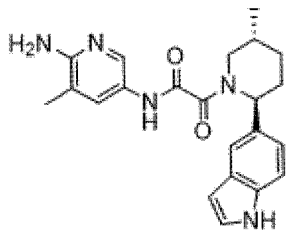
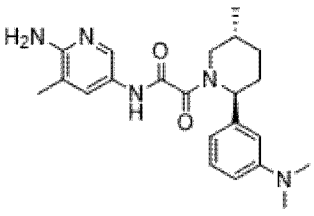
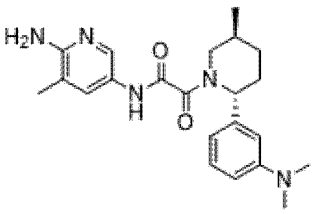
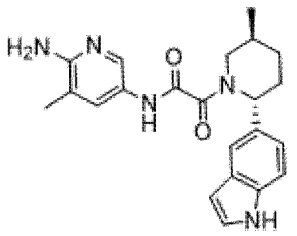
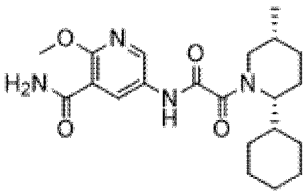
	360	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	361	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	362	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	363	or/отн	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	364	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*

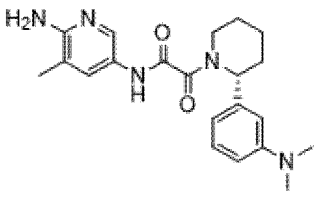
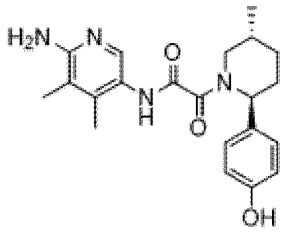
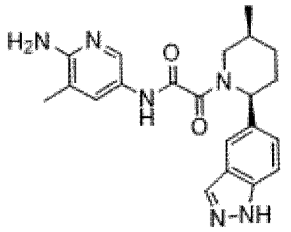
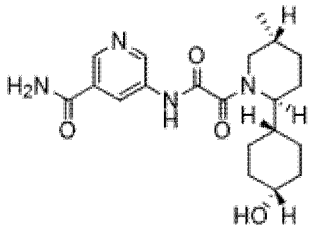
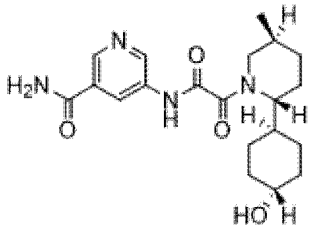
	365	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	366	or/отн	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	367	or/отн	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	368	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	369	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

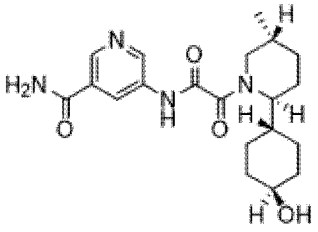
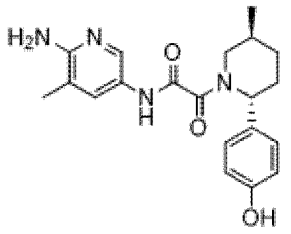
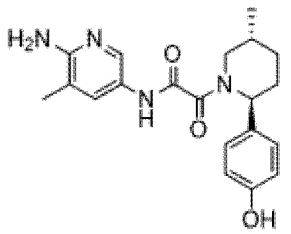
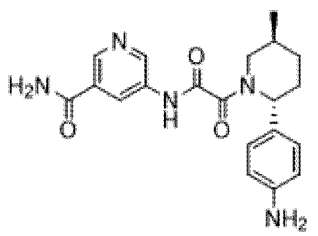
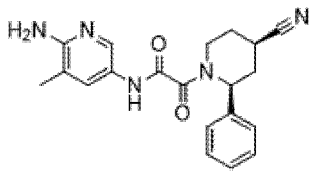
	370	or/отн	c	cc	ccc				
	371	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	
	372	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	373	and/рац	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*
	374	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

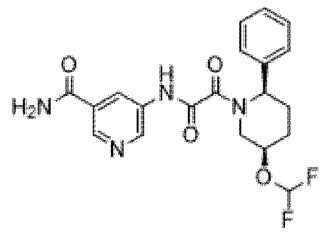
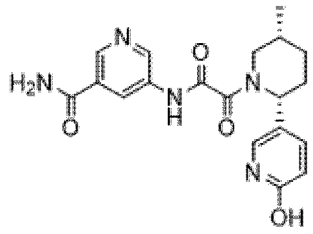
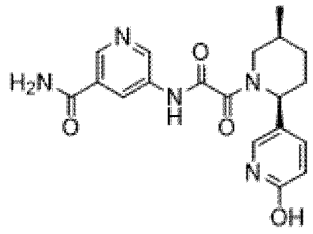
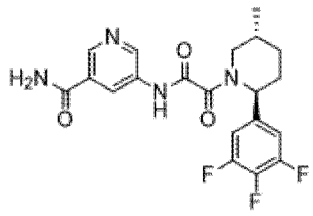
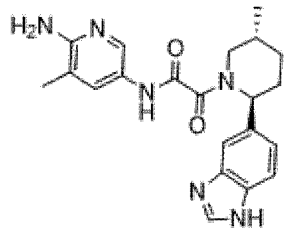
	375	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	376	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	377	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	378		c	cc	bbb				
	379	and/рац	b	cc	bbb				C*

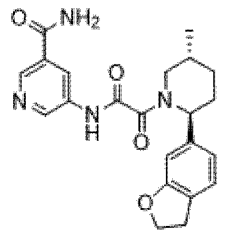
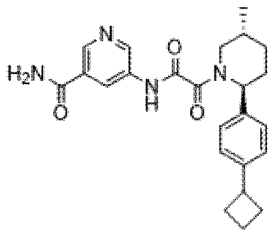
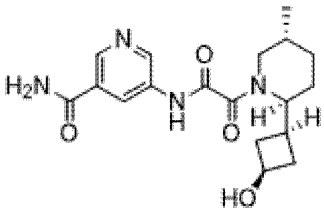
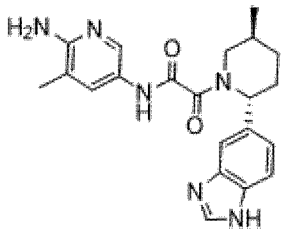
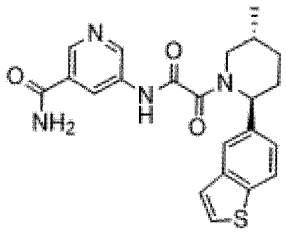
	380	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	381	or/отн	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*
	382	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	383	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	A*
	384	or/отн	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*

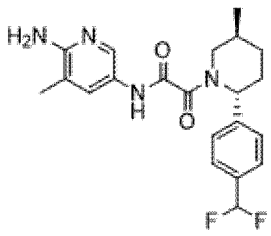
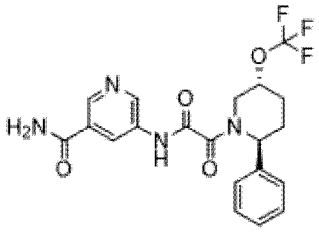
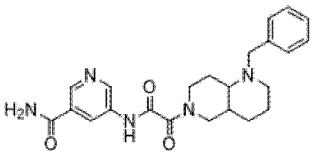
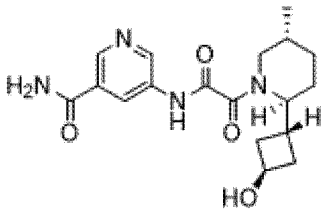
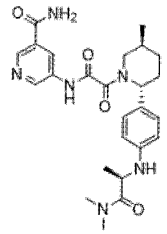
	385	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	386	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	387	or/отн	c	cc	ccc				
	388	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	389	or/отн	c	cc	bbb				C*

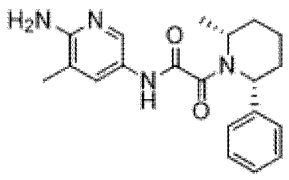
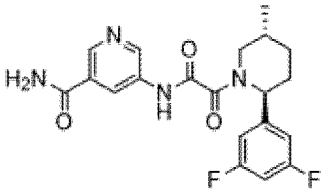
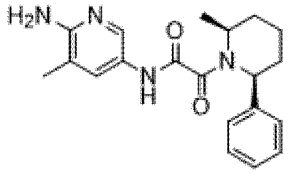
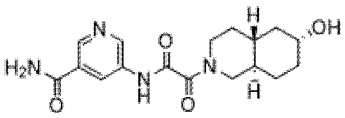
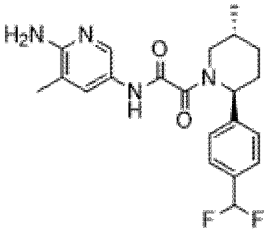
	390	or/отн	b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	391	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	392	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	393	or/отн	b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	394	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

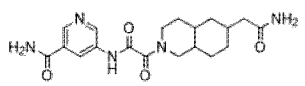
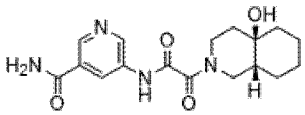
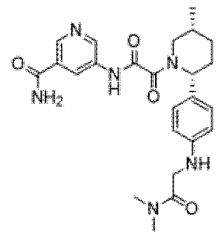
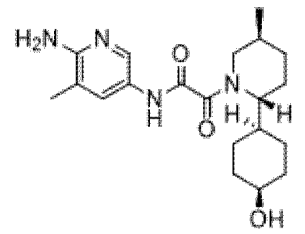
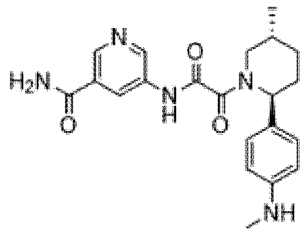
	395	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	396	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	397	or/отн	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	398	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	399	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

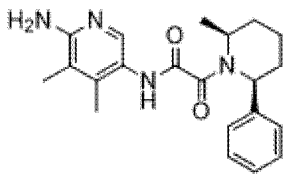
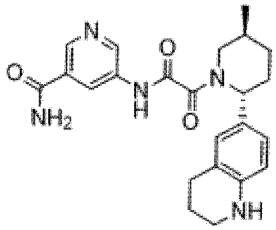
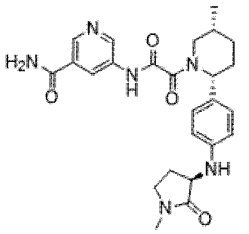
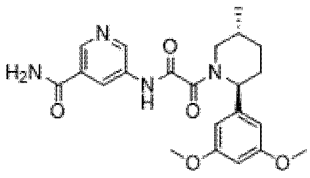
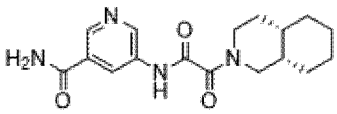
	400	and/рац	c	cc	bbb				
	401	or/отн	b	bb	aaa				C*
	402	or/отн	c	cc	ccc				
	403	and/рац	b	cc	bbb				C*
	404	or/отн	c	cc	ccc				

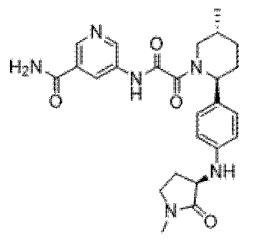
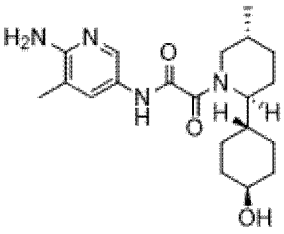
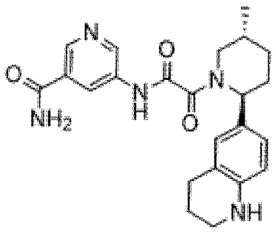
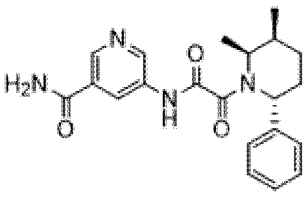
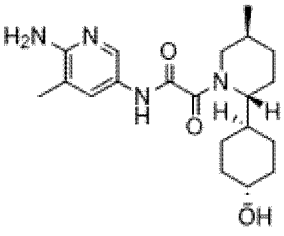
	405	and/рац	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*
	406	and/рац	b	bb	bbb				B*
	407	and/рац	b	cc	bbb				C*
	408	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	409	and/рац	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

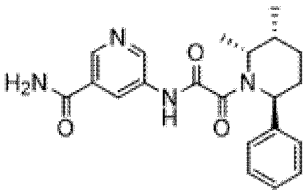
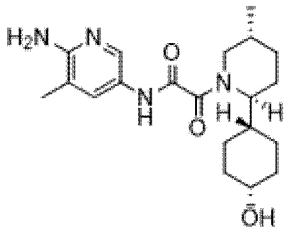
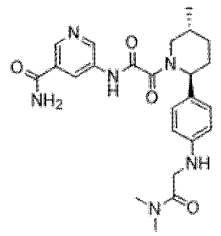
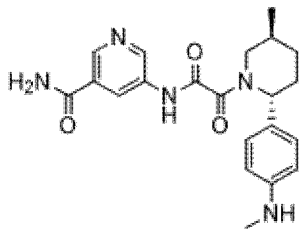
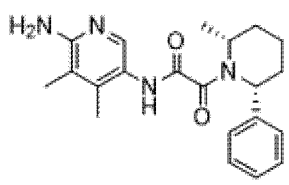
	410	or/отн	c	cc	ccc				C*
	411	and/рац	c	cc	bbb				
	412		b	cc	bbb				C*
	413	and/рац	c	cc	bbb				C*
	414	and/рац	b	bb	bbb				C*

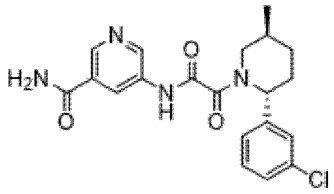
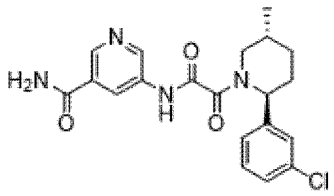
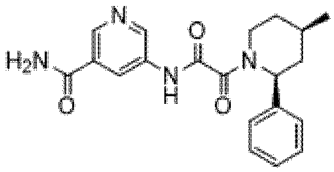
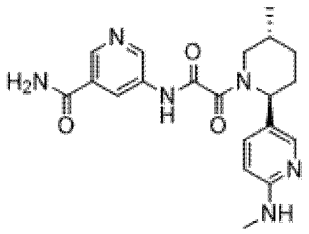
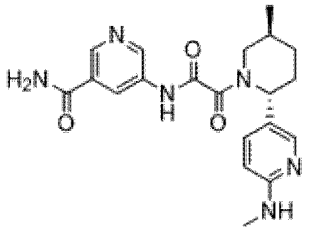
	415	or/отн	b	bb	aaa	b*	aa*	A	B*
	416	and/рац	b	bb	bbb				B*
	417	or/отн	b	cc	bbb	c*	bb*	B	C*
	418	and/рац	c	cc	bbb				C*
	419	or/отн	b	bb	aaa	b*	aa*	A	B*

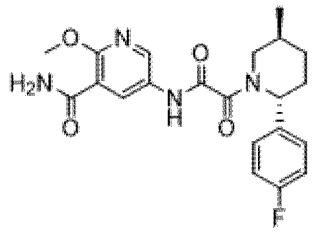
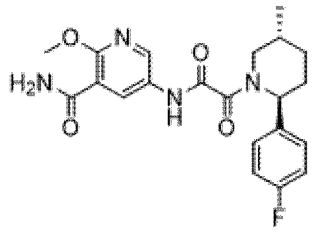
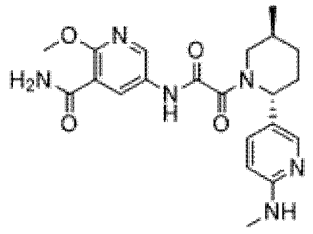
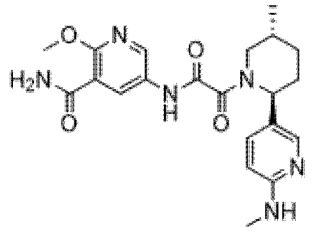
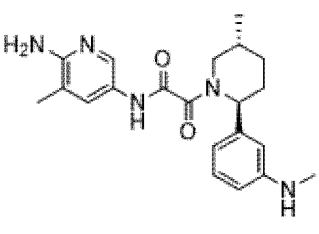
	420		c	cc	bbb				C*
	421	and/рац	c	cc	bbb				C*
	422	and/рац	b	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	423	or/отн	c	cc	ccc				C*
	424	or/отн	c	cc	ccc				C*

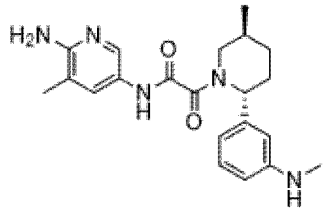
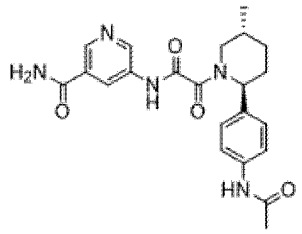
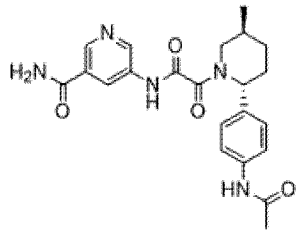
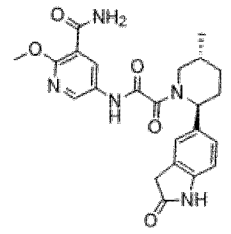
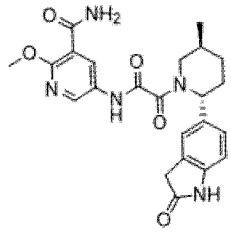
	425	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	426	or/отн	c	cc	ccc				C*
	427	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	428	and/рац	c	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	429	and/рац	b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*

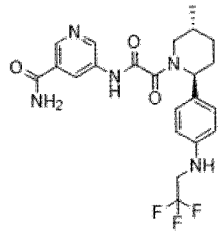
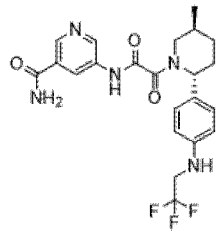
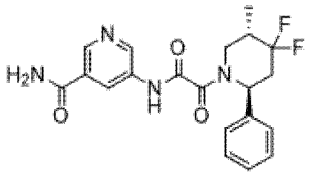
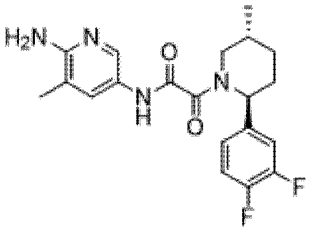
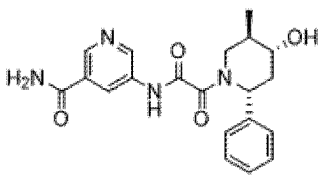
	430	and/рац	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*
	431	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	432	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	433	or/отн	b	cc	aaa	c*	aa*	A	C*
	434	or/отн	c	cc	ccc				C*

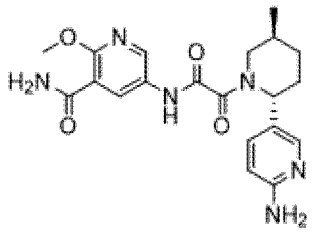
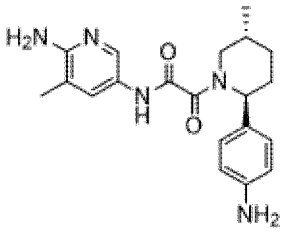
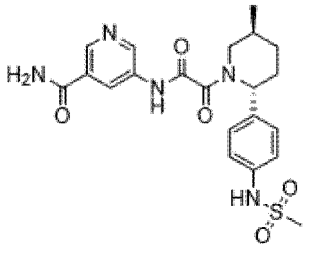
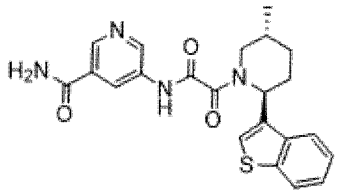
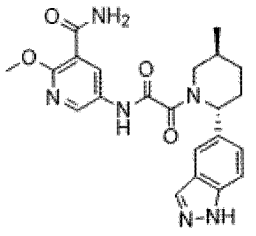
	435	or/отн	c	cc	ccc				C*
	436	or/отн	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	437	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	438		a	aa	aaa	c*	aa*	A	A*
	439	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

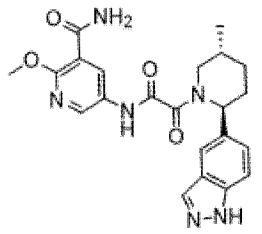
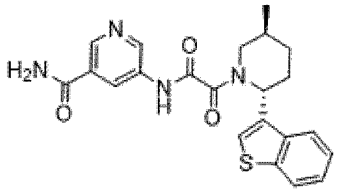
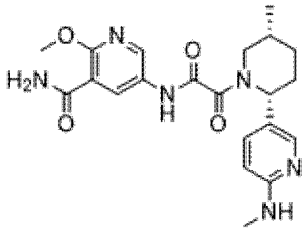
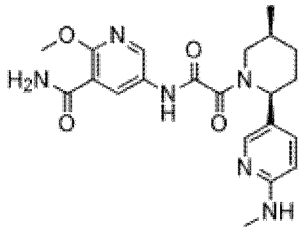
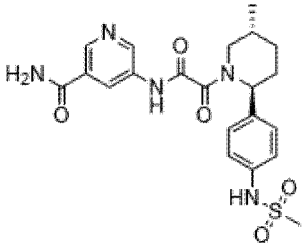
	440	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	441	or/отн	c	cc	ccc				C*
	442	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	443	or/отн	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*
	444	or/отн	c	cc	ccc				C*

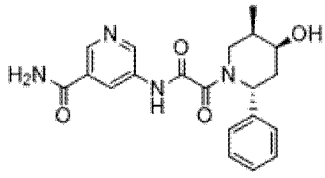
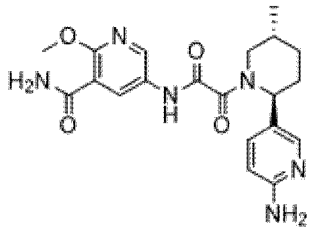
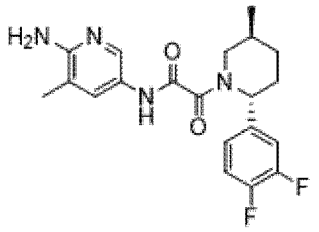
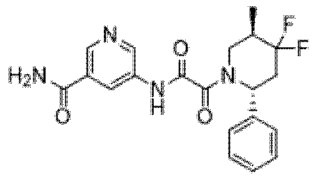
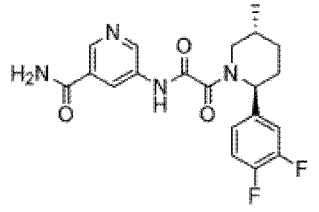
	445	or/отн	c	cc	ccc				C*
	446	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	447	or/отн	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*
	448	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	449	or/отн	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*

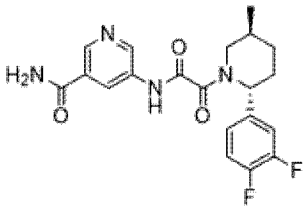
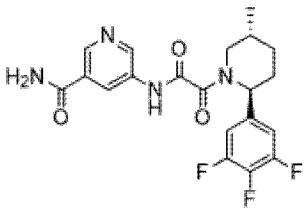
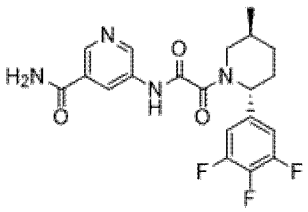
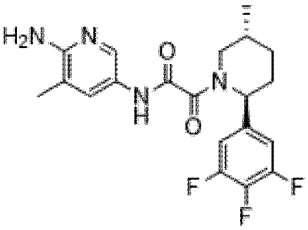
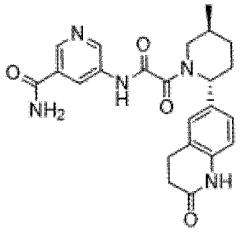
	450	or/отн	c	cc	ccc				C*
	451	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	452	or/отн	c	cc	ccc				C*
	453	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	454	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

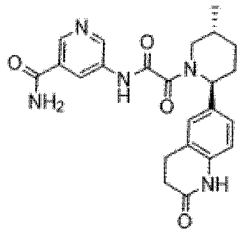
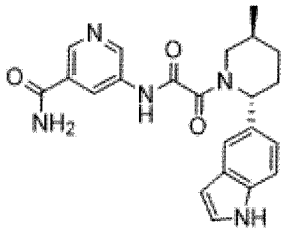
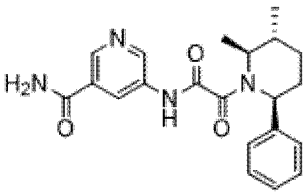
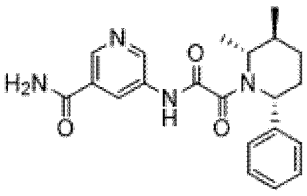
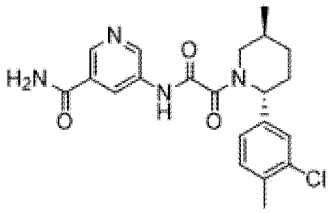
	455	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	456	or/отн	c	cc	ccc				C*
	457	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	A*
	458	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	B*
	459	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*

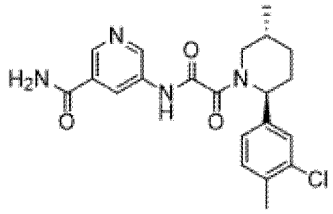
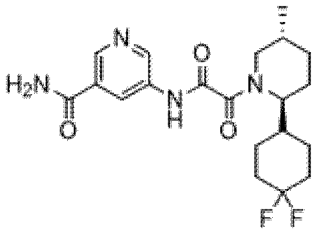
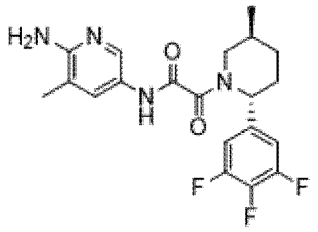
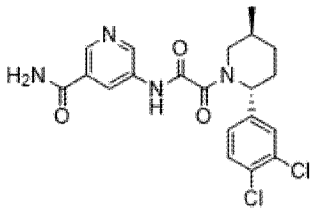
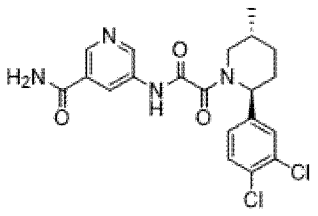
	460	or/отн	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*
	461	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	B	A*
	462	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	463	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	464	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

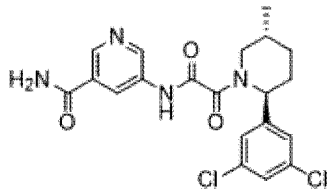
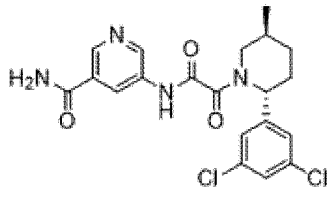
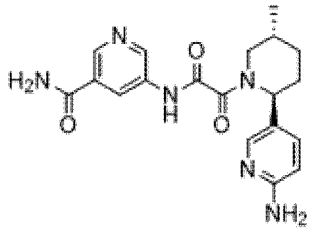
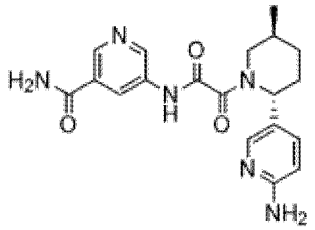
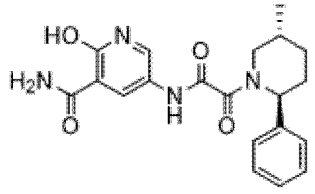
	465	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	466	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	467	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	468	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	469	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

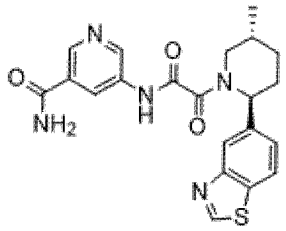
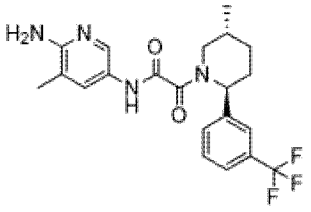
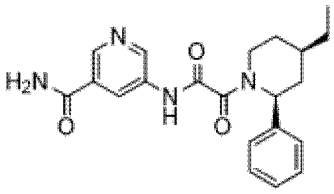
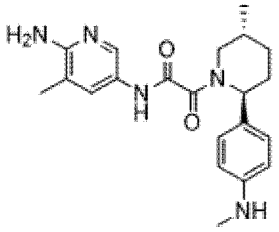
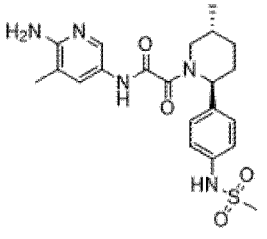
	470	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	471	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	472	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	473	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	474	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

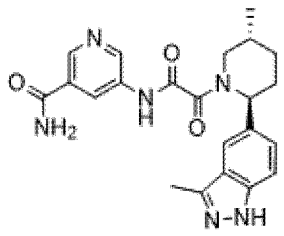
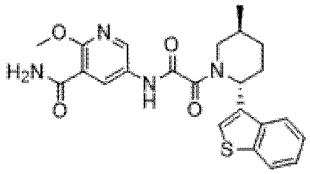
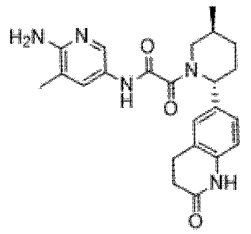
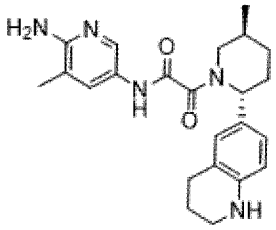
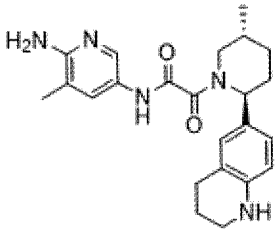
	475	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	476	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	477	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	478	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	479	or/отн	b	aa	aaa	c*	aa*	A	B*

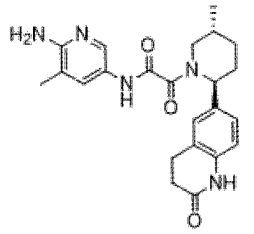
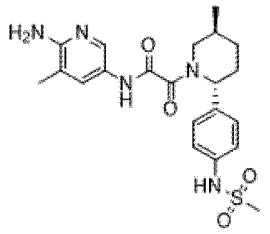
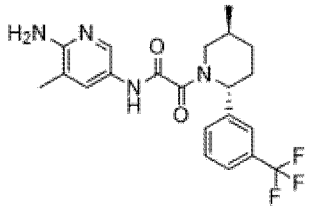
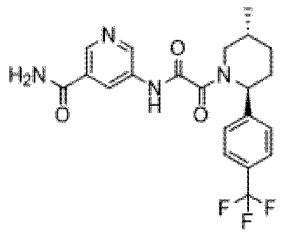
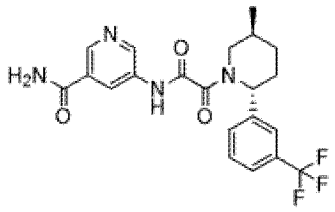
	480	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	481	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	482	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	A*
	483	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	484	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

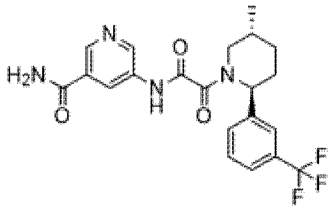
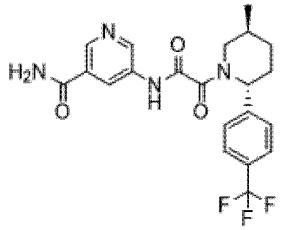
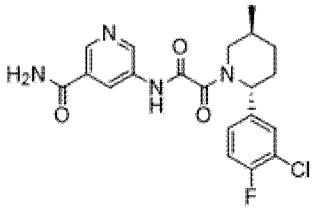
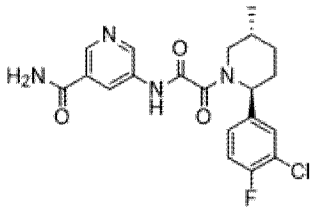
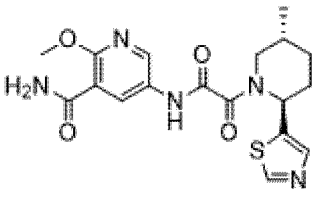
	485	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	486	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	487	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	488	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	489	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

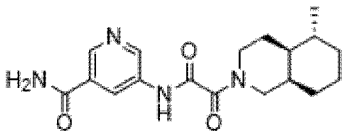
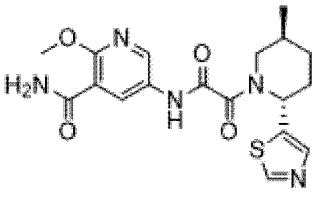
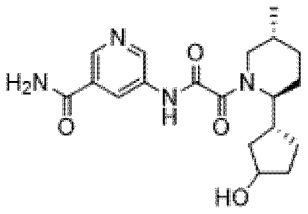
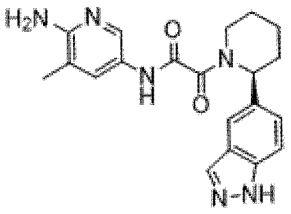
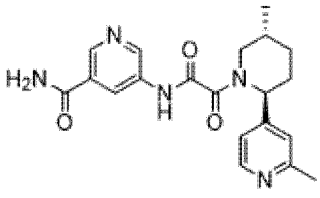
	490	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	491	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	492	or/отн	b	aa	aaa	c*	aa*	A	B*
	493	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	494	and/рац	c	bb	bbb	c*	cc*	C	C*

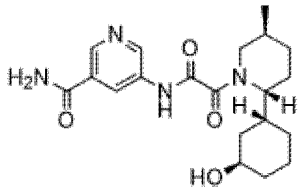
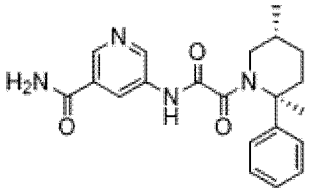
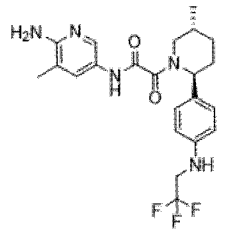
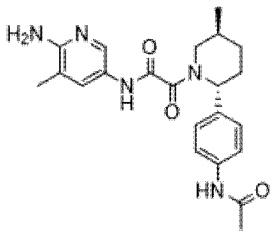
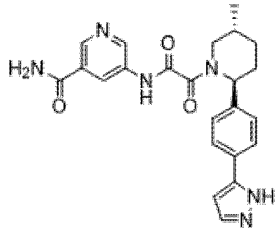
	495	and/рац	b	bb	aaa	c*	aa*	A	A*
	496	or/отн	b	aa	aaa	c*	aa*	A	B*
	497	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	498	and/рац	b	bb	bbb	c*	aa*	A	A*
	499	or/отн	b	aa	aaa	c*	bb*	A	A*

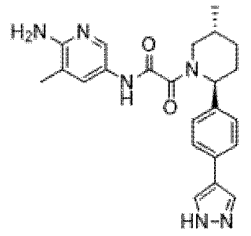
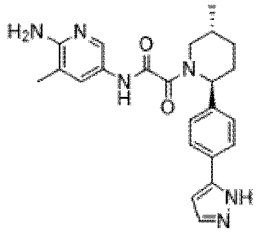
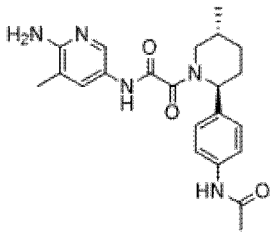
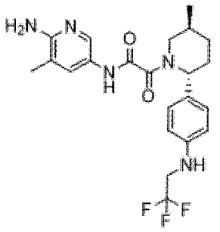
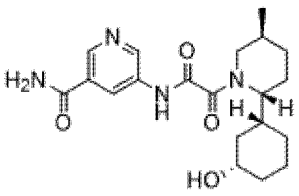
	500	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	501	and/рац	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	502	or/отн	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	503	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	504	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

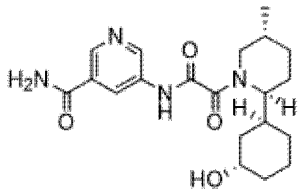
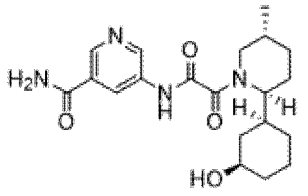
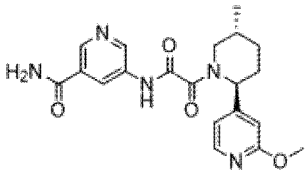
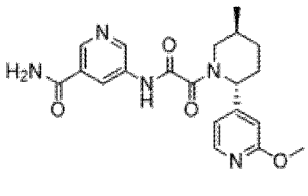
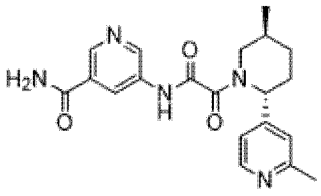
	505	or/отн	c	bb	bbb	b*	aa*	A	A*
	506	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	507	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	508	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	509	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

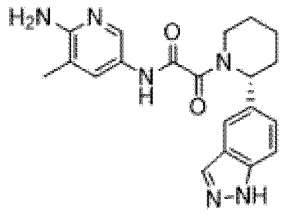
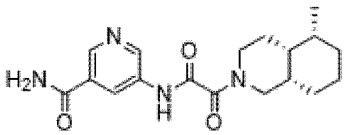
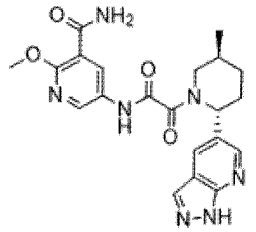
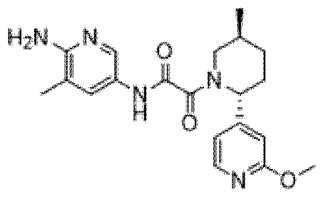
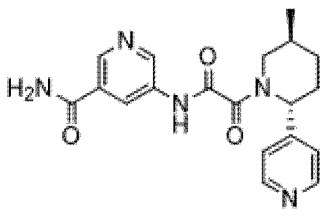
	510	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	511	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	512	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	513	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	514	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

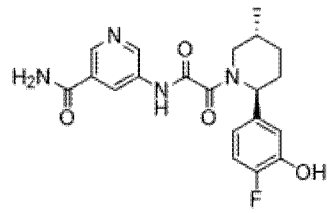
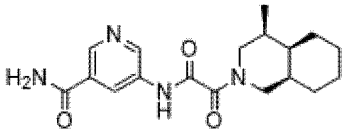
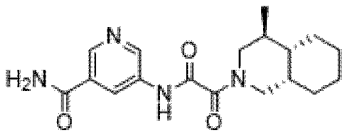
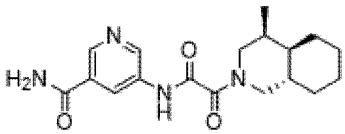
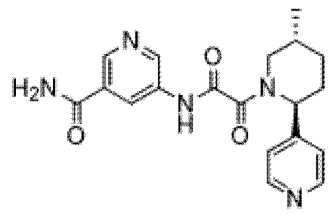
	515	and/рац	b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	516	or/отн	a	aa	aaa	c*	aa*	A	A*
	517	and/рац	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	518	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	A*
	519	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

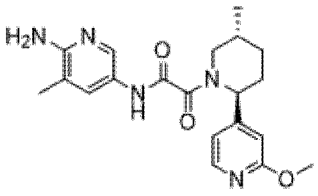
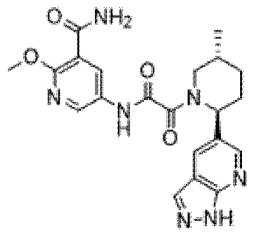
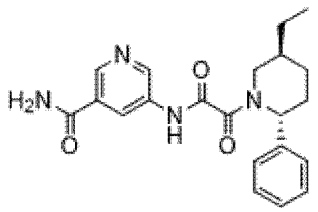
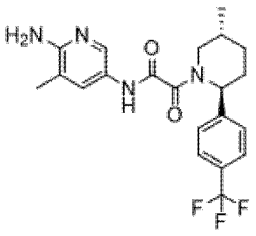
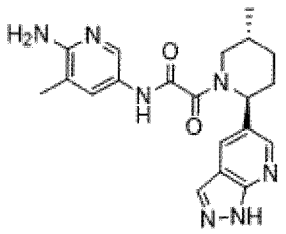
	520	or/отн	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	521	and/рац	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	522	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	523	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	524	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*

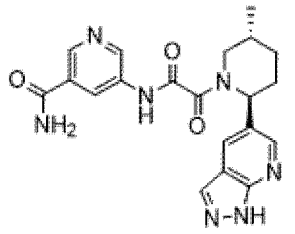
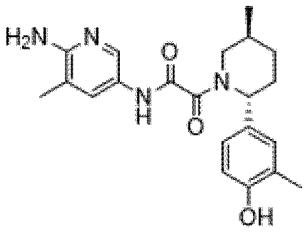
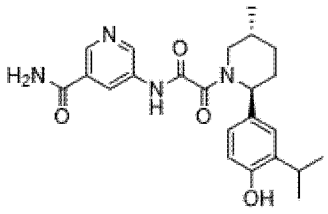
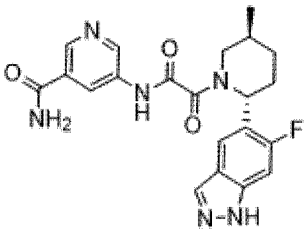
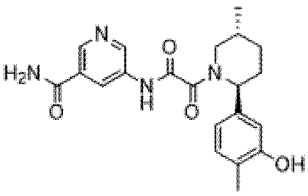
	525	and/рац	c	bb	bbb	b*	aa*	A	A*
	526	and/рац	b	bb	bbb	b*	aa*	A	A*
	527	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	528	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	B*
	529	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

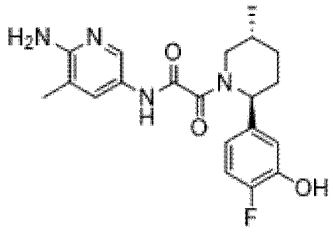
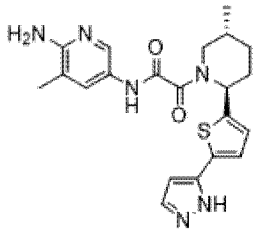
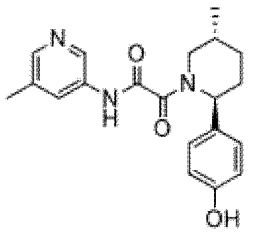
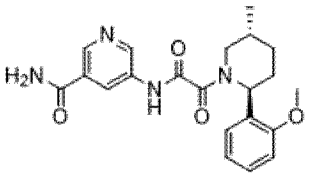
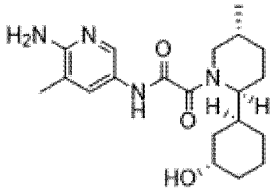
	530	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	531	or/отн	b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	532	or/отн	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*
	533	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	534	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

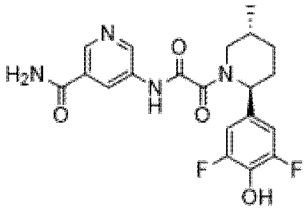
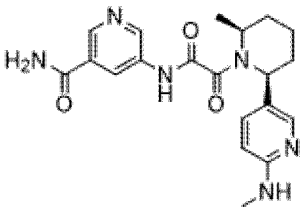
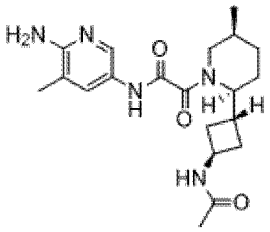
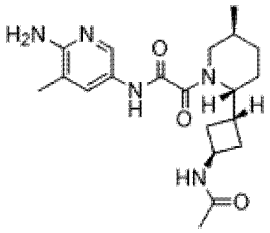
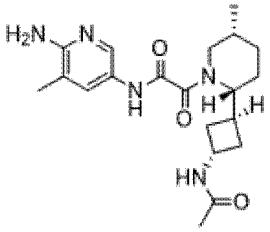
	535	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	536	and/рац	b	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	537	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	538	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	539	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

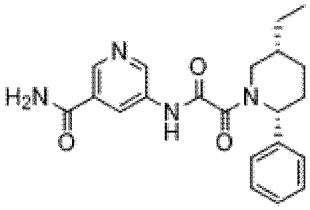
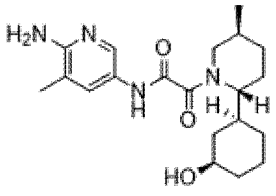
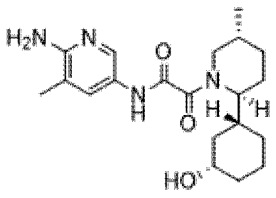
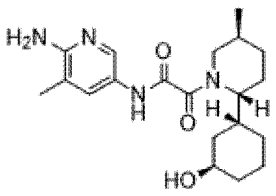
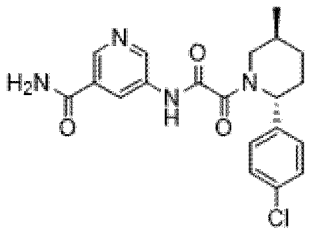
	540	and/рац	b	bb	aaa	c*	aa*	A	A*
	541	and/рац	b	cc	bbb	c*	bb*	A	B*
	542	and/рац	b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	543	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	544	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

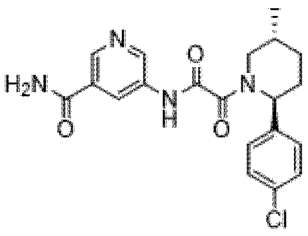
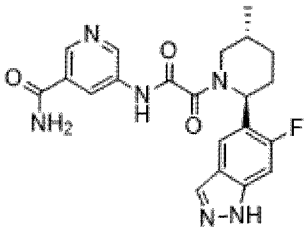
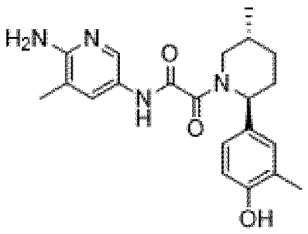
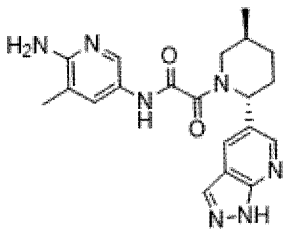
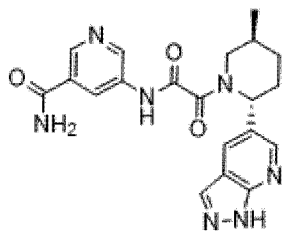
	545	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	B	A*
	546	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	547	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	548	or/отн	b	bb	aaa	a*	aa*	C	A*
	549	or/отн	b	bb	aaa	b*	aa*	A	B*

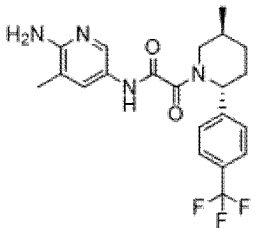
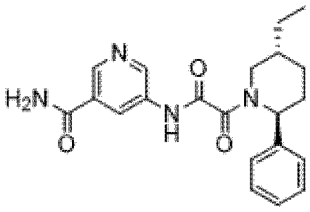
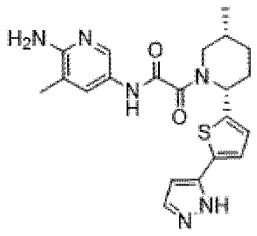
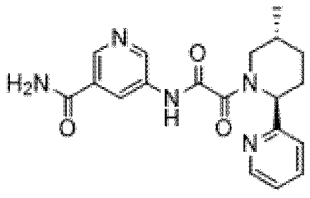
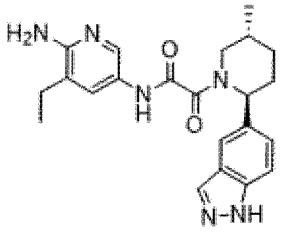
	550	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	551	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	552	and/рац	b	bb	aaa	c*	aa*	A	A*
	553	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	554	and/рац	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

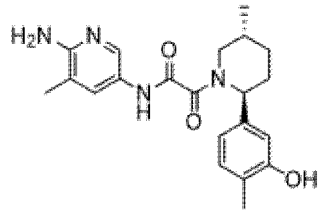
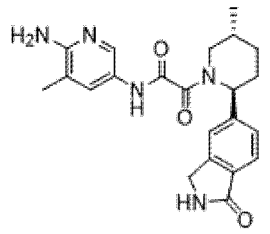
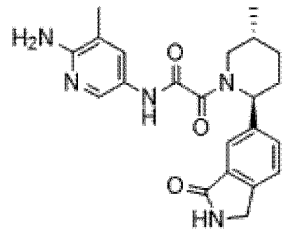
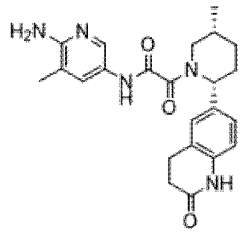
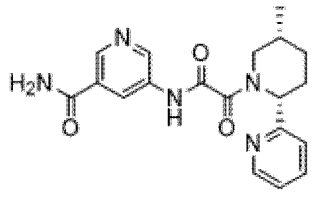
	555	and/рац	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*
	556	and/рац	b	bb	bbb	b*	aa*	A	A*
	557	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	558	and/рац	b	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	559	rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

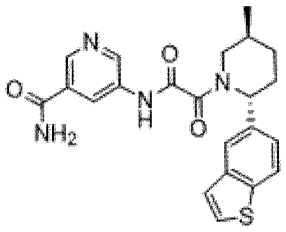
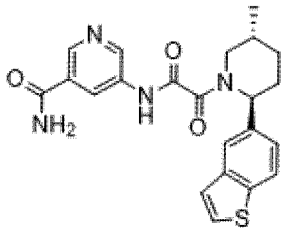
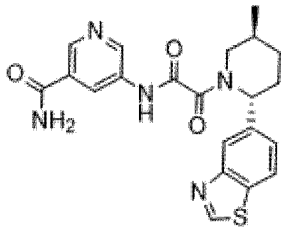
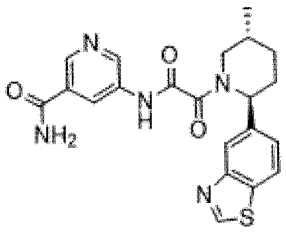
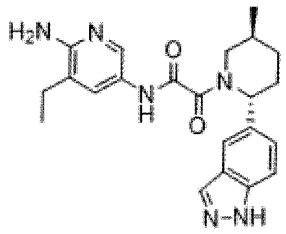
	560	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	561	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	562	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	563	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	564	or/отн	b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*

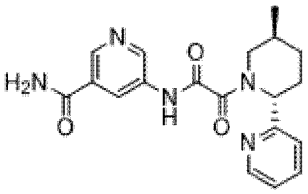
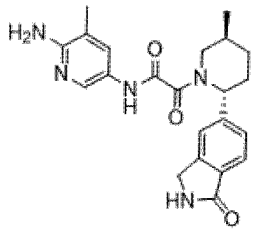
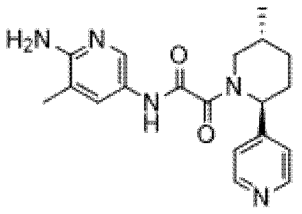
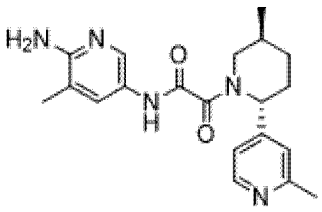
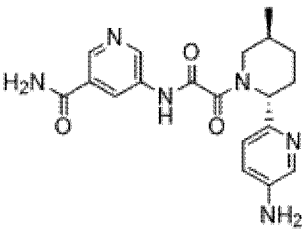
	565	or/отн	b	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	566	or/отн	c	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	567	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	568	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	569	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

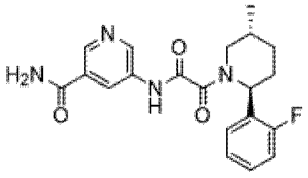
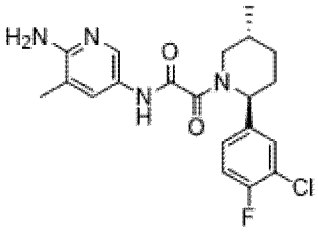
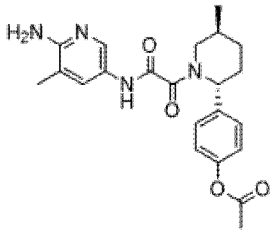
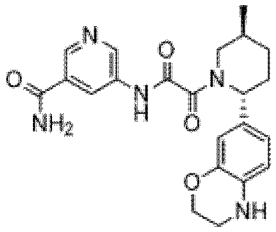
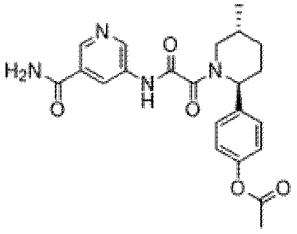
	570	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	571	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	572	or/отн	a	bb	bbb	a*	aa*	A	A*
	573	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	574	or/отн	b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*

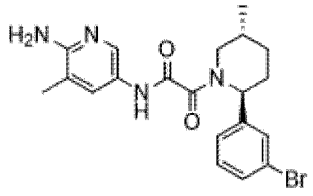
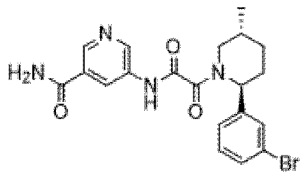
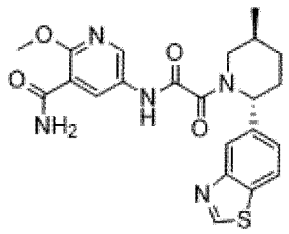
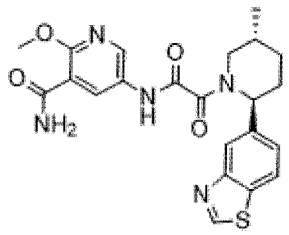
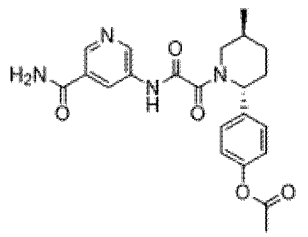
	575	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	576	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	577	and/рац				c*	cc*	B	B*
	578	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	579	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*

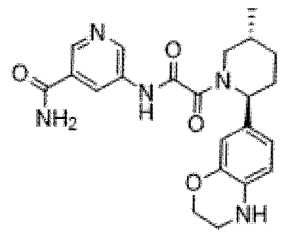
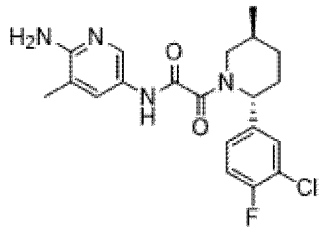
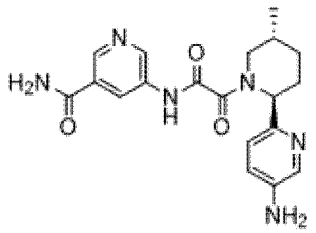
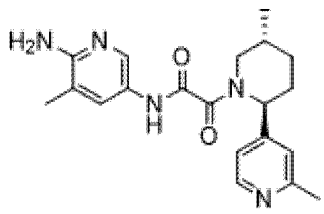
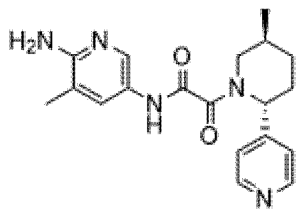
	580	and/рац	b	bb	bbb	b*	aa*	A	A*
	581	or/отн	a	bb	bbb	b*	aa*	A	B*
	582	and/рац	b	bb	bbb	b*	aa*	A	B*
	583	and/рац				a*	aa*	B	A*
	584	and/рац	c	cc	bbb	c*	bb*	A	C*

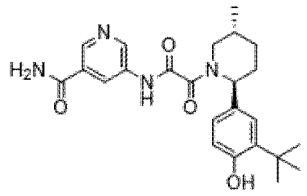
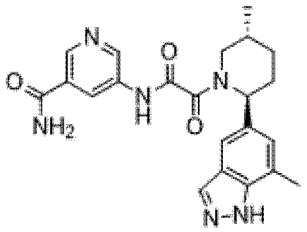
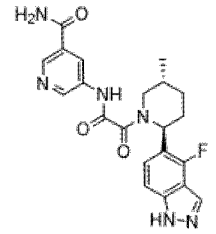
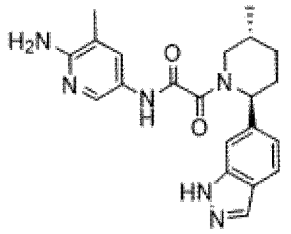
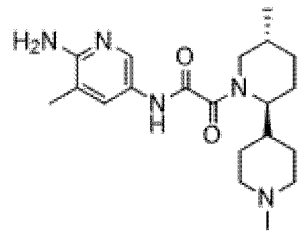
	585	or/отн	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	586	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	587	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	588	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	589	or/отн	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

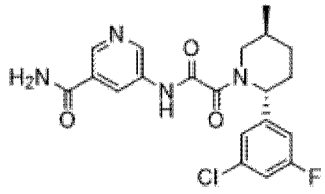
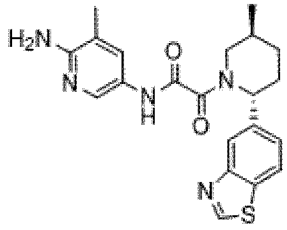
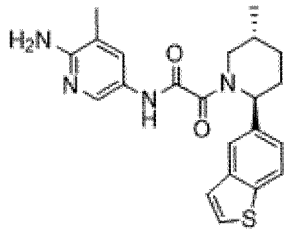
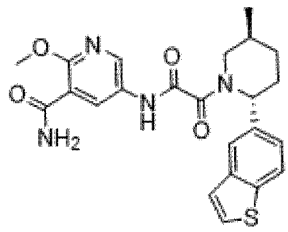
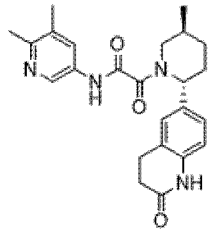
	590	or/отн	a	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	591	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	592	or/отн	b	aa	bbb	b*	aa*	A	B*
	593	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	594	or/отн				c*	cc*	B	C*

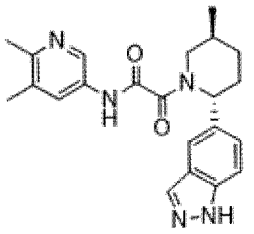
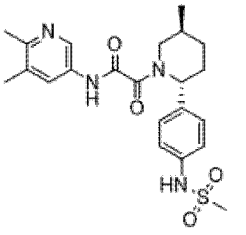
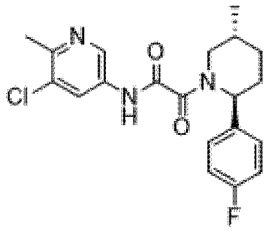
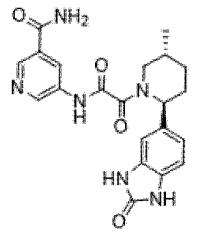
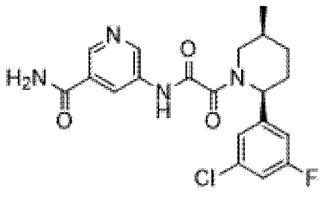
	595	and/рац	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*
	596	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	597	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	598	or/отн	a	bb	aaa	c*	aa*	A	A*
	599	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*

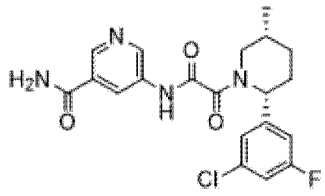
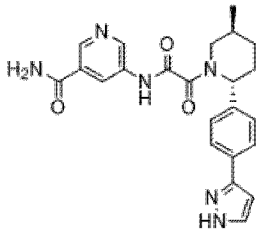
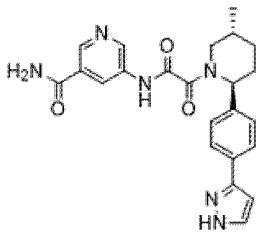
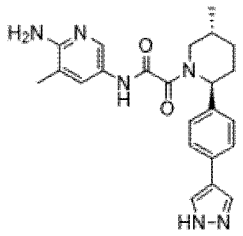
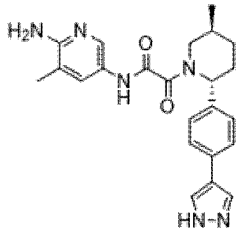
	600	and/рац	b	bb	bbb	b*	aa*	A	A*
	601	and/рац	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*
	602	or/отн	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	603	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	604	or/отн	a	bb	bbb	b*	aa*	A	A*

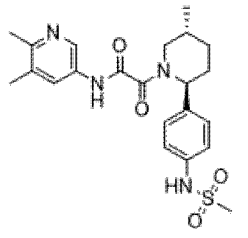
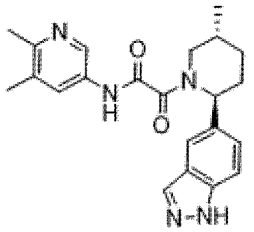
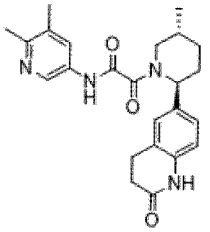
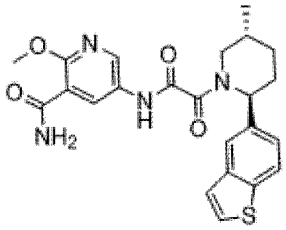
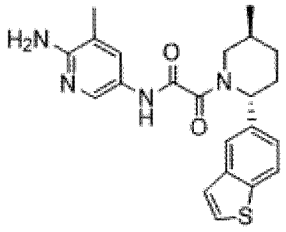
	605	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	606	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	607	or/отн	b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	608	or/отн	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	609	or/отн	c	cc	ccc		cc*	C	C*

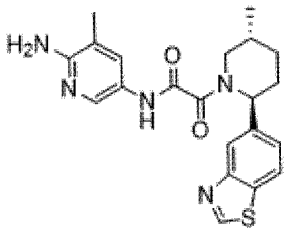
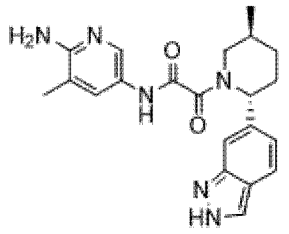
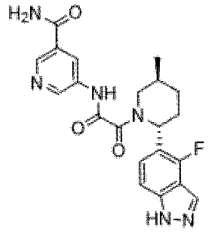
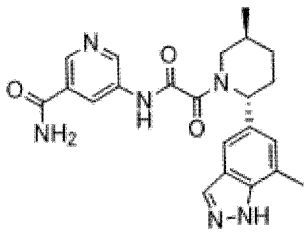
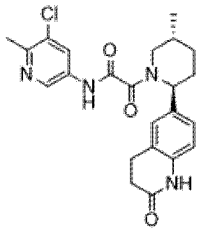
	610	and/рац	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*
	611	or/отн				c*	cc*	C	C*
	612	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	613	or/отн				c*	cc*	C	C*
	614	and/рац	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

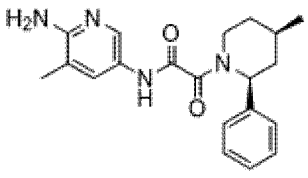
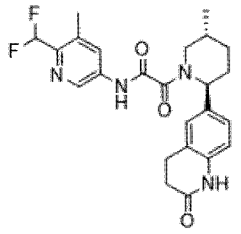
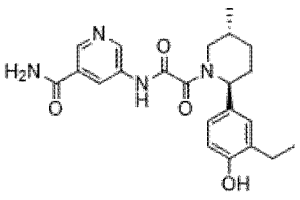
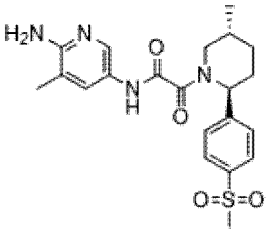
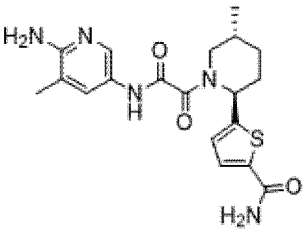
	615	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	616	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	617	or/отн	c	cc	ccc	c*	bb*	A	C*
	618	or/отн	a	aa	aaa	c*	aa*	A	A*
	619	or/отн	c	cc	ccc	c*	bb*	A	B*

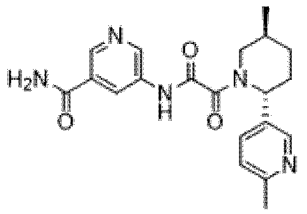
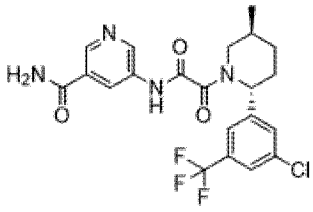
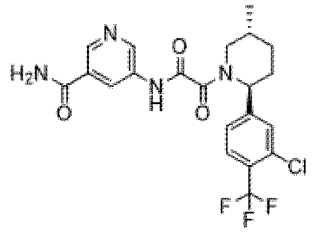
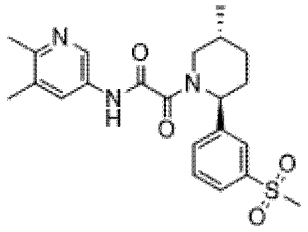
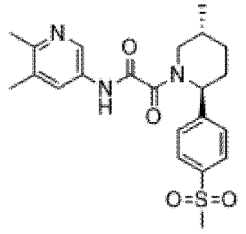
	620	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	621	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	B*
	622	and/рац	b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*
	623	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	624	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*

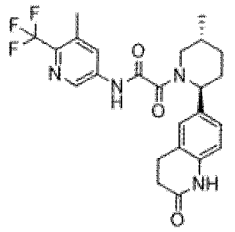
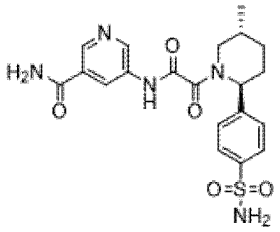
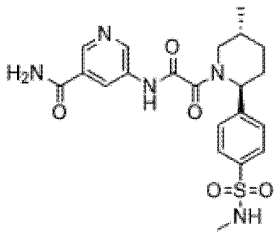
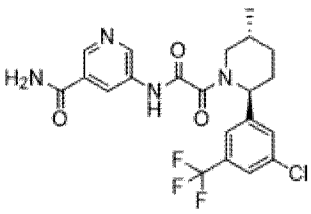
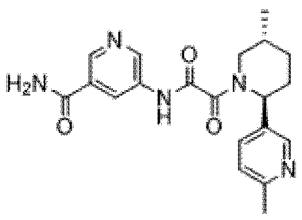
	625	or/отн	b	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	626	or/отн	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*
	627	or/отн	c	cc	ccc	c*	bb*	A	C*
	628	or/отн	b	aa	bbb	b*	aa*	A	A*
	629	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*

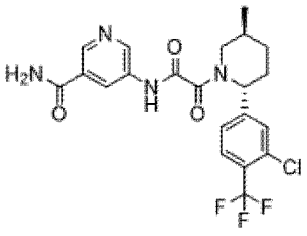
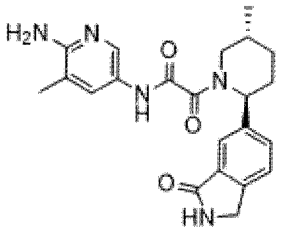
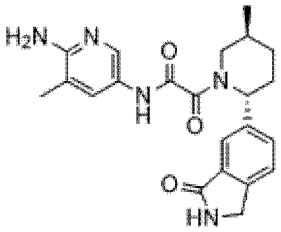
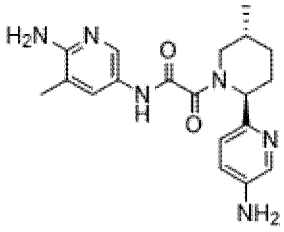
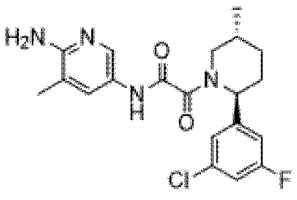
	630	or/отн	c	cc	ccc	c*	bb*	A	C*
	631	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	632	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	633	or/отн				c*	cc*	C	C*
	634	or/отн	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

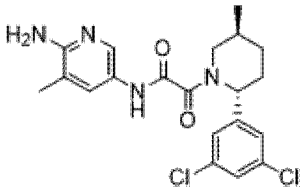
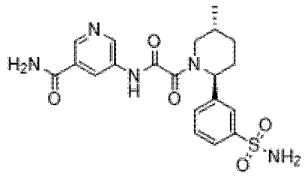
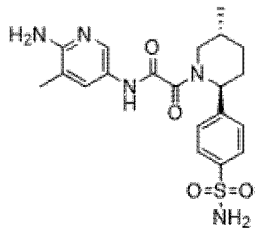
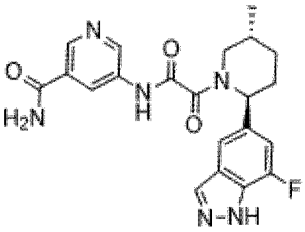
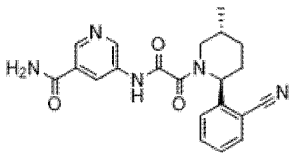
	635	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	636	and/рац				b*	aa*	A	A*
	637	or/отн	c	cc	ccc	c*	bb*	A	C*
	638	or/отн				c*	aa*	A	B*
	639	and/рац	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*

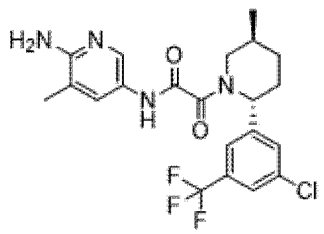
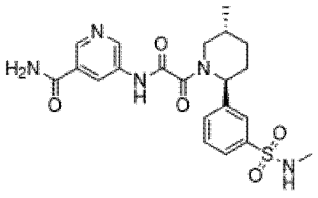
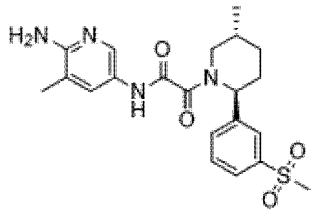
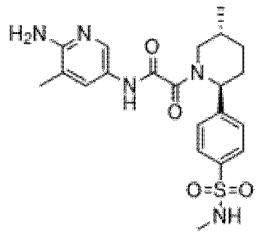
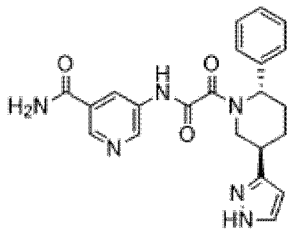
	640	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	641	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	642	and/рац	b	bb	bbb	c*	aa*	A	A*
	643	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	C	B*
	644	and/рац	b	bb	bbb	b*	aa*	A	A*

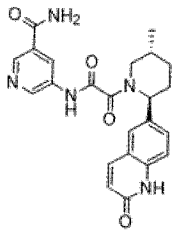
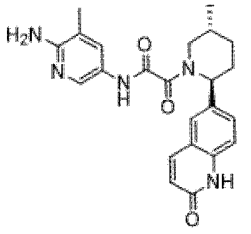
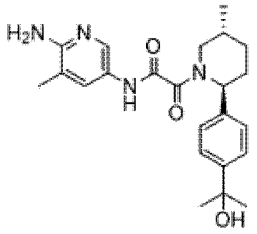
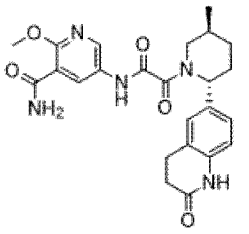
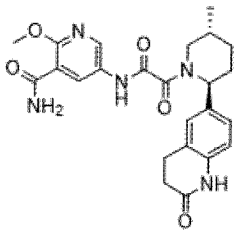
	645	or/отн	c	cc	ccc				
	646	or/отн	a	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	647	or/отн	c	cc	ccc				
	648	and/рац	b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*
	649	and/рац	c	bb	bbb	c*	cc*	B	C*

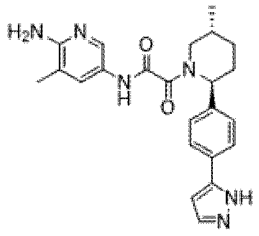
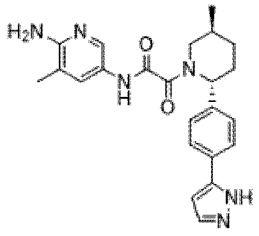
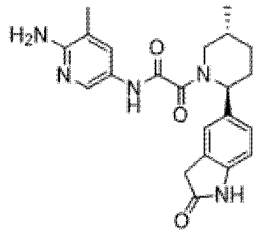
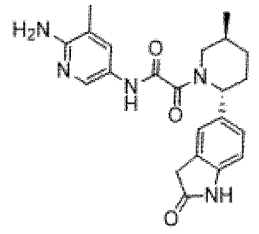
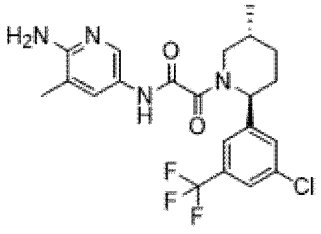
	650	and/рац	b	bb	bbb				
	651	and/рац	b	bb	bbb	c*	cc*	C	C*
	652	and/рац	b	bb	bbb	c*	cc*	C	C*
	653	or/отн	c	cc	ccc				
	654	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

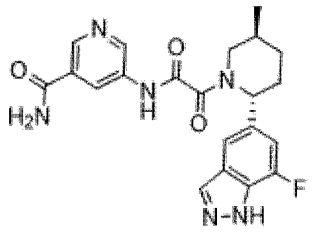
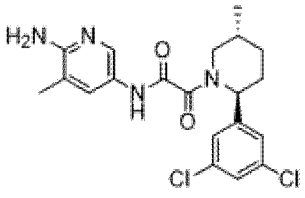
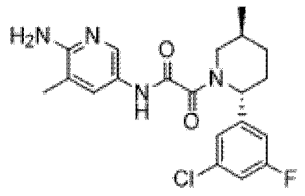
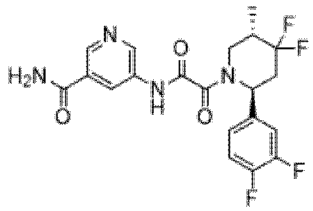
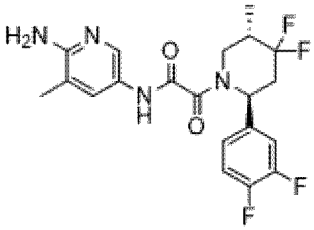
	655	or/отн	a	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	656	or/отн	c	cc	ccc				
	657	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	658	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	659	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

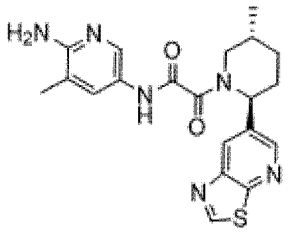
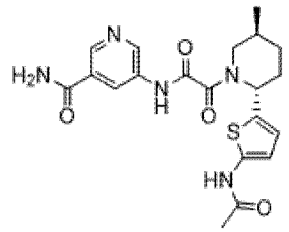
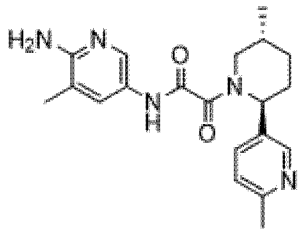
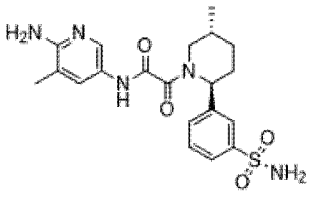
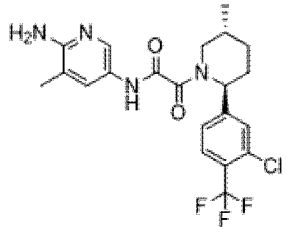
	660	or/отн	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	661	and/рац	b	bb	aaa	c*	cc*	B	C*
	662	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	663	or/отн	b	aa	aaa	c*	aa*	A	B*
	664	and/рац	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*

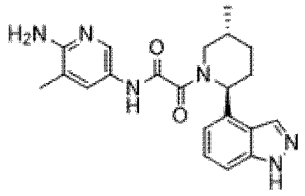
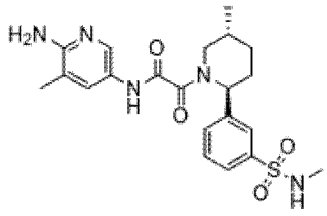
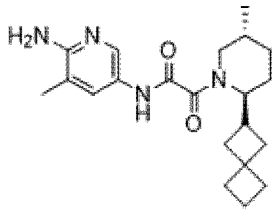
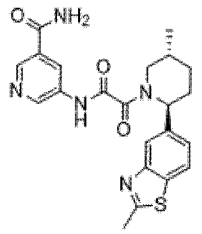
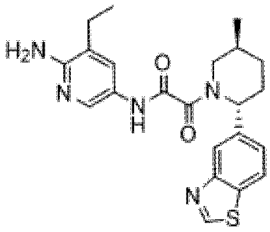
	665	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	666	and/рац	b	bb	aaa	c*	cc*	B	C*
	667	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	668	and/рац	b	bb	aaa	b*	bb*	B	B*
	669	and/рац	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*

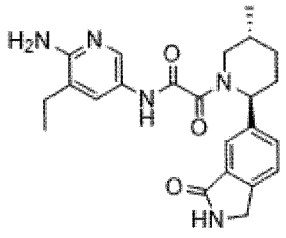
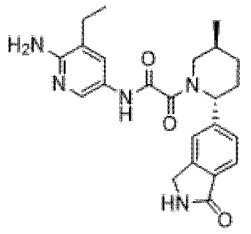
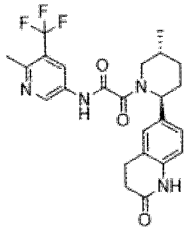
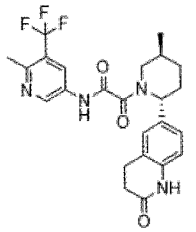
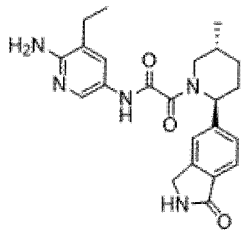
	670	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	671	and/рац	b	bb	aaa	b*	aa*	B	A*
	672	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	B	B*
	673	or/отн	c	cc	ccc				C*
	674	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

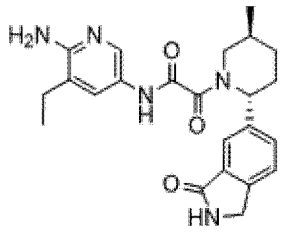
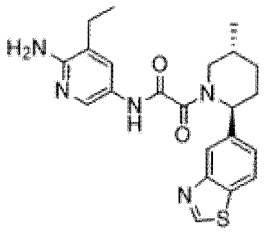
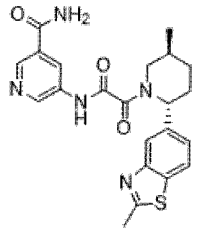
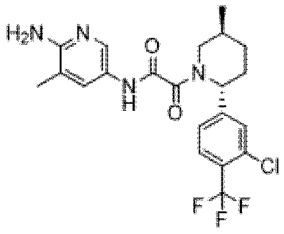
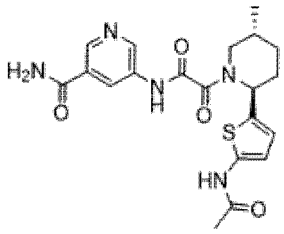
	675	or/отн	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	676	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	B	A*
	677	or/отн	c	cc	bbb				C*
	678	or/отн	b	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	679	or/отн	c	cc	bbb				C*

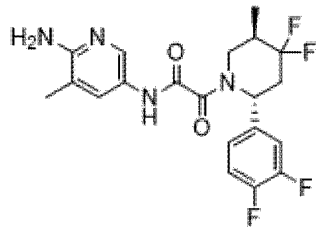
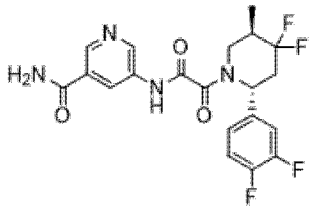
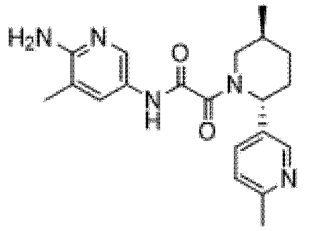
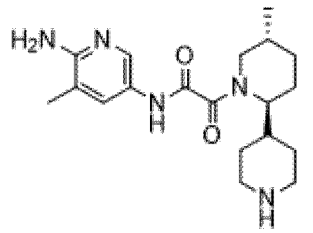
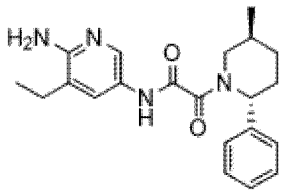
	680	or/отн	c	cc	ccc				C*
	681	or/отн	b	aa	aaa	c*	aa*	A	B*
	682	or/отн	c	cc	bbb				C*
	683	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	684	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

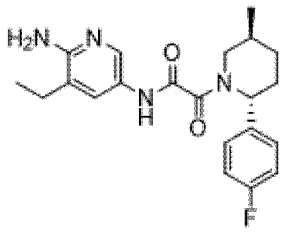
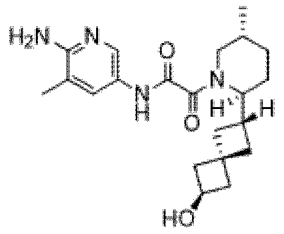
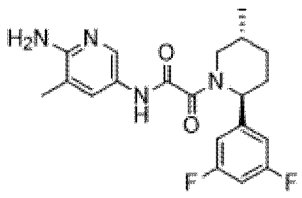
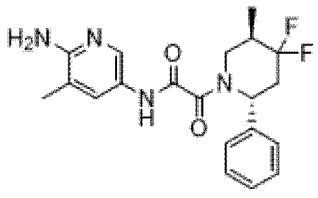
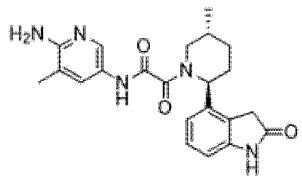
	685	and/рац	c	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	686	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	687	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	688	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	689	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

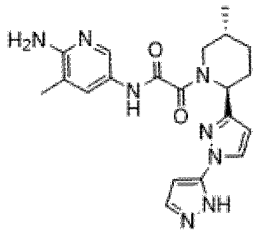
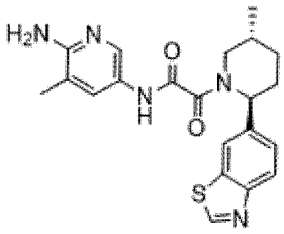
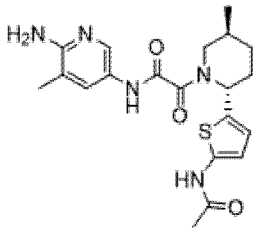
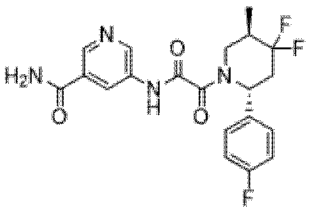
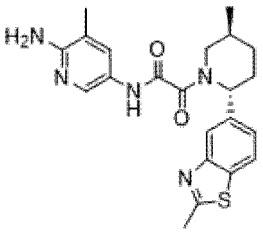
	690	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	691	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	692	and/рац	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	693	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	694		c	cc	ccc	c*	bb*	A	B*

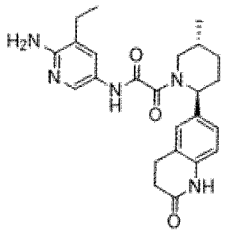
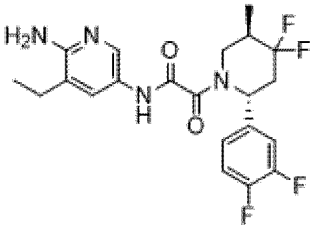
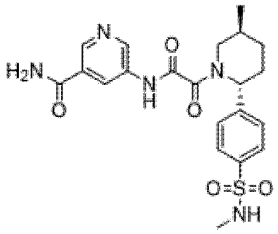
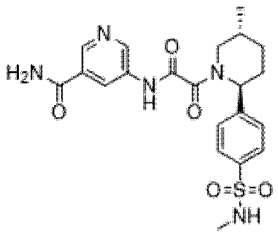
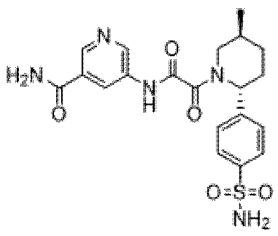
	695	or/отн	c	cc	ccc				C*
	696	or/отн	b	aa	aaa	c*	aa*	A	B*
	697	or/отн	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*
	698	or/отн	c	cc	ccc				C*
	699	or/отн	c	cc	ccc				C*

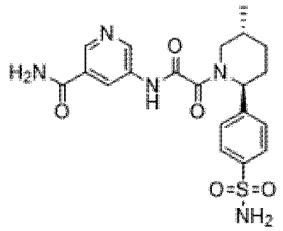
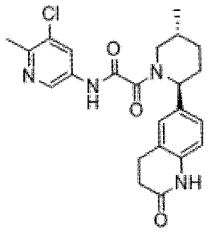
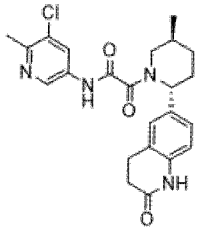
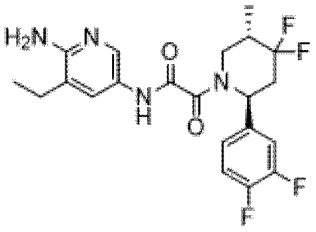
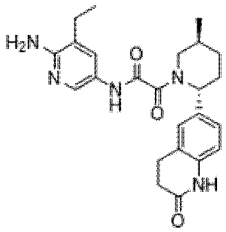
	700	or/отн	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*
	701		b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	702	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	703	or/отн	b	bb	aaa	b*	bb*	C	B*
	704	or/отн	c	bb	aaa	c*	cc*	C	C*

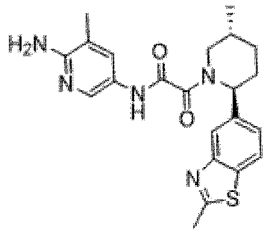
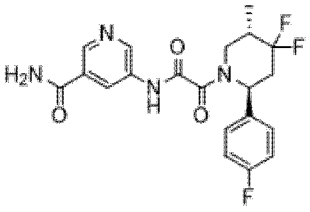
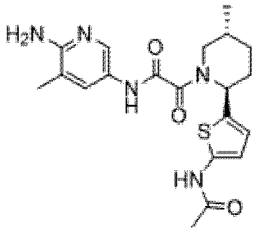
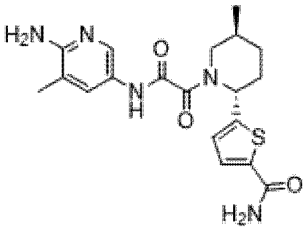
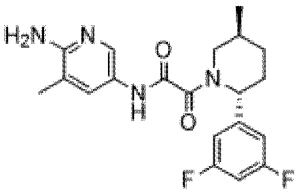
	705	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	B	A*
	706	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	707	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	708	and/рац	c	cc	ccc				C*
	709	or/отн	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*

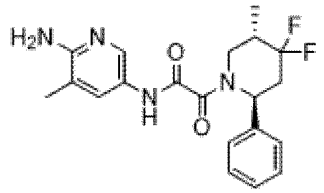
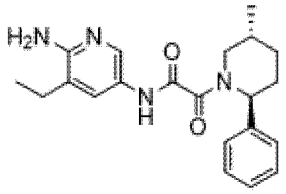
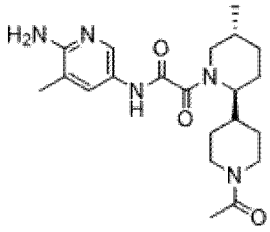
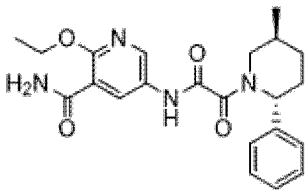
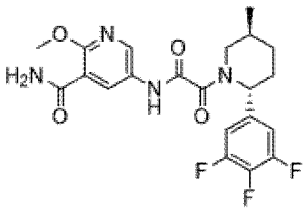
	710	and/рац	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*
	711	and/рац	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	712	or/отн	c	cc	ccc				C*
	713	or/отн	c	cc	ccc				C*
	714	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

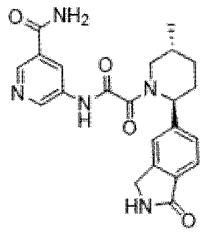
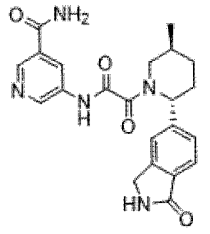
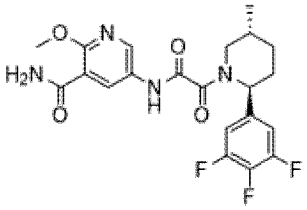
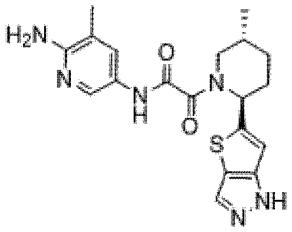
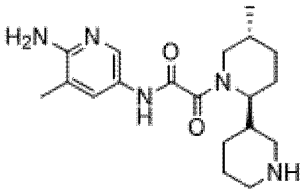
	715	and/рац	c	bb	bbb	c*	aa*	A	B*
	716	and/рац	b	bb	aaa	c*	aa*	A	A*
	717	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	718	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	719	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

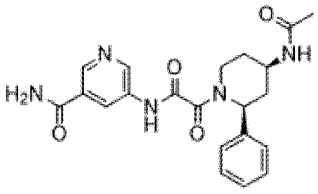
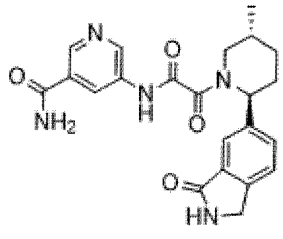
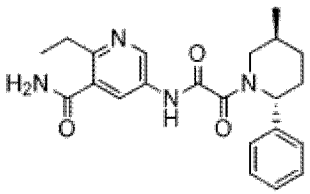
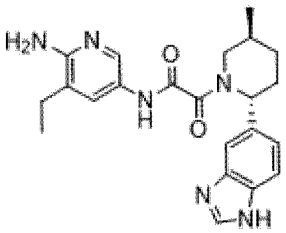
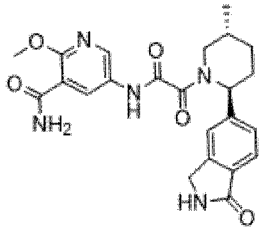
	720	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	721	or/отн	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*
	722	or/отн	b	bb	aaa	c*	cc*	C	C*
	723	or/отн	c	cc	ccc				C*
	724	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

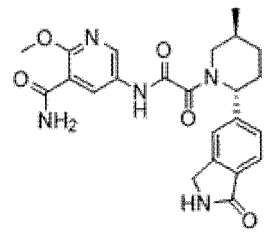
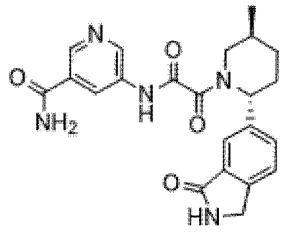
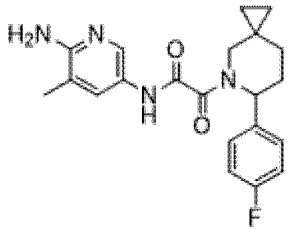
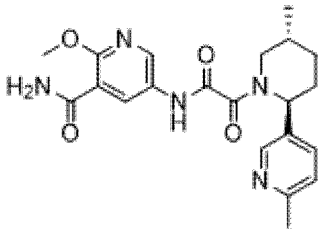
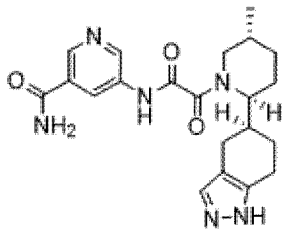
	725	or/отн	b	bb	aaa	c*	cc*	C	C*
	726	or/отн	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*
	727	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	728	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	729	or/отн	c	cc	ccc	c*	bb*	A	B*

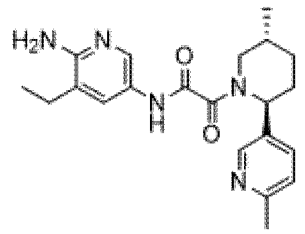
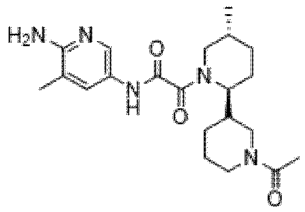
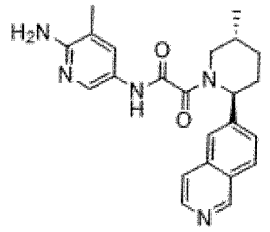
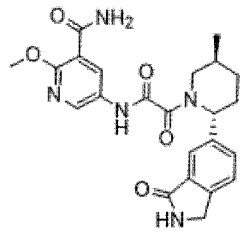
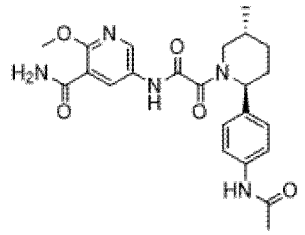
	730	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	731	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	732	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	733	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	734	or/отн	b	aa	aaa	c*	aa*	A	B*

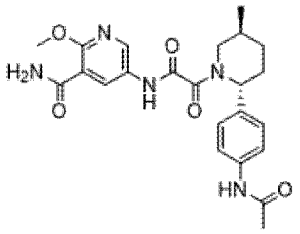
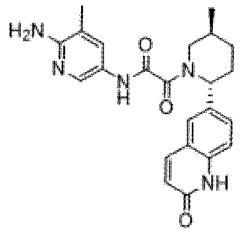
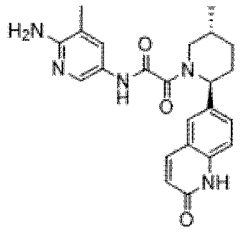
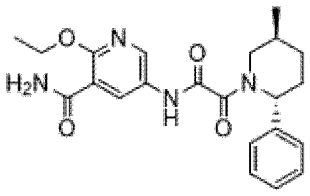
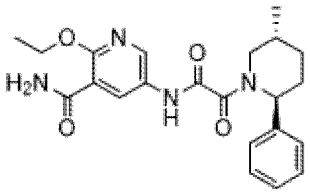
	735	or/отн	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	736	or/отн	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*
	737	and/рац	c	bb	bbb	c*	cc*	B	C*
	738	and/рац	b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*
	739	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*

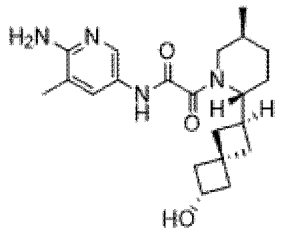
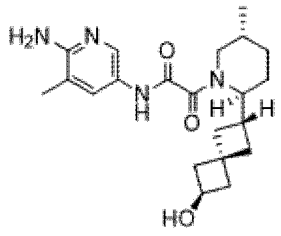
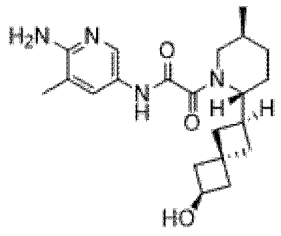
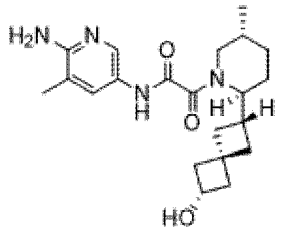
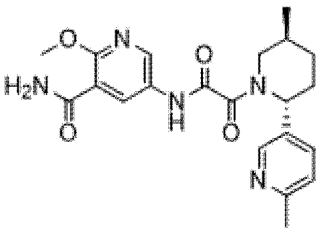
	740	or/отн	b	bb	aaa	c*	cc*	B	B*
	741	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	742	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	743	and/рац	b	bb	bbb	b*	aa*	A	A*
	744	and/рац	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*

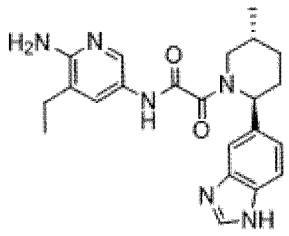
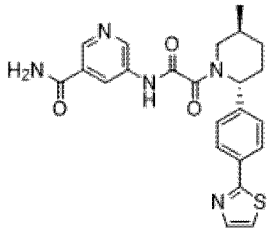
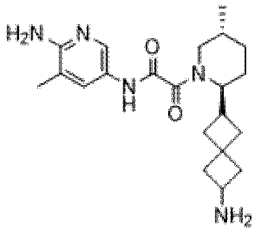
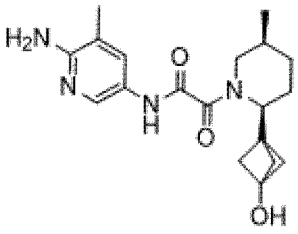
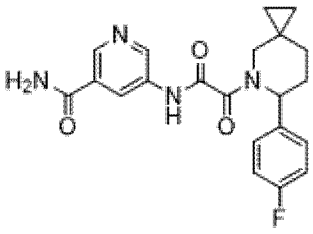
	745	and/рац	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	746	or/отн	b	aa	aaa	c*	bb*	A	B*
	747	and/рац	b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*
	748	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	749	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

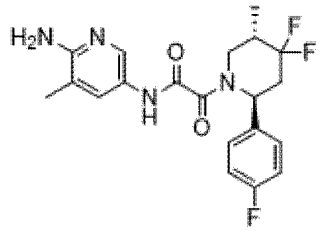
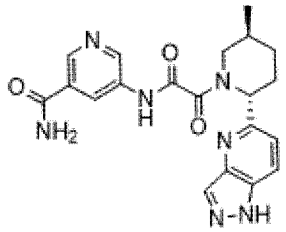
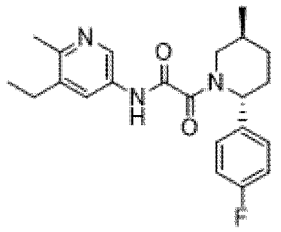
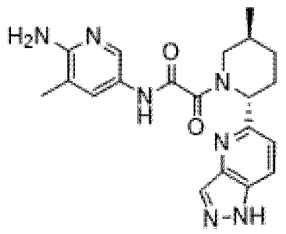
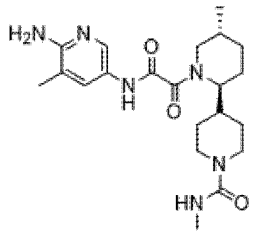
	750	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	751	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	753		b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	754	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	755	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

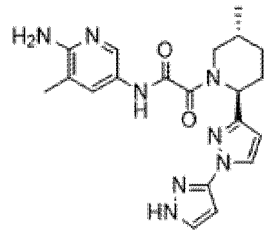
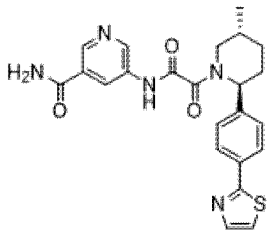
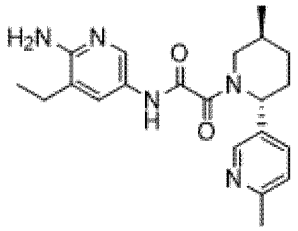
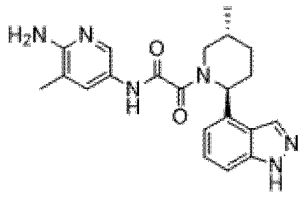
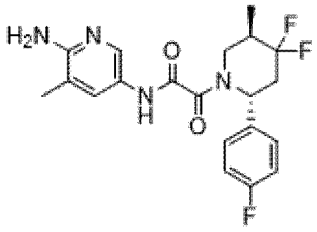
	756	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	757	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	B	C*
	758	and/рац	b	bb	bbb	b*	aa*	A	A*
	759	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	760	or/отн	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*

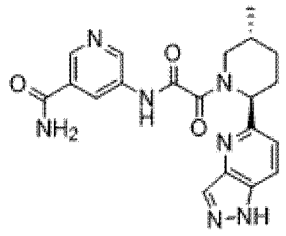
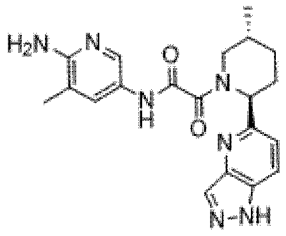
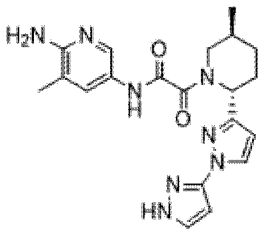
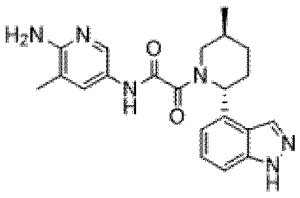
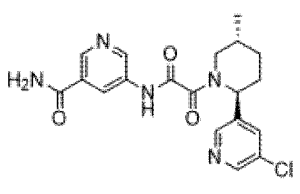
	761	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	762	or/отн	a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	763	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	764	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	765	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

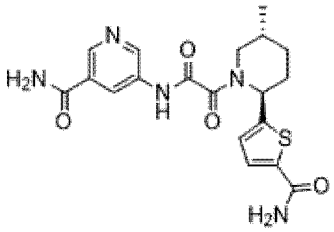
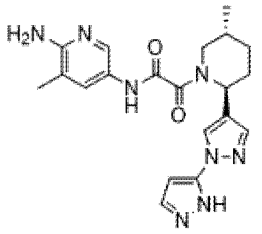
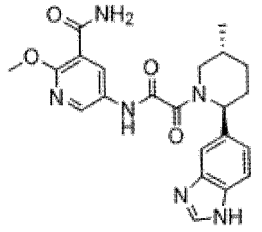
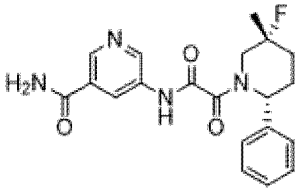
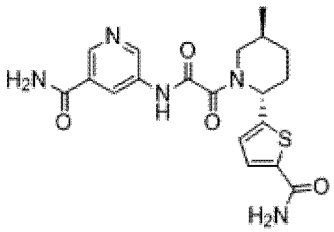
	766	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	767	or/отн	b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	768	or/отн	b	bb	bbb	c*	bb*	B	C*
	769	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	770	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

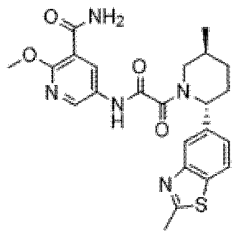
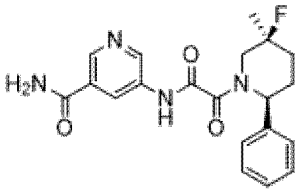
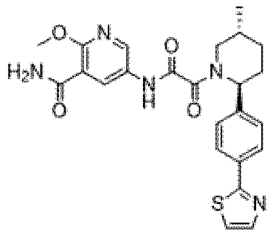
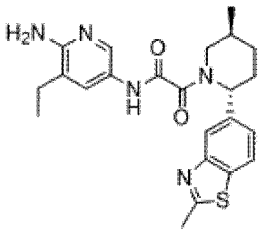
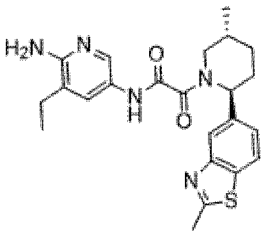
	771	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	772	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	773	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	B	B*
	774	and/рац	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	776		b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*

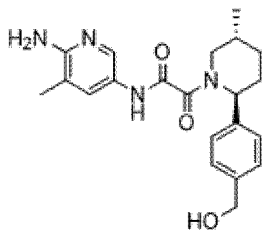
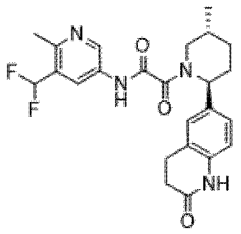
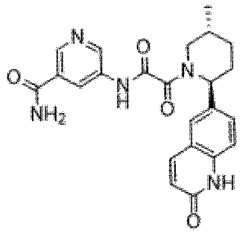
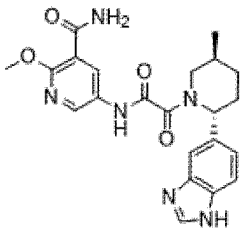
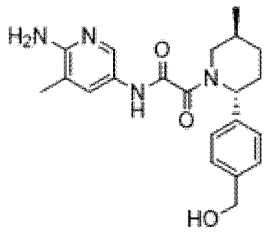
	777	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	778	or/отн	b	aa	aaa	c*	aa*	A	B*
	779	abs	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	780	or/отн	c	cc	ccc	c*	bb*	A	C*
	781	and/рац	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*

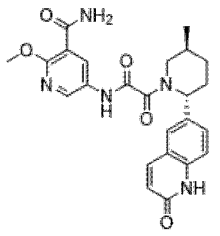
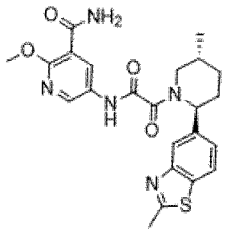
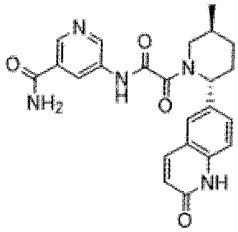
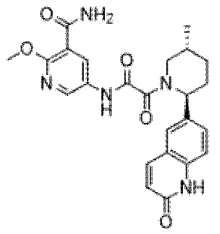
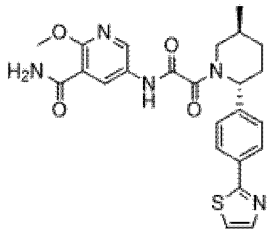
	782	or/отн	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	783	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	784	or/отн	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*
	785	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	786	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

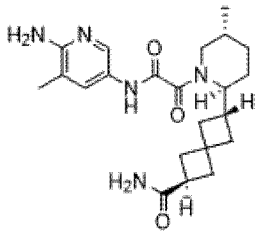
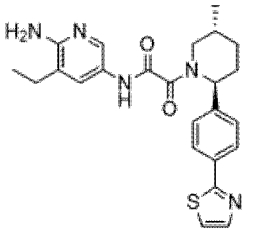
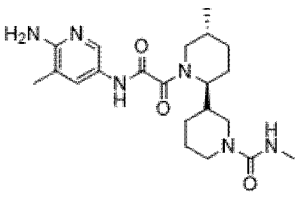
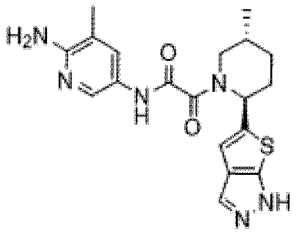
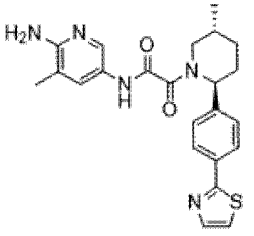
	787	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	788	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	789	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	790	or/отн	c	cc	ccc	c*	bb*	A	C*
	791	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

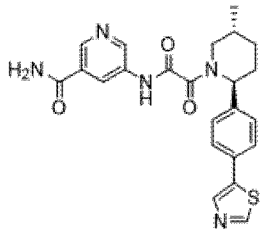
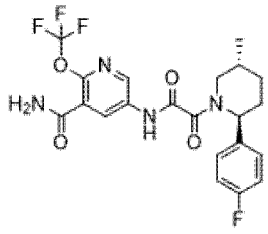
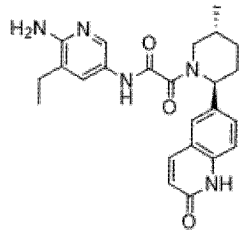
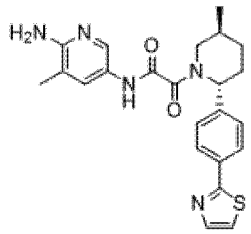
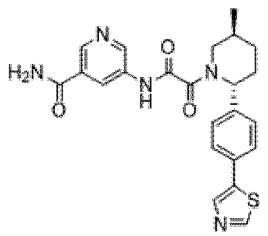
	792	or/отн	b	aa	aaa	c*	aa*	A	B*
	793	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	794	or/отн	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*
	795	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	796	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

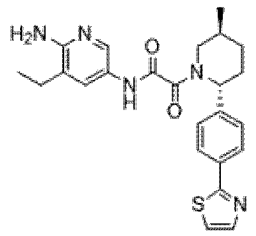
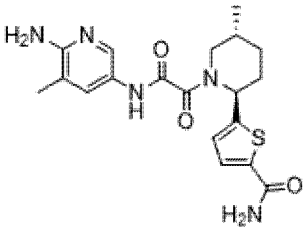
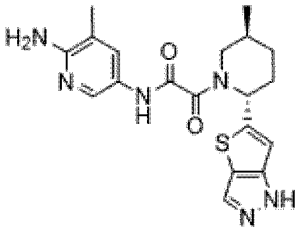
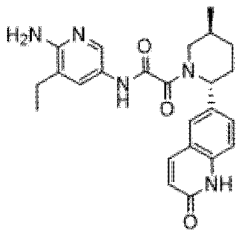
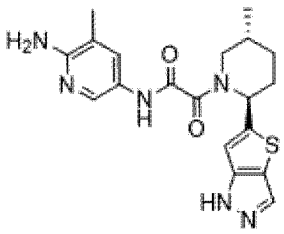
	797	or/отн	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*
	798	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	799	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	800	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	801	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*

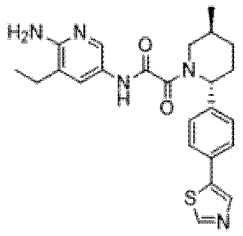
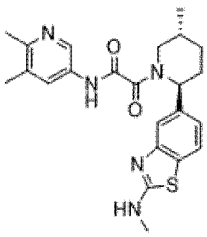
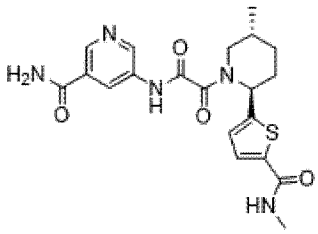
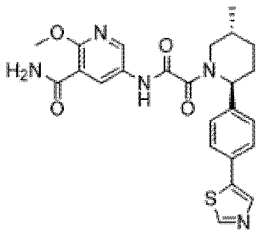
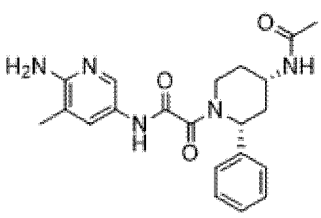
	802	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	803	and/рац	b	bb	aaa	c*	aa*	A	A*
	804	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	805	or/отн	c	cc	ccc	c*	bb*	A	C*
	806	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

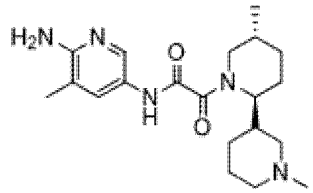
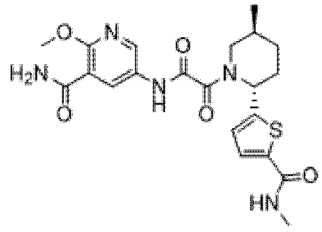
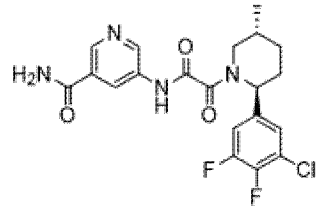
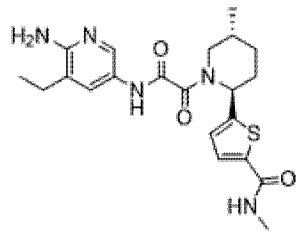
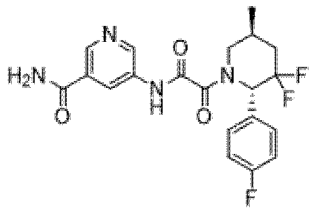
	807	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	808	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	809	or/отн	b	aa	aaa	c*	bb*	A	B*
	810	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	811	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

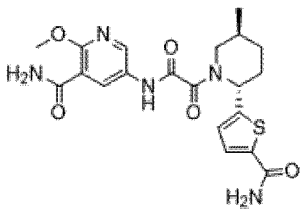
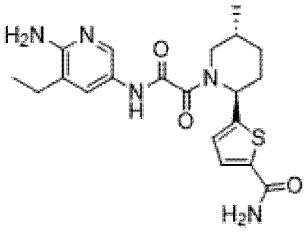
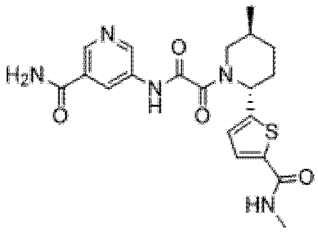
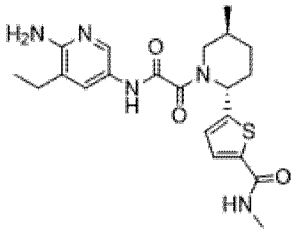
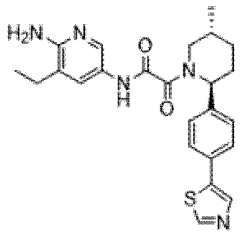
	812	and/рац	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	813	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	A*
	814	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	815	and/рац	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*
	816	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

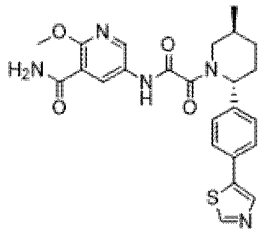
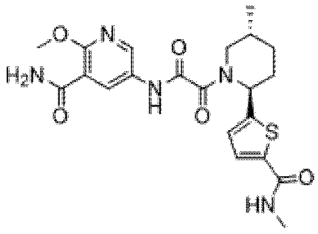
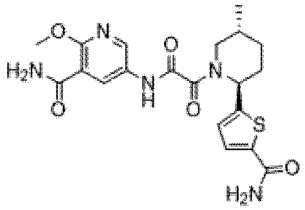
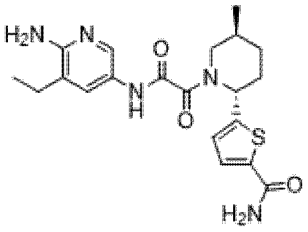
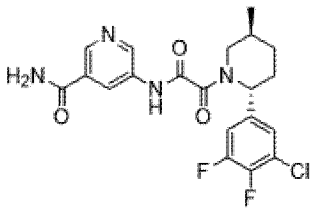
	817	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	818	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	819	or/отн	c	cc	ccc	c*	bb*	A	B*
	820	or/отн	b	bb	aaa	b*	aa*	B	A*
	821	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

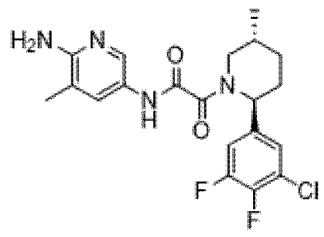
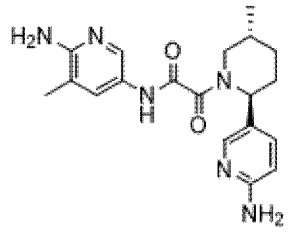
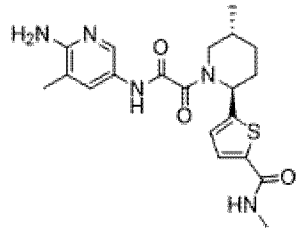
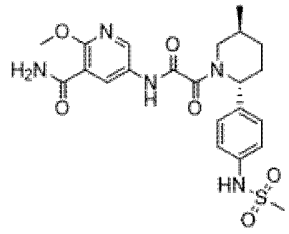
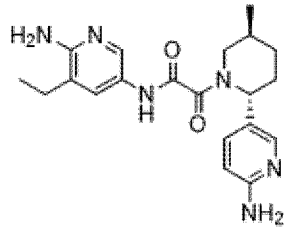
	822	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	823	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	824	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	825	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	826	or/отн	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*

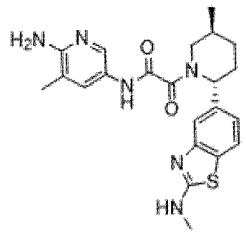
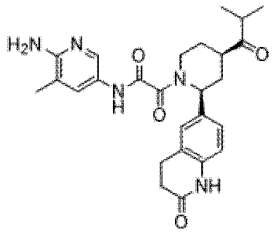
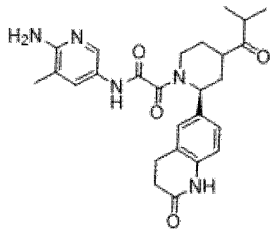
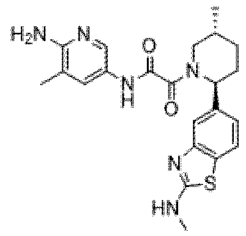
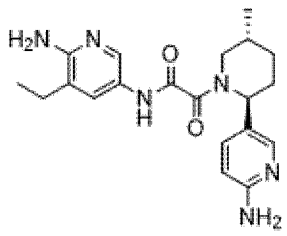
	827	or/отн	c	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	828	and/рац	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*
	829	or/отн	b	aa	aaa	c*	aa*	A	B*
	830	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	A*
	831	and/рац	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*

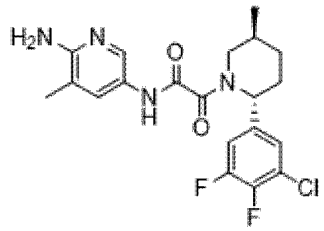
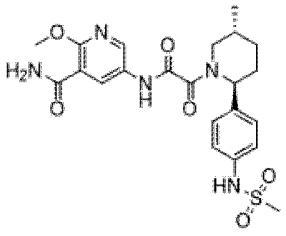
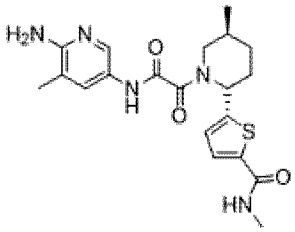
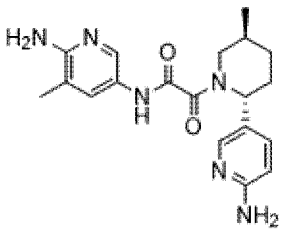
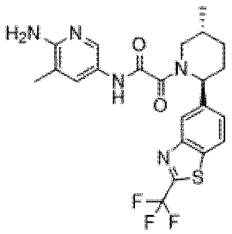
	832	and/рац	c	cc	bbb	c*	cc*	C	
	833	or/отн	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*
	834	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	835	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	836	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

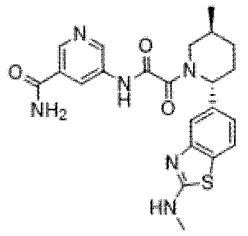
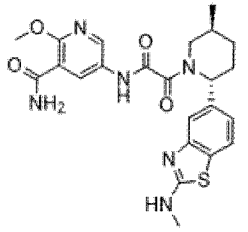
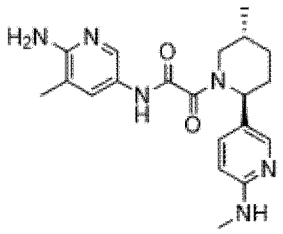
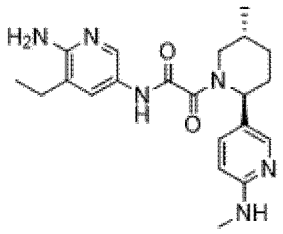
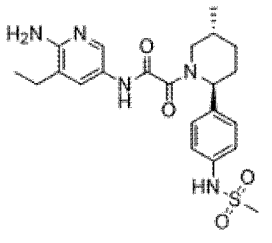
	837	or/отн	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*
	838	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	839	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	840	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	841	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

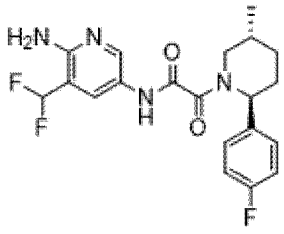
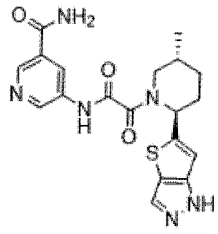
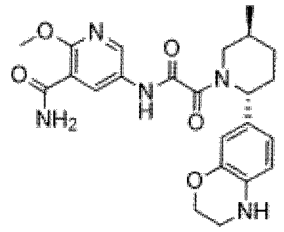
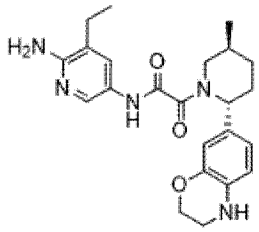
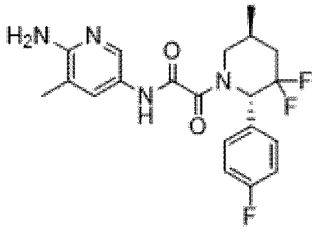
	842	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	843	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	844	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	845	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	846	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	

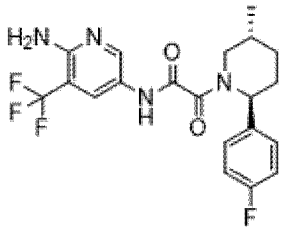
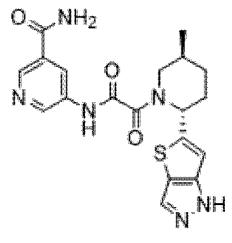
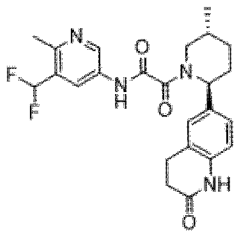
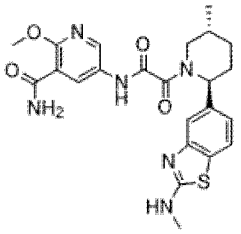
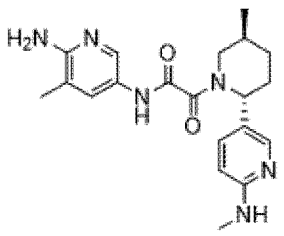
	847	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	848	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	849	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	850	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	851	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

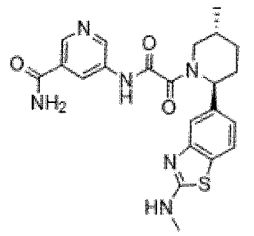
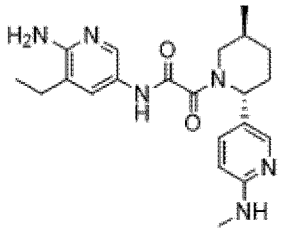
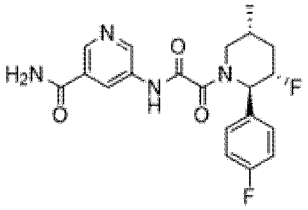
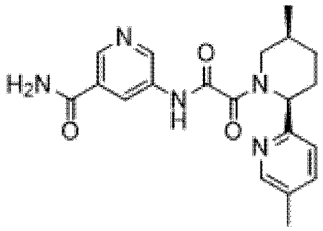
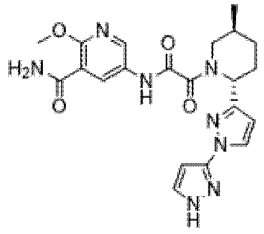
	852	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	853	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	854	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	855	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	856	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*

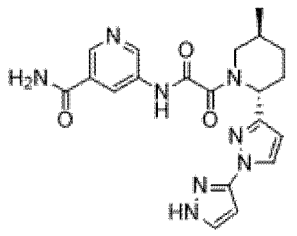
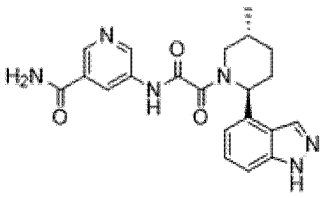
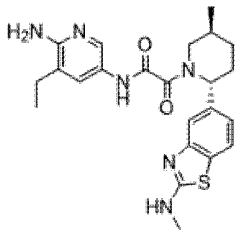
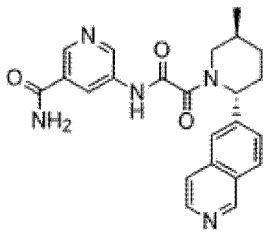
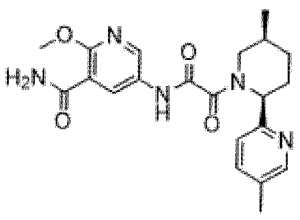
	857	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	858	or/отн	b	aa	aaa	c*	aa*	A	B*
	859	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	860	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	861	and/рац	b	bb	bbb	b*	aa*	A	A*

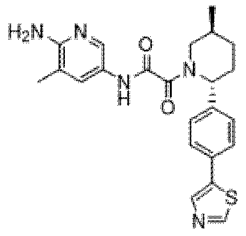
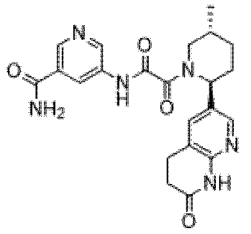
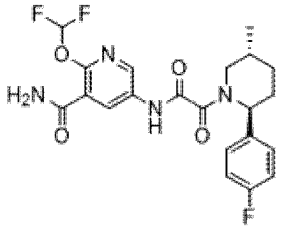
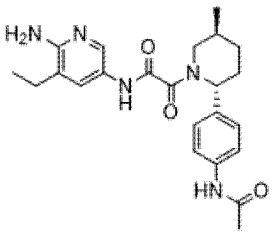
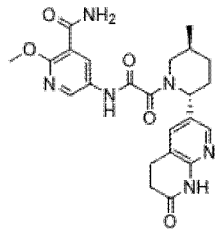
	862	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	863	or/отн	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*
	864	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	B	A*
	865	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	866	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

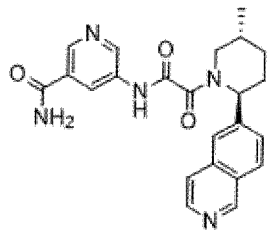
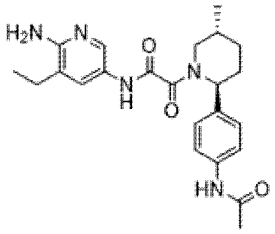
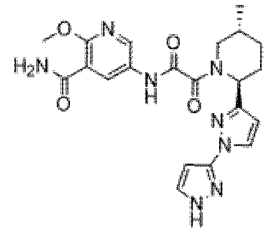
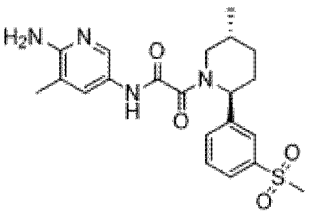
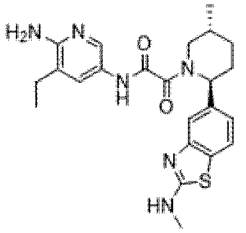
	867	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	868	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	869	and/рац	b	bb	bbb	c*	aa*	A	A*
	870	and/рац	b	bb	bbb	c*	aa*	A	A*
	871	and/рац	b	bb	aaa	b*	aa*	B	B*

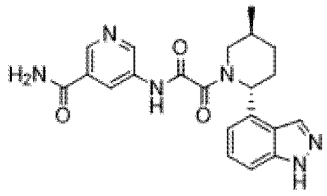
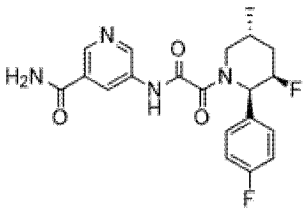
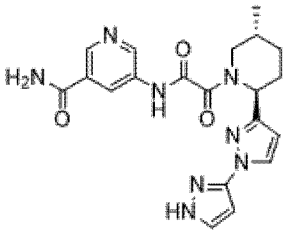
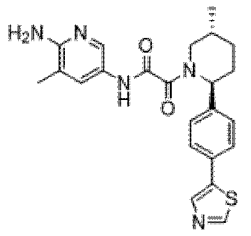
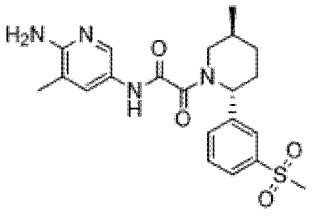
	872	and/рац	c	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	873	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	A*
	874	or/отн	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*
	875	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	876	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*

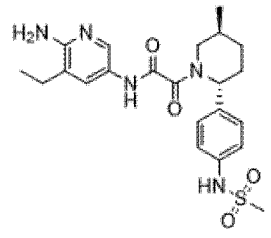
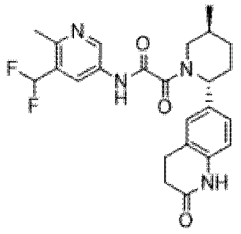
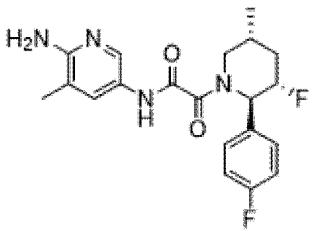
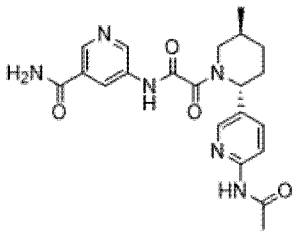
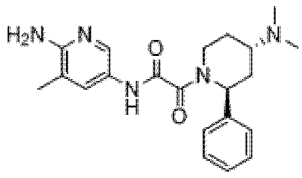
	877	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	A*
	878	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	879	and/рац	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	880	and/рац	c	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	881	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*

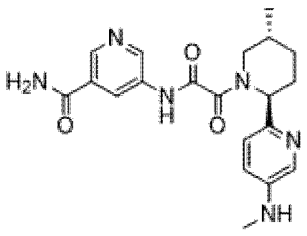
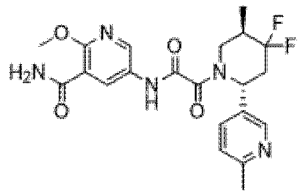
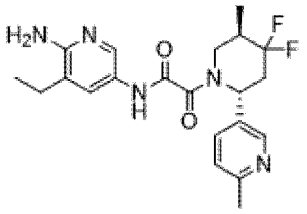
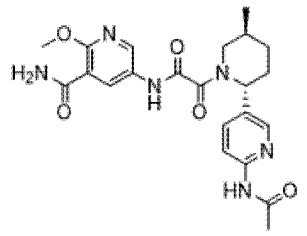
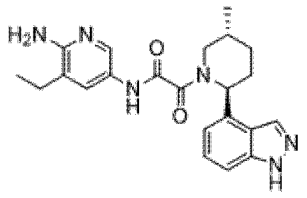
	882	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	883	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	884	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	885	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	886	and/рац	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*

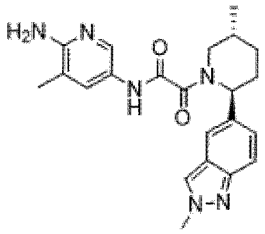
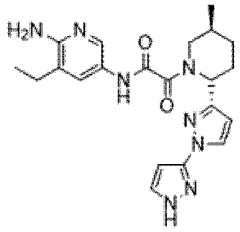
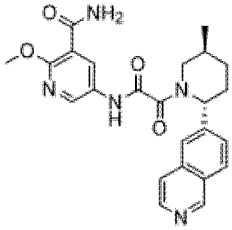
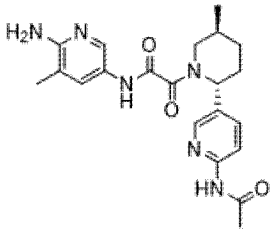
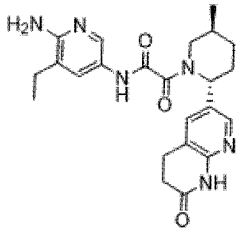
	887	or/отн	b	bb	aaa	a*	aa*	B	A*
	888	and/рац	b	bb	bbb	c*	cc*	C	C*
	889	and/рац	c	bb	bbb	c*	cc*	B	C*
	890	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	891	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*

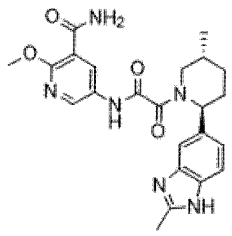
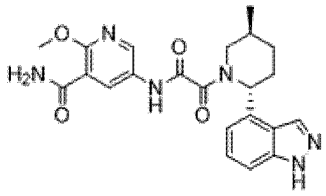
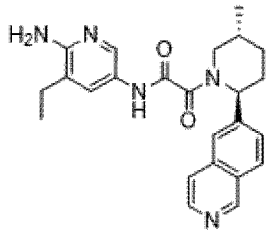
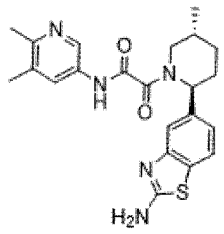
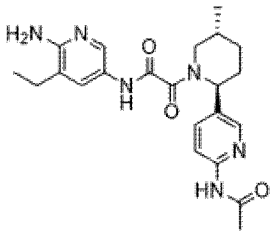
	892	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	A*
	893	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	894	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	895	or/отн	b	bb	aaa	b*	aa*	B	B*
	896	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*

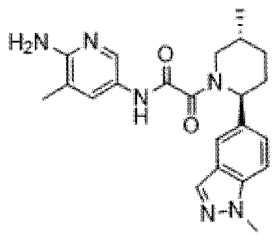
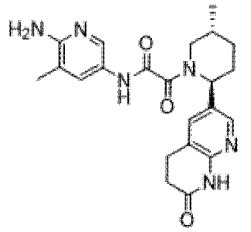
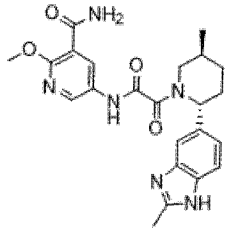
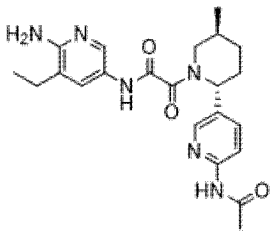
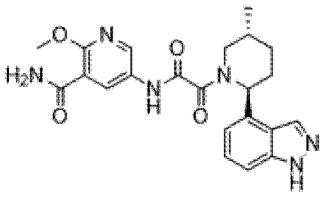
	897	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	898	and/рац	c	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	899	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	900	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	901	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

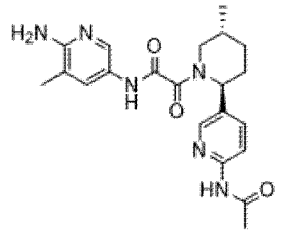
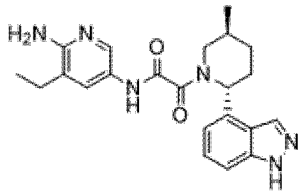
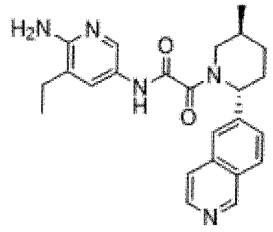
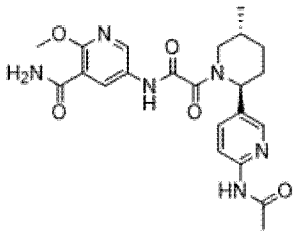
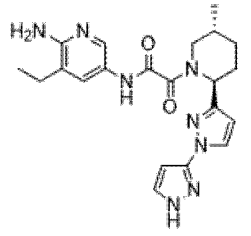
	902	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	903	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	904	and/рац	c	bb	bbb	b*	aa*	A	B*
	905	or/отн	c	cc	ccc				C*
	906	and/рац	b	cc	bbb	c*	cc*	C	C*

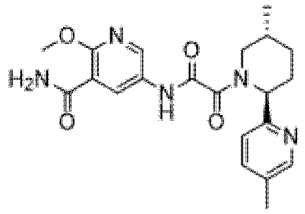
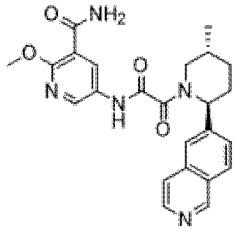
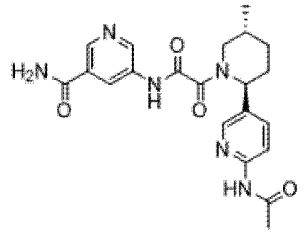
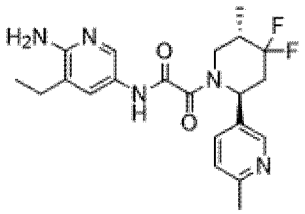
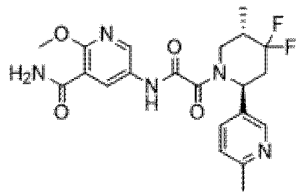
	907	and/рац	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*
	908	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	909	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	910	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	911	and/рац	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

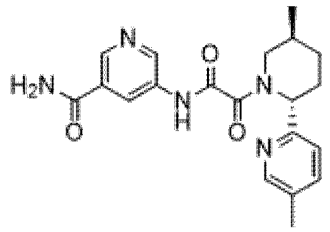
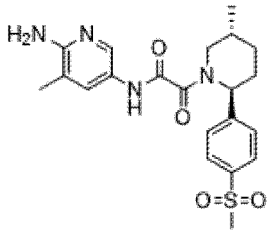
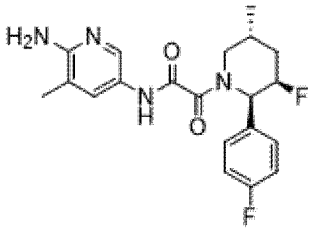
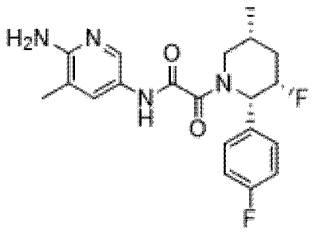
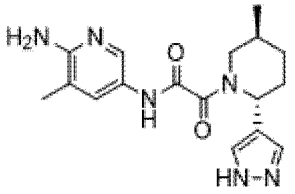
	912	and/рац	b	bb	bbb	b*	aa*	A	A*
	913	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	914	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	915	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	B*
	916	and/рац	c	bb	bbb	c*	aa*	A	B*

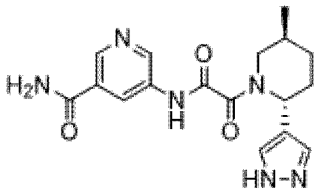
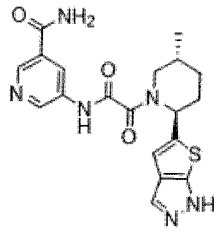
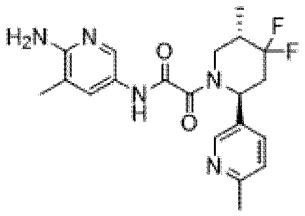
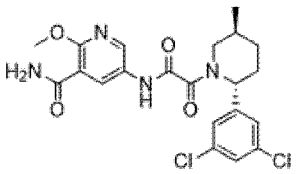
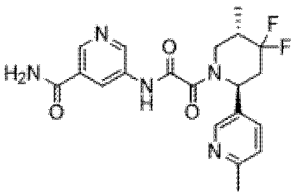
	917	or/отн	b	aa	aaa	c*	aa*	A	B*
	918	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	A*
	919	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	920	and/рац	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*
	921	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*

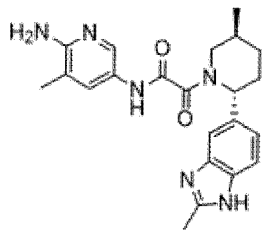
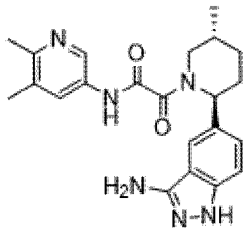
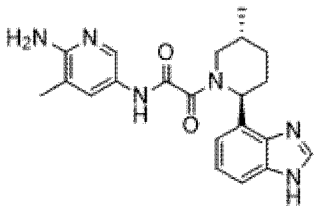
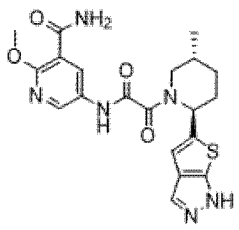
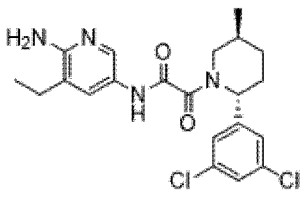
	922	and/рац	b	bb	aaa				A*
	923	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	924	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	925	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	926	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

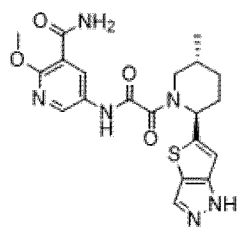
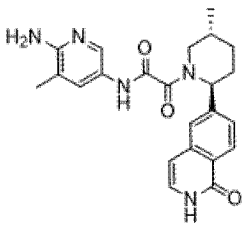
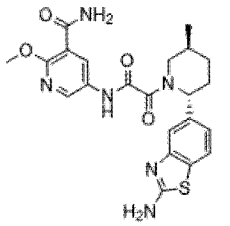
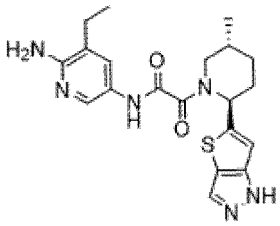
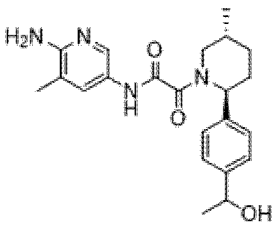
	927	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	928	or/отн	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*
	929	or/отн	c	cc	ccc	c*	bb*	A	B*
	930	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	931	or/отн	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*

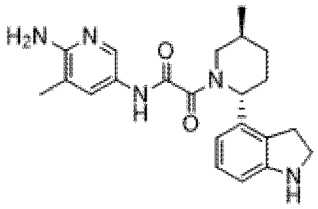
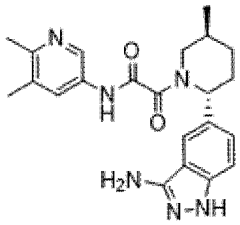
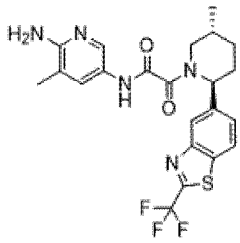
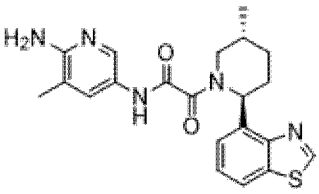
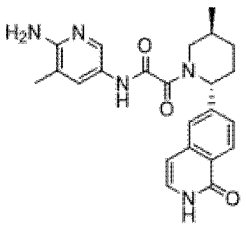
	932	and/рац	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*
	933	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	934	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	935	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	936	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

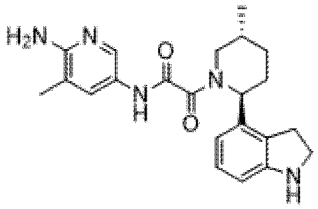
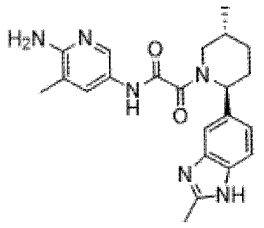
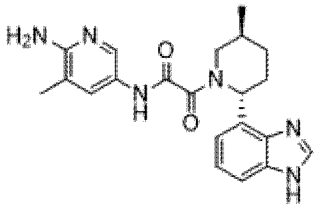
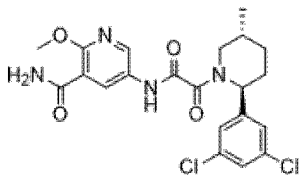
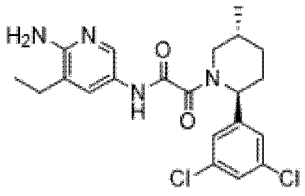
	937	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	938	or/отн	c	cc	ccc				C*
	939	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	940	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	941	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	B	B*

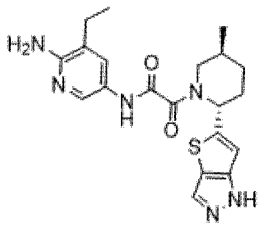
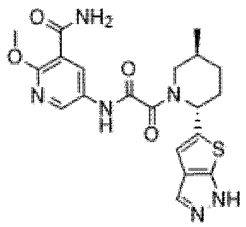
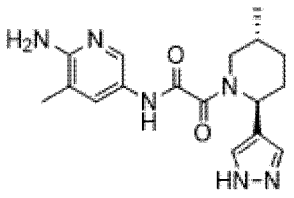
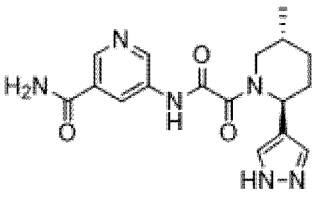
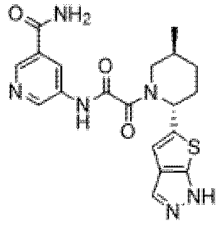
	942	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	943	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	944	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	945	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	946	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*

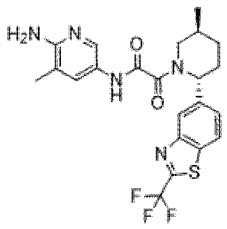
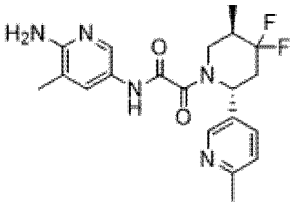
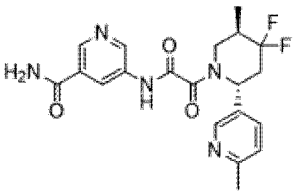
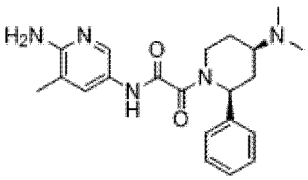
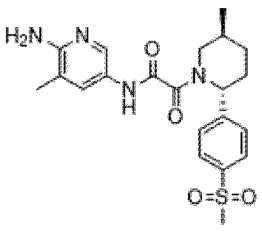
	947	or/отн	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*
	948	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	A*
	949	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	950	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	951	or/отн	b	aa	aaa	c*	aa*	A	B*

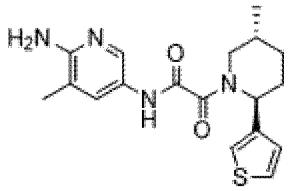
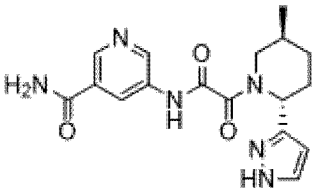
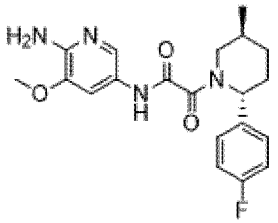
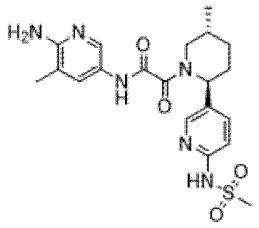
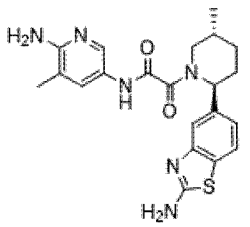
	952	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	953	or/отн	c	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	954	and/рац	b	bb	bbb				A*
	955	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	956	and/рац	b	bb	bbb				B*

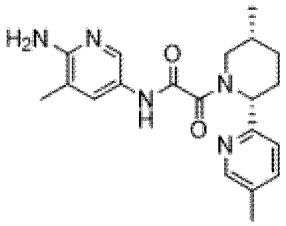
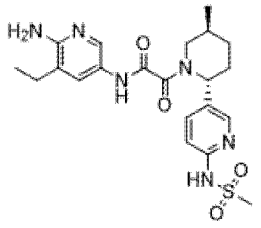
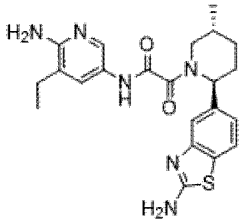
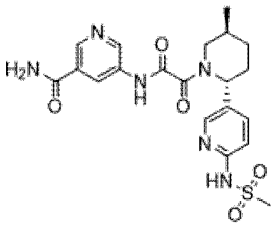
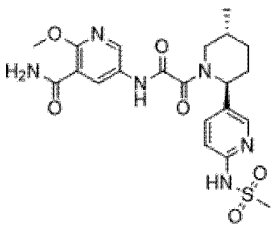
	957	or/отн	c	cc	ccc				C*
	958	or/отн	c	cc	ccc				C*
	959	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	960	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	961	or/отн	c	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

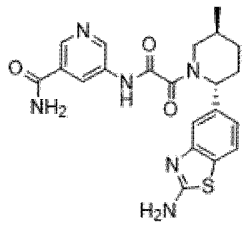
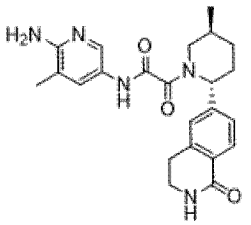
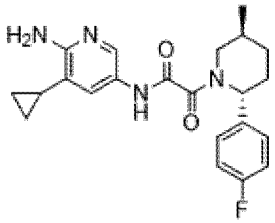
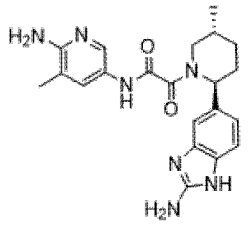
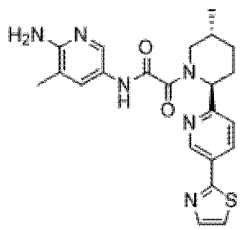
	962	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	963	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	964	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	965	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	966	or/отн	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*

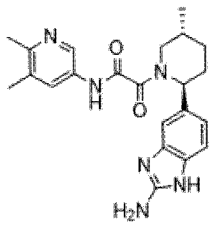
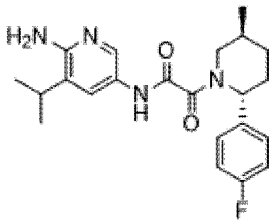
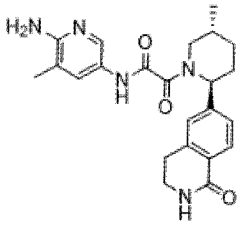
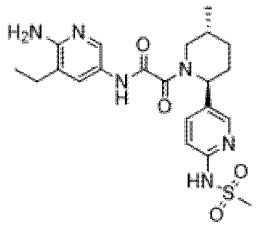
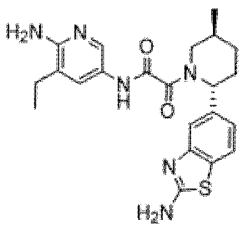
	967	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	968	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	969	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	970	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	971	or/отн	c	cc	ccc				C*

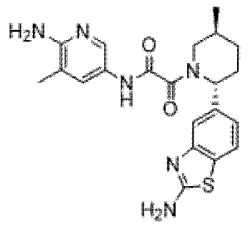
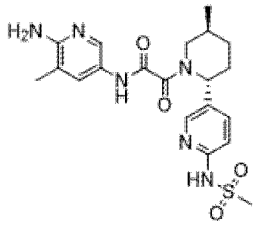
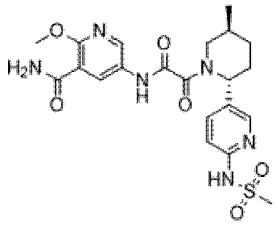
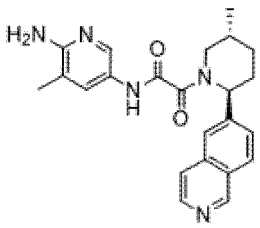
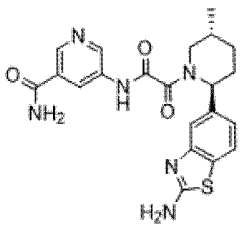
	972	or/отн	b	bb	aaa	a*	aa*	B	A*
	973	or/отн	b	bb	aaa	b*	aa*	A	B*
	974	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	975	and/рац	c	cc	ccc				C*
	976	or/отн	b	bb	aaa				B*

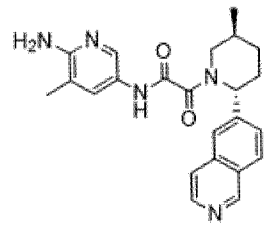
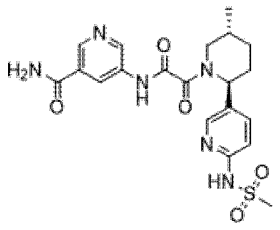
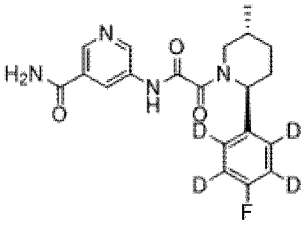
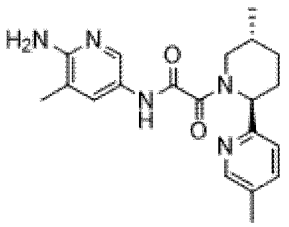
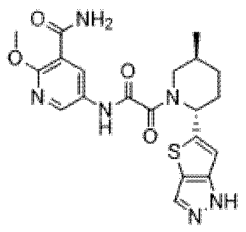
	977	and/рац	b	bb	bbb	b*	aa*	B	B*
	978	or/отн	c	bb	bbb	c*	cc*	C	C*
	979	abs	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	980	or/отн	b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*
	981	or/отн	c	cc	ccc				C*

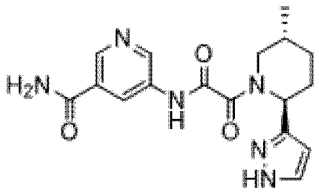
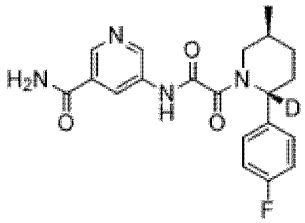
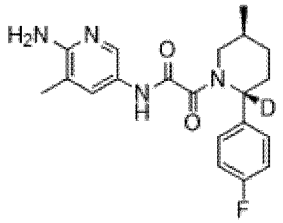
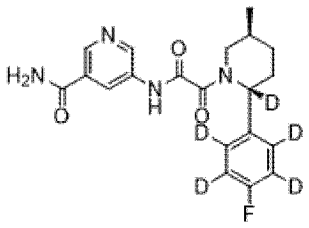
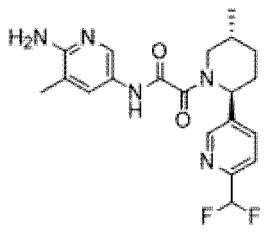
	982	and/рац	c	bb	bbb	c*	bb*	B	C*
	983	or/отн	c	cc	ccc				C*
	984	or/отн	c	cc	ccc				C*
	985	or/отн	c	cc	ccc				C*
	986	or/отн	c	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

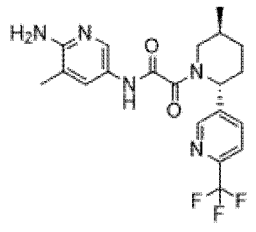
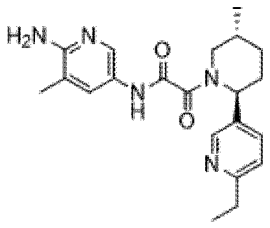
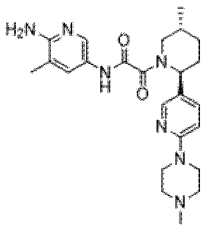
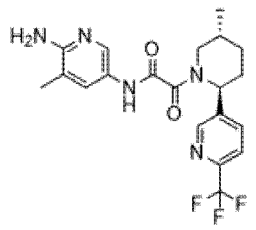
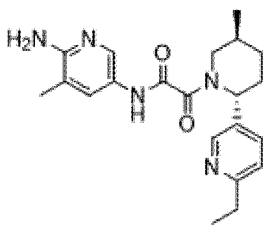
	987	or/отн	b	bb	aaa				B*
	988	or/отн	c	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	989	abs	b	bb	aaa	c*	aa*	A	A*
	990	and/рац	b	bb	aaa				B*
	991	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	C	B*

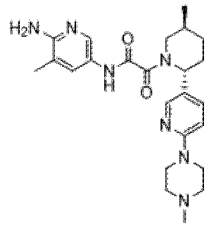
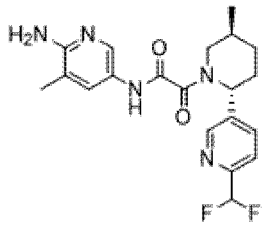
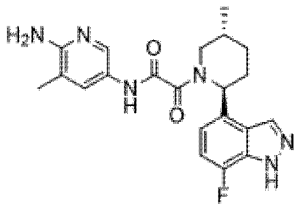
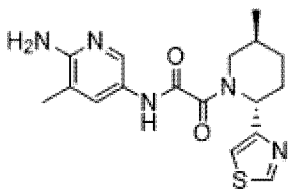
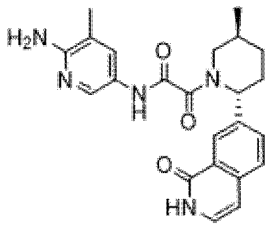
	992	and/рац	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	993	abs	b	aa	aaa	c*	bb*	A	B*
	994	or/отн	c	cc	ccc				C*
	995	or/отн	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	996	or/отн	b	aa	aaa				A*

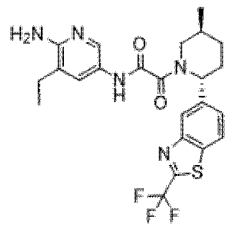
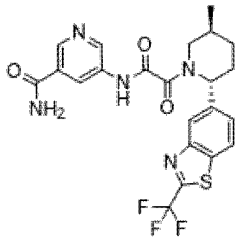
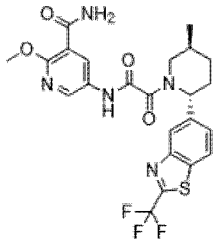
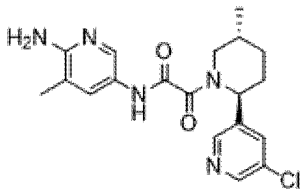
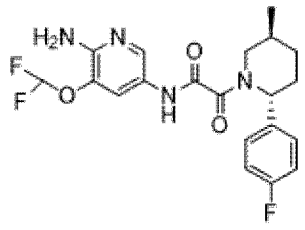
	997	or/отн	b	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	998	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	999	or/отн	c	cc	ccc				C*
	1000	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	B	A*
	1001	or/отн	c	cc	ccc				C*

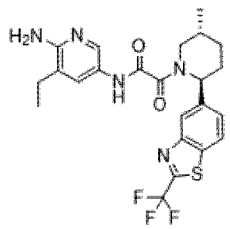
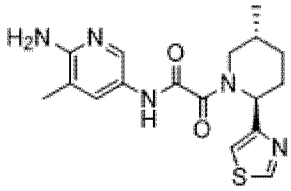
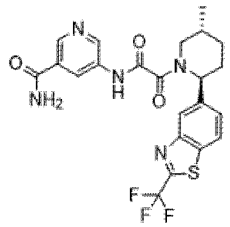
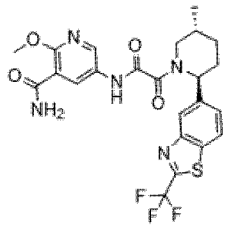
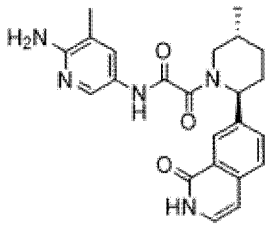
	1002	or/отн	c	cc	ccc	c*	bb*	B	C*
	1003	or/отн	b	bb	aaa	c*	cc*	C	C*
	1004	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	1005	and/рац	c	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	1006	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	A*

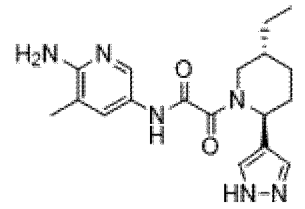
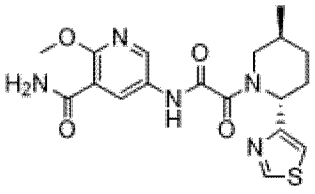
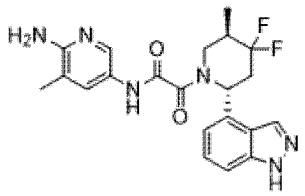
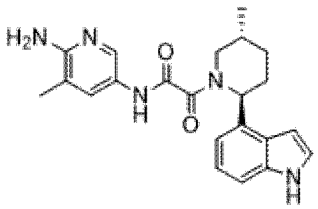
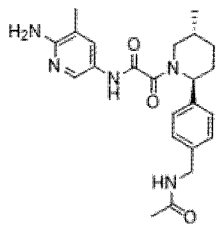
	1007	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	1008	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	1009	and/рац	b	bb	aaa	b*	aa*	B	B*
	1010	and/рац	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	1011	abs	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

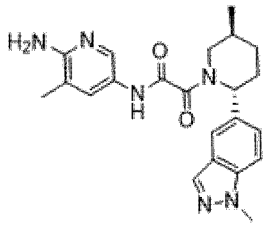
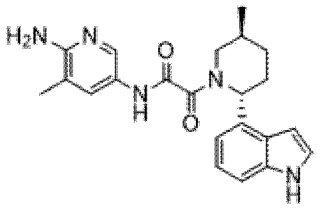
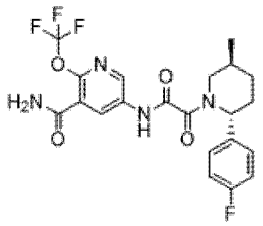
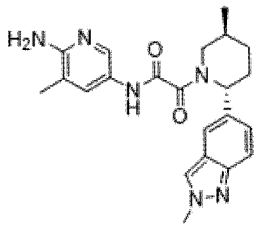
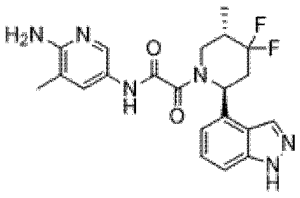
	1012	abs	b	bb	aaa	b*	bb*	C	B*
	1013	abs	b	bb	aaa	b*	aa*	B	B*
	1014	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1015	abs	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	1016	abs	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

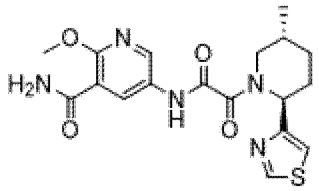
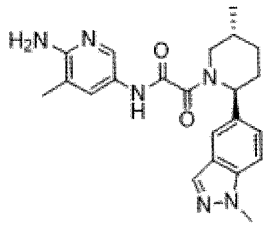
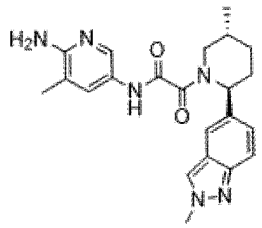
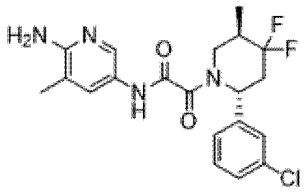
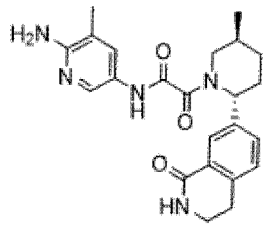
	1017	abs	c	cc	ccc	c*	cc*	C	A*
	1018	abs	b	bb	aaa	b*	bb*	B	B*
	1019	and/рац	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*
	1020	or/отн	c	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	1021	or/отн	c	cc	ccc				C*

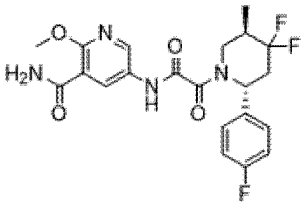
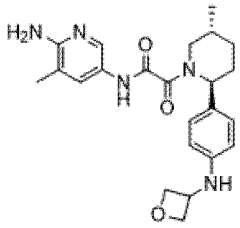
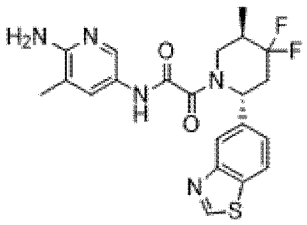
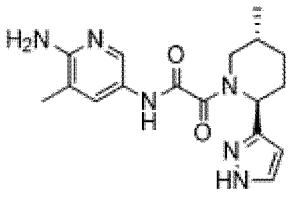
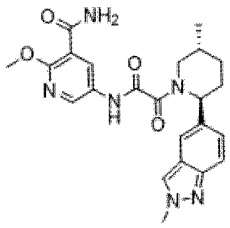
	1022	or/отн	b	aa	aaa				A*
	1023	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1024	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1025	and/рац	c	bb	bbb	c*	aa*	A	B*
	1026	abs	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

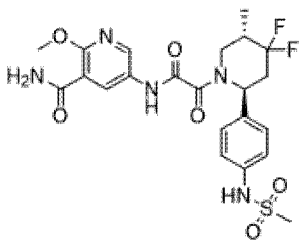
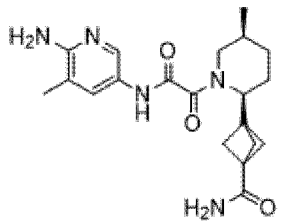
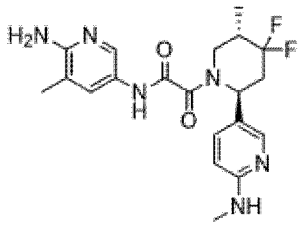
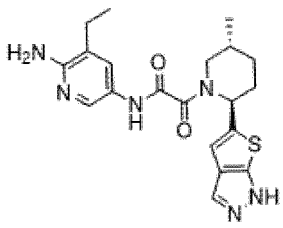
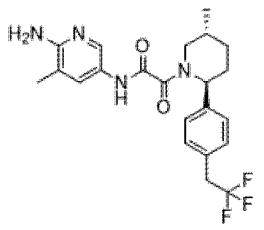
	1027	or/отн	c	cc	ccc				C*
	1028	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	1029	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	1030	or/отн	c	cc	ccc				C*
	1031	or/отн	a	aa	aaa				A*

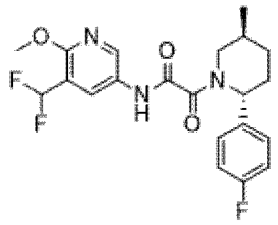
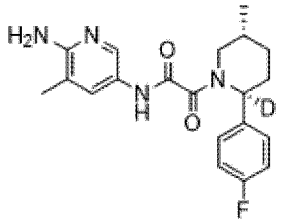
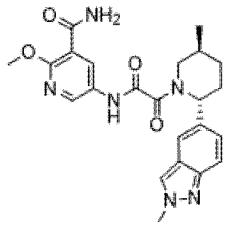
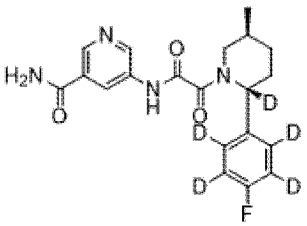
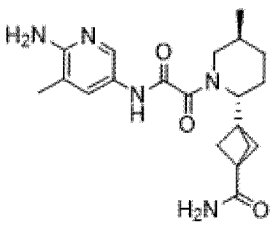
	1032	and/рац	b	bb	bbb	b*	aa*	B	B*
	1033	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	1034	or/отн	c	cc	ccc				C*
	1035	or/отн	b	bb	aaa				A*
	1036	and/рац	b	bb	bbb				B*

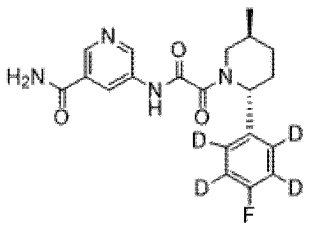
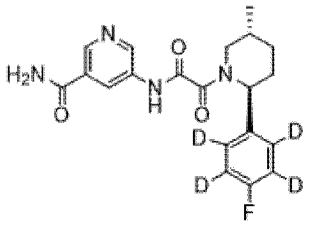
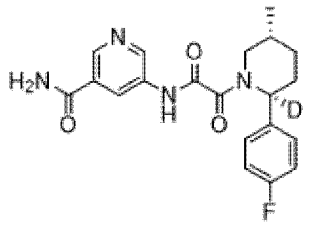
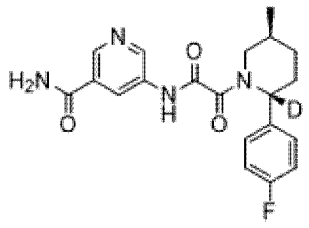
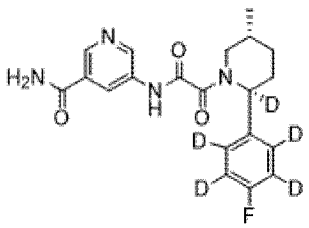
	1037	or/отн	c	cc	ccc	c*	bb*	A	C*
	1038	or/отн	c	cc	ccc				C*
	1039	abs	b	bb	bbb	b*	bb*	C	B*
	1040	or/отн	c	cc	ccc	c*	bb*	A	C*
	1041	or/отн	b	aa	aaa				A*

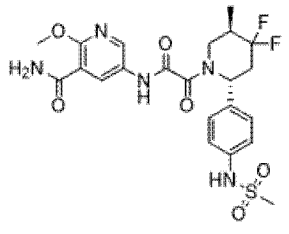
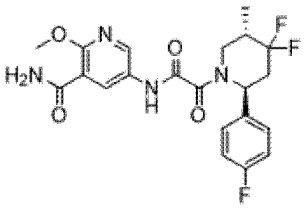
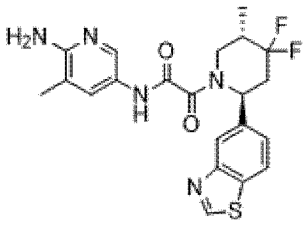
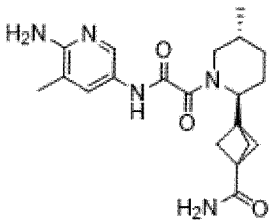
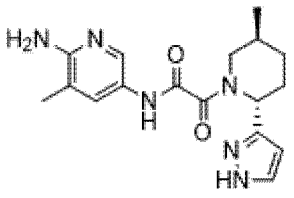
	1042	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	1043	or/отн	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*
	1044	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1045	or/отн	c	cc	ccc				
	1046	or/отн	c	cc	ccc				

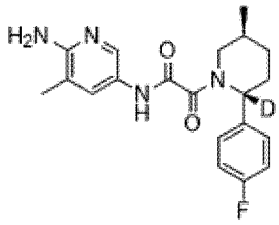
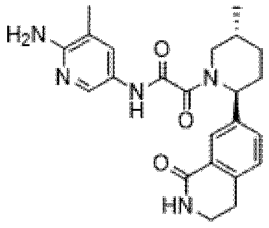
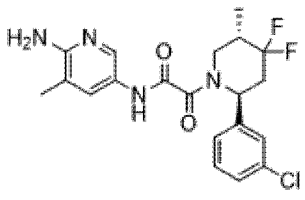
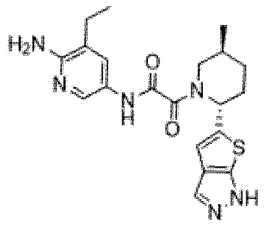
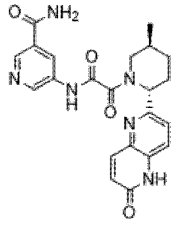
	1047	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	
	1048	and/рац	b	bb	bbb	b*	aa*	B	
	1049	or/отн	b	bb	bbb				
	1050	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	
	1051	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	

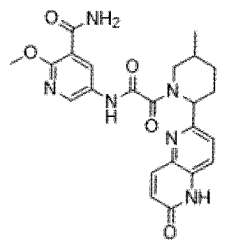
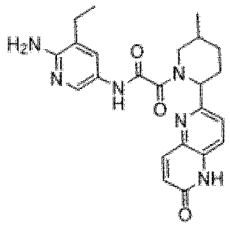
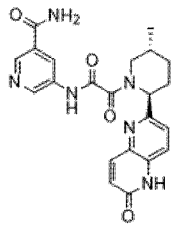
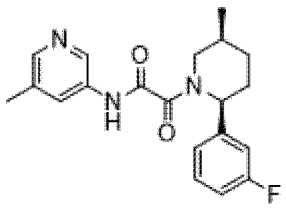
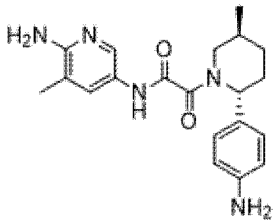
	1052	or/отн	c	cc	bbb				
	1053	or/отн	c	cc	bbb	c*	bb*	A	
	1054	and/рац	b	bb	bbb				
	1055	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	
	1056	and/рац	b	bb	aaa	b*	bb*	C	

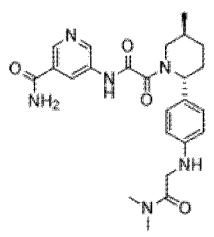
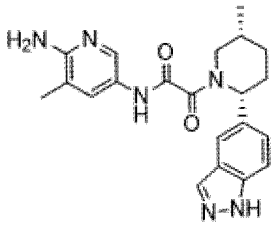
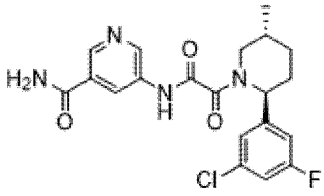
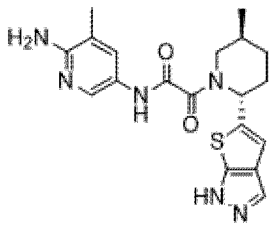
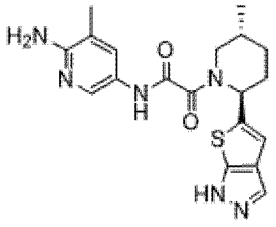
	1057	abs	c	bb	bbb	c*	cc*	B	
	1058	abs	c	cc	bbb				
	1059	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	
	1060	abs	b	bb	aaa				
	1061	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	

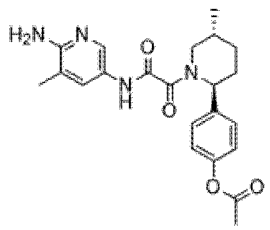
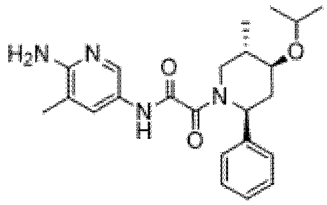
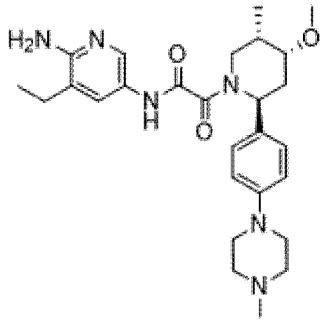
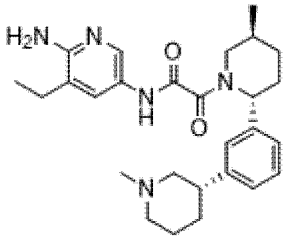
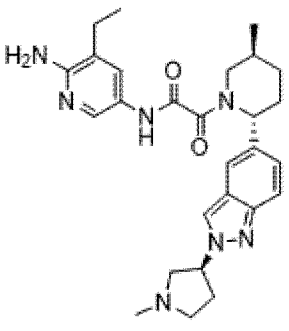
	1062	abs	b	bb	aaa				
	1063	abs	c	cc	ccc				
	1064	abs	c	cc	ccc				
	1065	abs	b	bb	aaa				
	1066	abs	c	cc	ccc				

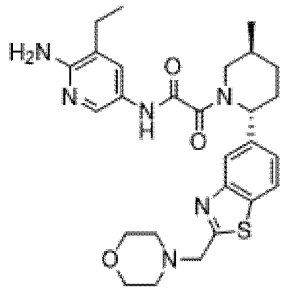
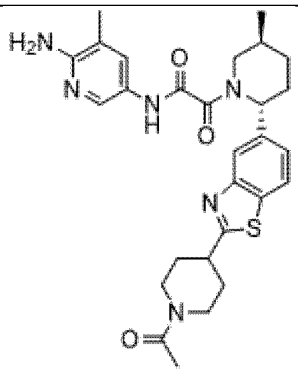
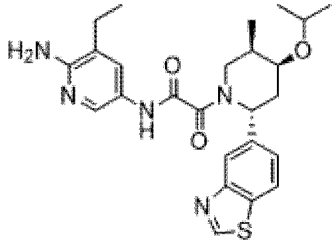
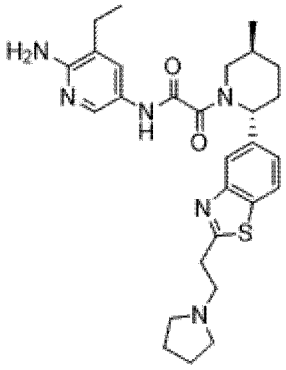
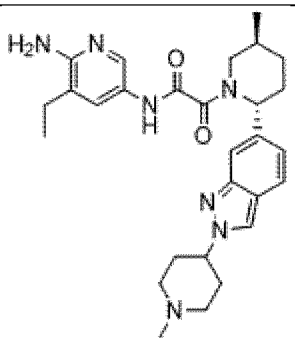
	1067	or/отн	b	bb	bbb				
	1068	or/отн	b	bb	aaa	c*	aa*	A	
	1069	or/отн	c	cc	ccc				
	1070	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	
	1071	or/отн	b	bb	aaa	c*	cc*	C	

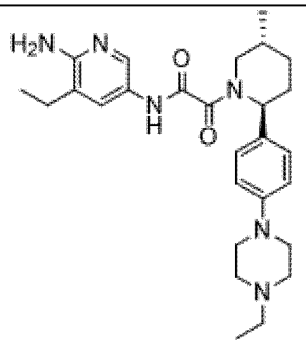
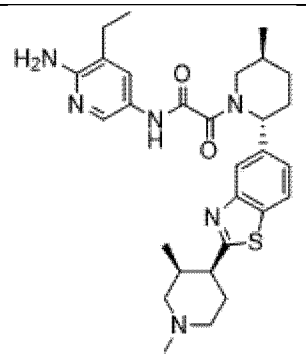
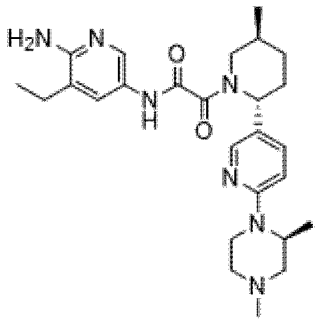
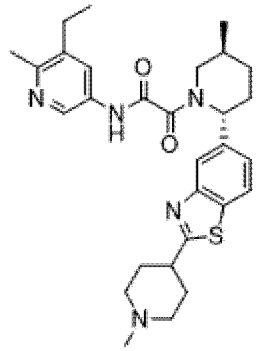
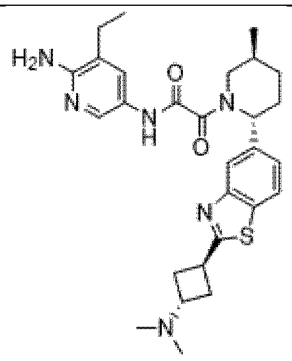
	1072	abs	b	bb	aaa				
	1073	or/отн	b	bb	aaa				
	1074	or/отн	b	aa	aaa				
	1075	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	
	1076	abs	c	cc	ccc				

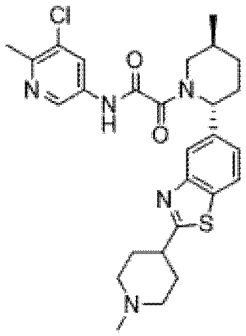
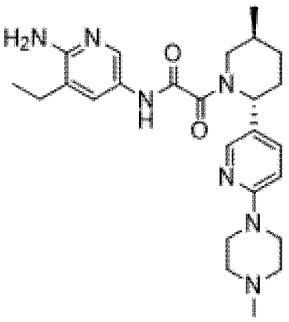
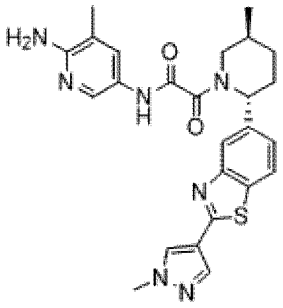
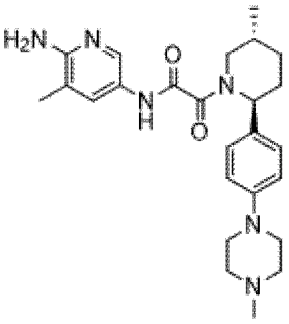
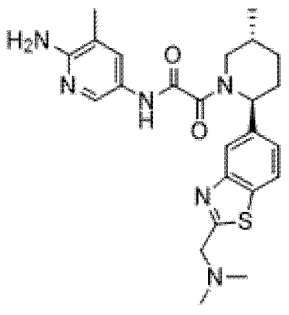
	1077		b	bb	bbb				
	1078		b	bb	bbb				
	1079	abs	b	aa	aaa				
	1080	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	1081	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*

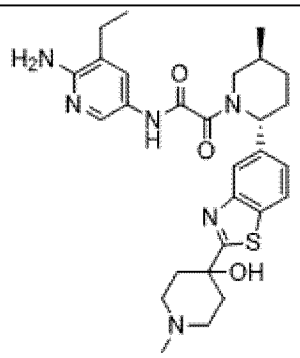
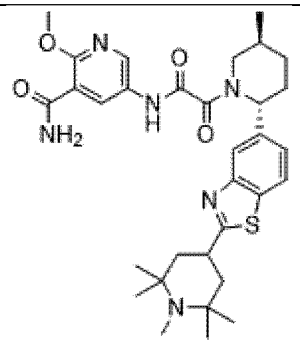
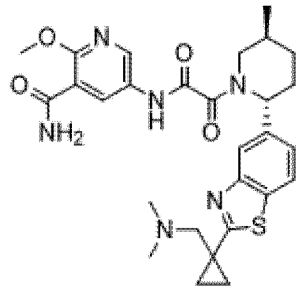
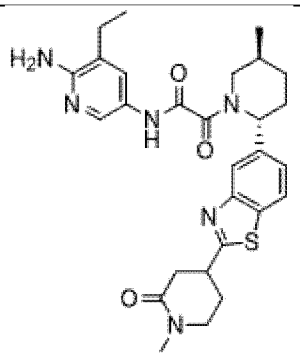
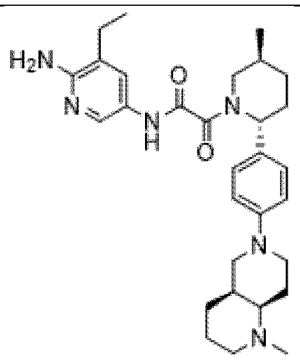
	1082	or/отн	c	cc	ccc				C*
	1083	or/отн	c	cc	ccc				
	1084	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	1085	or/отн							
	1086	or/отн							

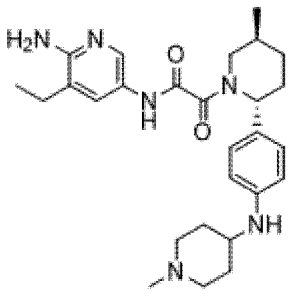
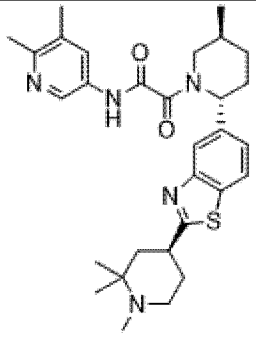
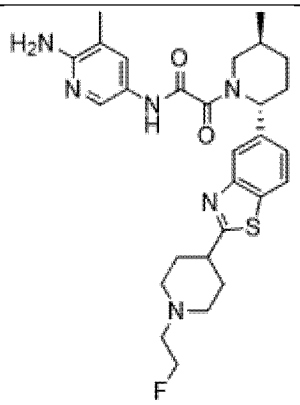
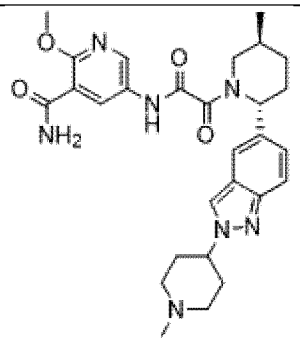
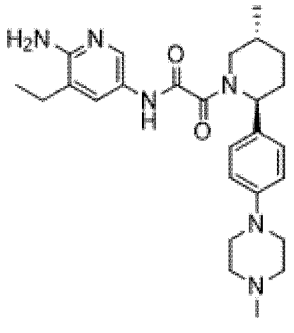
	1087	or/отн							
	1088	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1089	or/отн	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*
	1090	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1091		b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

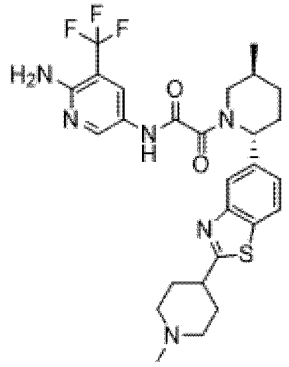
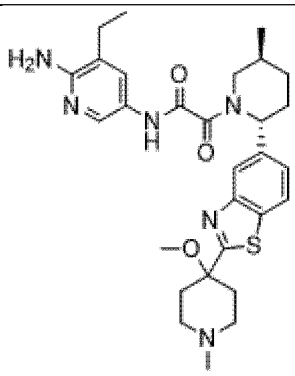
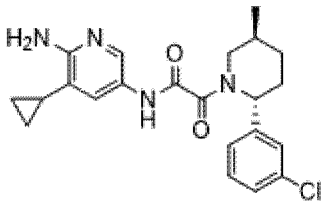
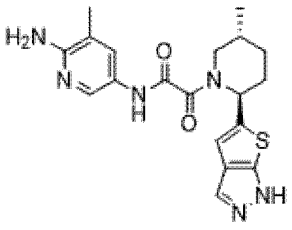
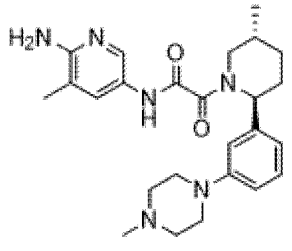
	1092	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1093	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1094	and/рац	b	bb	bbb	b*	aa*	A	A*
	1095	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1096	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

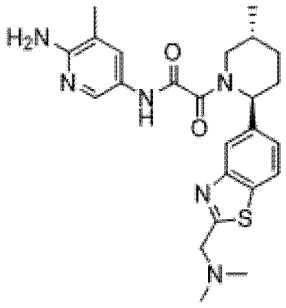
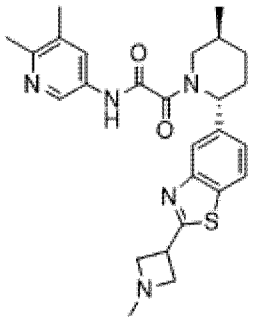
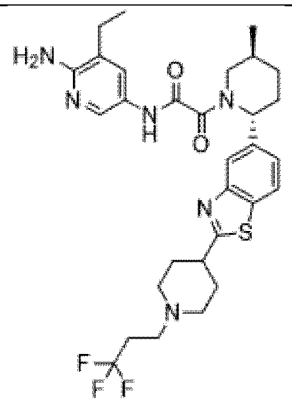
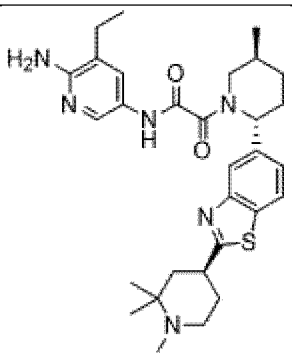
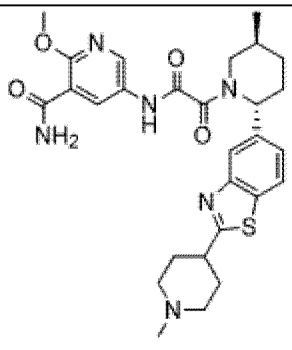
	1097	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1098	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1099	and/рац	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1100	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1101	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

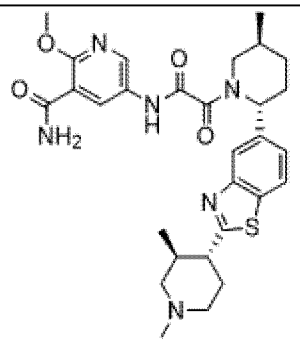
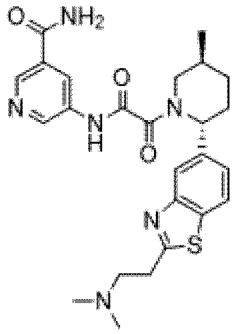
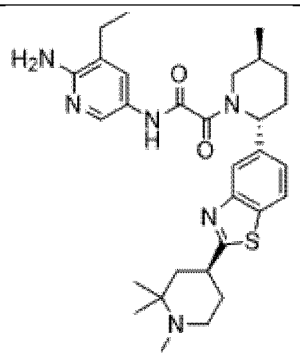
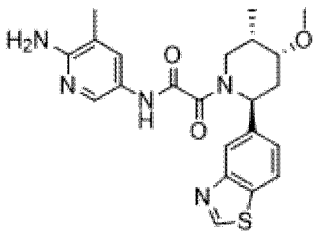
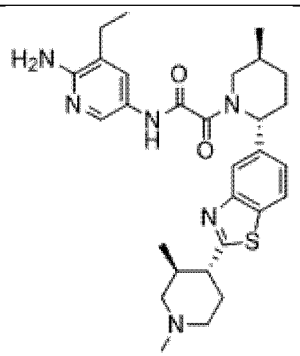
	1102	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1103	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1104	and/рац	b	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1105	and/рац	b	bb	bbb	b*	aa*	A	A*
	1106	and/рац	b	bb	aaa	a*	aa*	B	A*

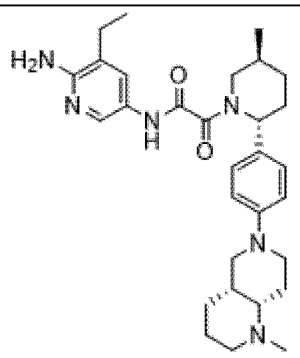
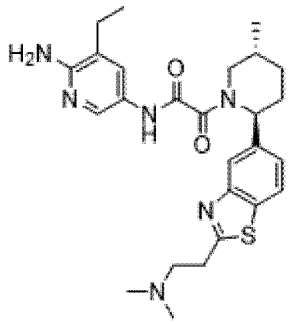
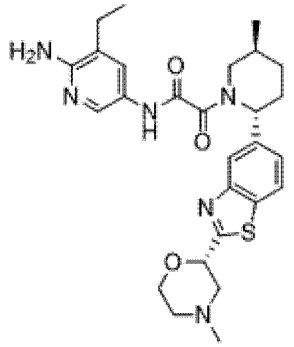
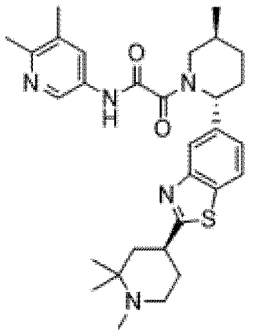
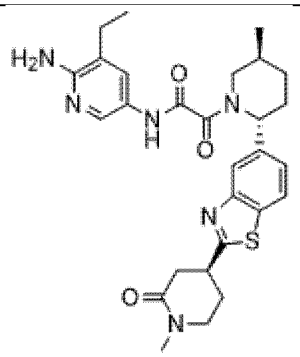
	1107	abs	a		aaa	a*	aa*	B	A*
	1108	or/отн	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1109	or/отн	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1110	and/рац	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1111	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

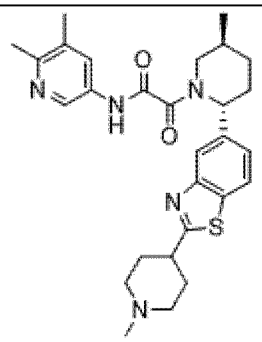
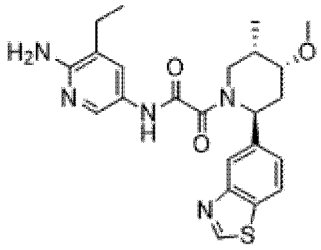
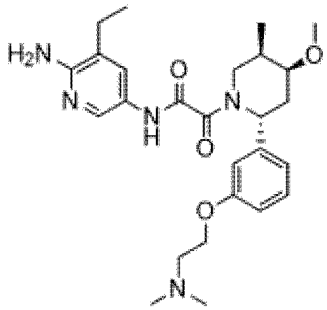
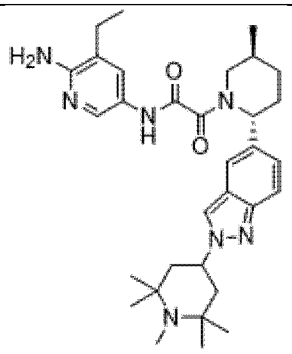
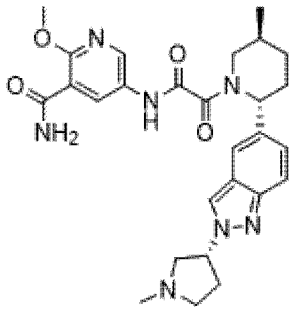
	1112	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1113	and/рац	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1114	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1115		a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1116	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*		C*

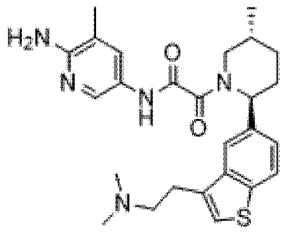
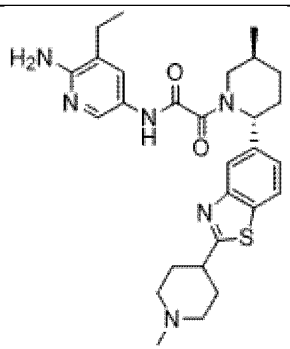
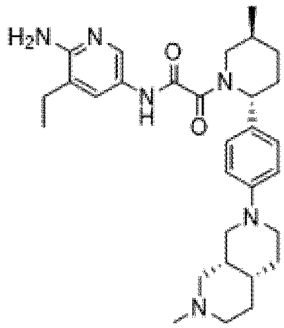
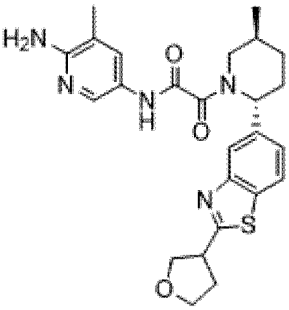
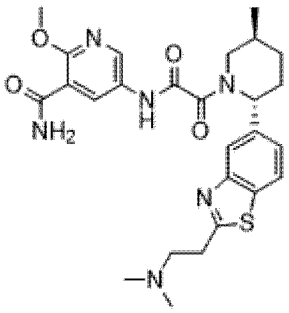
	1117	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1118		a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1119	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1120	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*		C*
	1121	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*		C*

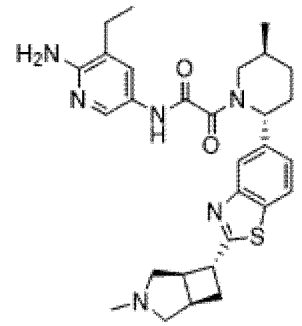
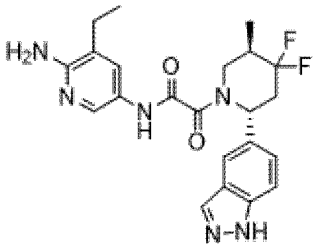
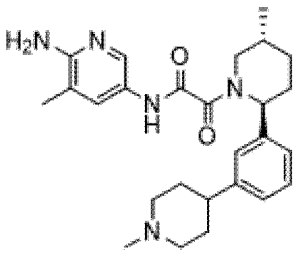
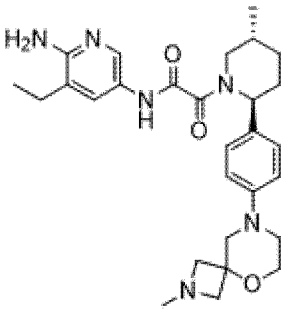
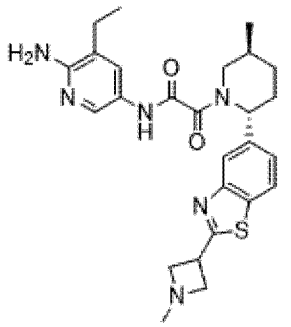
	1122	or/отн	b	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1123	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1124	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1125	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1126	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

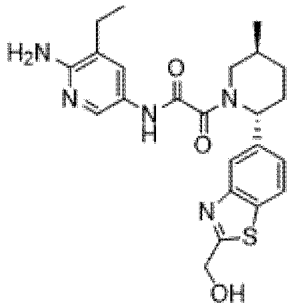
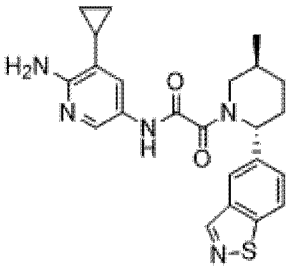
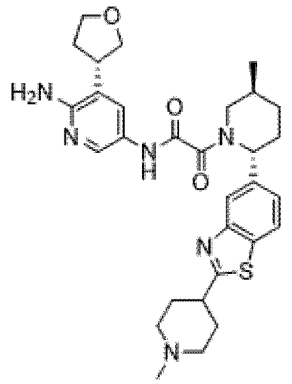
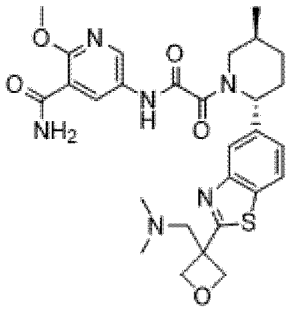
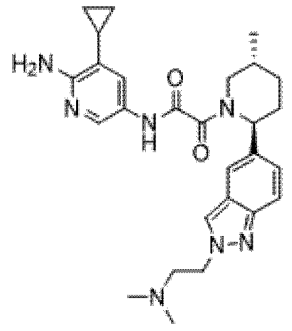
	1127		a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1128	or/отн	c	cc	ccc	c*	bb*		B*
	1129	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1130	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*		C*
	1131	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*

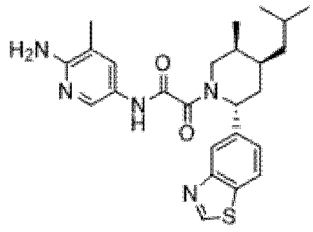
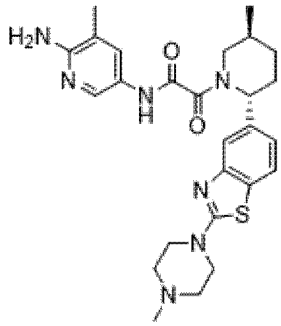
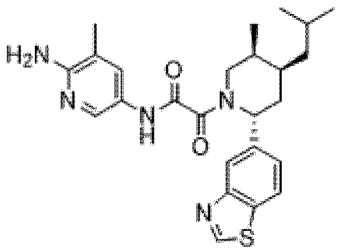
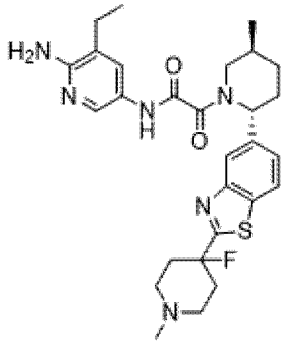
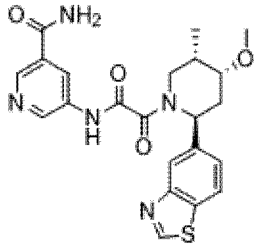
	1132	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1133	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*		B*
	1134	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1135	or/отн	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1136	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

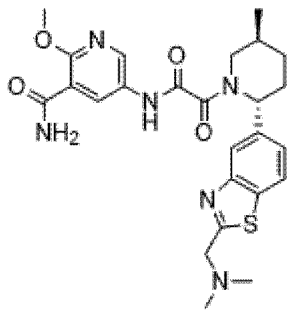
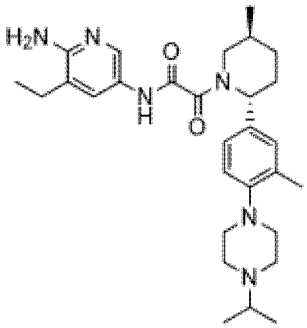
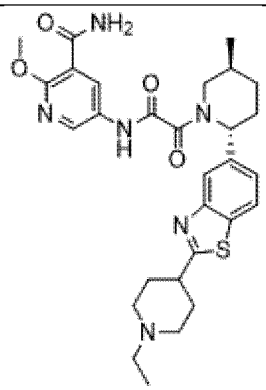
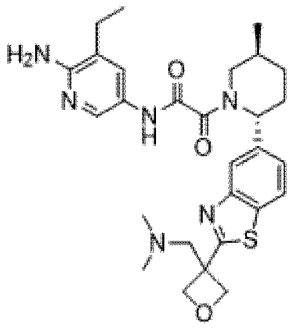
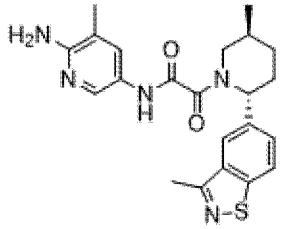
	1137	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1138	or/отн	c	cc	ccc	c*	bb*		B*
	1139	and/рац	b	bb	bbb	a*	aa*	B	A*
	1140		a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1141		b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

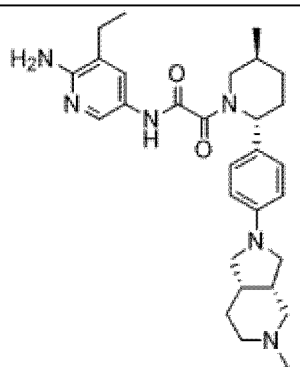
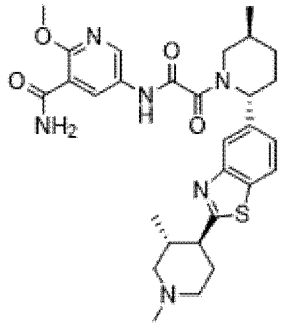
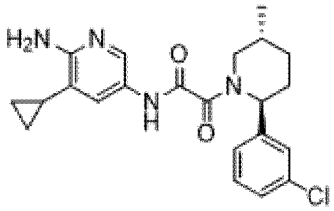
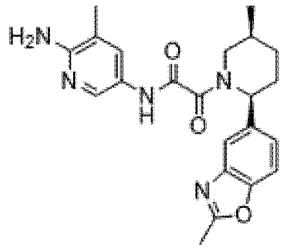
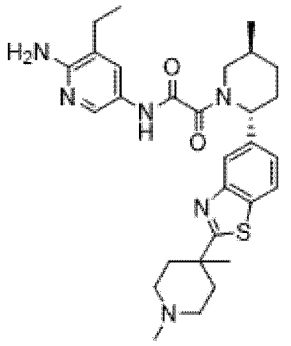
	1142	and/рац	b	bb	aaa	a*	aa*	B	A*
	1143	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1144	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1145	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1146	or/отн	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

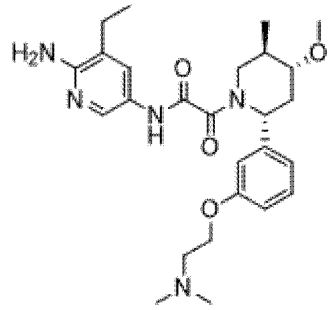
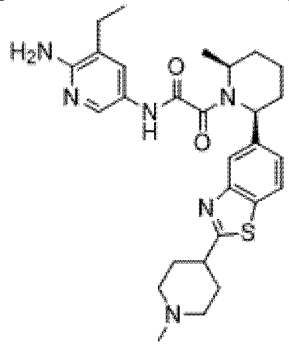
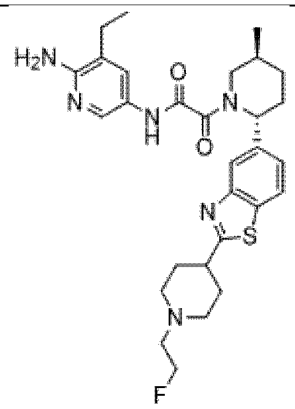
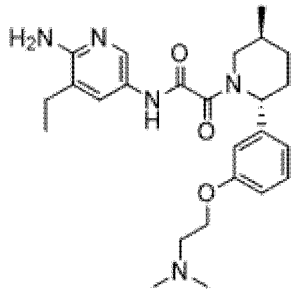
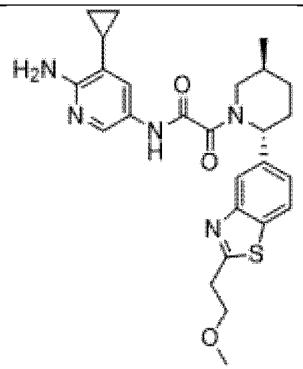
	1147		a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1148	or/отн	c	cc	ccc	c*	bb*	A	B*
	1149	and/рац	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*
	1150	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*		C*
	1151	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

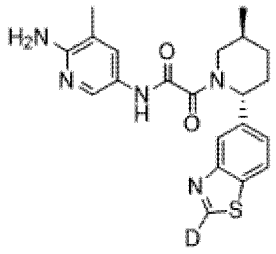
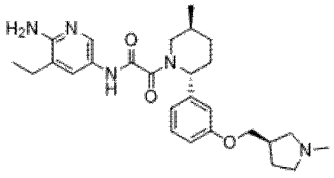
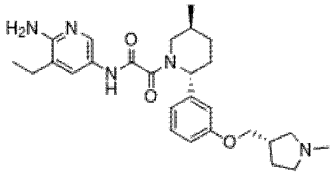
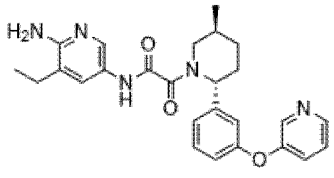
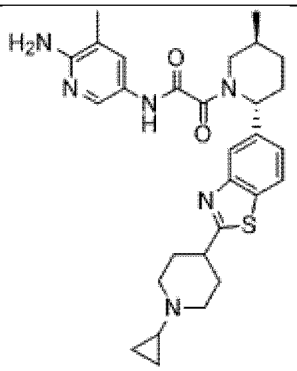
	1152	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1153	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1154	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1155		a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1156	or/отн	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

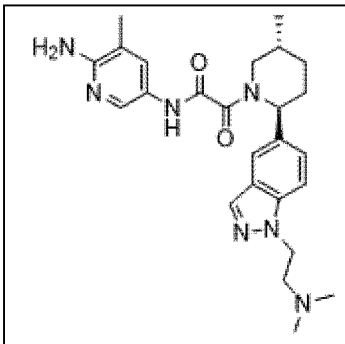
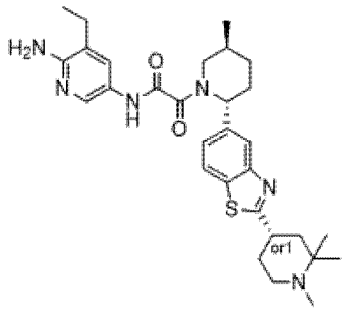
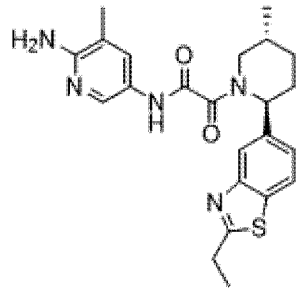
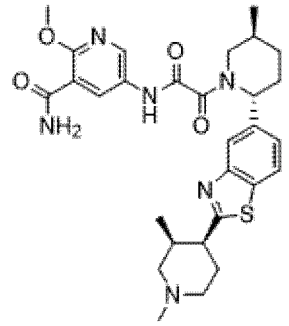
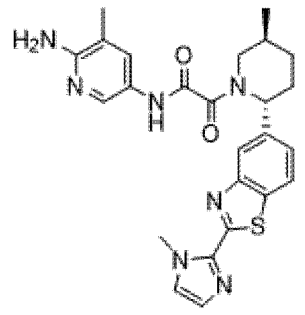
	1157		c	cc	ccc	c*	cc*		C*
	1158	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1159	or/отн							
	1160		a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1161	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

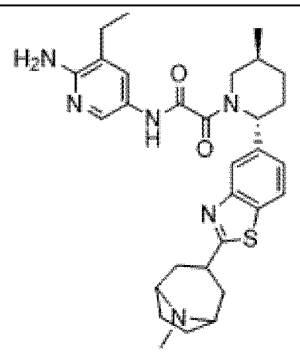
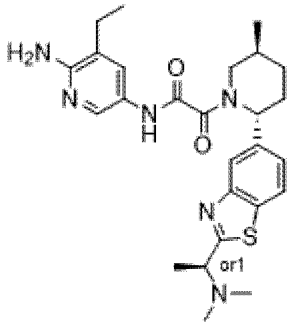
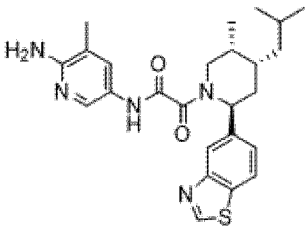
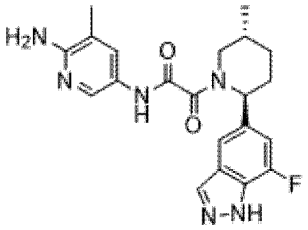
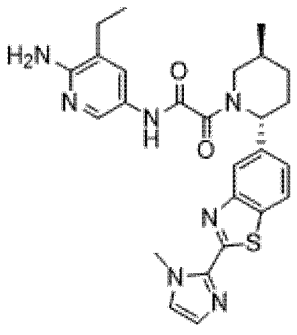
	1162	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1163		a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1164	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1165	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1166	or/отн	b	aa	aaa	a*	aa*	B	A*

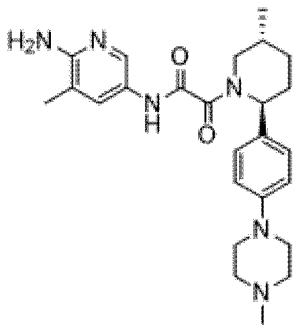
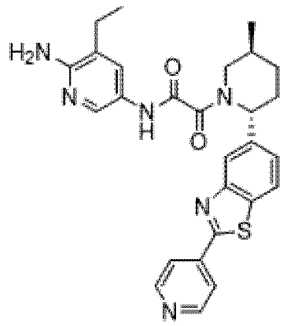
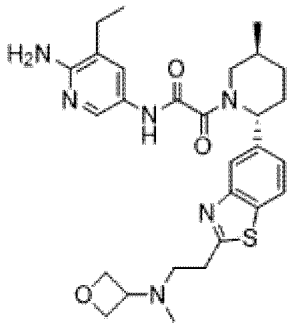
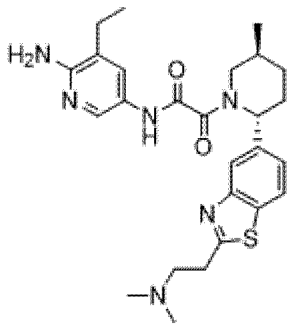
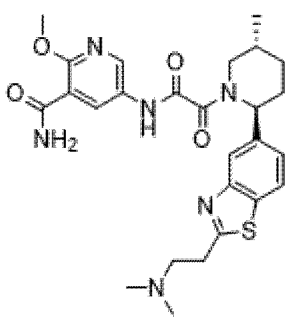
	1167	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1168		a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1169	or/отн	c	cc	bbb				C*
	1170	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1171	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

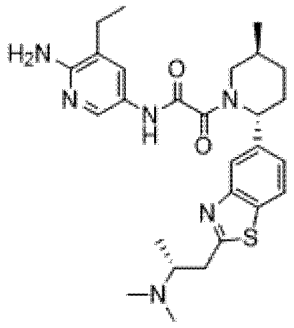
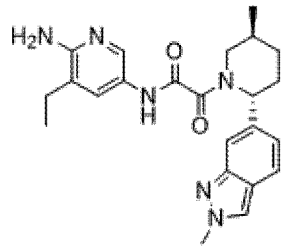
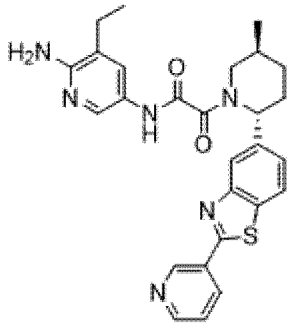
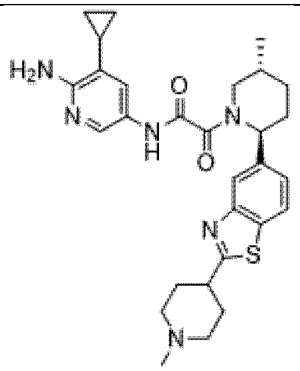
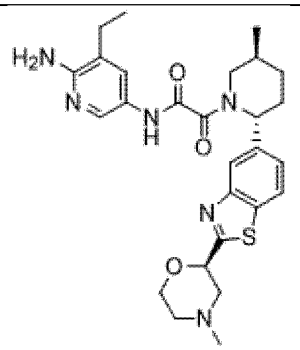
	1172	and/рац	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*
	1173	or/отн	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1174	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1175	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1176	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*		C*

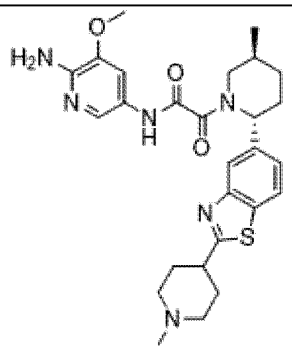
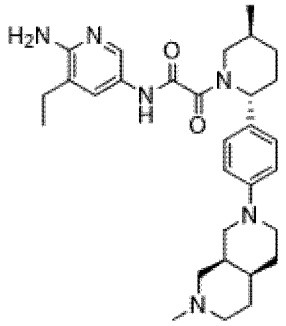
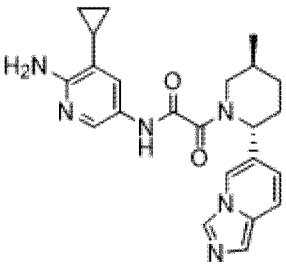
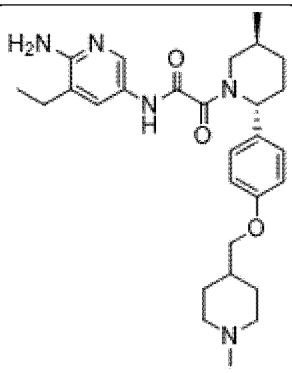
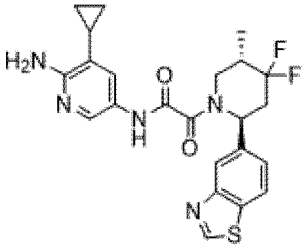
	1177	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1178	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1179	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1180	abs	b		aaa	b*	aa*	A	A*
	1181	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*

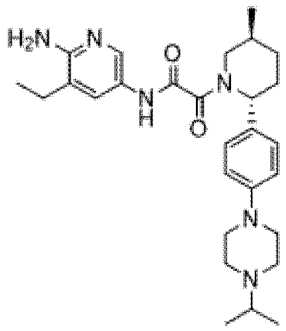
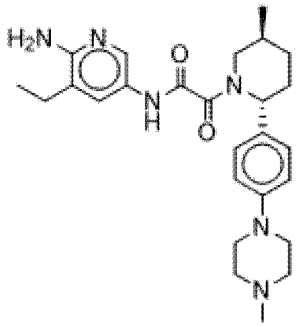
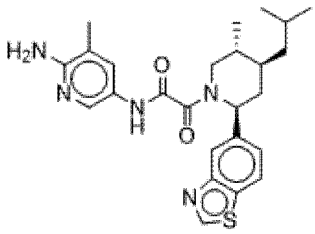
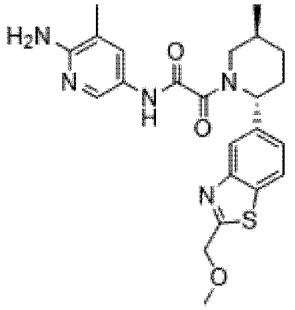
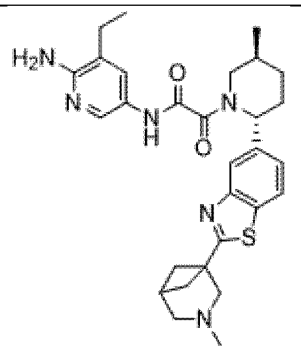
	1182	or/отн	a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1183	abs							
	1184	and/рац	b	bb	bbb	b*	aa*	A	A*
	1185		a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1186	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

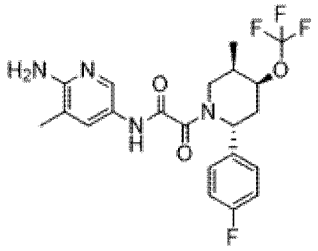
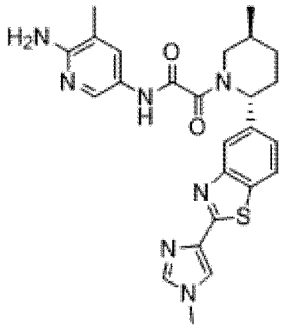
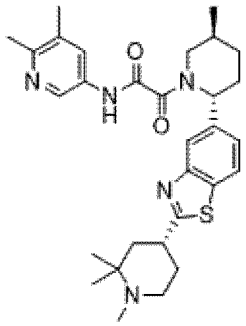
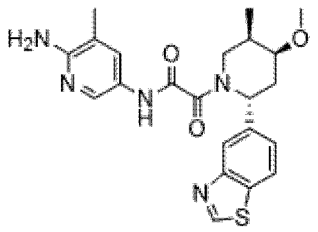
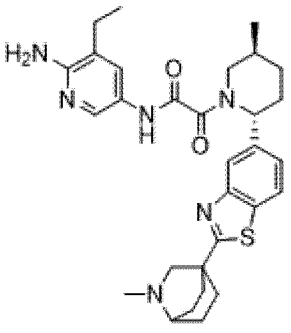
	1187	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1188	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1190	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1191	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*		C*
	1192	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

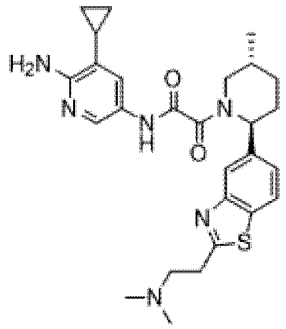
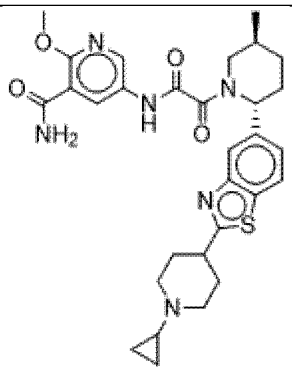
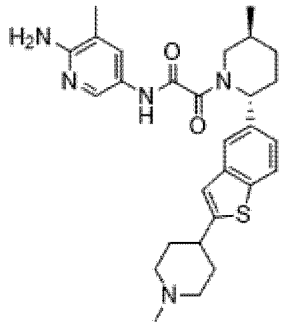
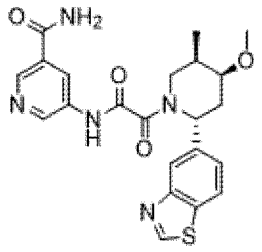
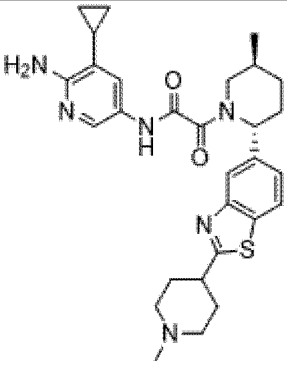
	1193	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*		C*
	1194	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1195	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1196	or/отн	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1197	or/отн	c	cc	ccc				B*

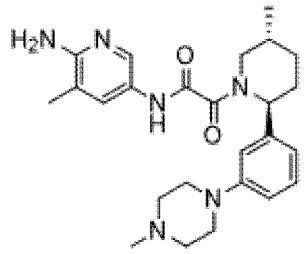
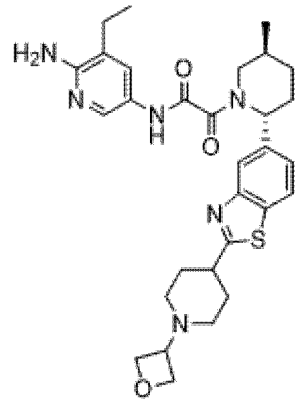
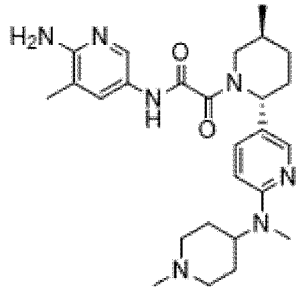
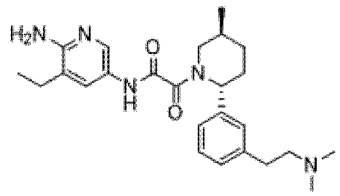
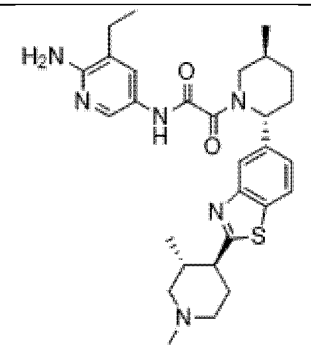
	1198	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1199	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1200	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1201	abs	c	cc	bbb	c*	bb*	B	A*
	1202	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

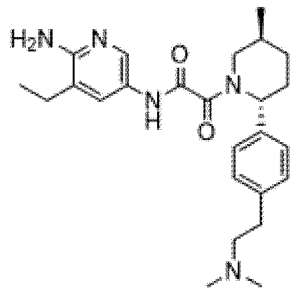
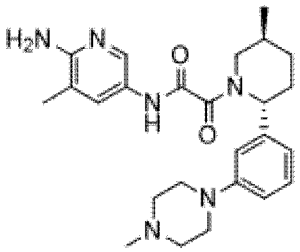
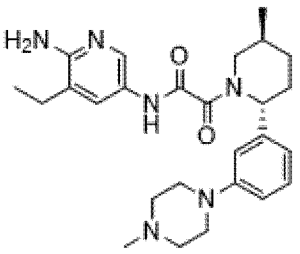
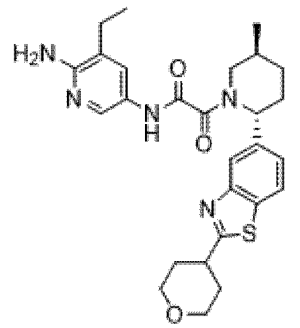
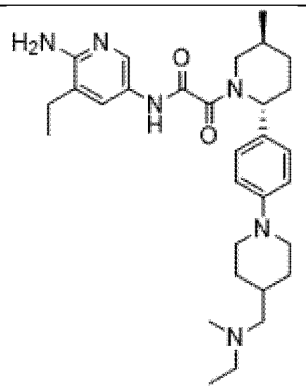
	1203	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1204	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1205	or/отн	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1206	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1207	or/отн	b	bb	bbb	b*	aa*	A	A*

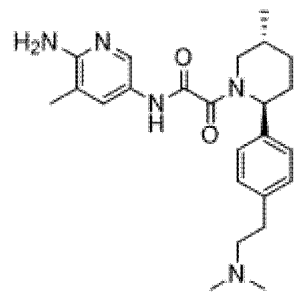
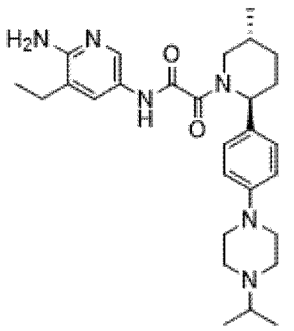
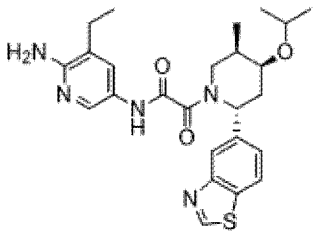
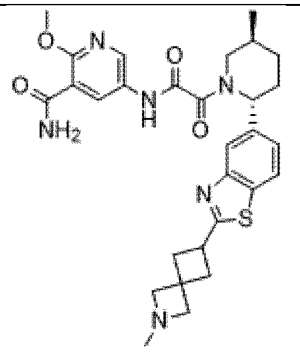
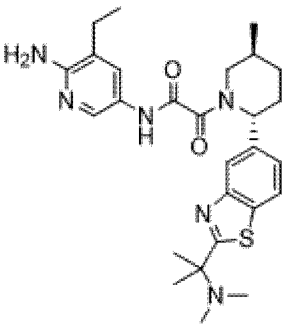
	1208	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1209	and/рац	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*
	1210	or/отн	b	bb	aaa	c*	bb*		B*
	1211	or/отн	b	bb	aaa	a*	aa*	A	A*
	1212		a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*

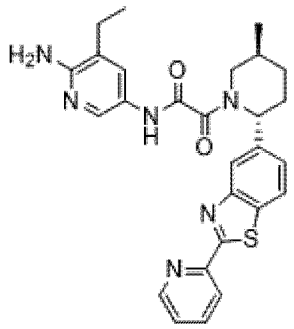
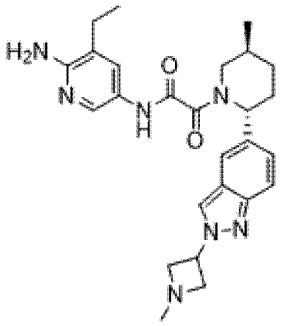
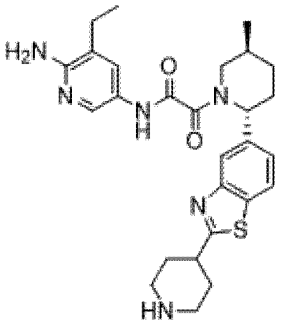
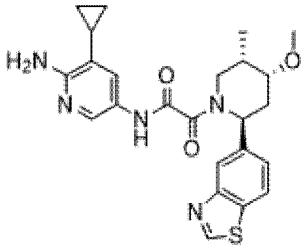
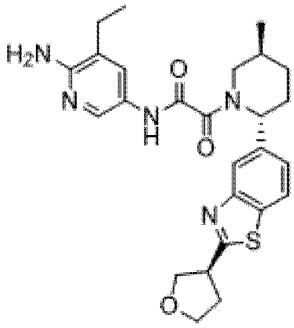
	1213	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1214	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1215	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1216	or/отн	b	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1217		a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*

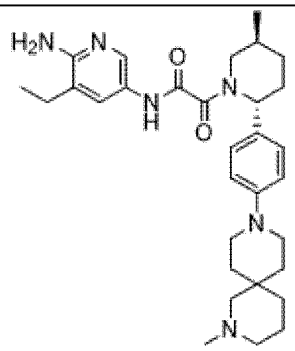
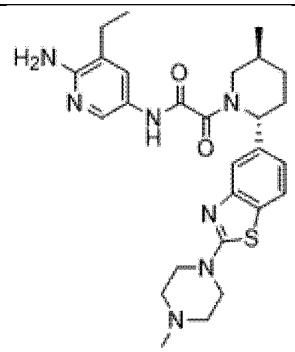
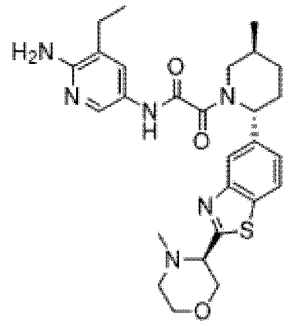
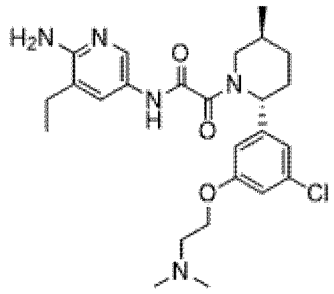
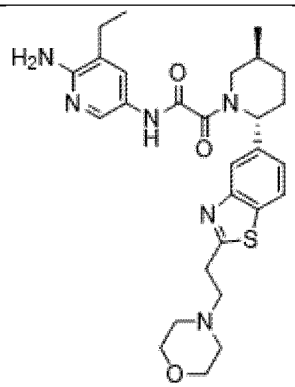
	1218	or/отн	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1219	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1220	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1221	or/отн	c		bbb	c*	bb*	A	B*
	1222	or/отн	a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*

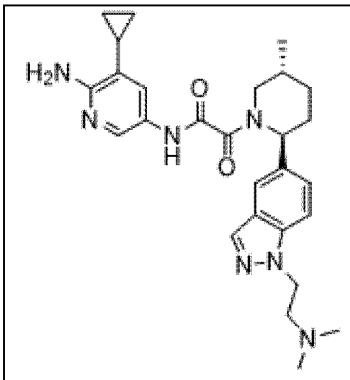
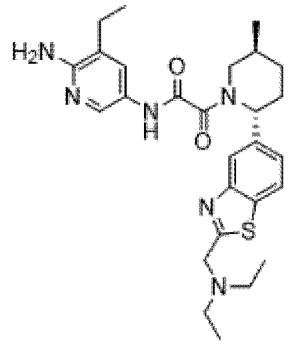
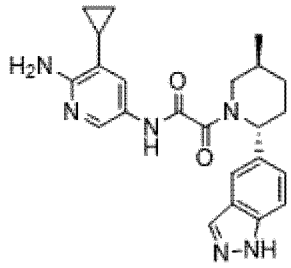
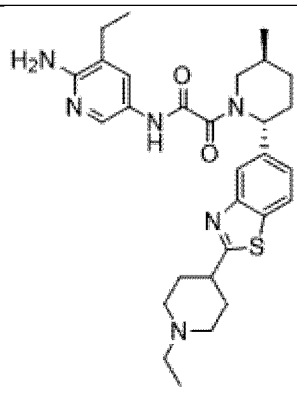
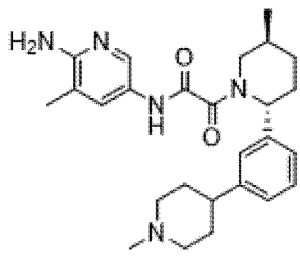
	1223	and/рац	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*
	1224	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1225	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1226	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1227	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

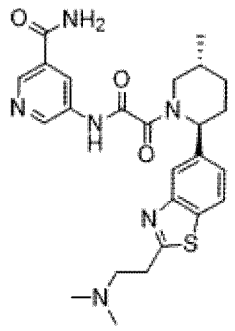
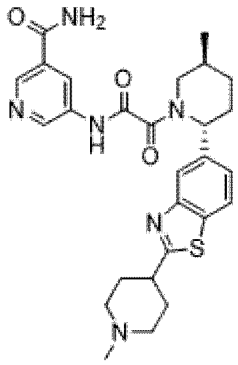
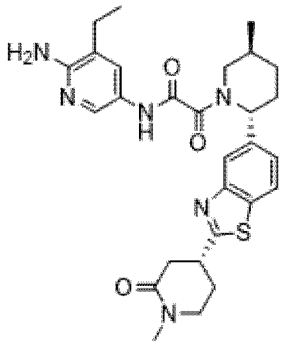
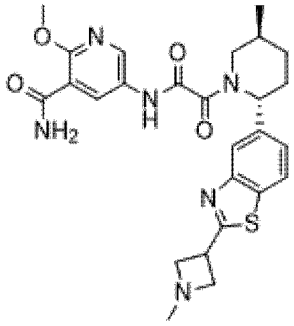
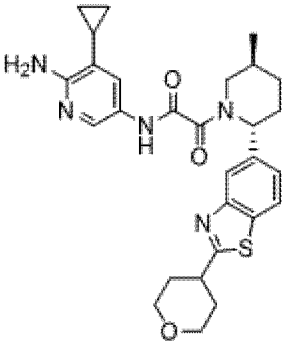
	1228	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1229	or/отн	a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1230	рац							
	1231	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1232	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

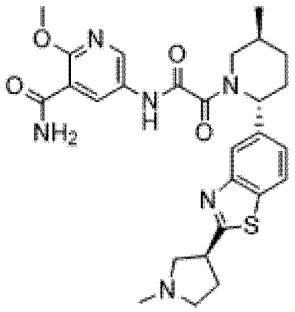
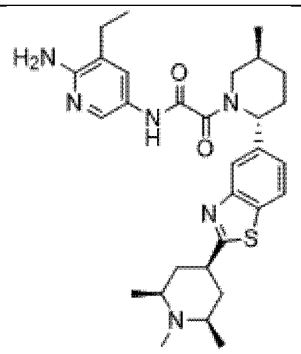
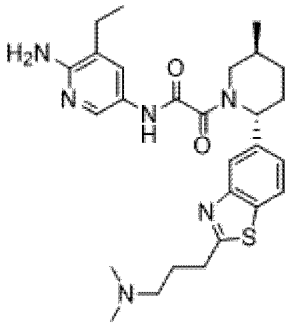
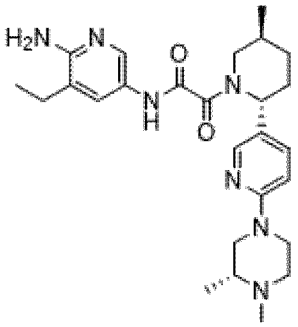
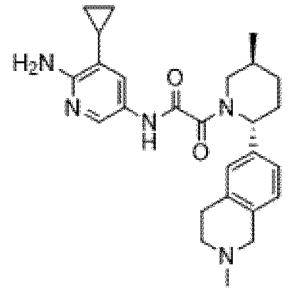
	1233	and/рац	b	bb	aaa	b*	aa*	B	A*
	1234	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*		B*
	1235	and/рац	b	bb	bbb	b*	aa*	A	A*
	1236	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1237	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

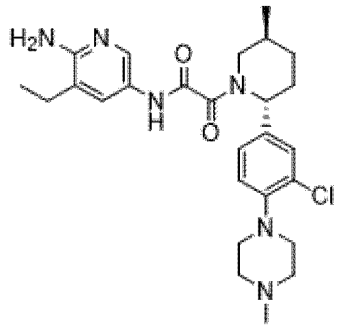
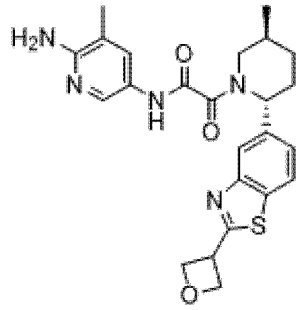
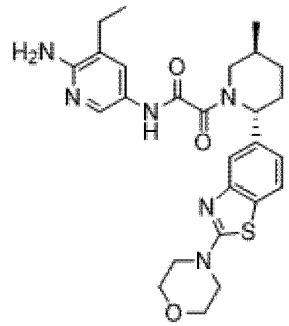
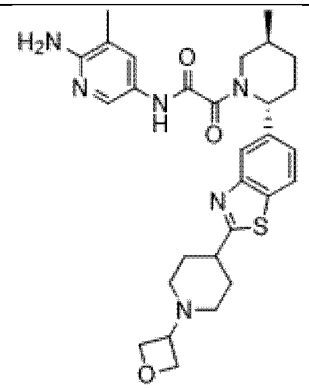
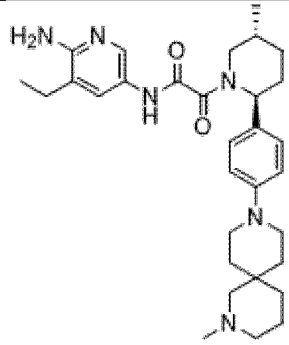
	1238	abs	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*
	1239		b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1240	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1241	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*		B*
	1242	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

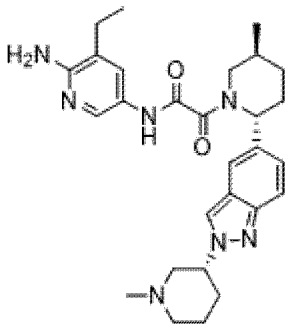
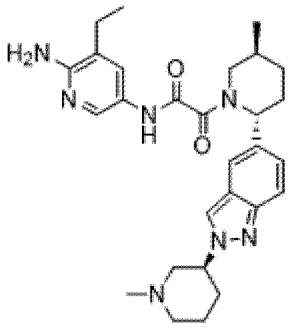
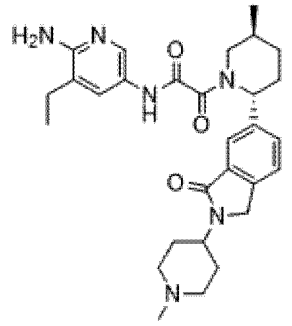
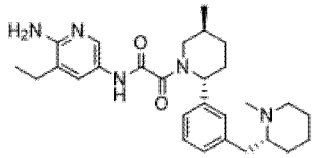
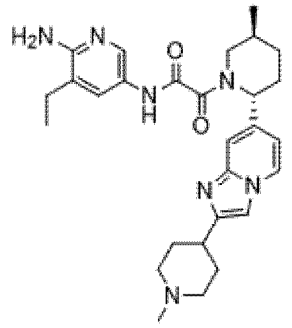
	1243	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1244	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1245	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1247	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1248	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

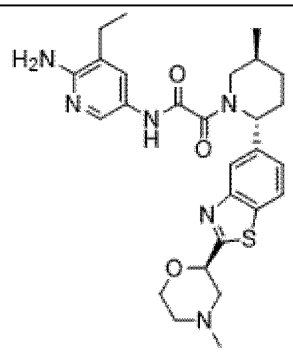
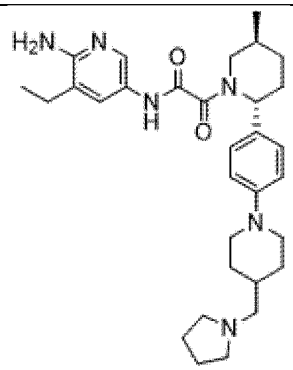
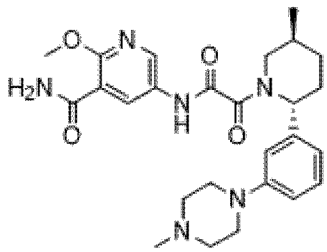
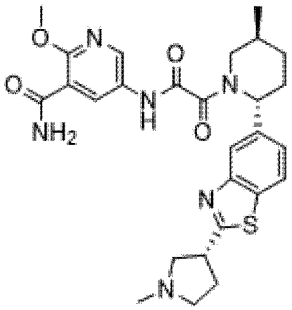
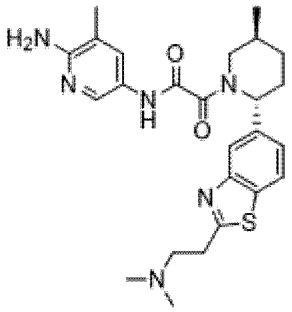
	1249	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1250	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1251	or/отн	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1252	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1253	or/отн	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

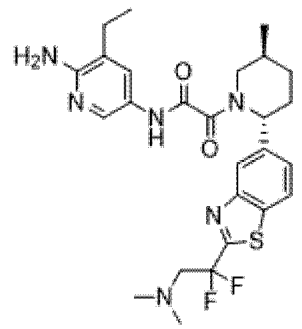
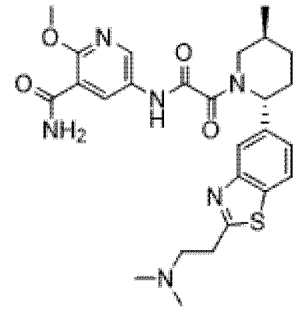
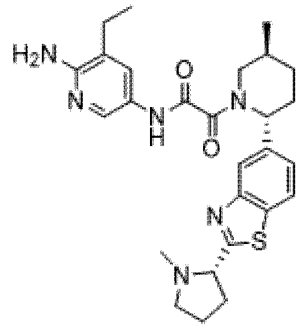
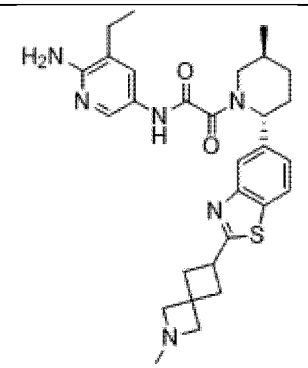
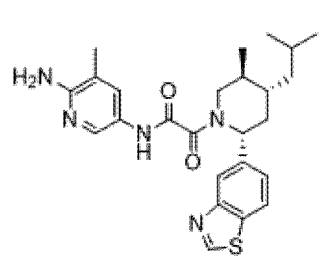
	1254	or/отн	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1255	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1256	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1257		a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1258	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

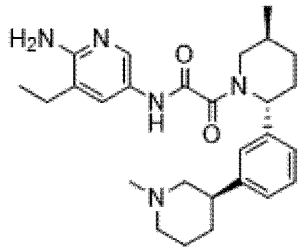
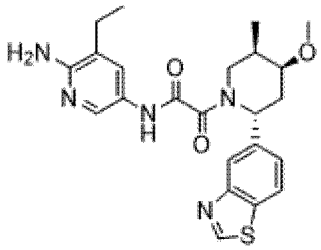
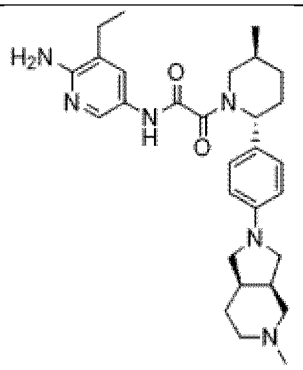
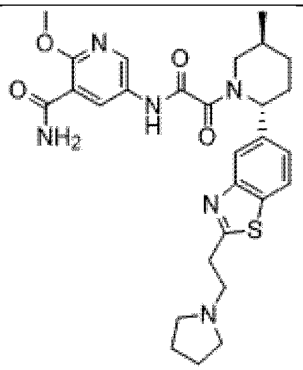
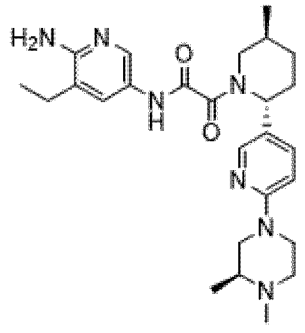
	1260	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1261	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1262	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1263	abs	b	cc	aaa	b*	aa*	A	A*
	1264	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

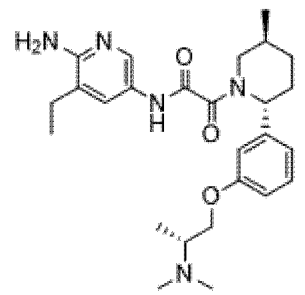
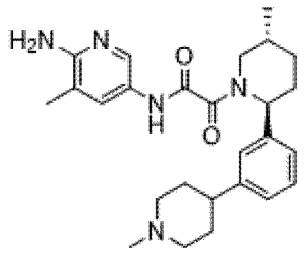
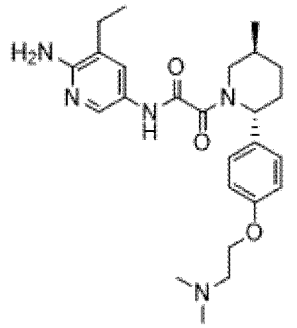
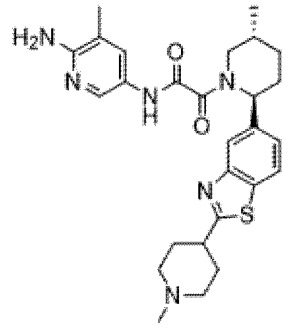
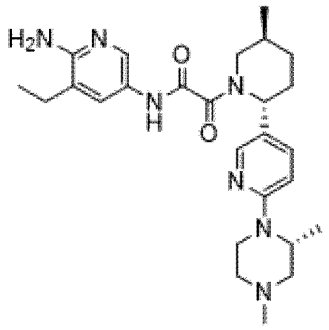
	1265	and/рац	b		bbb	b*	aa*	A	A*
	1266	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1267	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1268	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1269	or/отн	c	cc	bbb	c*	bb*		B*

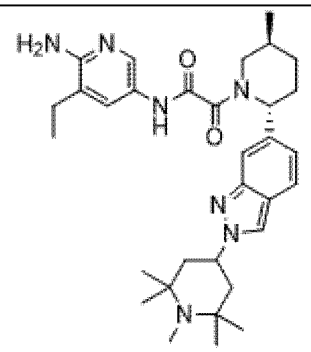
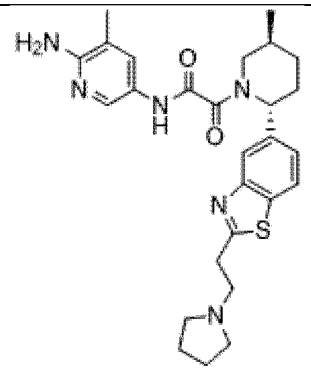
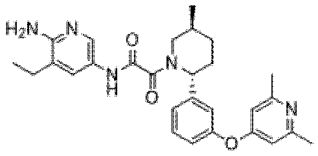
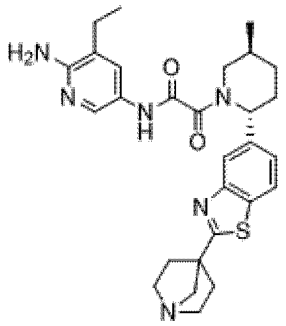
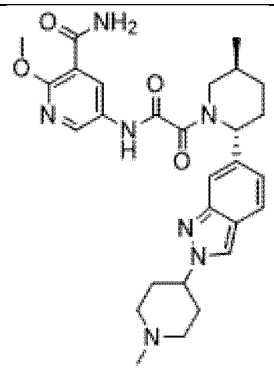
	1270	or/отн	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*
	1271	or/отн	b	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1272	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1273	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1274	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

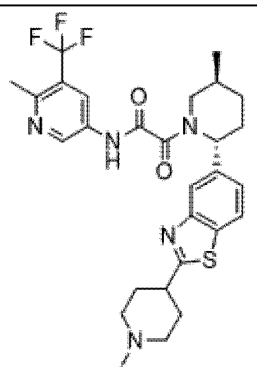
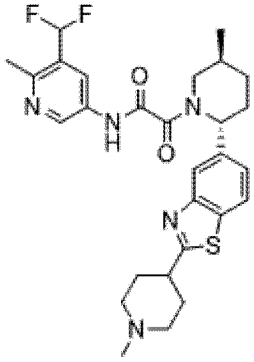
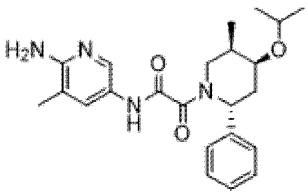
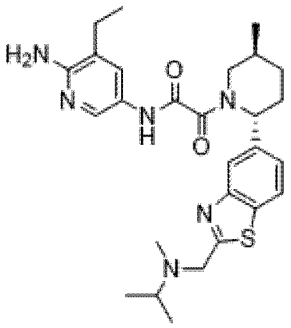
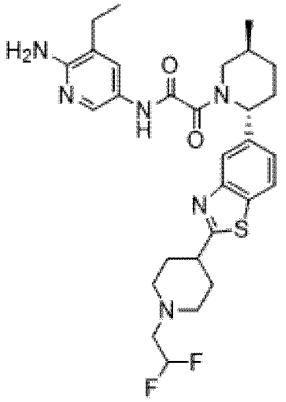
	1275	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1276	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1277	abs	b		aaa	b*	aa*	A	A*
	1278	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1279	or/отн	a	aa	aaa	a*	aa*	C	A*

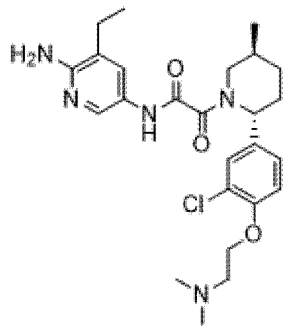
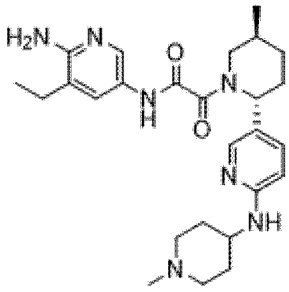
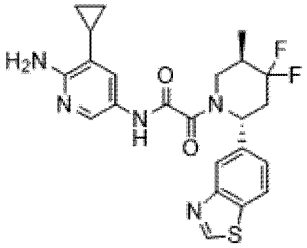
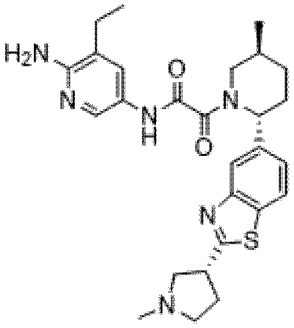
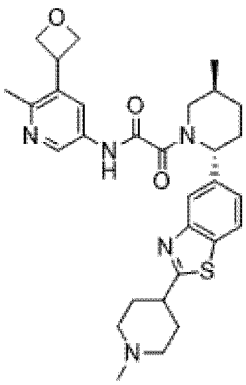
	1280	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1281	and/рац	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*
	1282	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1283	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1284	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*		C*

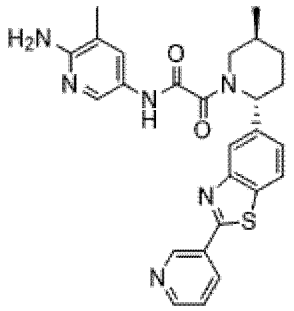
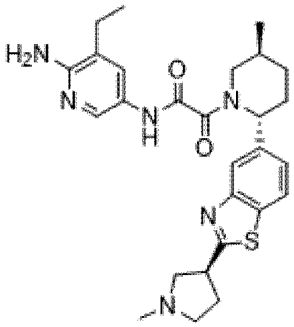
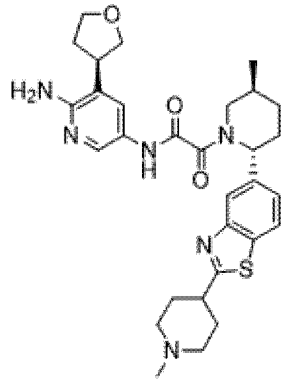
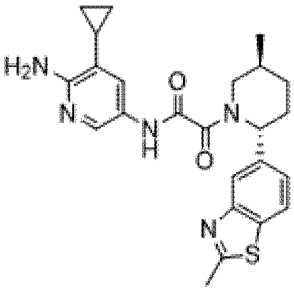
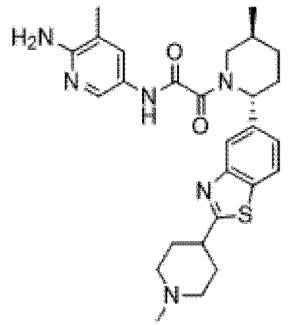
	1285	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1286	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1287	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1288	abs	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*
	1289	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

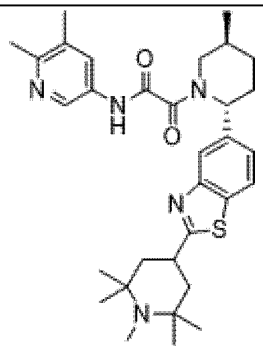
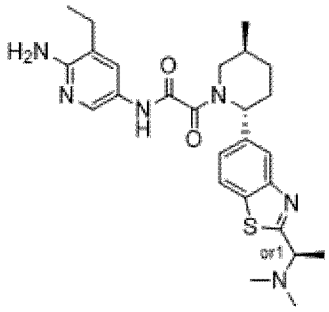
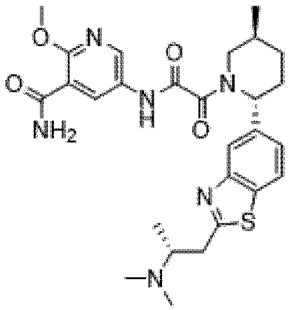
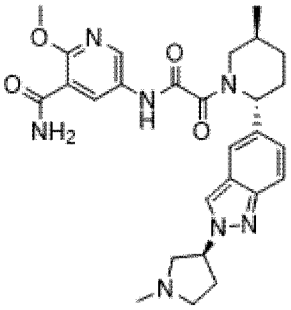
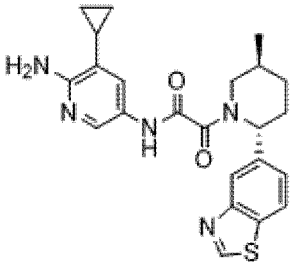
	1290		b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1291	or/отн	c	cc	ccc	c*	bb*		C*
	1292	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1293	or/отн	0		0	b*	aa*	B	A*
	1294	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

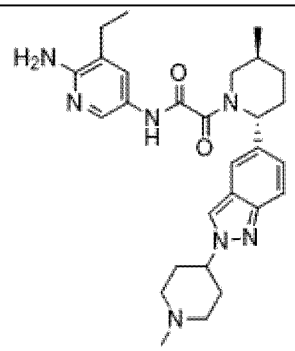
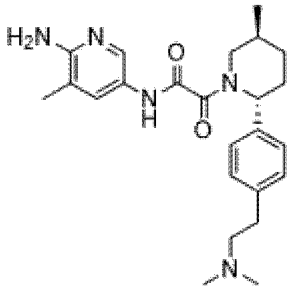
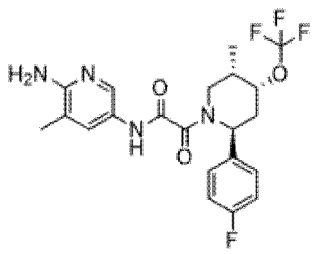
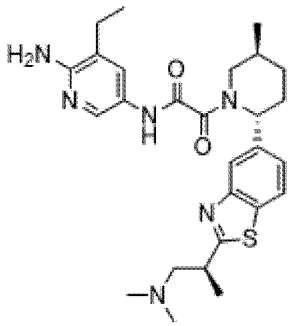
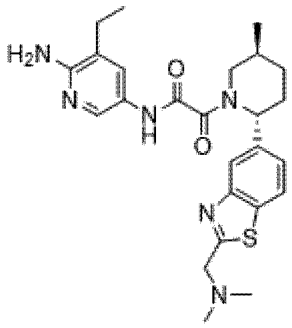
	1295	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1296	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1297	abs	b		aaa	b*	aa*	A	A*
	1298		b	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1299		a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*

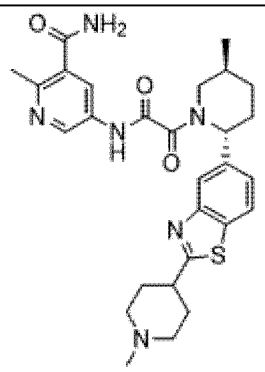
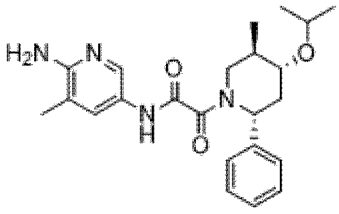
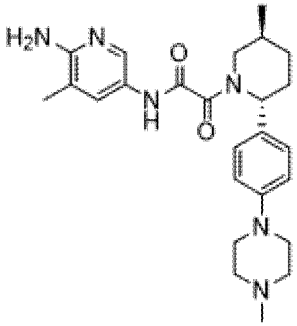
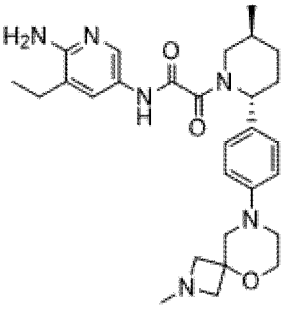
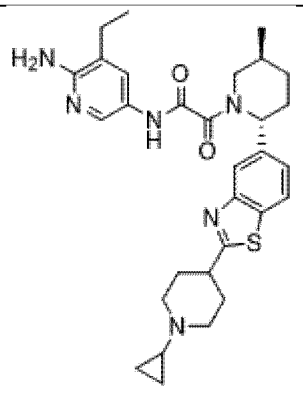
	1300	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1301	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1302	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*		C*
	1303	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1304	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

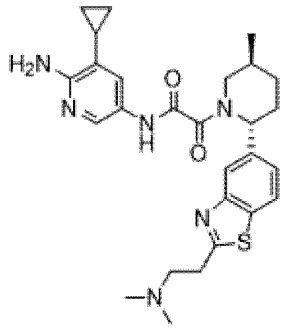
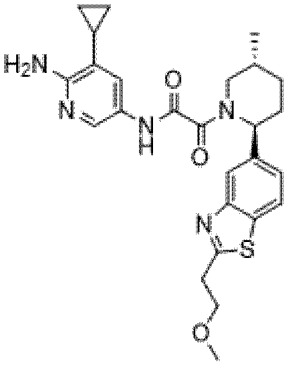
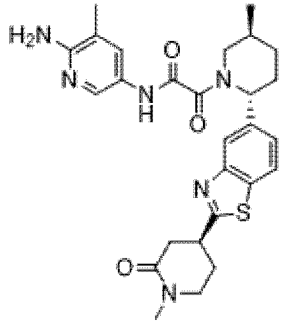
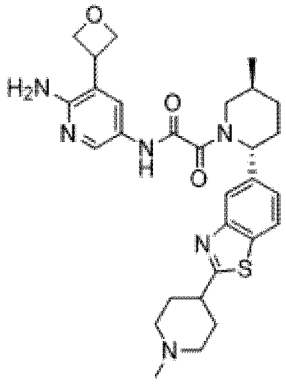
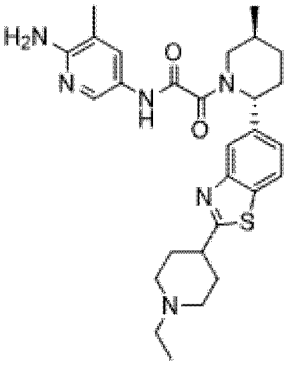
	1305	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1306	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1307	or/отн	c	bb	bbb	c*	aa*	A	A*
	1308	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1309	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

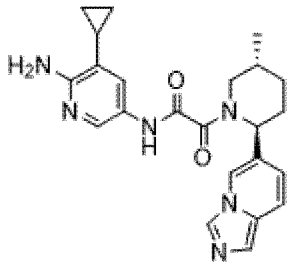
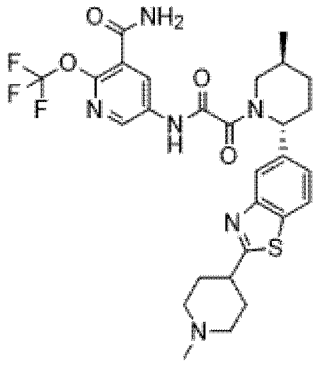
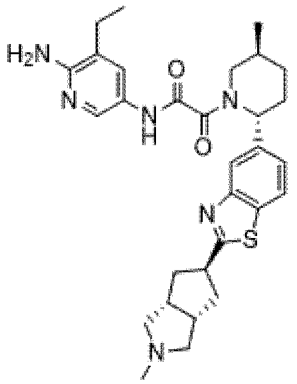
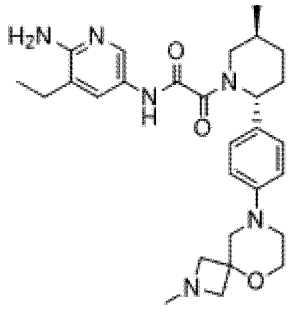
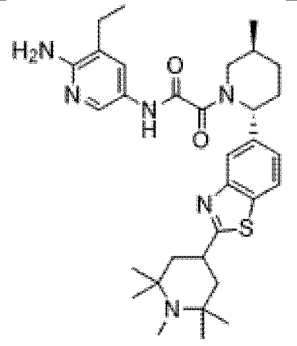
	1310	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1311	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1312	abs	a	aa	aaa	c*	aa*		A*
	1313	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1314	or/отн	a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*

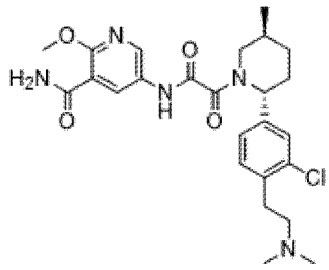
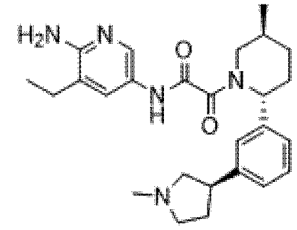
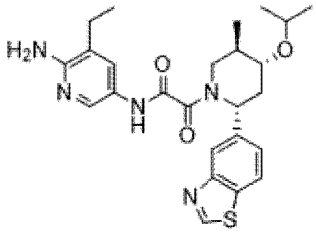
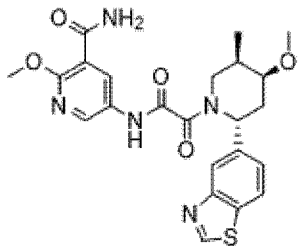
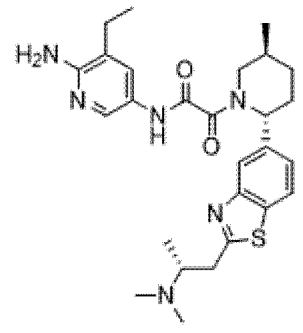
	1315	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1316	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1317	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1318		b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1319	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

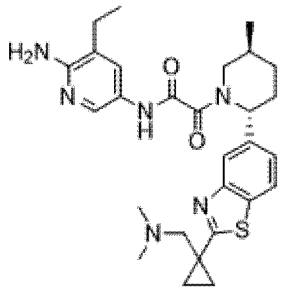
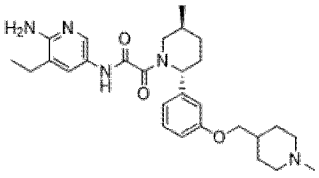
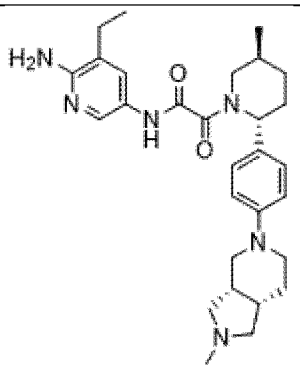
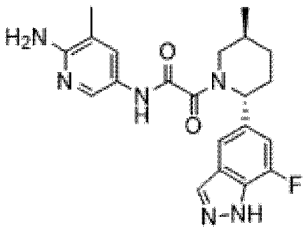
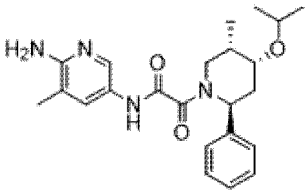
	1321		a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1322	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*		C*
	1323	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*		C*
	1324	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1325	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

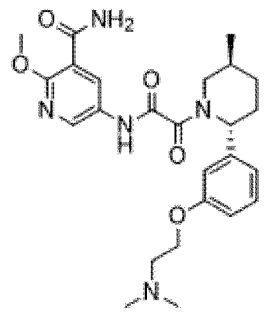
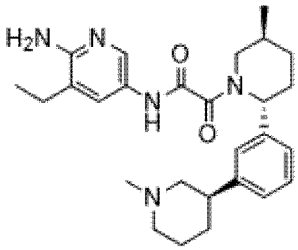
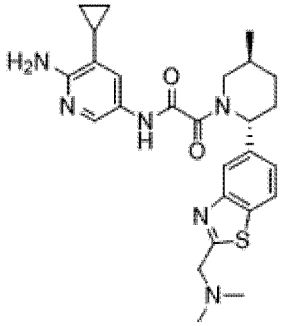
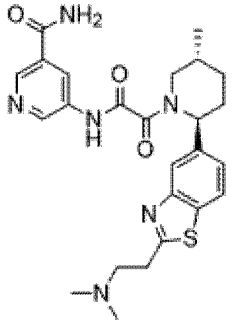
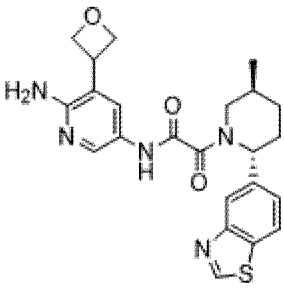
	1326	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1327	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*		B*
	1328	or/отн	b	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1329	and/рац	b	bb	bbb	c*	aa*		A*
	1330	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

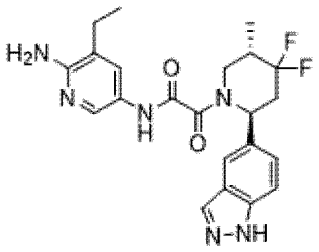
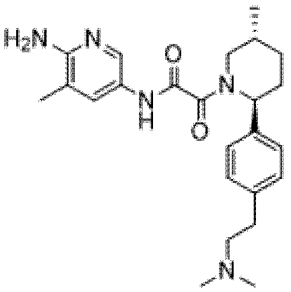
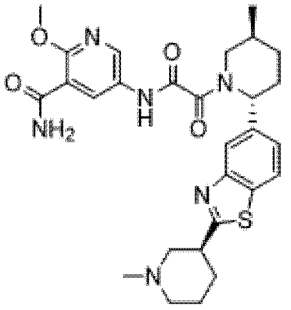
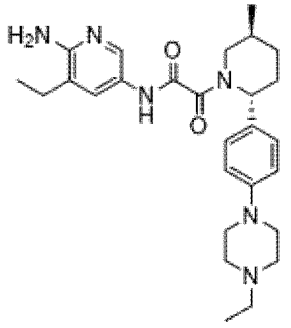
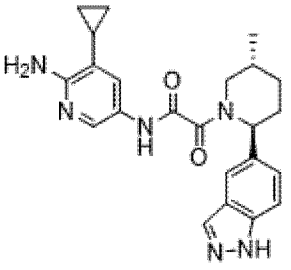
	1331	or/отн	c	cc	ccc	c*	bb*		B*
	1332	or/отн	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*
	1333	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1334	or/отн	a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1335	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

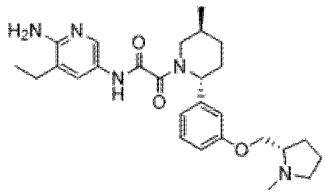
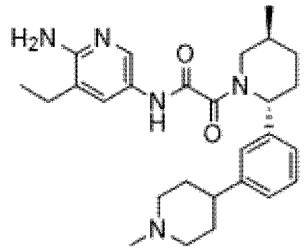
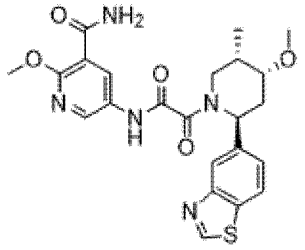
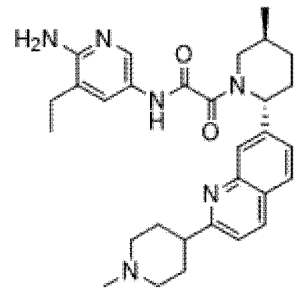
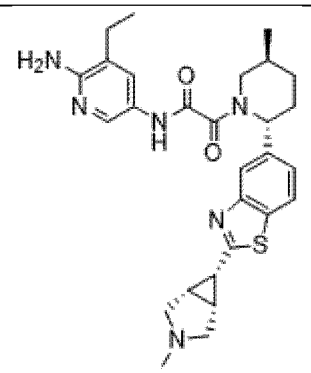
	1336	or/отн	c	cc	ccc	c*	bb*		B*
	1337	or/отн	a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1338	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1339	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1340	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

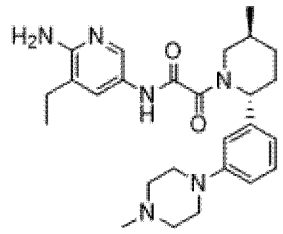
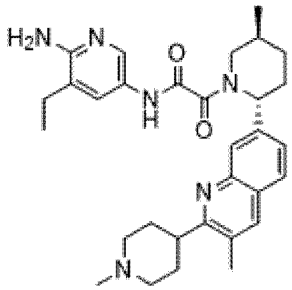
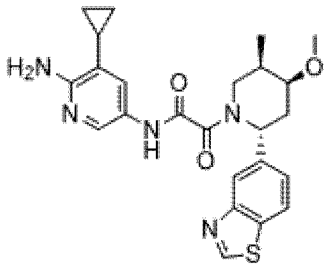
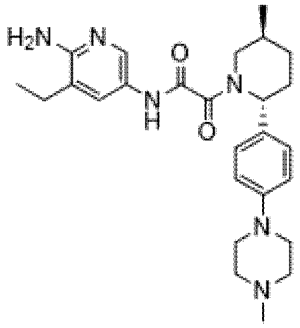
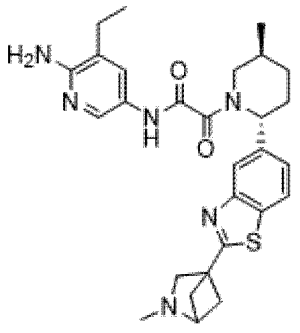
	1341	abs	b	aa	aaa	c*	aa*		A*
	1342	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1343	and/рац	b	bb	bbb	b*	aa*	A	A*
	1344	or/отн	c	cc	ccc	c*	bb*		B*
	1345	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

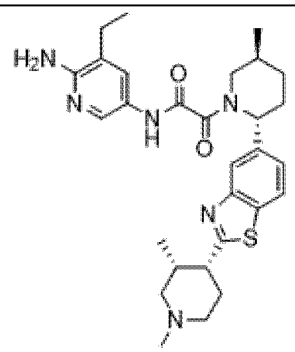
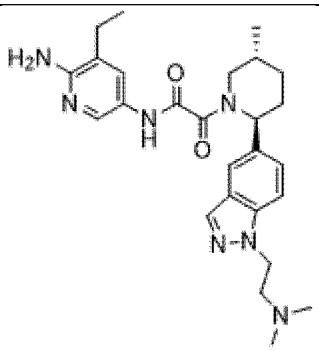
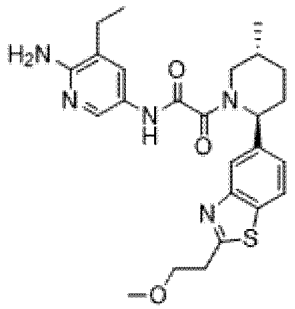
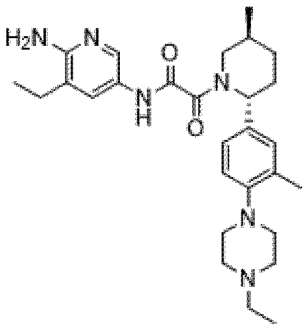
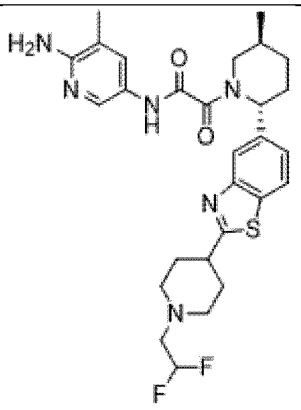
	1347		b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1348	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1349	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1350	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1351	or/отн	a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*

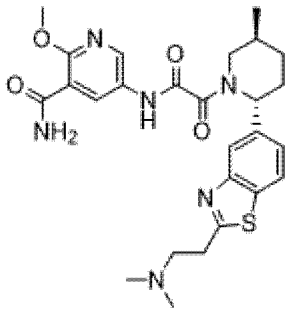
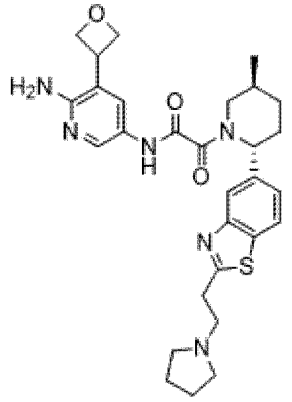
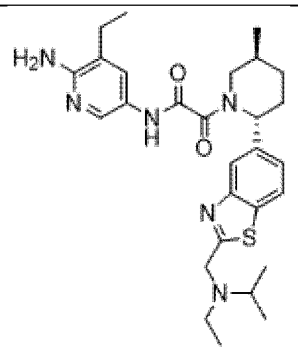
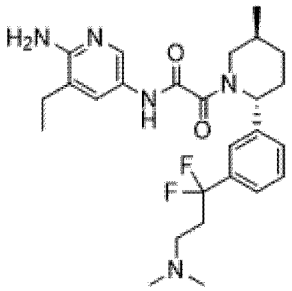
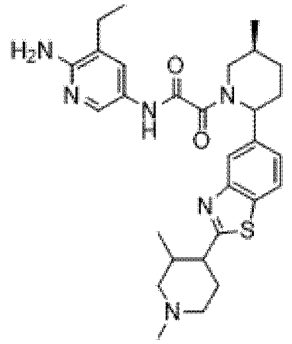
	1352	abs	a	aa	aaa	c*	aa*		A*
	1353	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1354	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1355	and/рац	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*
	1356	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

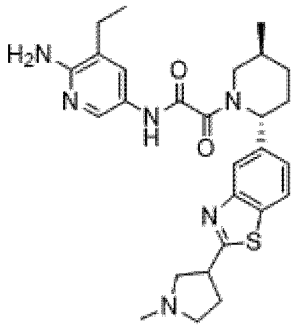
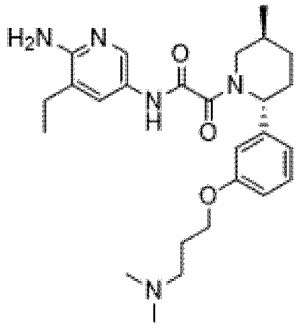
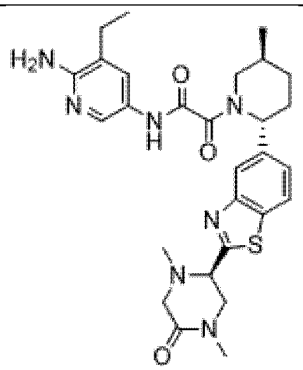
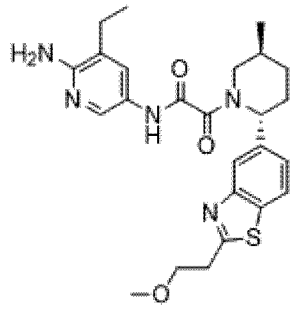
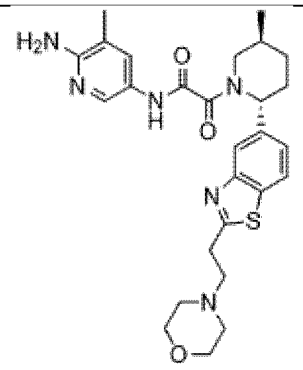
	1357	or/отн	b	bb	aaa	a*	aa*	A	A*
	1358	or/отн	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1359		a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1360	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*		C*
	1361	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*		C*

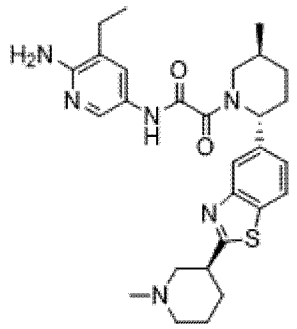
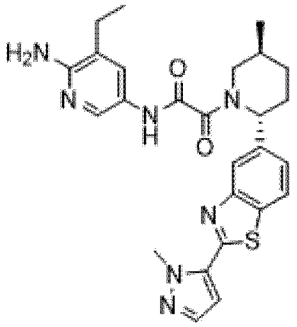
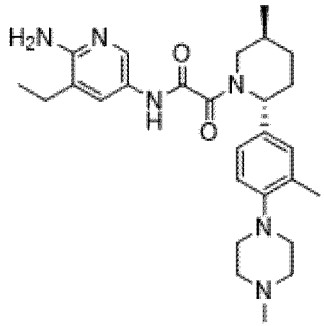
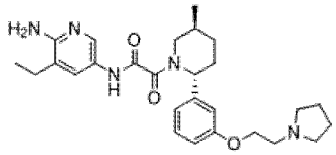
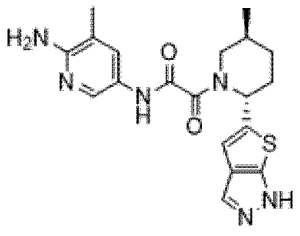
	1362	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1363	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1364	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1365		b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1366		a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

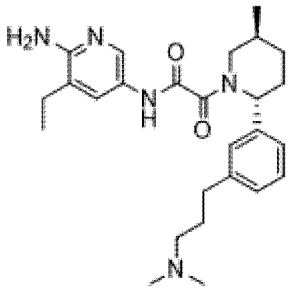
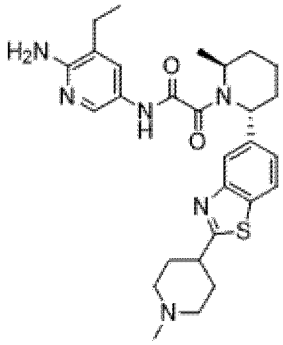
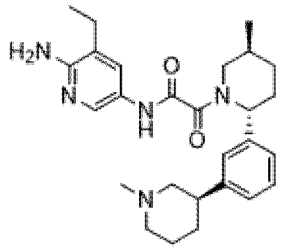
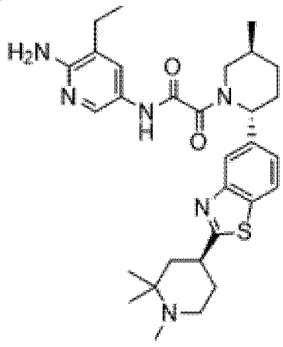
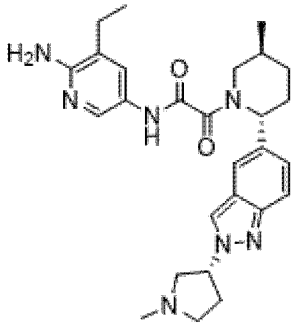
	1367	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1368		b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1370	or/отн	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1371	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1372		a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

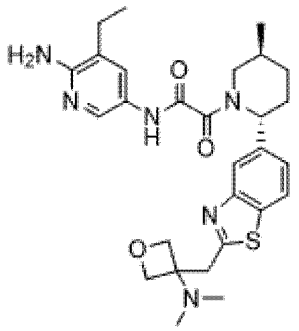
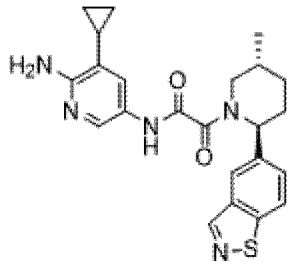
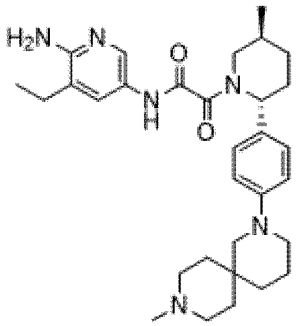
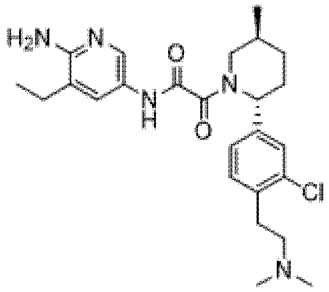
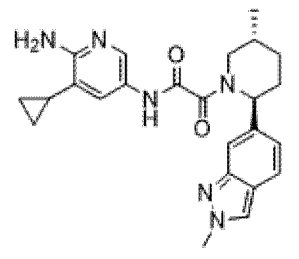
	1373	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1374	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1375	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*		C*
	1376		b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1377	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

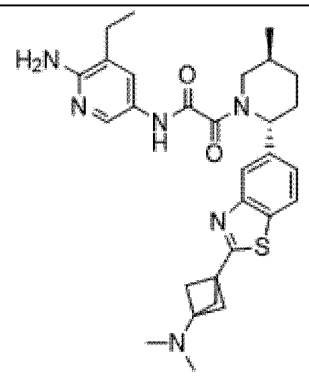
	1378	or/отн	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1379	abs	b	bb	aaa	a*	aa*	A	A*
	1380	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1381	abs	a		aaa	b*	aa*	A	A*
	1382	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

	1383	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1384	abs	b		aaa	a*	aa*	A	A*
	1385	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1386	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1387	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	B	A*

	1388	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1389	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1390		b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*
	1391	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1392	or/отн	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*

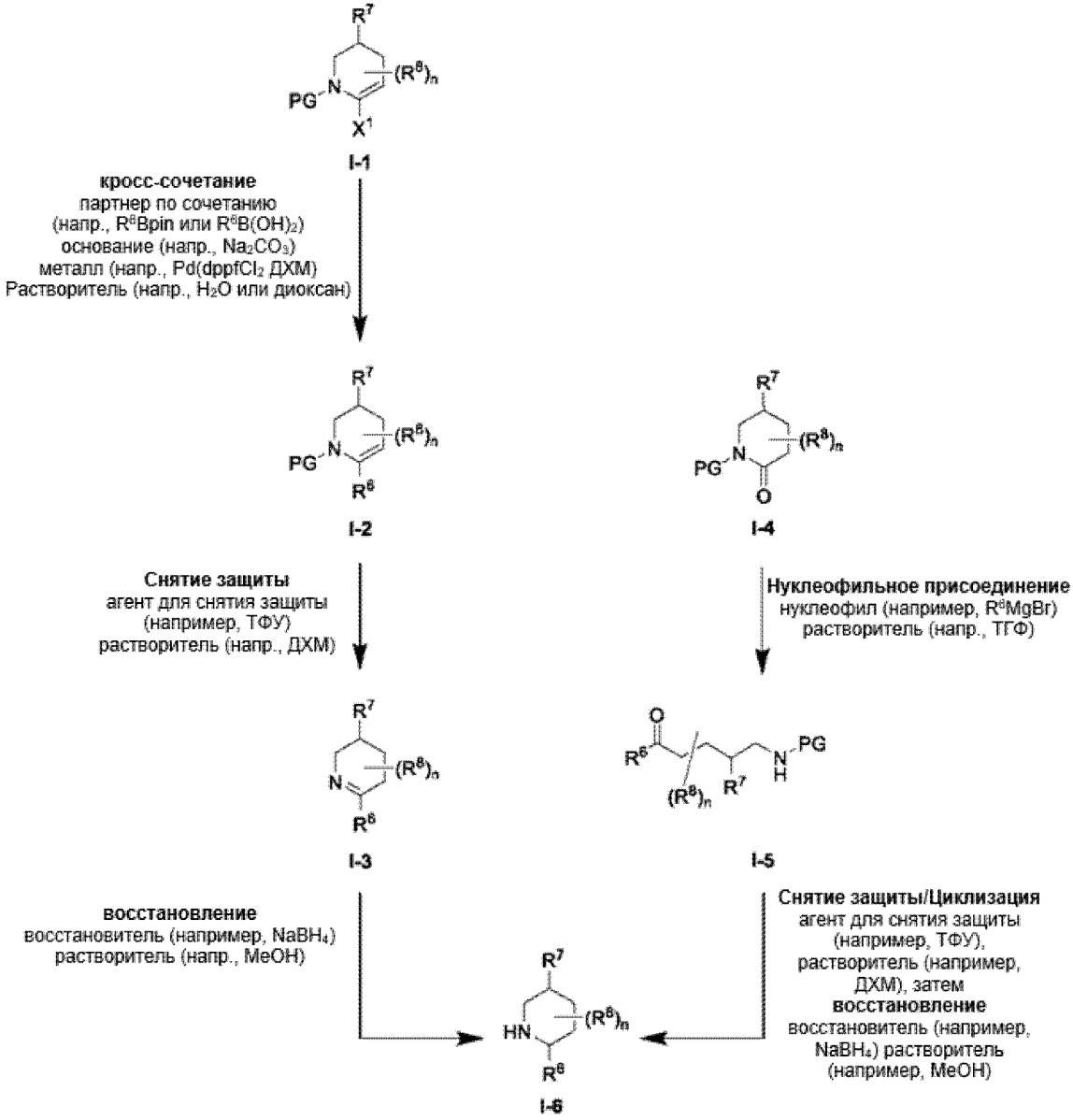
	1393	abs	b		aaa	b*	aa*	A	A*
	1395		b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1396	abs							
	1397	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1398		b	bb	aaa	a*	aa*	A	A*

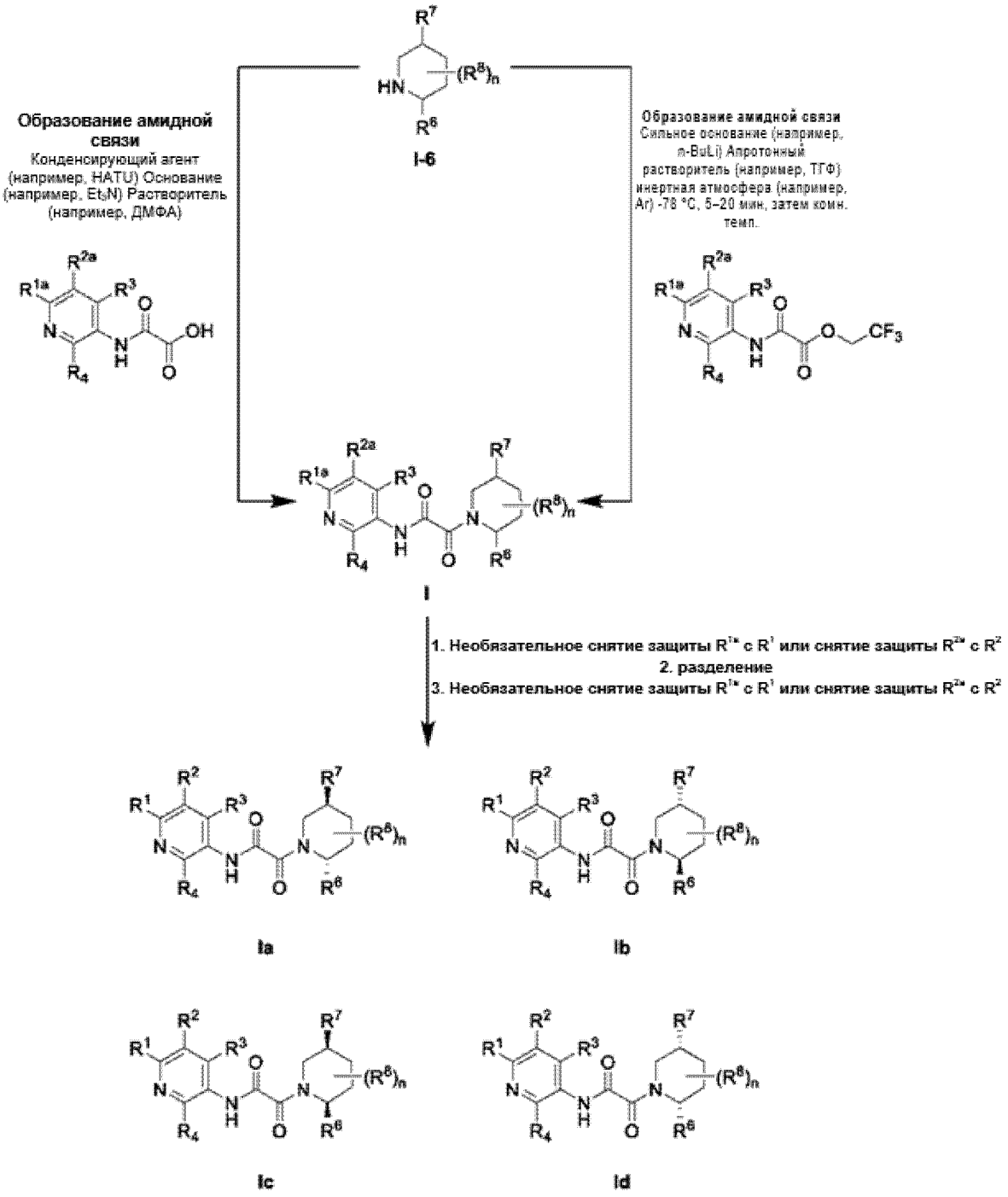
	1399	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1400	or/отн	c	cc	ccc	c*	cc*		C*
	1401	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1402	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1403	or/отн	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

	1404		a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) и (Ia), описанные в данном документе, могут быть получены с использованием способов, проиллюстрированных на Схеме 1.

Схема 1.





Как проиллюстрировано на Схеме 1, соединения формул (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) можно выделить из смеси соединений формулы (I), где R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, $R^{7,}$ R^8 и n являются такими, как описано в данном документе, R^{1a} выбирают из R^1 и -NH-PG и R^{2a} выбирают из R^2 и -NH-PG, где PG представляет собой азотзащитную группу, как определено в данном документе (*например*, -Boc). В определенных вариантах осуществления (*например*, когда R^{1a} представляет собой NH-PG, а R^1 представляет собой $-NH_2$ или R^{2a} представляет собой NH-PG и R^2 представляет собой $-NH_2$), стадию снятия защиты используют для превращения R^{1a} в R^1 или R^{2a} в R^2. Стадия снятия защиты может иметь место до или после стадии разделения. Условия удаления защитной группы -PG (*например*, -Boc) можно

использовать, например, кислые условия (*например*, вода/диоксан, хлористый водород в протонном растворителе (*например*, метаноле), хлористый водород в апротонном растворителе (*например*, диоксане), ТФУ в апротонном растворителе (*например*, дихлорметане, хлороформе, и т. д.)).

Соединения формулы (I) можно получить, подвергая соединения формулы I-6 условиям конденсации с образованием амидной связи. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) получают конденсацией с образованием амидной связи соединения формулы I-6 с соединением формулы I-7. Примеры известных условий образования соединения формулы I из соединения формулы I-6 и формулы I-7 включают, но не ограничиваются ими, добавление конденсирующего агента, такого как CDI, HATU, HOBT, HBTU или PyBOP, основания, такого как гидридное основание *например*, NaH или KH, аминовое основание, такое как DBU, NEt_3 и $NEt(^{изо}Pr)_2$ или карбонатное основание *например*, Na_2CO_3, K_2CO_3 или Cs_2CO_3, и в одном варианте осуществления перемешивание реакционной смеси при температуре от 0 °C до комнатной температуры или в другом варианте осуществления при температуре 70 °C или выше, например, при температуре в диапазоне от 70 °C до 110 °C или в диапазоне 70°C до 80°C или при 80 °C. Реакцию можно проводить в растворителях, таких как, но не ограничиваясь ими, ДМФА и МТБЭ. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) получают конденсацией с образованием амидной связи соединения формулы I-6 с соединением формулы I-8. Примеры известных условий образования соединения формулы I из соединения формулы I-6 и формулы I-8 включают, но не ограничиваются ими, добавление основания, такого как литийорганическое основание, *например, н*-BuLi, *трет*-BuLi, диизопропиламид лития (LDA), бис(триметилсилил)амид лития (LiHMDS), гидридное основание, *например*, NaH или KH, аминовое основание, такое как DBU, NEt_3 и $NEt(^{изо}Pr)_2$ или карбонатное основание *например*, Na_2CO_3, K_2CO_3 или Cs_2CO_3, и в одном варианте осуществления перемешивание реакционной смеси при температуре от 0 °C до комнатной температуры или в другом варианте осуществления при температуре 70 °C или выше, например, при температуре в диапазоне от 70 °C до 110 °C или в диапазоне 70°C до 80°C или при 80 °C. Реакцию можно проводить в растворителях, таких как, но не ограничиваясь ими, ТГФ, Et_2O, TMEDA, DME и МТБЭ или их смеси.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I-5 подвергают последовательному снятию защиты, циклизации и восстановлению с получением соединения формулы I-6. Условия удаления защитной группы (PG), *например*, MoM или Boc известны средним специалистам в данной области техники. Например, снятие защиты Boc может включать обработку кислотой. Примеры кислот включают ТФУ и HCl, а примеры растворителей включают протонные растворители, такие как метанол, галогенированные растворители, такие как ДХМ и гексафторизопропанол, или эфирные растворители, такие как диоксан и диметиловый эфир. В некоторых вариантах осуществления при снятии защиты соединение формулы I-5 может подвергаться спонтанной циклизации с образованием циклического имина. Восстановление

циклического имина можно осуществить с помощью восстанавливающего агента, такого как гидридный восстанавливающий агент, *например*, $NaBH_4$ или $LiAlH_4$, кремнийсодержащий восстанавливающий агент, *например,* Cl_3SiH или восстановлением H_2 в присутствии катализатора, *например* катализатора Ir, катализатора Ru, катализатора Pd (*например*, Pd/C, $Pd(OAc)_2$).

Соединение формулы I-5 может быть получено нуклеофильным присоединением к соединению формулы I-4. Нуклеофильное присоединение может быть достигнуто, используя реактив Гриньяра, *например* R^6MgBr. Реакцию нуклеофильного присоединения можно проводить в растворителях, таких как, но не ограничиваясь ими, ТГФ, Et_2O, TMEDA, DME и МТБЭ или их смеси.

Альтернативно, соединение формулы I-6 можно получить восстановлением соединения формулы I-3. Восстановление соединения формулы I-3 можно осуществить с помощью восстанавливающего агента, такого как гидридный восстанавливающий агент, *например*, $NaBH_4$ или $LiAlH_4$, кремнийсодержащий восстанавливающий агент, *например,* Cl_3SiH или восстановлением H_2 в присутствии катализатора, *например* катализатора Ir, катализатора Ru, катализатора Pd (*например*, Pd/C, $Pd(OAc)_2$).

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I-2 может испытывать снятие защиты/миграцию двойной связи с получением соединения формулы I-3. Условия удаления защитной группы (PG), *например*, MoM или Boc известны средним специалистам в данной области техники. Например, снятие защиты Boc может включать обработку кислотой. Примеры кислот включают ТФУ и HCl, а примеры растворителей включают протонные растворители, такие как метанол, галогенированные растворители, такие как ДХМ и гексафторизопропанол, или эфирные растворители, такие как диоксан и диметиловый эфир.

В некоторых вариантах осуществления соединение I-2 может быть получено реакцией кросс-сочетания соединения формулы I-1 (где X представляет собой уходящую группу, *например*, галоген или $-OSO_2CF_3$) с подходящим партнером реакции кросс-сочетания. В некоторых вариантах осуществления подходящий партнер по кросс-сочетанию включает, но не ограничивается этим, борсодержащий партнер по кросс-сочетанию, *например*, $R^6B(OH)_2$ или R^6Bpin.

[0012] *Альтернативные варианты осуществления изобретения*

В альтернативном варианте реализации описанные в данном документе соединения могут также содержать одну или более изотопных замен. Например, водород может представлять собой ^2H (D или дейтерий) или ^3H (T или тритий); углерод может представлять собой, например, ^{13}C или ^{14}C; кислород может представлять собой, например, ^{18}O; азот может представлять собой, например, ^{15}N и тому подобное. В других вариантах реализации конкретный изотоп (*например*, ^3H, ^{13}C, ^{14}C, ^{18}O или ^{15}N) может составлять по меньшей мере 1%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%,

по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 99% или по меньшей мере 99,9% от общего содержания изотопов элемента, который занимает определенное место соединения.

[0013] *Фармацевтические композиции*

В другом аспекте в данном изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и эффективное количество соединения, описанного в данном документе (*например*, соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединение из таблицы 1), или его фармацевтически приемлемую соль.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель или адъювант» относится к носителю или адъюванту, который можно вводить пациенту вместе с соединением, представленным в данном документе, и который не разрушает его фармакологическую активность и нетоксичен при введении в дозах, достаточных для доставки терапевтического количества соединения.

Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и несущие среды, которые можно использовать в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях, включают, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы доставки лекарств (SEDDS), такие как d-α-токоферол. полиэтиленгликоль 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, используемые в фармацевтических лекарственных формах, таких как Tween или другие подобные полимерные матрицы для доставки, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, смеси частичных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиакрилаты, воски, полиэтиленполиоксипропиленовые блок-полимеры, полиэтиленгликоль и шерстяной жир. Циклодекстрины, такие как α-, β- и γ-циклодекстрин, или химически модифицированные производные, такие как гидроксиалкилциклодекстрины, включая 2- и 3-гидроксипропил-β-циклодекстрины, или другие солюбилизированные производные также могут быть с успехом использованы для улучшения доставки соединений формул, описанных в данном документе.

При использовании в качестве фармацевтических препаратов соединения, предложенные в данном документе, обычно вводят в форме фармацевтической композиции. Такие композиции можно приготовить способами, хорошо известными в области фармацевтики, и они содержат по меньшей мере одно активное соединение.

В одном варианте осуществления в отношении фармацевтической композиции носитель представляет собой парентеральный носитель, пероральный или местный носитель.

Данное изобретение также относится к соединению, описанному в данном документе (*например*, соединению формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединению из таблицы 1, или их фармацевтически приемлемым солям) (или их фармацевтической композиции) для применения в качестве фармацевтического или лекарственного средства (*например*, лекарственного средства для лечения заболевания с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA у субъекта, нуждающегося в этом). В одном варианте осуществления заболевание представляет собой пролиферативное заболевание. В дополнительном варианте осуществления заболевание представляет собой рак с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA. В одном варианте осуществления рак представляет собой глиобластому, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (MPNST), рак пищевода (*например*, плоскоклеточный рак пищевода или аденокарциному пищевода), рак мочевого пузыря (*например*, уротелиальную карциному мочевого пузыря), рак поджелудочной железы (*например*, аденокарциному поджелудочной железы), мезотелиому, меланому, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC; *например*, плоскоклеточный рак легкого или аденокарциному легкого), астроцитому, недифференцированную плеоморфную саркому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), лейкемию, рак головы и шеи, аденокарциному желудка, миксофибросаркому, холангиосаркому, рак головного мозга, желудка, почки, молочной железы, эндометрия, мочевыводящих путей, печени, мягких тканей, плевры и толстой кишки или саркому.

Данное изобретение также относится к соединению, описанному в данном документе (*например*, соединению формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединению из таблицы 1, или их фармацевтически приемлемым солям) (или их фармацевтической композиции) для применения в лечении заболевания с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA у субъекта, нуждающегося в этом. В одном варианте осуществления заболевание представляет собой пролиферативное заболевание. В дополнительном варианте осуществления заболевание представляет собой рак с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA. В одном варианте осуществления рак представляет собой глиобластому, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (MPNST), рак пищевода (*например*, плоскоклеточный рак пищевода или аденокарциному пищевода), рак мочевого пузыря (*например*, уротелиальную карциному мочевого пузыря), рак поджелудочной железы (*например*, аденокарциному поджелудочной железы), мезотелиому, меланому, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC; *например*, плоскоклеточный рак легкого или аденокарциному легкого), астроцитому, недифференцированную плеоморфную саркому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), лейкемию, рак головы и шеи, аденокарциному желудка, миксофибросаркому, холангиосаркому, рак головного мозга, желудка, почки, молочной

железы, эндометрия, мочевыводящих путей, печени, мягких тканей, плевры и толстой кишки или саркому.

Данное изобретение также относится к соединению, описанному в данном документе (*например*, соединению формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединению из таблицы 1, или их фармацевтически приемлемым солям) (или их фармацевтической композиции) для применения в производстве лекарственного средства (*например*, лекарственного средства для лечения заболевания с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA у субъекта, нуждающегося в этом). В одном варианте осуществления заболевание представляет собой пролиферативное заболевание. В дополнительном варианте осуществления заболевание представляет собой рак с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA. В одном варианте осуществления рак представляет собой глиобластому, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (MPNST), рак пищевода (*например*, плоскоклеточный рак пищевода или аденокарциному пищевода), рак мочевого пузыря (*например*, уротелиальную карциному мочевого пузыря), рак поджелудочной железы (*например*, аденокарциному поджелудочной железы), мезотелиому, меланому, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC; *например*, плоскоклеточный рак легкого или аденокарциному легкого), астроцитому, недифференцированную плеоморфную саркому, диффузную крупноклеточную B-клеточную лимфому (DLBCL), лейкемию, рак головы и шеи, аденокарциному желудка, миксофибросаркому, холангиосаркому, рак головного мозга, желудка, почки, молочной железы, эндометрия, мочевыводящих путей, печени, мягких тканей, плевры и толстой кишки или саркому.

Обычно соединения, предложенные в данном документе, вводят в терапевтически эффективном количестве. Количество фактически вводимого соединения, как правило, определяется врачом с учетом соответствующих обстоятельств, в том числе подлежащего лечению патологического состояния, выбранного пути введения, конкретного вводимого соединения, возраста, массы и реакции индивидуального пациента, тяжести симптомов у пациента и подобное.

Фармацевтические композиции, предложенные в данном изобретении, могут вводиться перорально, парентерально, с помощью ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или через имплантированный резервуар, предпочтительно путем перорального введения или введением путем инъекции. Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции могут содержать любые обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или несущие среды. В некоторых случаях pH состава можно регулировать с помощью фармацевтически приемлемых кислот, оснований или буферов для повышения стабильности соединения в составе или его формы доставки. Используемый в данном документе термин парентеральный включает подкожное, внутрикожное, внутривенное, внутримышечное, внутрисуставное, внутриартериальное, интрасиновиальное,

интрастернальное, подоболочечное, внутриочаговое и внутричерепное введение пробы или инфузионные методы.

Композиции для перорального введения могут иметь форму жидких растворов или суспензий в больших объемах или порошков в больших объемах. Однако чаще композиции представлены в виде стандартных лекарственных форм для облегчения точного дозирования. Термин «единичные лекарственные формы» относится к физически дискретным единичным объектам, пригодным в качестве разовых дозировок для людей и других млекопитающих, причем каждый единичный объект содержит заранее заданное количество активного вещества, рассчитанное так, чтобы оно производило желаемый терапевтический эффект, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом. Типичные стандартные лекарственные формы включают предварительно заполненные предварительно отмеренные ампулы или шприцы жидких композиций или пилюли, таблетки, капсулы и т. п. в случае твердых композиций. В подобных композициях, соединение является обычно микрокомпонентом (от около 0,1 до около 50% по массе или предпочтительно от около 1 до около 40% по массе) с остатком, которые представляет собой различные несущие среды или носители, и вспомогательные вещества, используемые в производственном процессе, подходящие для образования желаемой формы дозирования.

Подходящие для перорального введения жидкие формы могут включать подходящий водный или неводный наполнитель с буферами, суспендирующее и диспергирующее средства, красители, вкусоароматические добавки и подобное. Твердые формы могут включать, например, любой из следующих ингредиентов или соединения схожей природы: связующее вещество, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; вспомогательное вещество, такое как крахмал или лактоза, разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, примогель или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; глидант, такой как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор.

Композиции для инъекций обычно основаны на стерильном физиологическом растворе для инъекций или физиологическом растворе с фосфатным буфером или других носителях для инъекций, известных в данной области. Как и раньше, активное соединение в таких композициях обычно является второстепенным компонентом, часто составляющим около от 0,05 до 10% по массе, а остальное - носитель для инъекций и т. п. Фармацевтические композиции могут быть в форме стерильного препарата для инъекций, например, в виде стерильной водной или масляной суспензии для инъекций. Данная суспензия может быть составлена в соответствии с методами, известными в данной области техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов (таких как, например, Tween 80) и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или

растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых несущих сред и растворителей, которые могут быть использованы, маннит, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно используются в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. При приготовлении инъекционных форм используют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, так как представляют собой природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, в особенности в их полиоксиэтилированных вариантах. Такие масляные растворы или суспензии могут также содержать разбавитель или диспергирующий агент в виде спирта с длинной цепью или карбоксиметилцеллюлозу, или похожие диспергирующие агенты, которые обычно используются при составлении составов фармацевтически приемлемых дозировочных форм, таких как эмульсии и суспензии. В целях составления составов могут быть также использованы другие обычно применяемые поверхностно-активные вещества, такие как Tween или Span и/или другие аналогичные эмульгирующие агенты или усилители биодоступности, которые обычно используются при производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других дозировочных форм.

Трансдермальные композиции обычно изготавливают в виде мази или крема для местного применения, содержащих активный(е) ингредиент(ы), как правило, в количестве от около 0,01 до около 20% по массе, предпочтительно от около 0,1 до около 20% по массе, предпочтительно от около 0,1 до около 10% по массе и более предпочтительно от около 0,5 до около 15% по массе. При составлении мази активные ингредиенты обычно комбинируют либо с парафиновой, либо с водорастворимой мазевой основой. Альтернативно, активные ингредиенты могут быть составлены в виде крема, например, на основе крема масло в воде. Такие трансдермальные составы хорошо известны в данной области и обычно содержат дополнительные ингредиенты для улучшения проникновения через кожу стабильности активных ингредиентов или состава. Все такие известные трансдермальные составы и ингредиенты включены в объем, предложенный в данном документе.

Предлагаемые в данном документе соединения также можно вводить с помощью трансдермального устройства. Соответственно, трансдермальное введение может осуществляться с использованием пластыря либо резервуарного типа, либо с пористой мембраной, либо с твердым матриксом.

Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции также можно вводить в форме суппозиториев для ректального введения. Данные композиции могут быть приготовлены путем смешивания предлагаемого соединения с подходящим нераздражающим эксципиентом, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и, следовательно, будет плавиться в прямой

кишке с высвобождением активных компонентов. Такие материалы включают, но не ограничиваются ими, масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции можно вводить с помощью назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции готовят в соответствии с методами, хорошо известными в области создания фармацевтических препаратов, и могут быть приготовлены в виде растворов в физиологическом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других солюбилизирующих или диспергирующих агентов, известных в данной области техники.

Вышеописанные компоненты для перорально вводимых, инъекционных или местно вводимых, ректально вводимых и назально вводимых композиций являются просто репрезентативными. Другие материалы, а также методы обработки и т. п. изложены в Части 8 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17-е издание, 1985, Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания, которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

Соединения по данному изобретению также можно вводить в формах с замедленным высвобождением или из систем доставки лекарственных средств с замедленным высвобождением. Описание типичных материалов с замедленным высвобождением можно найти в *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

Когда предложенные в данном документе композиции содержат комбинацию соединения формул, описанных в данном документе, и одного или более дополнительных терапевтических или профилактических средств, как соединение, так и дополнительный агент должны присутствовать в дозировках около от 1 до 100%, а более предпочтительно около от 5 до 95% дозы, обычно вводимой в режиме монотерапии. Дополнительные агенты можно вводить отдельно, как часть схемы многократного приема, от соединений, предложенных в данном документе. Альтернативно, эти агенты могут быть частью единой лекарственной формы, смешанной вместе с соединениями, предложенным в данном документе, в единой композиции.

Данное изобретение также относится к фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты соединения, описанного в данном документе (*например*, соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединения из таблицы 1).

Кислота, которую можно использовать для получения фармацевтически приемлемой соли, представляет собой кислоту, которая образует нетоксичную соль присоединения кислоты, *т. е.* соль, содержащую фармакологически приемлемые анионы, такие как гидрохлорид, гидроиодид, гидробромид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, ацетат, лактат, цитрат, тартрат, сукцинат, малеат, фумарат, бензоат, пара-толуолсульфонат и т. п.

Описанные здесь соединения можно, например, вводить путем инъекции, внутривенно, внутриартериально, подкожно, внутрибрюшинно, внутримышечно или подкожно; или перорально, трансбуккально, назально, через слизистую оболочку, местно,

в составе офтальмологического препарата или путем ингаляции в дозе от около 0,5 до около 100 мг/кг массы тела, альтернативно в дозах от 1 мг до 1000 мг/доза, каждые 4-120 часов или в соответствии с требованиями конкретного препарата. Описанные в данном документе способы предусматривают введение эффективного количества соединения или композиции соединения для достижения желаемого или заявленного эффекта. Как правило, предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции вводят от около 1 до около 6 раз в день или, альтернативно, в виде непрерывной инфузии. Такое введение может быть использовано в качестве хронической или острой терапии. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалами-носителями для получения разовой лекарственной формы, варьируется в зависимости от подлежащего лечению субъекта и конкретного способа введения. Типичный препарат будет содержать от около 5% до около 95% активного соединения (масс./масс.). Альтернативно, такие препараты содержат от около 20% до около 80% активного соединения.

Могут потребоваться более низкие или более высокие дозы, чем указанные выше. Конкретные дозы и схемы лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, тяжесть и течение заболевания, состояния или симптомов, предрасположенность пациента к заболеванию, состоянию или симптомам, а также заключение лечащего врача.

При улучшении состояния пациента при необходимости может быть введена поддерживающая доза соединения, композиции или комбинации, предложенных в данном документе. Впоследствии дозировка или частота введения, или и то, и другое, могут быть уменьшены в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшенное состояние, когда симптомы облегчаются до желаемого уровня. Однако пациентам может потребоваться прерывистое лечение на длительной основе при повторном появлении симптомов заболевания.

[0014] *Способы лечения и применение*

[0015] Лечение пролиферативных заболеваний с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA.

В одном варианте осуществления в данном изобретении предложены способы лечения людей или животных, у которых диагностировано или у которых диагностировано пролиферативное расстройство, связанное с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA (*например*, рак), включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению (*например*, соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединение из таблицы 1) или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления в данном изобретении предложены способы лечения пролиферативного расстройства, связанного с дефицитом MTAP и/или с

накоплением MTA (*например*, рак), у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению (*например*, соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединения из таблицы 1) или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления в данном изобретении предложены способы лечения людей или животных, у которых диагностировано или у которых диагностировано пролиферативное расстройство, связанное с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA (*например*, рак), включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по данному изобретению (*например*, композиции, содержащей соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединение из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель). В одном варианте осуществления соединение или композицию вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом.

В одном варианте осуществления в данном изобретении предложены способы лечения пролиферативного расстройства, связанного с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA (*например*, рак) у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту фармацевтической композиции по данному изобретению (*например*, композиции, содержащей соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединение из таблицы 1, или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемый носитель). В одном варианте осуществления соединение или композицию вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом.

В определенном варианте осуществления заболевание представляет собой рак с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA.

В одном варианте осуществления рак представляет собой глиобластому, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (MPNST), рак пищевода (*например*, плоскоклеточный рак пищевода или аденокарциному пищевода), рак мочевого пузыря (*например*, уротелиальную карциному мочевого пузыря), рак поджелудочной железы (*например*, аденокарциному поджелудочной железы), мезотелиому, меланому, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC; *например*, плоскоклеточный рак легкого или аденокарциному легкого), астроцитому, недифференцированную плеоморфную саркому, диффузную крупноклеточную B-клеточную лимфому (DLBCL), лейкемию, рак головы и шеи, аденокарциному желудка, миксофибросаркому, холангиосаркому, рак головного мозга, желудка, почки, молочной железы, эндометрия, мочевыводящих путей, печени, мягких тканей, плевры и толстой кишки или саркому.

В одном варианте осуществления рак представляет собой глиобластому, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (MPNST), рак пищевода (*например*, плоскоклеточный рак пищевода или аденокарциному пищевода), рак мочевого пузыря (*например*, уротелиальную карциному мочевого пузыря), рак поджелудочной железы (*например*, аденокарциному поджелудочной железы), мезотелиому, меланому, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC; *например*, плоскоклеточный рак легкого или

аденокарциному легкого), астроцитому, недифференцированную плеоморфную саркому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), лейкемию, рак головы и шеи, аденокарциному желудка, миксофибросаркому, холангиосаркому, рак головного мозга, желудка, почки, молочной железы, эндометрия, мочевыводящих путей, печени, мягких тканей, плевры и толстой кишки или саркому с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA.

Ингибиторы PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентный, неконкурентный или смешанный ингибитор PRMT5 или MTA-кооперативный связывающий агент, *например*, соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединение из таблицы 1, или их фармацевтически приемлемые соли), описанные в данном документе, могут применяться в способе ингибирования пролиферации клеток с дефицитом MTAP у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает стадию введения субъекту ингибитора PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентный, неконкурентный или смешанный ингибитор PRMT5 или MTA-кооперативный связывающий агент, *например*, соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединение из таблицы 1, или их фармацевтически приемлемые соли) в количестве, эффективно подавляющем пролиферацию клеток с дефицитом MTAP. В одном варианте осуществления субъект, нуждающийся в этом, страдает раком, выбранным из глиобластомы, злокачественных опухолей оболочек периферических нервов (MPNST), рака пищевода (*например*, плоскоклеточного рака пищевода или аденокарциномы пищевода), рака мочевого пузыря (*например*, уротелиальной карциномы мочевого пузыря), рака поджелудочной железы (*например*, аденокарциномы поджелудочной железы), мезотелиомы, меланомы, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC; *например*, плоскоклеточного рака легкого или аденокарциномы легкого), астроцитомы, недифференцированной плеоморфной саркомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), лейкемии, рака головы и шеи, аденокарциномы желудка, миксофибросаркомы, холангиосаркомы, рака головного мозга, желудка, почки, молочной железы, эндометрия, мочевыводящих путей, печени, мягких тканей, плевры и толстой кишки или саркомы.

Ингибиторы PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентный, неконкурентный или смешанный ингибитор PRMT5 или MTA-кооперативный связывающий агент, *например*, соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединение из таблицы 1, или их фармацевтически приемлемые соли), описанные в данном документе, могут применяться в способе ингибирования пролиферации клеток, накапливающих MTA, у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает стадию введения субъекту ингибитора PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентный, неконкурентный или смешанный ингибитор PRMT5 или MTA-кооперативный связывающий агент, *например*, соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединение из таблицы 1, или их фармацевтически приемлемые соли) в количестве, эффективно подавляющем пролиферацию клеток, накапливающих MTA. В одном варианте осуществления субъект, нуждающийся в этом, страдает раком, выбранным из глиобластомы, злокачественных опухолей оболочек периферических

нервов (MPNST), рака пищевода (*например*, плоскоклеточного рака пищевода или аденокарциномы пищевода), рака мочевого пузыря (*например*, уротелиальной карциномы мочевого пузыря), рака поджелудочной железы (*например*, аденокарциномы поджелудочной железы), мезотелиомы, меланомы, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC; *например*, плоскоклеточного рака легкого или аденокарциномы легкого), астроцитомы, недифференцированной плеоморфной саркомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), лейкемии, рака головы и шеи, аденокарциномы желудка, миксофибросаркомы, холангиосаркомы, рака головного мозга, желудка, почки, молочной железы, эндометрия, мочевыводящих путей, печени, мягких тканей, плевры и толстой кишки или саркомы.

Ингибиторы PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентный, неконкурентный или смешанный ингибитор PRMT5 или MTA-кооперативный связывающий агент, *например*, соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединение из таблицы 1, или их фармацевтически приемлемые соли), описанные в данном документе, могут применяться в способе ингибирования пролиферации клеток с дефицитом MTAP и/или накапливающих MTA у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает стадию введения субъекту ингибитора PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентный, неконкурентный или смешанный ингибитор PRMT5 или MTA-кооперативный связывающий агент, *например*, соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединение из таблицы 1, или их фармацевтически приемлемые соли) в количестве, эффективно подавляющем пролиферацию клеток с дефицитом MTAP и/или накапливающих MTA. В одном варианте осуществления субъект, нуждающийся в этом, страдает раком, выбранным из глиобластомы, злокачественных опухолей оболочек периферических нервов (MPNST), рака пищевода (*например*, плоскоклеточного рака пищевода или аденокарциномы пищевода), рака мочевого пузыря (*например*, уротелиальной карциномы мочевого пузыря), рака поджелудочной железы (*например*, аденокарциномы поджелудочной железы), мезотелиомы, меланомы, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC; *например*, плоскоклеточного рака легкого или аденокарциномы легкого), астроцитомы, недифференцированной плеоморфной саркомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), лейкемии, рака головы и шеи, аденокарциномы желудка, миксофибросаркомы, холангиосаркомы, рака головного мозга, желудка, почки, молочной железы, эндометрия, мочевыводящих путей, печени, мягких тканей, плевры и толстой кишки или саркомы.

[0016] Комбинированная терапия

В данном изобретении предложены способы лечения пролиферативных заболеваний с дефицитом MTAP и/или накапливающих MTA (*например*, рака) ингибитором PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентного, неконкурентного или смешанного ингибитора PRMT5 или MTA-кооперативного связывающего агента *например*, соединением формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединением из таблицы 1,

или их фармацевтически приемлемыми солями) в комбинации со вторым терапевтическим средством.

Термин «комбинация» относится либо к фиксированной комбинации в одной лекарственной форме, либо к комбинированному введению, при котором соединение по данному изобретению (*например*, соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединение из таблицы 1, или их фармацевтически приемлемые соли) и партнер по комбинации (*например*, другое лекарство, как объяснено ниже, также называемое «терапевтическим средством» или «совместным агентом»), может быть введено независимо в то же время или отдельно в течение временных интервалов, особенно если данные временные интервалы позволяют партнерам по комбинации проявлять кооперативное действие, *например*, синергетический эффект. Отдельные компоненты могут быть упакованы в набор или по отдельности. Один или оба компонента (*например*, порошков и/или жидкостей) могут быть восстановлены или разбавлены до желаемой дозы перед введением. Термины «совместное введение» или «комбинированное введение» и т.п., используемые в данном документе, предназначены для охвата введения выбранного партнера по комбинации одному субъекту, нуждающемуся в этом (*например*, пациенту), и предназначены для включения схем лечения, в которых агенты не обязательно вводят одним и тем же путем введения или в одно и то же время. Используемый в контексте данного документа термин «фармацевтическая комбинация» означает продукт, полученный в результате смешивания или комбинирования более чем одного терапевтического средства, и включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации терапевтических средств. Термин «фиксированная комбинация» означает, что терапевтические агенты, *например*, соединение по данному изобретению (*например*, соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединение из таблицы 1, или их фармацевтически приемлемые соли) и партнер для комбинации, оба вводятся пациенту одновременно в виде одной единицы или дозы. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что терапевтические агенты, *например*, соединение по данному изобретению (*например*, соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединение из таблицы 1, или их фармацевтически приемлемые соли) и партнер по комбинации, оба вводят пациенту как отдельные объекты либо одновременно, параллельно или последовательно без конкретных ограничений по времени, при этом такое введение обеспечивает терапевтически эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последнее относится и к коктейльной терапии, *например*, введение трех или более терапевтических агентов.

Термин «комбинированная терапия» относится к введению двух или более терапевтических агентов для лечения терапевтического состояния или расстройства, описанного в настоящем раскрытии. Такое введение включает совместное введение этих терапевтических агентов по существу одновременно, например, в одной капсуле с фиксированным соотношением активных ингредиентов. Альтернативно такое введение включает совместное введение в нескольких или в отдельных контейнерах (*например*,

таблетках, капсулах, порошках и жидкостях) для каждого активного ингредиента. Порошки и/или жидкости могут быть восстановлены или разбавлены до желаемой дозы перед введением. Кроме того, такое введение также включает последовательное применение каждого типа терапевтического агента либо приблизительно в одно и то же время, либо в разное время.

В определенных вариантах осуществления соединения по данному изобретению комбинируют с другими терапевтическими средствами, включая, но не ограничиваясь ими, другие противораковые средства, противоаллергические средства, средства против тошноты (или противорвотные средства), болеутоляющие средства, цитопротекторные средства и их комбинации.

Общие химиотерапевтические агенты, рассматриваемые для использования в комбинированной терапии, включают анастрозол (Arimidex®), бикалутамид (Casodex®), сульфат блеомицина (Blenoxane®), бусульфан (Myleran®), инъекцию бусульфана (Busulfex®), капецитабин (Xeloda®), N4 -пентоксикарбонил-5-дезокси-5-фторцитидин, карбоплатин (Paraplatin®), кармустин (BiCNU®), хлорамбуцил (Leukeran®), цисплатин (Platinol®), кладрибин (Leustatin®), циклофосфамид (Cytoxan® или Neosar®), цитарабин, цитозинарабинозид (Cytosar-U®), липосомную инъекцию цитарабин (DepoCyt®), дакарбазин (DTIC-Dome®), дактиномицин (Actinomycin D, Cosmegan), даунорубицина гидрохлорид (Cerubidine®), липосомную инъекцию даунорубицина цитрата (DaunoXome®), дексаметазон, доцетаксел (Taxotere®), доксорубицина гидрохлорид (Adriamycin®, Rubex®), этопозид (Vepesid®), флударабина фосфат (Fludara®), 5-фторурацил (Adrucil®, Efudex®), флутамид (Eulexin®), тезацитибин, гемцитабин (дифтордезоксицитидин), гидроксимочевину (Hydrea®), идарубицин (Idamycin®), ифосфамид (IFEX®), иринотекан (Camptosar®), L-аспарагиназу (ELSPAR®), лейковорин кальция, мелфалан (Alkeran®), 6-меркаптопурин (Purinethol®), метотрексат (Folex®), митоксантрон (Novantrone®), милотарг, паклитаксел (Taxol®), наб-паклитаксел (Abraxane®), феникс (Yttrium90/MX-DTPA), пентостатин, полифепросан 20 с имплантатом из кармустина (Gliadel®), тамоксифена цитрат (Nolvadex®), тенипозид (Vumon®), 6-тиогуанин, тиотепа, тирапазамин (Tirazone®), топотекана гидрохлорид для инъекции (Hycamptin®), винбластин (Velban®), винкристин (Oncovin®) и винорелбин (Navelbine®).

Дополнительные соединения, представляющие особый интерес для комбинаций с соединениями по данному изобретению, включают: ингибиторы EGFR, такие как цетуксимаб, панитумимаб, эрлотиниб, гефитиниб и EGFRi NOS; ингибиторы MAPK-пути, такие как BRAFi, panRAFi, MEKi, ERKi; ингибиторы пути PI3K-mTOR, такие как альфа-специфический PI3Ki, PI3Ki pan-класса I и mTOR/PI3Ki, особенно эверолимус и его аналоги.

Определенные соединения и классы соединений, действующие через определенные механизмы, могут быть особенно эффективны в сочетании с ингибиторами PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентным, неконкурентным или смешанным ингибитором

PRMT5 или MTA-кооперативным связывающим агентом *например*, соединениями формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединением из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемыми солями). Например, известно, что PRMT5 связывается с комплексами ремоделирования хроматина SWI/SNF вместе с другими корепрессорными молекулами, такими как HDAC2. Активность PRMT5 в отношении мишеней H4R3 и H3R8 усиливается, когда остатки лизина деацетилируются ферментами HDAC. Таким образом, ингибиторы HDAC могут быть эффективными (*например*, синергический) при использовании в сочетании с ингибиторами PRMT5 (WO 011/079236).

Таким образом, ингибиторы PRMT5 по данному изобретению можно использовать в комбинации с другими соединениями, например: ингибитором HDAC или ингибитором ДНК-метилтрансферазы. В некоторых вариантах осуществления ингибитором HDAC является трихостатин A. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ДНК-метилтрансферазы представляет собой 5-азацитидин.

Ингибитор PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентный, неконкурентный или смешанный ингибитор PRMT5 или MTA-кооперативный связывающий агент *например*, соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединение из таблицы 1, или их фармацевтически приемлемые соли) также можно вводить или совместно вводить в любом порядке с ингибитором MAT2A.

Ингибитор PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентный, неконкурентный или смешанный ингибитор PRMT5 или MTA-кооперативный связывающий агент *например*, соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединение из таблицы 1, или их фармацевтически приемлемые соли) также можно вводить или совместно вводить в любом порядке с ингибитором белка, который взаимодействует или необходим для функции PRMT5, включая, но не ограничиваясь этим, pICIN, WDR77 или RIOK1.

Ингибитор PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентный, неконкурентный или смешанный ингибитор PRMT5 или MTA-кооперативный связывающий агент *например*, соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединение из таблицы 1, или их фармацевтически приемлемые соли) можно вводить в комбинации с ингибитором HDM2 и/или с 5-FU. Наблюдалась потеря p53 дикого типа в результате активации HDM2 в результате делеции CDKN2A. Это связано с неспособностью клеток с делецией MTAP спасать АТФ и метионин от эндогенного метил-тиоаденозина (MTA). Как следствие, опухолевые клетки становятся дифференциально чувствительными к 5-FU и другим аналогам пурина (*например*, 6-тиогуанин, 6-меркаптопурин).

Учитывая, что потеря CDKN2A/MTAP также приводит к нарушению регуляции пути p16/CDK4/6, ингибитор PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентный, неконкурентный или смешанный ингибитора PRMT5 или MTA-кооперативный связывающий агент *например*, соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединение из таблицы 1, или их фармацевтически приемлемые соли) можно вводить в комбинации с ингибитором CDK4, включая, но не ограничиваясь ими, LEE011 или ингибитор CDK 4/6 (*например*, палбоциклиб (Ibrance®), рибоциклиб (Kisqali®) и абемациклиб (Verzenio ®).

Ингибитор PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентный, неконкурентный или смешанный ингибитор PRMT5 или MTA-кооперативный связывающий агент *например*, соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединение из таблицы 1, или их фармацевтически приемлемые соли) может быть введен в комбинации с таргетным лечением в зависимости от того, как отдельные опухоли-мишени зависят от соответствующих путей, определяемых подходящими прогностическими маркерами, включая, но не ограничиваясь: ингибиторы HDM2i, PI3K/mTOR-I, MAPKi, RTKi (EGFRi, FGFRi, METi, IGFiRi, JAKi и WNTi.

Ингибитор PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентные ингибиторы PRMT5, *например*, соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединение из таблицы 1, или их фармацевтически приемлемые соли) может быть введен в комбинации с иммунотерапией.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, используются с иммунотерапией рака (*например*, антителом, блокирующим контрольную точку) для лечения субъекта (*например*, человеческого субъекта), *например*, имеющего заболевание или расстройство, описанное в данном документе (*например*, рак, описанный в данном документе).

В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой антитело анти-CTLA-4 (*например*, ипилимумаб, тремелимумаб).

В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой лиганд анти-PD-1 (*например*, PD-LI (*например*, B7-HI или CD274); или PD-L2 (*например*, B7-DC или CD273)). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой антитело анти-PD-1 (*например*, анти-PD-1 или анти-PD-L1, *например*, ниволумаб (т. е., MDX-1106, BMS-936558, ONO-4538); CT-011; AMP-224; пембролизумаб; пидилизумаб; или MK-3475). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой антитело против PD-L1 (*например*, BMS936559 (т. е., MDX-1105); MEDI4736; MSB0010718C (авелумаб); или MPDL-3280A).

В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой антитело, блокирующее контрольную точку (*например*, анти-TIM3, анти-LAG3, анти-TIGIT, включая IMP321 и MGA271).

В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой клеточную терапию. В некоторых вариантах осуществления, клеточная терапия представляет собой CAR-T-терапию.

В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой костимулирующие антитела (*например*, анти-4-1BB, анти-OX40, анти-GITR, анти-CD27, анти-CD40).

В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой противораковую вакцину, такую как неоантиген. Данные вакцины могут быть разработаны с использованием пептидов или РНК, *например*,

В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой онколитический вирус.

В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой агонист STING-пути. Иллюстративные примеры агонистов STING включают MK-1454 и ADU-S100.

Ингибитор PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентный, неконкурентный или смешанный ингибитор PRMT5 или MTA-кооперативный связывающий агент *например*, соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединение из таблицы 1, или их фармацевтически приемлемые соли) можно вводить в комбинации с человеческими антителами, специфичными для заболевания (*например*, анти-HER3 huMAB)

Ингибитор PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентный, неконкурентный или смешанный ингибитор PRMT5 или MTA-кооперативный связывающий агент *например*, соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединение из таблицы 1, или их фармацевтически приемлемые соли) можно вводить в комбинации с ADC/ADCC в зависимости от экспрессии соответствующих поверхностных мишеней на представляющих интерес опухолях-мишенях.

У некоторых пациентов могут возникать аллергические реакции на соединения по данному изобретению и/или другие противораковые агенты во время или после введения; поэтому часто назначают противоаллергические средства, чтобы свести к минимуму риск аллергической реакции. Подходящие противоаллергические средства включают кортикостероиды, включая, но не ограничиваясь ими, дексаметазон (*например*, Decadron®), беклометазон (*например*, Beclovent®), гидрокортизон (также известный как кортизон, гидрокортизона сукцинат натрия, гидрокортизона фосфат натрия и гидрокортизона фосфат, продаваемый под торговыми названиями Ala-Cort®, Solu-Cortef®, Hydrocort Acetate® и Lanacort®), преднизолон (продаваемый под торговыми названиями Delta-Cortel®, Orapred®, Pediapred® и Prelone®), преднизон (продаваемый под торговыми марками Deltasone®, Liquid Red®, Meticorten® и Orasone®), метилпреднизолон (также известный как 6-метилпреднизолон, метилпреднизолона ацетат, метилпреднизолона натрия сукцинат, продаваемый под торговыми названиями Duralone®, Medralone®, Medrol®, M-Prednisol® и Solu-Medrol®); антигистаминные препараты, такие как дифенгидрамин (*например*, Benadryl®), гидроксизин и ципрогептадин; и бронхолитики, такие как агонисты бета-адренорецепторов, альбутерол (*например*, Proventil®) и тербуталин (Brethine®).

Некоторые пациенты могут испытывать тошноту во время и после введения соединения по данному изобретению и/или другого противоракового агента(ов); поэтому противорвотные средства используются для предотвращения тошноты (верхняя часть желудка) и рвоты. Подходящие противорвотные средства включают апрепитант (Emend®), ондансетрон (Zofran®), гранисетрон HCl (Kytril®), лоразепам (Ativan®. дексаметазон (Decadron®), прохлорперазин (Compazine®), казопитант (Rezonic® и Zunrisa®) и их комбинации.

Лекарства для облегчения боли, испытываемой в период лечения, часто назначают, чтобы пациент чувствовал себя более комфортно. Часто используют обычные безрецептурные анальгетики, такие как Tylenol®. Однако опиоидные анальгетики, включая, но не ограничиваясь ими, гидрокодон/парацетамол или гидрокодон/ацетаминофен (*например*, Vicodin®), морфин (*например*, Astramorph® или Avinza®), оксикодон (*например*, OxyContin® или Percocet®), оксиморфона гидрохлорид (Опана®) и фентанил (*например*, Duragesic®) также пригодны при умеренной или сильной боли.

В попытке защитить нормальные клетки от терапевтической токсичности и ограничить органную токсичность в качестве дополнительной терапии можно использовать цитопротекторы (такие как нейропротекторы, поглотители свободных радикалов, кардиопротекторы, нейтрализаторы экстравазации антрациклина, питательные вещества и т. п.). Подходящие цитопротекторные средства включают амифостин (Ethyol®), глутамин, димесну (Tavocept®), месну (Mesnex®), дексразоксан (Zinecard® или Totect®), ксалипроден (Xaprila®) и лейковорин (также известный как лейковорин кальция, фактор цитроворума и фолиновую кислоту).

Структура активных соединений, идентифицированных кодовыми номерами, общими или торговыми названиями, может быть взята из актуального издания стандартного сборника «The Merck Index» или из баз данных, *например*, международных патентов (*например*, Публикации IMS в мире).

Вышеупомянутые соединения, которые можно использовать в комбинации с соединением по данному изобретению, можно приготовить и вводить, как описано в данной области, включая, но не ограничиваясь, в цитированных выше документах.

В одном варианте осуществления данное изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение по данному изобретению (*например*, ингибитор PRMT5, *например*, соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединение из таблицы 1) или его фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемым носителем, подходящим для введения субъекту человеку или животному , отдельно или вместе с другими противораковыми агентами.

В одном варианте осуществления в данном изобретении предложены способы лечения людей или животных, у которых диагностировано или у которых диагностировано пролиферативное расстройство, связанное с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA (*например*, рак), включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению (*например*, соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединение из таблицы 1) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым терапевтическим средством.

В одном варианте осуществления в данном изобретении предложены способы лечения пролиферативного расстройства с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA

(*например*, рак) у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению (*например*, соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединения из таблицы 1) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым терапевтическим средством.

В частности, композиции будут либо составляться вместе как комбинированное терапевтическое средство, либо вводиться по отдельности.

При комбинированной терапии соединение по данному изобретению и другое(ие) противораковое(ые) средство(а) можно вводить одновременно, параллельно или последовательно без каких-либо конкретных ограничений по времени, при этом такое введение обеспечивает терапевтически эффективные уровни двух соединений в организме пациента.

В предпочтительном варианте осуществления соединение по данному изобретению (*например*, соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединение из таблицы 1, или их фармацевтически приемлемые соли) и другой противораковый агент(ы) обычно вводят последовательно в любом порядке путем инфузии или перорально. Режим дозирования может варьироваться в зависимости от стадии заболевания, физической подготовки больного, профилей безопасности отдельных препаратов и переносимости отдельных препаратов, а также других критериев, хорошо известных лечащему врачу и практикующему(-им) врачу(-ам), вводящим комбинацию. Соединение по данному изобретению и другие противораковые агент(ы) можно вводить с интервалом в минуту, час, день или даже неделю, в зависимости от конкретного цикла, используемого для лечения. Кроме того, цикл может включать введение одного препарата чаще, чем другого, в течение цикла лечения и в разных дозах за одно введение препарата.

В другом аспекте настоящего изобретения наборы, которые включают одно или более соединений по данному изобретению (*например*, соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединение из таблицы 1, или их фармацевтически приемлемые соли) и второе терапевтическое средство, предложенное в данном документе. Типичные наборы содержат (a) соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль (*например*, соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединение из таблицы 1, или их фармацевтически приемлемые соли), (b) по меньшей мере одно другое терапевтическое средство, *например*, как указано выше, при этом такой набор может содержать листок-вкладыш или другую маркировку, включающую инструкции по применению.

Соединение по данному изобретению (*например*, соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединение из таблицы 1, или их фармацевтически приемлемые соли) можно также применять в комбинации с известными терапевтическими процессами, например введением гормонов или, особенно, облучением. Соединение по данному изобретению, в частности, может применяться в качестве радиосенсибилизатора,

особенно для лечения опухолей, которые проявляют плохую чувствительность к лучевой терапии.

В определенных случаях соединения по данному изобретению комбинируют с другими терапевтическими средствами, включая, но не ограничиваясь ими, другие противораковые средства, противоаллергические средства, средства против тошноты (или противорвотные средства), болеутоляющие средства, цитопротекторные средства и их комбинации.

Ингибитор PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентный, неконкурентный или смешанный ингибитор PRMT5 или MTA-кооперативный связывающий агент *например*, соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединение из таблицы 1, или их фармацевтически приемлемые соли) также можно вводить или совместно вводить в любом порядке с одним или более ингибиторами пути повреждения ДНК. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути повреждения ДНК выбирают из группы, состоящей из блеомицина и ингибитора ATM (например, AZD1390), ингибитора USP1, ингибитора WEE1 (например, AZD1775) и ингибитора Chk1 (например, AZD7762). В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути повреждения ДНК представляет собой ДНК-алкилирующий агент.

В одном варианте осуществления данное изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение по данному изобретению (*например*, ингибитор PRMT5, *например*, соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединение из таблицы 1) или его фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемым носителем, подходящим для введения человеку или животному субъекта, отдельно или вместе с ингибитором PARP. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PARP выбирают из группы, состоящей из олапариба, рукапариба, нирапариба, талазопариба, велипариба, памипариба, CEP 9722, E7016, инипариба и 3-аминобензамида.

[0017] *Отбор и наблюдение за пациентами*

В одном аспекте в настоящем изобретении предложен способ определения того, имеет ли субъект или был ли у него диагностирован рак (*например*, больной раком) будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентным ингибитором PRMT5, *например*, соединением формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединением таблицы 1, или его фармацевтически приемлемыми солями), включающее стадии:

a) приведение в контакт тестового образца, полученного от указанного субъекта, с реагентом, способным обнаруживать раковые клетки человека, которые имеют дефицит MTAP и/или накопление MTA; и

b) сравнение тестового образца с эталонным (*например*, эталонным образцом, взятым у незлокачественного или нормального контрольного субъекта),

при этом наличие дефицита MTAP и/или накопление MTA в указанном тестовом образце указывает на то, что субъект будет отвечать на терапевтическое лечение

ингибитором PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентным, неконкурентным или смешанным ингибитором PRMT5 или MTA-кооперативным связывающим агентом, *например*, соединением формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединением таблицы 1, или его фармацевтически приемлемыми солями).

В одном аспекте в настоящем изобретении предложен способ определения того, будет ли рак отвечать на терапевтическое лечение ингибитором PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентным, неконкурентным или смешанным ингибитором PRMT5 или MTA-кооперативным связывающим агентом, *например*, соединением формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединением таблицы 1, или его фармацевтически приемлемыми солями), включающий стадии:

a) приведение в контакт тестового образца, полученного от субъекта, имеющего или у которого был диагностирован указанный рак, с реагентом, способным обнаруживать раковые клетки человека, которые имеют дефицит MTAP и/или накопление MTA; и

b) сравнение тестового образца с эталонным (*например*, эталонным образцом, взятым у незлокачественного или нормального контрольного субъекта),

при этом наличие дефицита MTAP и/или накопление MTA в указанном тестовом образце указывает на то, что рак будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентным, неконкурентным или смешанным ингибитором PRMT5 или MTA-кооперативным связывающим агентом, *например*, соединением формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединением таблицы 1, или его фармацевтически приемлемыми солями). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой глиобластому, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (MPNST), рак пищевода (*например*, плоскоклеточный рак пищевода или аденокарциному пищевода), рак мочевого пузыря (*например*, уротелиальную карциному мочевого пузыря), рак поджелудочной железы (*например*, аденокарциному поджелудочной железы), мезотелиому, меланому, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC; *например*, плоскоклеточный рак легкого или аденокарциному легкого), астроцитому, недифференцированную плеоморфную саркому, диффузную крупноклеточную B-клеточную лимфому (DLBCL), лейкемию, рак головы и шеи, аденокарциному желудка, миксофибросаркому, холангиосаркому, рак головного мозга, желудка, почки, молочной железы, эндометрия, мочевыводящих путей, печени, мягких тканей, плевры и толстой кишки или саркому. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает стадию определения уровня PRMT5 в раковых клетках. Уровень экспрессии PRMT5 можно учитывать при определении терапевтически эффективной дозы ингибитора PRMT5.

В одном аспекте в настоящем изобретении предложен способ определения чувствительности раковой клетки к ингибированию PRMT5 (*например*, ингибированию MTA-неконкурентным ингибитором PRMT5, *например*, соединением формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединением таблицы 1, или его фармацевтически приемлемыми солями), включающий стадии:

a) анализ продукции, уровня, активности, экспрессии или присутствия MTAP) в указанной раковой клетке;

b) сравнение продукции, уровня, активности, экспрессии или присутствия MTAP в раковой клетке с продукцией, уровнем, активностью, экспрессией или присутствием MTAP, соответственно, в нераковой или нормальной контрольной клетке,

причем пониженный уровень, активность или экспрессия в раковой клетке указывает на дефицит MTAP, и при этом дефицит MTAP указывает на то, что указанная раковая клетка чувствительна к ингибитору PRMT5.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой глиобластому, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (MPNST), рак пищевода (*например*, плоскоклеточный рак пищевода или аденокарциному пищевода), рак мочевого пузыря (*например*, уротелиальную карциному мочевого пузыря), рак поджелудочной железы (*например*, аденокарциному поджелудочной железы), мезотелиому, меланому, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC; *например*, плоскоклеточный рак легкого или аденокарциному легкого), астроцитому, недифференцированную плеоморфную саркому, диффузную крупноклеточную B-клеточную лимфому (DLBCL), лейкемию, рак головы и шеи, аденокарциному желудка, миксофибросаркому, холангиосаркому, рак головного мозга, желудка, почки, молочной железы, эндометрия, мочевыводящих путей, печени, мягких тканей, плевры и толстой кишки или саркому.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен способ определения чувствительности раковой клетки к ингибитору PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентному, неконкурентному или смешанному ингибитору PRMT5 или MTA-кооперативному связывающему агенту, *например*, соединению формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединению таблицы 1, или его фармацевтически приемлемым солям), включающий стадии:

a) анализ уровня, активности или экспрессии гена MTAP или продукта его гена как в раковой клетке, так и в нормальной контрольной клетке, где пониженный уровень, активность или экспрессия в раковой клетке указывает на дефицит MTAP; b) анализ экспрессии PRMT5 в указанной раковой клетке; c) сравнение экспрессии PRMT5 с экспрессией PRMT5 в раковой клетке и нормальной контрольной клетке; при этом сходство в экспрессии PRMT5 и наличие указанного дефицита MTAP в указанной раковой клетке указывает на то, что указанная клетка чувствительна к ингибитору PRMT5.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой глиобластому, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (MPNST), рак пищевода (*например*, плоскоклеточный рак пищевода или аденокарциному пищевода), рак мочевого пузыря (*например*, уротелиальную карциному мочевого пузыря), рак поджелудочной железы (*например*, аденокарциному поджелудочной железы), мезотелиому, меланому, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC; *например*, плоскоклеточный рак легкого или аденокарциному легкого), астроцитому, недифференцированную плеоморфную саркому, диффузную крупноклеточную B-клеточную лимфому (DLBCL), лейкемию, рак головы и

шеи, аденокарциному желудка, миксофибросаркому, холангиосаркому, рак головного мозга, желудка, почки, молочной железы, эндометрия, мочевыводящих путей, печени, мягких тканей, плевры и толстой кишки или саркому.

В одном аспекте в настоящем изобретении предложен терапевтический способ лечения субъекта, имеющего или у которого был диагностирован рак (например, рак, связанный с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA), включающий этапы:

a) оценка уровня MTAP и/или MTA в тестовом образце, полученном от указанного субъекта (*например*, путем приведения в контакт образца с реагентом, способным обнаруживать раковые клетки с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA в тестовом образце, полученном от указанного субъекта), при этом уровень MTA можно оценить непосредственно (*например*, с помощью ИФА или ЖХ-МС/МС) или косвенно (*например*, с помощью ИФА с СДМА-модифицированным белком или ИГХ, или с помощью сплайсинга РНК);

b) сравнение тестового образца с эталоном (*например*, эталонным образцом, взятым у неракового или нормального контрольного субъекта), причем дефицит MTAP и/или накопление MTA в указанном тестовом образце указывает на то, что указанный субъект ответит на терапевтическое лечение ингибитором PRMT5; и

c) введение терапевтически эффективного количества ингибитора PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентного, неконкурентного или смешанного ингибитора PRMT5 или MTA-кооперативного связывающего агента, *например*, соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединения таблицы 1, или его фармацевтически приемлемых солей) субъекту, определенному на этапе b).

В одном аспекте в настоящем изобретении предложен терапевтический способ лечения субъекта, имеющего или у которого был диагностирован рак (*например*, рак, связанный с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий этапы:

a) оценка уровня MTAP и/или MTA в тестовом образце, полученном от указанного субъекта (*например*, путем приведения в контакт образца с реагентом, способным обнаруживать раковые клетки с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA), при этом уровень MTA можно оценить непосредственно (*например*, с помощью ИФА или ЖХ-МС/МС) или косвенно (*например*, с помощью ИФА с СДМА-модифицированным белком или ИГХ, или с помощью сплайсинга РНК);

b) сравнение тестового образца с эталоном (*например*, эталонным образцом, взятым у неракового или нормального контрольного субъекта), причем дефицит MTAP и/или накопление MTA в указанном тестовом образце указывает на то, что указанный рак ответит на терапевтическое лечение ингибитором PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентным, неконкурентным или смешанным ингибитором PRMT5 или MTA-кооперативным связывающим агентом); и

c) введение терапевтически эффективного количества ингибитора PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентного, неконкурентного или смешанного ингибитора PRMT5

или MTA-кооперативного связывающего агента, *например*, соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединения таблицы 1, или его фармацевтически приемлемых солей) субъекту, определенному на этапе b).

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой глиобластому, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (MPNST), рак пищевода (*например*, плоскоклеточный рак пищевода или аденокарциному пищевода), рак мочевого пузыря (*например*, уротелиальную карциному мочевого пузыря), рак поджелудочной железы (*например*, аденокарциному поджелудочной железы), мезотелиому, меланому, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC; *например*, плоскоклеточный рак легкого или аденокарциному легкого), астроцитому, недифференцированную плеоморфную саркому, диффузную крупноклеточную B-клеточную лимфому (DLBCL), лейкемию, рак головы и шеи, аденокарциному желудка, миксофибросаркому, холангиосаркому, рак головного мозга, желудка, почки, молочной железы, эндометрия, мочевыводящих путей, печени, мягких тканей, плевры и толстой кишки или саркому.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает стадию определения уровня PRMT5 в раковых клетках.

В одном аспекте в настоящем изобретении предложен терапевтический способ лечения субъекта, имеющего или у которого был диагностирован рак, связанный с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA, включающий этапы:

a) оценка уровня MTAP и/или MTA в тестовом образце, полученном от указанного субъекта (*например*, путем приведения в контакт образца с реагентом, способным обнаруживать раковые клетки с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA), при этом уровень MTA можно оценить непосредственно (*например*, с помощью ИФА или ЖХ-МС/МС) или косвенно (*например*, с помощью ИФА с СДМА-модифицированным белком или ИГХ, или с помощью сплайсинга РНК);

b) сравнение тестового образца с эталонным образцом (*например*, эталонным образцом, взятым у неракового или нормального контрольного субъекта), причем дефицит MTAP и/или накопление MTA в указанном тестовом образце указывает на то, что указанный рак ответит на терапевтическое лечение ингибитором PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентным, неконкурентным или смешанным ингибитором PRMT5 или MTA-кооперативным связывающим агентом); и

c) введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей ингибитор PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентный, неконкурентный или смешанный ингибитор PRMT5 или MTA-кооперативный связывающий агент, *например*, соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединение таблицы 1, или его фармацевтически приемлемые соли) субъекту, определенному на этапе b).

В одном аспекте в настоящем изобретении предложен терапевтический способ лечения субъекта, имеющего или у которого был диагностирован рак, связанный с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA у субъекта, нуждающегося в этом, включающий этапы:

a) оценка уровня MTAP и/или MTA в тестовом образце, полученном от указанного субъекта (*например*, путем приведения в контакт образца с реагентом, способным обнаруживать раковые клетки с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA), при этом уровень MTA можно оценить непосредственно (*например*, с помощью ИФА или ЖХ-МС/МС) или косвенно (*например*, с помощью ИФА с СДМА-модифицированным белком или ИГХ, или с помощью сплайсинга РНК);

b) сравнение тестового образца с эталонным образцом (*например*, эталонным образцом, взятым у неракового или нормального контрольного субъекта), причем дефицит MTAP и/или накопление MTA в указанном тестовом образце указывает на то, что указанный рак ответит на терапевтическое лечение ингибитором PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентным, неконкурентным или смешанным ингибитором PRMT5 или MTA-кооперативным связывающим агентом); и

c) введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей ингибитор PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентный ингибитор PRMT5, *например*, соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединение таблицы 1, или его фармацевтически приемлемые соли) субъекту, определенному на этапе b).

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой глиобластому, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (MPNST), рак пищевода (*например*, плоскоклеточный рак пищевода или аденокарциному пищевода), рак мочевого пузыря (*например*, уротелиальную карциному мочевого пузыря), рак поджелудочной железы (*например*, аденокарциному поджелудочной железы), мезотелиому, меланому, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC; *например*, плоскоклеточный рак легкого или аденокарциному легкого), астроцитому, недифференцированную плеоморфную саркому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), лейкемию, рак головы и шеи, аденокарциному желудка, миксофибросаркому, холангиосаркому, рак головного мозга, желудка, почки, молочной железы, эндометрия, мочевыводящих путей, печени, мягких тканей, плевры и толстой кишки или саркому.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает стадию определения уровня PRMT5 в раковых клетках.

В одном аспекте в настоящем изобретении предложен способ определения того, будет ли субъект, имеющий или у которого был диагностирован рак, связанный с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA, отвечать на лечение ингибитором PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентным, неконкурентным или смешанным ингибитором PRMT5 или MTA-кооперативным связывающим агентом *например*, соединением формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединением таблицы 1, или его фармацевтически приемлемыми солями), включающий стадии:

a) оценка уровня MTAP и/или MTA в тестовом образце, полученном от указанного субъекта (*например*, путем приведения в контакт образца с реагентом, способным обнаруживать раковые клетки с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA), при этом уровень MTA можно оценить непосредственно (*например*, с помощью ИФА или ЖХ-

МС/МС) или косвенно (*например*, с помощью ИФА с СДМА-модифицированным белком или ИГХ, или с помощью сплайсинга РНК);

b) сравнение тестового образца с эталоном (*например*, эталонным образцом, взятым у неракового или нормального контрольного субъекта), причем дефицит MTAP и/или накопление MTA в указанном тестовом образце указывает на то, что указанный субъект ответит на терапевтическое лечение ингибитором PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентным, неконкурентным или смешанным ингибитором PRMT5 или MTA-кооперативным связывающим агентом).

В одном аспекте в настоящем изобретении предложен способ определения, будет ли рак, связанный с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA, отвечать на лечение ингибитором PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентным ингибитором PRMT5, *например*, соединением формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединением таблицы 1, или его фармацевтически приемлемыми солями), включающий стадии:

a) оценка уровня MTAP и/или MTA в тестовом образце, полученном от субъекта, имеющего или у которого был диагностирован указанный рак (*например*, путем приведения в контакт образца с реагентом, способным обнаруживать раковые клетки с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA), при этом уровень MTA можно оценить непосредственно (*например*, с помощью ИФА или ЖХ-МС/МС) или косвенно (*например*, с помощью ИФА с СДМА-модифицированным белком или ИГХ, или с помощью сплайсинга РНК);

b) сравнение тестового образца с эталоном (*например*, эталонным образцом, взятым у неракового или нормального контрольного субъекта), причем дефицит MTAP и/или накопление MTA в указанном тестовом образце указывает на то, что указанный рак ответит на терапевтическое лечение ингибитором PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентным, неконкурентным или смешанным ингибитором PRMT5 или MTA-кооперативным связывающим агентом).

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой глиобластому, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (MPNST), рак пищевода (*например*, плоскоклеточный рак пищевода или аденокарциному пищевода), рак мочевого пузыря (*например*, уротелиальную карциному мочевого пузыря), рак поджелудочной железы (*например*, аденокарциному поджелудочной железы), мезотелиому, меланому, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC; *например*, плоскоклеточный рак легкого или аденокарциному легкого), астроцитому, недифференцированную плеоморфную саркому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), лейкемию, рак головы и шеи, аденокарциному желудка, миксофибросаркому, холангиосаркому, рак головного мозга, желудка, почки, молочной железы, эндометрия, мочевыводящих путей, печени, мягких тканей, плевры и толстой кишки или саркому.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает стадию определения уровня PRMT5 в раковых клетках.

[0018] *Получение образцов*

В данном изобретении дополнительно предложены анализы для обнаружения дефицита MTAP и/или накопления MTA. Они могут включать обнаружение мутации, связанной с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA, *например*, в жидкости организма, такой как кровь (*например*, сыворотка или плазма) костный мозг, спинномозговая жидкость, перитонеальная/плевральная жидкость, лимфатическая жидкость, асцит, серозная жидкость, мокрота, слезная жидкость, кал и моча или в ткани, такой как опухолевая ткань. Опухолевая ткань может быть свежей тканью или консервированной тканью (*например*, фиксированной в формалине тканью, *например*, тканью, залитой парафином).

Образцы жидкости организма могут быть получены от субъекта с использованием любого из методов, известных в данной области. Способы выделения клеточной ДНК из образцов жидкости организма хорошо известны в данной области. Обычно клетки лизируют детергентами. После лизиса клеток белки удаляют из ДНК с помощью различных протеаз. Затем ДНК экстрагируют фенолом, осаждают спиртом и растворяют в водном растворе. Способы выделения бесклеточной ДНК из образцов жидкостей организма также известны в данной области. Обычно клеточную ДНК в образце жидкости организма отделяют от клеток, осаждают в спирте и растворяют в водном растворе.

[0019] *Обнаружение селективности PRMT5*

Образцы после подготовки могут быть проверены на дефицит MTAP и/или накопление MTA, одно или оба из которых указывают на то, что образец чувствителен к обработке ингибитором PRMT5. Клетки могут быть определены как накапливающие MTA методами, известными в данной области техники; методы обнаружения MTA включают, в качестве неограничивающего примера, жидкостную хроматографию - ионизацию электрораспылением - тандемную масс-спектрометрию (ЖХ-ИЭР-МС/МС), как описано в Stevens et al. 2010. J. Chromatogr. A. 1217: 3282-3288; and Kirovski et al. 2011 Am. J. Pathol. 178: 1145-1152; и приведенные в них ссылки. Обнаружение дефицита MTAP может быть выполнено любым количеством способов, например: секвенирование ДНК, методы на основе ПЦР, включая ОТ-ПЦР, микрочиповый анализ, саузерн-блот, нозерн-блот, секвенирование нового поколения и анализ с помощью тест-полосок. В некоторых вариантах осуществления дефицит MTAP оценивают с помощью любого метода, известного в данной области, например, иммуногистохимии с использованием антитела анти-MTAP или его производного и/или геномного секвенирования, или гибридизации нуклеиновых кислот, или амплификации с использованием по меньшей мере одного зонда или праймера, содержащего последовательность по меньшей мере 12 последовательных нуклеотидов (нт) последовательности MTAP, где длина праймера не превышает около 30 нт.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) может быть использована для амплификации и выявления дефицита MTAP либо из геномной ДНК, либо из РНК, выделенной из опухолевой ткани. ПЦР хорошо известна в данной области и подробно описана в Saiki et al., Science 1988, 239:487.

Предложены методы выявления дефицита MTAP путем гибридизации. Способ включает идентификацию дефицита MTAP в образце по его неспособности гибридизоваться с нуклеиновой кислотой MTAP. Зонд нуклеиновой кислоты помечен обнаруживаемой меткой, такой как радиоизотоп, флуоресцентный агент или хромогенный агент. Радиоизотопы могут включать без ограничения; 3H, 32P, 33P и 35S и т. д. Флуоресцентные агенты могут включать без ограничений: FITC, техасский красный, родамин и т. д.

Зонд, используемый для обнаружения, который способен гибридизоваться с нуклеиновой кислотой MTAP, может иметь размер от около 8 нуклеотидов до около 100 нуклеотидов, от около 10 нуклеотидов до около 75 нуклеотидов, от около 15 нуклеотидов до около 50 нуклеотидов или от около 20 до около 30 нуклеотидов. Набор также может содержать инструкции по анализу образцов рака пациентов, причем наличие или отсутствие дефицита MTAP указывает на то, чувствителен или нечувствителен субъект к лечению ингибитором PRMT5.

Одноцепочечный конформационный полиморфизм (SSCP) также можно использовать для обнаружения дефицита MTAP. Данная техника хорошо описана в Orita et al., PNAS 1989, 86:2766-2770.

[0020] *Измерение экспрессии генов*

Оценку дефицита MTAP и измерение экспрессии гена MTAP, а также измерение экспрессии гена PRMT5 можно проводить с использованием любого метода или реагента, известного в данной области.

Обнаружение экспрессии гена может осуществляться любым подходящим методом, включая, например, определение количества мРНК, транскрибированной с гена, или количества кДНК, полученной в результате повторной транскрипции мРНК, транскрибированной с гена, или количества кодируемого полипептида или белка по гену. Данные методы могут выполняться на выборке за образцом или модифицироваться для анализа с высокой пропускной способностью. Например, используя микрочипы Affymetrix™ U133.

В одном аспекте экспрессию гена обнаруживают и количественно оценивают путем гибридизации с зондом, который специфически гибридизуется с соответствующим зондом для данного биомаркера. Зонды также могут быть прикреплены к твердой подложке для использования в анализах скрининга с высокой пропускной способностью с использованием способов, известных в данной области.

В одном аспекте уровень экспрессии гена определяют посредством воздействия на образец нуклеиновой кислоты чипа с модифицированным зондом. Экстрагированную нуклеиновую кислоту метят, например, флуоресцентной меткой, предпочтительно на этапе амплификации.

Гибридизацию меченого образца проводят на соответствующем уровне строгости. Степень гибридизации зонда-нуклеиновой кислоты количественно измеряют с помощью устройства обнаружения.

В качестве альтернативы любой из числа копий гена, транскрипции или трансляции может быть определен с использованием известных методов. Например, может быть подходящим такой метод амплификации, как ПЦР. Общие процедуры ПЦР изложены в MacPherson et al., PCR: A Practical Approach, (IRL Press at Oxford University Press (1991)). Однако условия ПЦР, используемые для каждой применяемой реакции, определяются эмпирически. Ряд параметров влияет на успешный ход реакции. Среди них температура и время отжига, время удлинения, концентрация Mg 2+ и/или АТФ, pH и относительная концентрация праймеров, матриц и дезоксирибонуклеотидов. После амплификации полученные фрагменты ДНК можно обнаружить с помощью электрофореза в агарозном геле с последующей визуализацией с окрашиванием этидий бромидом и ультрафиолетовым освещением. В одном варианте гибридизированные нуклеиновые кислоты обнаруживают путем обнаружения одной или более меток, прикрепленных к образцу нуклеиновых кислот. Метки могут быть введены любым из ряда способов, хорошо известных специалистам в данной области. Однако в одном аспекте метку одновременно вводят во время стадии амплификации при получении образца нуклеиновой кислоты. Так, например, полимеразная цепная реакция (ПЦР) с мечеными праймерами или мечеными нуклеотидами дает меченый продукт амплификации. В отдельном варианте осуществления амплификация транскрипции, как описано выше, с использованием меченого нуклеотида (*например*, меченного флуоресцеином UTP и/или CTP) включает метку в транскрибируемые нуклеиновые кислоты.

В качестве альтернативы метка может быть добавлена непосредственно к исходному образцу нуклеиновой кислоты (например, мРНК, полиА, мРНК, кДНК *и т. д.*) или к продукту амплификации после завершения амплификации. Способы прикрепления меток к нуклеиновым кислотам хорошо известны специалистам в данной области и включают, например, ник-трансляцию или мечение концов (*например*, с помощью меченой РНК) путем киназирования нуклеиновой кислоты и последующего присоединения (лигирования) линкера нуклеиновой кислоты, соединяющего нуклеиновую кислоту образца с меткой (*например*, флуорофор).

В одном примере экспрессию гена можно измерить с помощью протокола гибридизации in situ, который может обнаруживать молекулы РНК на предметном стекле, содержащем срезы ткани или клетки (*например*, с помощью RNAscope®).

Обнаруживаемые метки, подходящие для использования в настоящем изобретении, включают любую композицию, обнаруживаемую спектроскопическими, фотохимическими, биохимическими, иммунохимическими, электрическими, оптическими или химическими средствами. Подходящие метки в данном изобретении включают биотин для окрашивания меченым конъюгатом стрептавидина, магнитные гранулы (*например*, Dynabeads™), флуоресцентные красители (*например*, флуоресцеин, техасский красный, родамин, зеленый флуоресцентный белок и т. п.), радиоактивные метки (*например*, 3H, 125I, 35S, 14C или 32P), ферменты (*например*, пероксидаза хрена, щелочная фосфатаза и другие, обычно используемые в ИФА), и колориметрические

метки, такие как коллоидное золото, цветное стекло или пластиковые (*например*, полистирол, полипропилен, латекс и др.) шарики.

Обнаружение меток хорошо известно специалистам в данной области. Так, например, радиоактивные метки могут быть обнаружены с помощью фотопленки или сцинтилляционных счетчиков, флуоресцентные маркеры могут быть обнаружены с помощью фотодетектора для обнаружения испускаемого света. Ферментативные метки обычно обнаруживаются путем предоставления ферменту субстрата и обнаружения продукта реакции, образующегося при действии фермента на субстрат, а калориметрические метки обнаруживаются путем простой визуализации цветной метки. Детектируемая метка может быть добавлена к нуклеиновой(ым) кислоте(ам)-мишени(ям) до или после гибридизации, как описано в WO 97/10365. Данные обнаруживаемые метки непосредственно прикрепляются к (образец) нуклеиновой кислоте-мишени или включаются в нее перед гибридизацией. Напротив, «непрямые метки» присоединяются к гибридному дуплексу после гибридизации. Как правило, непрямая метка прикрепляется к связывающему фрагменту, который был присоединен к нуклеиновой кислоте-мишени до гибридизации. Например, нуклеиновая кислота-мишень может быть биотинилирована перед гибридизацией. После гибридизации флуорофор, конъюгированный с авидином, будет связывать гибридные дуплексы, содержащие биотин, образуя легко обнаруживаемую метку. Подробный обзор методов мечения нуклеиновых кислот и обнаружения меченых гибридизованных нуклеиновых кислот см. Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology, Vol. 24: Hybridization with Nucleic Acid Probes, P. Tijssen, ed. Elsevier, Нью-Йорк (1993).

[0021] *Обнаружение полипептидов*

Уровни белка MTAP можно определить путем изучения экспрессии белка или белкового продукта. Определение уровня белка включает измерение количества любого иммуноспецифического связывания, которое происходит между антителом, которое избирательно распознает и связывается с полипептидом биомаркера в образце, полученном от субъекта, и сравнение его с количеством иммуноспецифического связывания по меньшей мере одного биомаркера в контрольном образце.

В данной области техники доступно множество методов анализа белков. Они включают, не ограничиваясь ими, радиоиммуноанализы, ИФА (иммуноферментные анализы), «сэндвич»-иммуноанализы, иммунорадиометрические анализы, иммуноанализы in situ (с использованием, *например*, коллоидного золота, ферментных или радиоизотопных меток), вестерн блот анализ, иммунопреципитационные анализы, иммунофлуоресцентные анализы, проточную цитометрию, иммуногистохимию, ВЭЖХ, масс-спектрометрию, конфокальную микроскопию, ферментативные анализы, поверхностный плазмонный резонанс и PAGE-SDS.

[0022] *Присоединенные биомаркеры*

Рядом или по соседству с MTAP на хромосоме 9 находится несколько других биомаркеров. CDKN2A часто, если не обычно, удаляется вместе с MTAP.

Дополнительные гены или псевдогены в этой области включают: C9orf53, ERVFRD-3, TUBB8P1, KHSRPP1, MIR31 и MIR31HG.

В некоторых вариантах осуществления способов клетка с дефицитом MTAP также дефицитна по CDKN2A. В некоторых вариантах осуществления клетка с дефицитом MTAP также дефицитна по одному или более из: CDKN2A, C9orf53, ERVFRD-3, TUBB8P1, KHSRPP1, MIR31 и MIR31HG.

Таким образом, в различных способах, включающих этап оценки клетки на дефицит MTAP или определение того является ли клетка MTAP-дефицитной, данный этап может включать этап определения того, является ли клетка дефицитной по одному или нескольким из данных маркеров: CDKN2A, C9orf53, ERVFRD-3, TUBB8P1, KHSRPP1, MIR31 и MIR31HG.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления данное изобретение включает: Способ определения того, будет ли субъект, имеющего или был диагностирован рак, отвечать на терапевтическое лечение ингибитором PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентным, неконкурентным или смешанным ингибитором PRMT5 или связывающим агентом, взаимодействующим с MTA), включающий этапы:

a) оценка тестируемого образца, полученного от указанного субъекта, на дефицит MTAP, и оценка эталонного образца от незлокачественного или нормального контрольного субъекта на дефицит MTAP, при этом дефицит MTAP в тестовом образце по сравнению с эталонным образцом указывает на то, что субъект будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентным ингибитором PRMT5, *например*, соединением формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединение Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемыми солями); причем дефицит MTAP оценивают путем оценки дефицита одного или более из следующих биомаркеров: CDKN2A, C9orf53, ERVFRD-3, TUBB8P1, KHSRPP1, MIR31 и MIR31HG, и при этом способ может дополнительно включать следующие этапы:

b) определение уровня MTAP у субъекта, при этом этапы a) и b) можно выполнять в любом порядке;

c) введение терапевтически эффективного количества ингибитора PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентного, неконкурентного или смешанного ингибитора PRMT5 или MTA-кооперативного связывающего агента, *например*, соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединения Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемых солей) субъекту; и

d) определение уровня активности PRMT5 у субъекта после этапа c), причем снижение уровня активности PRMT5 коррелирует с ингибированием пролиферации рака, и при этом этапы c) и d) выполняют после этапов a) и b).

В некоторых вариантах осуществления данное изобретение включает: Способ определения того, будет ли рак отвечать на терапевтическое лечение ингибитором PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентным, неконкурентным или смешанным ингибитором PRMT5 или связывающим агентом, взаимодействующим с MTA), включающий этапы:

a) оценка тестируемого образца, полученного от субъекта, имеющего или у которого был диагностирован указанный рак, на дефицит MTAP и оценка эталонного образца от незлокачественного или нормального контрольного субъекта на дефицит MTAP, причем дефицит MTAP в тестируемом образце по сравнению с эталонным образцом указывает на то, что рак будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентный, неконкурентный или смешанный ингибитор PRMT5 или MTA-кооперативный связывающий агент *например*, соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединение из таблицы 1, или их фармацевтически приемлемые соли); при этом дефицит MTAP оценивают путем оценки дефицита одного или более из следующих биомаркеров: CDKN2A, C9orf53, ERVFRD-3, TUBB8P1, KHSRPP1, MIR31 и MIR31HG, и при этом способ может дополнительно включать следующие этапы:

b) определение уровня MTAP у субъекта, при этом этапы a) и b) можно выполнять в любом порядке;

c) введение терапевтически эффективного количества ингибитора PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентного ингибитора PRMT5, *например*, соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединения Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемых солей) субъекту; и

d) определение уровня активности PRMT5 у субъекта после этапа c), причем снижение уровня активности PRMT5 коррелирует с ингибированием пролиферации рака, и при этом этапы c) и d) выполняют после этапов a) и b).

[0023] *Анализ биомаркеров и лечение ингибитором PRMT5*

Можно использовать ряд стратегий стратификации пациентов, чтобы найти пациентов, которые могут быть чувствительны к ингибированию PRMT5 с помощью MTA-неконкурентного, неконкурентного или смешанного типа ингибитора PRMT5 или совместного связывающего MTA агента (*например*, ингибитора PRMT5 по данному изобретению, *например*, соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединения из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемых солей), включая, но не ограничиваясь этим, тестирование дефицита MTAP и/или накопление MTA.

После того, как у пациента был проведен анализ на дефицит MTAP и/или накопление MTA и была предсказана его чувствительность к лечению ингибитором PRMT5, введение любого ингибитора PRMT5 (*например*, MTA-неконкурентного, неконкурентного или смешанного ингибитора PRMT5 или MTA-кооперативного связывающего агента *например*, соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) или соединения из таблицы 1, или их фармацевтически приемлемых солей) пациенту можно вводить в одной дозе непрерывно или периодически в течение всего курса лечения. Методы определения наиболее эффективных средств и дозы введения хорошо известны специалистам в данной области и будут варьироваться в зависимости от композиции, используемой для терапии, цели терапии, клетки-мишени, подвергаемой лечению, и субъекта, подвергаемого лечению. Однократное или многократное введение может

осуществляться с уровнем дозы и режимом, выбранным лечащим врачом. Подходящие лекарственные формы и способы введения агентов могут быть подобраны эмпирически.

[0024] *Наборы*

В некоторых вариантах осуществления предложены наборы, относящиеся к способам по данному изобретению.

В одном варианте осуществления предлагается набор для прогнозирования чувствительности субъекта, имеющего или у которого был диагностирован рак, связанный с дефицитом MTAP, к лечению ингибитором PRMT5. Набор содержит: i) реагенты, способные обнаруживать человеческие раковые клетки с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA; и ii) инструкции по применению указанного комплекта.

[0025] *Примеры*

Следующие примеры приведены для более полного понимания описанного в данном документе изобретения. Примеры синтеза и биологические примеры, описанные в данной заявке, предложены для иллюстрации соединений, фармацевтических композиций и способов, предложенных в данном документе, и никоим образом не должны трактоваться как ограничивающие их объем. В приведенных ниже синтетических примерах описания экспериментальных методик в последовательности реакций перечислены в числовом порядке.

[0026] Условные сокращения

[0027] *Общие пункты*

ADDP 1,1′-(азодикарбонил)дипиперидин

безв. безводный

водн. водный

насыщ. насыщенный

мин минута(ы)

ч час(ы)

мл милилитр

ммоль ммоль(и)

моль моль(и)

МС масс-спектрометрия

ЯМР ядерный магнитный резонанс

ТСХ тонкослойная хроматография

ВЭЖХ высокоэффективная жидкостная хроматография

Me метил

изо-Pr изопропил

трет-Bu *трет*-бутил

^{трет}BuXPhos 2-ди-*трет*-бутилфосфино-2′,4′,6′-триизопропилбифенил

Ph фенил

Et этил

Bz бензоил

RuPhos 2-дициклогексилфосфино-2′,6′-диизопропоксибифенил

[0028] *Спектр*

Гц герц

δ химический сдвиг

J константа спин-спинового взаимодействия

с синглет

д дублет

т триплет

к квартет

м мультиплет

шир. широкий

кд квартет дублетов

дквинт дублет квинтетов

дд дублет дублетов

дт дублет триплетов

[0029] *Растворители и реагенты*

DAST трифторид диэтиламиносеры

$CHCl_3$ хлороформ

ДХМ дихлорметан

ДМФА диметилформамид

Et_2O диэтиловый эфир

EtOH этиловый спирт

EtOAc этилацетат

MeOH метиловый спирт

MeCN ацетонитрил

PE петролейный эфир

ТГФ тетрагидрофуран

ДМСО диметилсульфоксид

трет-BuOK *трет*-бутоксид калия

9-BBN 9-борабицикло[3.3.1]нонан

AcOH уксусная кислота

HCl соляная кислота

H_2SO_4 серная кислота

NH_4Cl хлорид аммония

KOH гидроксид калия

NaOH гидроксид натрия

K_2CO_3 карбонат калия

Na_2CO_3 карбонат натрия

ТФУ трифторуксусная кислота

Na_2SO_4 сульфат натрия

$NaBH_4$ боргидрид натрия

$NaHCO_3$ гидрокарбонат натрия

LiHMDS гексаметилдисилиламид лития

$NaBH_4$ боргидрид натрия

Et_3N триэтиламин

Py пиридин

PCC хлорохромат пиридиния

DMAP 4-(диметиламино)пиридин

DIPEA N, N-диизопропилэтиламин

BINAP 2,2'-бис(дифенилфосфанил)-1,1'-бинафтил

dppf 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен

PEP Фосфо(енол)пировиноградная кислота

LDH лактатдегидрогеназа

DTT DL-дитиотреитол

BSA Бычий сывороточный альбумин

NADH β-Никотинамидадениндинуклеотид, восстановленный

Pd(*трет*-$Bu_3P)_2$ бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладий(0)

AcCl ацетилхлорид

изо-PrMgCl изопропилмагнийхлорид

TBSCl *трет*-Бутил(хлор)диметилсилан

(*изо*-$PrO)_4Ti$ тетраизопропоксид титана

BHT 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфеноксид

BzCl бензоилхлорид

CsF фторид цезия

DCC дициклогексилкарбодиимид

DMP периодинан Десса-Мартина

EtMgBr этилмагнийбромид

EtOAc этилацетат

TEA триэтиламин

AlaOH аланин

TBAF фторид тетра-н-бутиламмония

TBS *трет*-бутилдиметилсилил

TMS триметилсилил

$TMSCF_3$ (Трифторметил)триметилсилан

Ts п-толуолсульфонил

Bu бутил

$Ti(O^{изо}Pr)_4$ тетраизопропокститан

ЛАГ литийалюминийгидрид

ЛДА диизопропиламид лития

$LiOH.H_2O$ гидраты гидроксида лития

MAD метил-алюминий бис(2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфеноксид)

NBS N-бромсукцинимид

Na_2SO_4 сульфат натрия

$Na_2S_2O_3$ тиосульфат натрия

PE петролейный эфир

MeCN ацетонитрил

Boc *трет*-бутоксикарбонил

МТБЭ метил-*трет*-бутиловый эфир

DIAD диизопропилазодикарбоксилат

[0030] *Общие экспериментальные методики:*

В следующих примерах химические реагенты были приобретены из коммерческих источников (таких как Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI и Shanghai Chemical Reagent Company) и использовали без дополнительной очистки.

В некоторых примерах очистку промежуточных и конечных соединений выполняли, используя ВЭЖХ (H_2O - MeOH; систему Agilent 1260 Infinity, оснащенную DAD и масс-детекторами. Колонка Waters Sunfire C18 OBD Prep, 100 Å, 5 мкм, 19 мм X 100 мм с картриджем SunFire C18 Prep Guard, 100 Å, 10 мкм, 19 мм X 10 мм). Материал растворяли в 0,7 мл ДМСО. Скорость потока: 30 мл/мин. Чистоту полученных фракций проводили, используя аналитические условия ЖХМС. Спектры записывали для каждой фракции по мере ее появления сразу после хроматографии в виде раствора. Растворитель упаривали в потоке N_2 при нагревании до 80 °C. На основании постхроматографического анализа ЖХМС фракции объединяли. Твердые фракции растворяли в 0,5 мл MeOH и переносили в предварительно взвешенные маркированные сосуды. Полученные растворы снова упаривали в потоке N_2 при нагревании до 80 °C. После сушки продукты подвергли лиофилизации с использованием смесей ацетонитрил-вода и, наконец, охарактеризовали с помощью ЖХМС и ^{1}H ЯМР.

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) записывали, используя спектрометр Brucker AVANCE DRX 500, Bruker 400 или Varian UNITYplus 400. Химические сдвиги протонов сообщали по шкале миллионных долей δ, используя пик остаточного растворителя ($CHCl_3$: 7,27 м. д.) (метанол-d_4: 3,31 м. д.) (ДМСО-d_6: 2,50 м. д.) или тетраметилсилан (0,00 м. д.) в качестве внутренних стандартов. Химические сдвиги ^{13}C ЯМР спектров сообщали в м. д. относительно центрального пика $CDCl_3$ (77,00 м. д.) (метанол-d_4: 49,15 м. д.) (ДМСО-d_6: 39,51 м. д.) на шкале δ. Данные представлены следующим образом: химический сдвиг, мультиплетность (с=синглет, д=дублет, т=триплет, к=квартет, кв=квинтет, секст=секстет, септ=септет, м=мультиплет, шир=широкий), константа спин-спинового взаимодействия (J, Гц) и интеграл.

В определенных примерах масс-спектры записывали на системе LC/MSD серии Agilent 1100 с DAD\ELSD и Agilent LC\MSD VL (G1956A), масс-спектрометре SL (G1956B) или системе LC/MSD серии Agilent 1200 с DAD\ELSD и Agilent LC\MSD SL (G6130A), масс-спектрометре SL (G6140A).

Все данные ЖХ/МС получали с использованием переключения режима положительных/отрицательных ионов.

Колонка Zorbax SB-C18 1,8 мкм 4,6×15 мм, картридж быстрого разделения (PN 821975-932)

подвижная фаза А - ацетонитрил, 0,1% муравьиная кислота

В - вода (0,1% муравьиная кислота)

Скорость потока 3 мл/мин

Градиент 0 мин - 100% В

0,01 мин - 100% В

1,5 мин - 0% В

1,8 мин - 0% В

1,81 мин - 100% В

Объем вводимой пробы 1 мкл

Режим ионизации химическая ионизация при атмосферном давлении (ХИАД)

Диапазон сканирования m/z 80-1000.

[0031] *Другие иллюстративные примеры аналитических приборов и условий ЖХ/МС описаны ниже:*

Прибор: Agilent LC1100-MS6100 серии G1956B; колонка: Xbridge Shield RP-18, 50 * 2,1 мм * 5 мкм; подвижная фаза А: H_2O с 0,05% NH_3-H_2O (% об.); подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 1,0 мл/мин; длина волны: УФ 220 нм, 254 нм; температура колонки: 30 °C; МС ионизация: ИЭР.

0-30CD: градиент: В от 0%~30% в течение 2 минут и выдерживание при 30% в течение 0,48 минут;

0-60CD: Градиент: В от 0%~60% в течение 2 минут и выдержка при 60% в течение 0,48 минут;

10-80CD: градиент: В от 10%~80% в течение 2 минут и выдерживание при 80% в течение 0,48 минут;

30-90CD: Градиент: В от 30%~90% в течение 2 минут и выдержка при 90% в течение 0,48 минут;

50-100CD: градиент: В от 50%~100% в течение 2 минут и выдерживание при 100% в течение 0,48 минут.

Прибор: Agilent LC1100-MS6100 серии G1956B; колонка: Xtimate C18, 30 * 2,1 мм * 3 мкм; подвижная фаза А: H_2O с 0,0375% ТФУ (% об.); подвижная фаза В: MeCN с 0,01875% ТФУ (% об.); скорость потока: 0,8 мл/мин; длина волны: УФ 220 нм, 254 нм; температура колонки: 50 °C; МС ионизация: ИЭР.

0-30AB: Градиент: В от 0%~30% в течение 3 минут и выдержка при 30% в течение 0,5 минут;

0-60AB: Градиент: В от 0%~60% в течение 3 минут и выдержка при 30% в течение 0,5 минут;

10-80AB: Градиент: В от 10%~80% в течение 3 минут и выдержка при 30% в

течение 0,5 минут;

30-90AB: Градиент: B от 0%~30% в течение 3 минут и выдержка при 30% в течение 0,5 минут;

50-100AB: Градиент: B от 50%~100% в течение 3 минут и выдержка при 100% в течение 0,5 минут.

Прибор: Shimadzu LC20-MS2010; колонка: Agilent Pursit 5 C18 20 * 2,0 мм; подвижная фаза A: H_2O с 0,0375% ТФУ (% об.); подвижная фаза B: MeCN с 0,01875% ТФУ (% об.); градиент: B от 5~95% в течение 0,7 минут и выдержка 95% в течение 0,4 минут; скорость потока: 1,5 мл/мин; длина волны: УФ 220 нм, 254 нм, 215 нм; температура колонки: 50 °C; МС ионизация: ИЭР.

Прибор: Shimadzu LC20-MS2020; колонка: Agilent Pursit 5 C18 20 * 2,0 мм; подвижная фаза A: H_2O с 0,0375% ТФУ (% об.); подвижная фаза B: MeCN с 0,01875% ТФУ (% об.); градиент: B от 5~95% в течение 0,7 минут и выдержка при 95% в течение 0,4 минут; скорость потока: 1,5 мл/мин; длина волны: УФ 220 нм, 254 нм; температура колонки: 50 °C; МС ионизация: ИЭР.

[0032] *Иллюстративные примеры приборов и условий ВЭЖХ*

Прибор: Shimadzu LC20; колонка: YMC-Pack ODS-A 150 * 4,6 мм; подвижная фаза A: H_2O с 0,06875% ТФУ (% об.); подвижная фаза B: MeCN с 0,0625% ТФУ (% об.); скорость потока: 1,5 мл/мин; длина волны: УФ 220 нм, 215 нм, 254 нм; температура колонки: 40 °C.

0-30: Градиент: B от 0~30% в течение 10 минут и выдержка при 30% в течение 5 минут;

0~60: Градиент: B от 0~60% в течение 10 минут и выдержка при 60% в течение 5 минут;

0-95: Градиент: B от 0~95% в течение 10 минут и выдержка при 95% в течение 5 минут;

10-80: Градиент: B от 10~80% в течение 10 минут и выдержка при 80% в течение 5 минут;

30-90: Градиент: B от 30~90% в течение 10 минут и выдержка при 90% в течение 5 минут;

50-100: Градиент: B от 50~100% в течение 10 минут и выдержка при 100% в течение 5 минут.

Прибор: Shimadzu LC20; колонка: Xbridge Shield RP-18, 50 * 2,1 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: H_2O с 0,01% NH_3-H_2O; подвижная фаза B: MeCN; скорость потока: 1,2 мл/мин; длина волны: УФ 220 нм, 215 нм, 254 нм; температура колонки: 40 °C.

0-30CD: Градиент: B от 0~30% в течение 6 минут и выдержка при 30% в течение 2 минут;

0-60CD: Градиент: B от 0~60% в течение 6 минут и выдержка при 60% в течение 2 минут;

10-80CD: Градиент: B от 10~80% в течение 6 минут и выдержка при 80% в течение

2 минут;

30-90CD: Градиент: B от 30~90% в течение 6 минут и выдержка при 90% в течение 2 минут;

50-100CD: Градиент: B от 10~80% в течение 6 минут и выдержка при 100% в течение 2 минут.

Прибор: Shimadzu LC20; колонка: Ultimate C18 50 * 3 мм, 3 мкм; подвижная фаза A: H_2O с 0,06875% ТФУ (% об.); подвижная фаза B: MeCN с 0,0625% ТФУ (% об.); скорость потока: 1,2 мл/мин; длина волны: УФ 220 нм, 215 нм, 254 нм; температура колонки: 40 °C.

0-30AB: Градиент: B от 0~30% в течение 2,5 минут и выдержка при 30% в течение 0,75 минут;

0-60AB: Градиент: B от 0~60% в течение 2,5 минут и выдержка при 60% в течение 0,75 минут;

5-95AB: градиент: B от 5~95% в течение 2,5 минут и выдерживание при 95% в течение 0,75 минут.

Прибор: Shimadzu LC20; колонка: Ultimate C18 50 * 3 мм, 3 мкм; подвижная фаза A: H_2O с 0,06875% ТФУ (% об.); подвижная фаза B: MeCN с 0,0625% ТФУ (% об.); скорость потока: 1,2 мл/мин; длина волны: УФ 220 нм, 215 нм, 254 нм; температура колонки: 40 °C.

10-80AB: Градиент: B от 10~80% в течение 4 минут и выдержка при 80% в течение 2 минут.

[0033] *Иллюстративные примеры ТСХ, концентрирования и нормально-фазовой хроматографии.*

Аналитическую тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на алюминиевых пластинах с силикагелем 60 F254. Визуализацию проводили в УФ-лампе (254 нм) и иодом или погружением в этанольную фосфорно-молибденовую кислоту (PMA) или перманганат калия ($KMnO_4$) с последующим нагревом с помощью тепловой пушки. Органические растворители концентрировали на роторном испарителе при 20~40 °C. Очистку продуктов реакции обычно проводили с помощью флэш-колоночной хроматографии с силикагелем 230-400 меш или флэш-колонкой с силикагелем Agela.

[0034] *Иллюстративные примеры методов аналитической хиральной СФХ*

Колонка: Chiralpak AD-3 150 × 4,6 мм ВД, 3 мкм; подвижная фаза: A: сверхкритический CO_2; подвижная фаза B: EtOH (0,05% DEA); градиент: от 5% до 40% B за 5 мин и удержание 40% в течение 2,5 мин, затем 5% B в течение 2,5 мин; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки: 35 °C; ABPR: 1500 фунтов на кв. дюйм.

Колонка: Chiralpak AD-3, 100 × 4,6 мм ВД, 3 мкм; подвижная фаза: A: сверхкритический CO_2 подвижная фаза B: EtOH (0,1% этаноламин); градиент: от 5% до 40% B за 4,5 мин и выдержка 40% в течение 2,5 мин, затем 5% B в течение 1 мин; скорость потока: 2,8 мл/мин; температура колонки: 40 °C.

[0035] *Иллюстративные примеры методов разделения препаративной ВЭЖХ*

Основные условия (NH_3-H_2O): прибор: жидкостный манипулятор Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза A: H_2O с 0,05% NH_3-H_2O (% об.); подвижная фаза B: MeCN; градиент: B от 22% до 52% за 9,5 мин, выдержка 100% B в течение 1 мин; скорость потока: 25 мл/мин; температура колонки: 30 °C; длина волны: 220 нм, 254 нм.

Кислотные условия (HCOOH): Прибор: жидкостный манипулятор Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Agela Durashell C18 150 * 25 мм 5 мкм; подвижная фаза A: H_2O (0,0225% HCOOH); подвижная фаза B: MeCN; градиент: B от 7% до 37% за 9 мин, выдерживание 100% B в течение 0 мин; скорость потока: 25 мл/мин; температура колонки: 30 °C; длина волны: 220 нм, 254 нм.

Кислотные условия (HCl): Прибор: жидкостный манипулятор Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Agela Durashell C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза A: H_2O с 0,05% HCl (об.%); подвижная фаза B: MeCN; градиент: B от 0% до 30% за 6,5 мин, выдерживание 100% B в течение 2,5 мин; скорость потока: 25 мл/мин; температура колонки: 30 °C; длина волны: 220 нм, 254 нм).

Нейтральные условия (NH_4HCO_3): (Прибор: Жидкостный манипулятор Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза A: H_2O с 10 ммоль NH_4HCO_3; подвижная фаза B: MeCN; градиент: B от 39% до 69% за 10 мин, выдерживание 100% B в течение 2,5 мин; скорость потока: 25 мл/мин; температура колонки: 30 °C; длина волны: 220 нм, 254 нм).

[0036] *Иллюстративный пример крупномасштабного разделения*

Основные условия: прибор: насосы Shimadzu LC-8A, системный контроллер Shimadzu SCL-10A VP, УФ/видимая область детектор Shimadzu SPD-20AV; колонка: Phenomenex Gemini C18 250 * 50 мм * 10 мкм; подвижная фаза A: вода (0,04% NH_3-H_2O+10 мМ NH_4HCO_3); подвижная фаза B: MeCN; градиент: B от 65% до 95% за 26 мин, выдержка 100% B в течение 3 мин; скорость потока: 110 мл/мин; температура колонки: 30 °C; длина волны: 220 нм, 254 нм.

Кислотные условия (ТФУ): прибор: Насосы Shimadzu LC-20AP, системный контроллер Shimadzu CBM-20A, УФ/видимая область детектор Shimadzu SPD-20AV; колонка: Phenomenex luna C18 250 × 50 мм × 10 мкм; подвижная фаза A: H_2O с 0,1% ТФУ (об.%); подвижная фаза B: MeCN; градиент: B от 0% до 25% за 15 мин, выдержка 100% B в течение 4 мин; скорость потока: 120 мл/мин; температура колонки: 30 °C; длина волны: 220 нм, 254 нм.

[0037] *Иллюстративный пример метода препаративной хиральной СФХ:*

Примеры хиральных колонок, доступных для использования при разделении/очистке энантиомеров/диастереомеров, предложенных в данном документе, включают, но не ограничиваются ими, CHIRALPAK® AD-10, CHIRALCEL® OB, CHIRALCEL® OB-H, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® OD-H, CHIRALCEL® OF, CHIRALCEL® OG, CHIRALCEL® OJ и CHIRALCEL® OK.

В определенных примерах хиральное разделение проводили в следующих условиях: прибор: Thar 80; колонка: Daicel Chiralpak AD. 250 × 30 мм ВД 10 мкм; подвижная фаза: сверхкритический CO_2/MeOH (0,1% NH_3-H_2O, % об.)=60/40; скорость потока: 70 мл/мин; температура колонки: 38 °C; давление в насадке: 100 бар; температура в насадке: 60 °C; температура испарителя: 20 °C; температура триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм.

[0038] *Материалы и способы*

Предлагаемые в данном документе соединения могут быть получены из легкодоступных исходных материалов с использованием следующих общих способов и процедур. Понятно, что если даны типичные или предпочтительные условия способа (*т. е.* значения температуры реакции, времени, мольные соотношения реагентов, растворителей, давлений *и т. д.*), другие условия способа также могут использоваться, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителя, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области путем стандартной оптимизации.

Кроме того, как будет очевидно специалистам в данной области, обычные защитные группы могут быть необходимы для предотвращения нежелательных реакций некоторых функциональных групп. Выбор подходящей защитной группы для конкретной функциональной группы, а также подходящие условия для защиты и снятия защиты хорошо известны в данной области техники. Например, многочисленные защитные группы и их введение и удаление описаны в T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, Нью-Йорк, 1991 и цитируемых там ссылках.

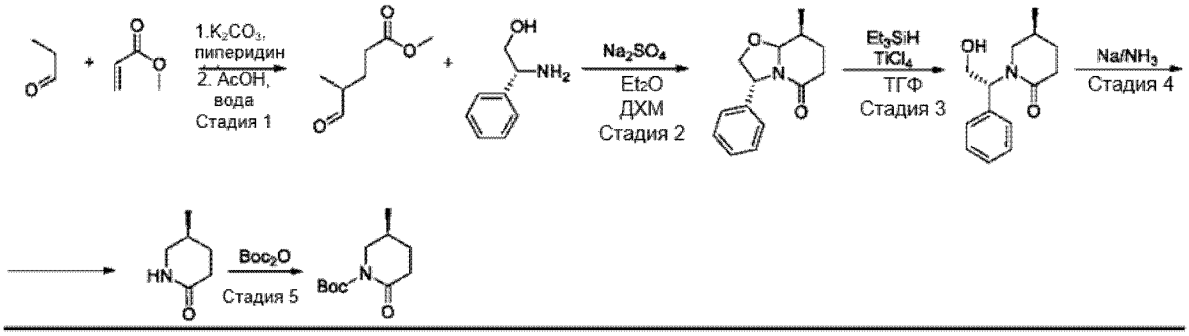
Предлагаемые в данном документе соединения могут быть выделены и очищены известными стандартными процедурами. Такие процедуры включают (но не ограничиваются ими) перекристаллизацию, колоночную хроматографию, ВЭЖХ или сверхкритическую жидкостную хроматографию (СФХ). На следующих схемах представлены подробные сведения о получении типичных пиразолов, перечисленных в данном документе. Предлагаемые в данном документе соединения могут быть получены из известных или коммерчески доступных исходных материалов и реагентов специалистом в области органического синтеза.

Иллюстративный пример общего метода для препаративной ВЭЖХ: Колонка: Waters RBridge prep 10 мкм C18, 19 * 250 мм. подвижная фаза: ацетонитрил, вода (NH_4HCO_3) (30 л воды, 24 г NH_4HCO_3, 30 мл $NH_3.H_2O$). скорость потока: 25 мл/мин

Иллюстративный общий метод аналитической ВЭЖХ: подвижная фаза: A: вода (10 мМ NH_4HCO_3), B: ацетонитрил, градиент: 5%-95% B за 1,6 или 2 мин скорость потока: 1,8 или 2 мл/мин; колонка: XBridge C18, 4,6 * 50 мм, 3,5 мкм при 45 °C.

[0039] *1. Синтез общих промежуточных веществ*

1A. **Синтез (*S*)-трет-бутил-5-метил-2-оксопиперидин-1-карбоксилата**



Стадия 1: Синтез метил-4-метил-5-оксопентаноата

К перемешиваемой смеси пиперидина, 99% (293,22 г, 3,44 моль, 340,16 мл) и карбоната калия - гранулярный (95,19 г, 688,72 ммоль, 41,57 мл), порциями добавляли пропаналь (100 г, 1,72 моль, 123,46 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Через 18 часов реакционную смесь фильтровали через слой Na_2SO_4 и промывали МТБЭ (1000 мл). Фильтрат сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный енамин растворяли в MeCN (1000 мл) и по каплям добавляли метил-проп-2-еноат (296,46 г, 3,44 моль, 310,10 мл) к раствору при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 часов. Через 16 часов добавляли (осторожно) уксусную кислоту (206,79 г, 3,44 моль, 196,94 мл) с последующим добавлением воды (1000 мл), а полученный раствор нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение дополнительных 16 часов. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали насыщенным NaCl и экстрагировали МТБЭ (2×1000 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта метил-4-метил-5-оксо-пентаноата (264 г, неочищенный). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ 1,09 (д, 3H), 1,60-1,72 (м, 1H), 1,94-2,00 (м, 1H), 2,29-2,42 (м, 3H), 3,64 (с, 3H), 9,59 (с, 1H).

Стадия 2: Синтез (3R,8S,8aR)-8-метил-3-фенилтетрагидро-2H-оксазоло[3,2-a]пиридин-5(3H)-она

Смесь метил-4-метил-5-оксо-пентаноата (67,8 г, 470,28 ммоль), (2*R*)-2-амино-2-фенил-этанола (64,51 г, 470,28 ммоль) и безводного сульфата натрия (66,80 г, 470,28 ммоль) в ДХМ (800 мл) и эфире (200 мл) перемешивали при 0°C в течение 5 часов. Через 5 часов полученную суспензию фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (Interchim; 800 г SiO_2; хлороформ/ацетонитрил с ацетонитрилом от 0 до 15%, скорость потока=120 мл/мин, Rv=4-10 cv.) с получением продукта (3*R*,8*S*,8a*R*)-8-метил-3-фенилтетрагидро-2*H*-

оксазоло[3,2-a]пиридин-5(3*H*)-она (59,8 г, 258,55 ммоль, выход 54,98%) в виде светло-желтой смолы.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ 1,20 (д, *J*=6,3 Гц, 3H), 1,42-1,56 (м, 1H), 1,86-2,00 (м, 2H), 2,22-2,44 (м, 2H), 4,00 (дд, *J*=8,8, 1,2 Гц, 1H), 4,07-4,17 (м, 1H), 4,42 (дд, *J* =8,9, 3,2 Гц, 1H), 4,87-4,95 (м, 1H), 7,17-7,32 (м, 5H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 231,1; найдено 232,2; Rt=1,12 мин.

Стадия 3: Синтез (S)-1-((R)-2-гидрокси-1-фенилэтил)-5-метилпиперидин-2-она

Триэтилсилан (1,51 г, 12,97 ммоль, 2,07 мл) и тетрахлорид титана (3,69 г, 19,46 ммоль) добавляли к раствору (3*R*,8*S*,8a*R*)-8-метил-3-фенилтетрагидро-2*H*-оксазоло[3,2-a]пиридин-5(3*H*)-она (1 г, 4,32 ммоль) в безводном ДХМ (25 мл), а смесь перемешивали при 40°C в течение 24 часов. Затем добавляли дополнительную порцию тетрахлорида титана (3,69 г, 19,46 ммоль, 764,36 мкл) и триэтилсилана (1,51 г, 12,97 ммоль, 2,07 мл), а перемешивание продолжали при 50°C в течение 24 часов. Смесь выливали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (100 мл). Водную фазу фильтровали через целит и экстрагировали CH_2Cl_2. Объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (Companion Combiflash; 40 г SiO_2; МТБЭ/метанол с метанолом от 0 до 8%, скорость потока=40 мл/мин, Rv=9-11 cv.) с получением продукта *(S)*-1-((*R*)-2-гидрокси-1-фенилэтил)-5-метилпиперидин-2-она (0,51 г, 2,19 ммоль, выход 50,56%) в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 0,93 (д, *J*=6,4 Гц, 3H), 1,44-1,54 (м, 1H), 1,77-1,86 (м, 2H), 2,40-2,62 (м, 2H), 2,83 (т, *J*=11,0 Гц, 1H), 2,92-2,99 (м, 1H), 4,04-4,21 (м, 2H), 5,71-5,79 (м, 2H), 7,17-7,37 (м, 5H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 233,1; найдено 234,2; Rt=0,98 мин.

Стадия 4: Синтез (S)-5-метилпиперидин-2-она

В трехгорлой 1000 мл, круглодонной колбе, оснащенной погружным холодильником «холодный палец», в которую загружали сухим ацетоновым льдом, конденсировали аммиак (500 мл) при −78 °C. Добавляли раствор (*S*)-1-((*R*)-2-гидрокси-1-фенилэтил)-5-метилпиперидин-2-она (17,2 г, 73,72 ммоль) в сухом ТГФ (100 мл), а температуру повышали до −33 °C. Натрий (5,08 г, 221,17 ммоль) добавляли малыми порциями до тех пор, пока развился синий цвет, а смесь перемешивали при −33°C в течение 3 минут. Реакционную смесь гасили добавлением твердого NH_4Cl до тех пор пока исчезал синий цвет, а затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Добавляли CH_2Cl_2, твердое вещество фильтровали, а растворитель удаляли при пониженном давлении с получением (*S*)-5-метилпиперидин-2-она (15 г, неочищенный) в виде светло-желтого масла. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 1,01 (д, J=6,6 Гц, 3H, CH_3), 1,45-1,51 (м, 1H, H-4), 1,83-1,99 (м, 2H, H-4, H-5), 2,34 (ддд, J=17,8, 10,8, 6,4 Гц, 1H, H-3), 2,43 (ддд, J=17,8, 6,4, 3,5 Гц, 1H, H-3), 2,92 (т, J=10,8 Гц, 1H, H-6), 3,26-3,33 (м, 1H, H-6), 6,10 (шир с, 1H, NH)

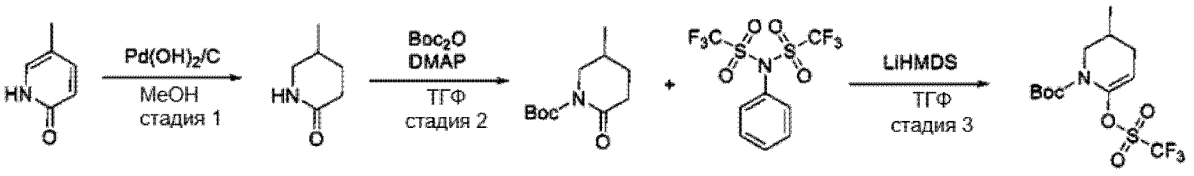
Стадия 5: Синтез (S)-трет-бутил-5-метил-2-оксопиперидин-1-карбоксилата

К раствору (*S*)-5-метилпиперидин-2-она (15 г, 79,54 ммоль, неочищенный) и DMAP (971,67 мг, 7,95 ммоль) в ДХМ (500 мл) добавляли ди-трет-бутил-дикарбонат (17,36 г, 79,54 ммоль, 18,25 мл) по каплям при 21 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. Через 1 час полученный раствор разбавляли 10% водн. HCl и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (Companion Combiflash, 330 г SiO2, петролейный эфир/МТБЭ с МТБЭ от 10~25%, скорость потока=100 мл/мин, Rv=6 CV) с получением продукта (*S*)-трет-бутил-5-метил-2-оксопиперидин-1-карбоксилата (9 г, 42,20 ммоль, выход 53,06%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,96 (д, *J*=6,6 Гц, 3H), 1,42 (с, 9H),), 1,74-1,86 (м, 1H), 1,87-1,97 (м, 1H), 2,30-2,39 (м, 2H), 2,98-3,11 (м, 1H), 3,12 (с, 1H), 3,60-3,68 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 213,2; найдено 158,2; Rt=1,24 мин (отщепление *трет*-Bu)

1B. **Синтез *трет*-бутил-3-метил-6-(((трифторметил)сульфонил)окси)-3,4-дигидропиридин-1(*2H*)-карбоксилата**



Стадия 1: Синтез 5-метилпиперидин-2-она

Раствор 5-метил-*1H*-пиридин-2-она (102 г, 934,70 ммоль) в MeOH (1000 мл) гидрировали в автоклаве в присутствии гидроксида палладия на угле 5% (15 г, 106,81 ммоль) при 50°C под давлением 100 атм. в атмосфере водорода в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали, катализатор отфильтровали, фильтрат упаривали в вакууме с получением 5-метилпиперидин-2-она (105 г, 927,91 ммоль, выход 99,27%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,94 (д, 3H), 1,38 (м, 1H), 1,77 (м, 2H), 2,12 (д, 2H), 2,74 (м, 1H), 3,12 (м, 1H), 7,37 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 113,2; найдено 114,2; Rt=0,701 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-5-метил-2-оксопиперидин-1-карбоксилата

ди-*трет*--бутил-дикарбонат (212,64 г, 974,31 ммоль, 223,60 мл) добавляли к перемешиваемой смеси 5-метилпиперидин-2-она (105 г, 927,91 ммоль) и *N, N*-диметилпиридин-4-амина (11,34 г, 92,79 ммоль) в ТГФ (1000 мл) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (1500 мл) и последовательно промывали 5% водным раствором гидросульфата натрия (400 мл) и водой (400 мл). Органический слой отделяли,

сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением неочищенного *трет*-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (199 г, неочищенный) в виде светло-желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,03 (д, 3H), 1,48 (м, 1H), 1,58 (с, 9H), 1,92 (м, 2H), 2,56 (м, 2H), 3,11 (т, 1H), 3,80 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 113,2; найдено 114,2; Rt=1,275 мин.

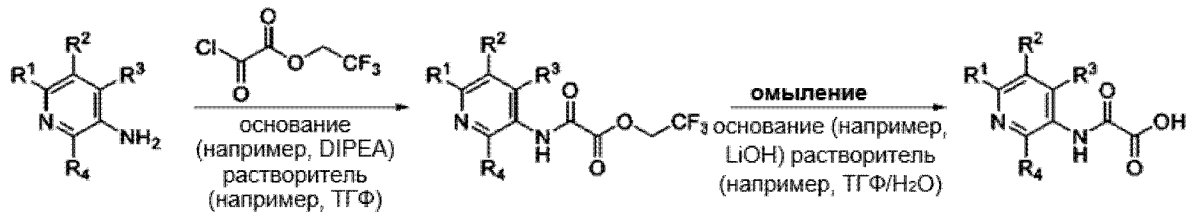
Стадия 3: Синтез трет-бутил-3-метил-6-(((трифторметил)сульфонил)окси)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

LiHMDS (588,42 г, 703,32 ммоль, 653,80 мл, 20% чистота) (1,08 М в ТГФ/этилбензол) добавляли по каплям в атмосфере аргона к охлажденному до -78°C раствору *трет*-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (100 г, 468,88 ммоль) в ТГФ (1000 мл). Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 1,5 ч, затем одной порцией добавляли 1,1,1-трифтор-*N*-фенил-*N*-(трифторметилсульфонил)метансульфонамид (209,39 г, 586,10 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до 25°C и перемешивали в течение 12 ч, затем разбавляли водой (300 мл) и МТБЭ (1500 мл). Органический слой отделяли, водный слой дополнительно экстрагировали МТБЭ (300 мл). Объединенные экстракты промывали 10% водным раствором гидроксида натрия (3 * 500 мл), сушили над карбонатом калия и упаривали в вакууме. Остаток разбавляли смесью гексан/МТБЭ (4/1,1500 мл, повторяли трижды) и перемешивали в течение 0,5 ч. Полученный мутный раствор декантировали от маслянистого остатка, фильтровали через небольшой слой силикагеля и упаривали в вакууме с получением *трет*-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (147 г, 425,67 ммоль, выход 90,78%) в виде светло-желтого масла.

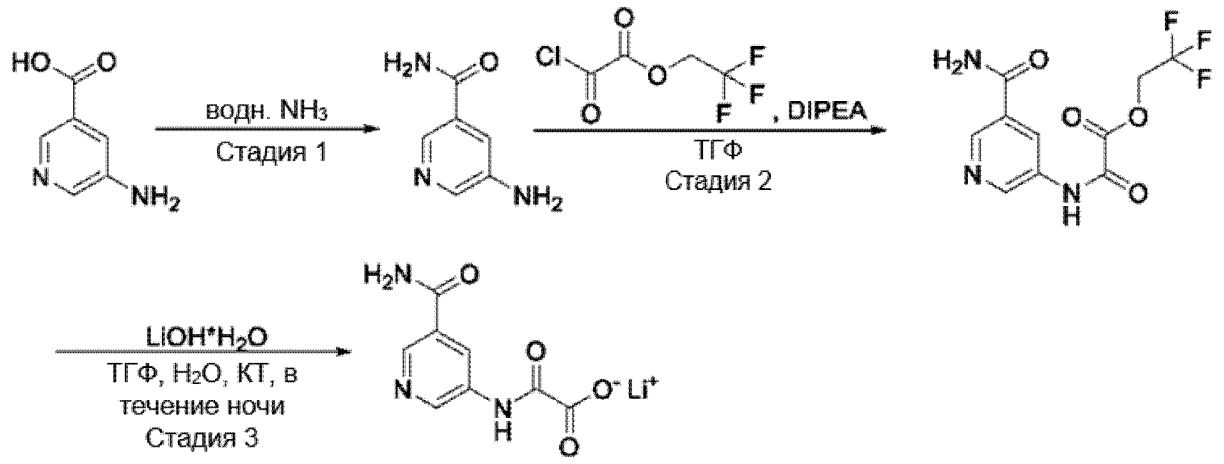
^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,01 (д, 3H), 1,49 (с, 9H), 1,87 (м, 2H), 2,38 (д, 1H), 3,01 (д, 1H), 3,89 (д, 1H), 5,26 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 245,3; найдено 246,2; Rt=1,719 мин.

[0040] *2. Синтез общих пиридилоксо-ацетатных промежуточных соединений*



2A. **Синтез 2,2,2-трифторэтил-2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетата и литиевой соли 2-((5-карбамоилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоуксусной кислоты**



Стадия 1: Синтез 5-аминопиридин-3-карбоксамида

Метил-5-аминопиридин-3-карбоксилат (соль HCl) (5 г, 32,86 ммоль) растворяли в 25% NH_3 (водн.) (50 мл), а полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Через 18 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток промывали водой (20 мл), сушили при 70°C в течение 10 часов с получением 5-аминопиридин-3-карбоксамида (2,8 г, 20,42 ммоль, выход 62,13%) в виде белого порошка.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ (м. д.) 5,49 (шир с, 2H), 7,30 (т, 1H), 7,36 (шир с, 1H), 7,93 (шир с, 1H), 8,02 (д, 1H), 8,18 (с, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 137,1; найдено 138,2; Rt=0,139 мин.

Стадия 2: Синтез 2,2,2-трифторэтил-2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетата

К перемешиваемому раствору 5-аминопиридин-3-карбоксамида (0,65 г, 4,74 ммоль) и DIPEA (918,84 мг, 7,11 ммоль, 1,24 мл) в сухом ТГФ (15 мл) добавляли 2,2,2-трифторэтил-2-хлор-2-оксо-ацетат (993,23 мг, 5,21 ммоль) по каплям при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением 2,2,2-трифторэтил-2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетата (1,7 г, неочищенный). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]+ m/z: рассчит. 291,0; найдено 292,2; Rt=0,815 мин.

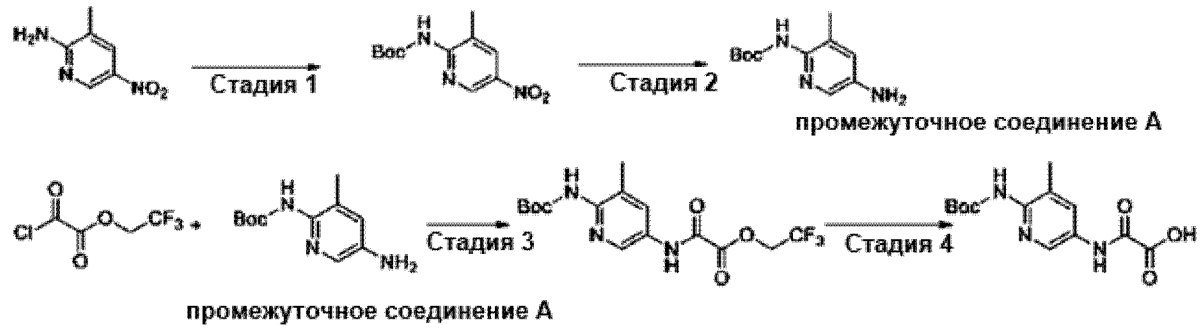
Стадия 3: Синтез литиевой соли 2-((5-карбамоилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоуксусной кислоты

2,2,2-Трифторэтил-2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетат (1,1 г, 3,78 ммоль) и моногидрат гидроксида лития, 98% (174,38 мг, 4,16 ммоль) смешивали вместе в ТГФ (10 мл) и H_2O (2,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Полученную смесь разбавляли 10 мл ТГФ. Осадок фильтровали и сушили на воздухе с получением литиевой соли 2-((5-карбамоилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоуксусной кислоты (0,74 г, 3,44 ммоль, выход 91,07%) в виде белого порошка.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,56 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,66 (м, 2H), 8,98 (с, 1H),

10,58 (м, 1H).

2B. **Синтез *2,2,2-трифторэтил-2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетата* и 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-(3-метил-5-нитро-2-пиридил)карбамата

К раствору 3-метил-5-нитро-пиридин-2-амина (60 г, 391,80 ммоль) в ДМФА (525 мл) порциями добавляли гидрид натрия (в виде дисперсии в масле) 60% дисперсия в минеральном масле (16,51 г, 412,88 ммоль, 60% чистота) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч (до конца выделения газа) и по каплям добавляли раствор ди-трет-бутил-дикарбоната (89,79 г, 411,39 ммоль, 94,41 мл) в ДМФА (75 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч. Смесь гасили водой (1000 мл), образованный осадок отфильтровали и сушили в вакууме с получением неочищенного продукта (100 г). Данный материал очищали градиентной хроматографией на силикагеле ($CHCl_3$-МТБЭ в качестве элюента) с получением трет-бутил-N-(3-метил-5-нитро-2-пиридил)карбамата (46 г, 181,64 ммоль, выход 46,36%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц): δ 1,49 (с, 9H), 2,32 (с, 3H), 8,37 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 9,59 (с, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-}CH2C(CH3)+H]^+$ m/z: рассчит. 253,26; найдено 198,2; Rt=1,272 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-N-(5-амино-3-метил-2-пиридил)карбамата

К раствору трет-бутил-N-(3-метил-5-нитро-2-пиридил)карбамата (46 г, 181,64 ммоль) в MeOH (600 мл) добавляли палладий на активированном угле 10% (4,60 г, 43,22 ммоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 24 ч. Катализатор фильтровали, а растворитель упаривали в вакууме, остаток растворяли в ДХМ (500 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме с получением трет-бутил-N-(5-амино-3-метил-2-пиридил)карбамата (38 г, 170,20 ммоль, выход 93,70%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц): δ 1,40 (с, 9H), 2,03 (с, 3H), 3,30 (шир с, 2H), 6,80 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 8,52 (с, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 223,2; найдено 224,2; Rt=0,67 мин.

Стадия 3. Синтез 2,2,2-трифторэтил-2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетата

К раствору трет-бутил-N-(5-амино-3-метил-2-пиридил)карбамата (17,6 г, 78,83 ммоль) и DIPEA (15,28 г, 118,24 ммоль, 20,60 мл) в ACN (250 мл) добавляли 2,2,2-трифторэтил-2-хлор-2-оксо-ацетат (17,27 г, 90,65 ммоль) по каплям при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 24 ч при комн. темп., затем упаривали в вакууме, остаток разбавляли водой (575 мл). Образованный осадок отфильтровали, промывали водой и сушили в вакууме с получением продукта 2,2,2-трифторэтил-2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетата (30 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц): δ 1,42 (с, 9H), 2,15 (с, 3H), 4,96 (к, 2H), 7,93 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 11,06 (с, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-}CH_2C(CH_3)+H]^+$ m/z: рассчит. 377,32; найдено 322,0; Rt=1,274 мин.

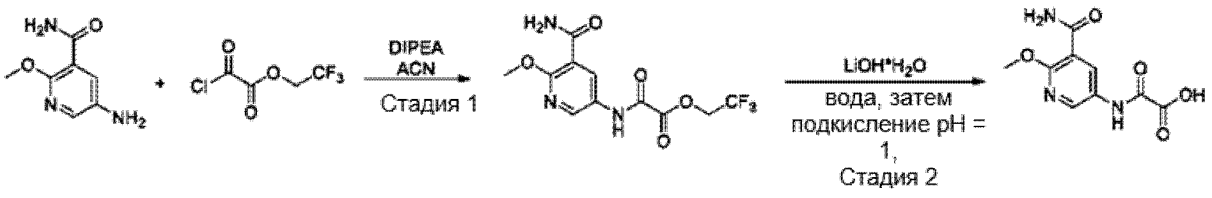
Стадия 4. Синтез 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты

Смесь 2,2,2-трифторэтил-2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетата (30 г, 79,51 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (6,67 г, 159,02 ммоль, 4,42 мл) в ТГФ (120 мл) - метанол (120 мл) - вода (120 мл) перемешивали при 5°C с отслеживанием хода реакции с помощью ТСХ (ДХМ-MeOH 5:1 в качестве элюента). При полном израсходовании исходного материала (2 ч) летучие органические растворители упаривали на роторном испарителе. Остаток подкисляли гидросульфатом натрия, моногидратом (21,96 г, 159,02 ммоль) до pH 5, а образованный осадок отфильтровали, промывали водой и сушили в вакууме с получением продукта 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (23 г, 77,89 ммоль, выход 97,96%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц): δ 1,44 (с, 9H), 2,16 (с, 3H), 7,97 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 10,70 (с, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-}CH_2C(CH_3)+H]^+$ m/z: рассчит. 295,29; найдено 240,0; Rt=0,829 мин.

2C. **<u>Синтез 2,2,2-трифторэтил-2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетата и 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты</u>**



Стадия 1: Синтез 2,2,2-трифторэтил-2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетата

К раствору 5-амино-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (10,06 г, 60,18 ммоль) и триэтиламина (6,09 г, 60,18 ммоль, 8,39 мл) в сухом ТГФ (250 мл) добавляли 2,2,2-

трифторэтил-2-хлор-2-оксо-ацетат (12,04 г, 63,19 ммоль) в 50 мл сухого ТГФ при 0 °С. После перемешивания при комн. темп. в течение 12 ч полученную смесь упаривали досуха с получением 2,2,2-трифторэтил-2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетата (29 г, неочищенный) в виде светло-розового твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 500 МГц): δ 1,47 (с, 9H), 3,3 (с, 2H), 8,81 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 9,88 (с, 1H)

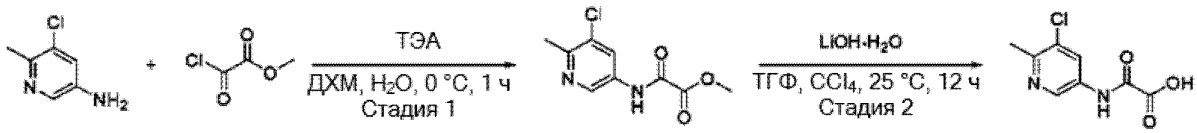
^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц): δ 3,97 (с, 3H), 5,00 (к, 2H), 7,75 (шир с, 2H), 8,55 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 11,21 (с, 1H)

Стадия 2. Синтез 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты

К раствору 2,2,2-трифторэтил-2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетата (15 г, 46,70 ммоль) в MeOH (400 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития, 98% (3,92 г, 93,40 ммоль, 2,60 мл), а полученную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Затем полученную смесь упаривали досуха, растворяли в воде. Воду подкисляли до pH=1 водным раствором соляной кислоты, а осадок фильтровали. Осадок суспендировали в MeOH и добавляли триэтиламин (9,45 г, 93,40 ммоль, 13,02 мл) до тех пор, пока раствор не стал прозрачным. Полученную смесь упаривали досуха с получением 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (10,35 г, 30,41 ммоль, выход 65,12%, Et3N) в виде бежевого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц): δ 1,17 (с, 12H), 3,06 (к, 6H), 3,92 (с, 3H), 7,70 (д, 2H), 8,60 (с, 1H), 10,34 (с, 1H), 10,34 (шир с, 1H)

2D. **<u>Синтез 2-[(5-хлор-6-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты</u>**



Стадия 1. Синтез метил-2-[(5-хлор-6-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетата

5-Хлор-6-метил-пиридин-3-амин (3 г, 21,04 ммоль) и ТЕА (2,13 г, 21,04 ммоль, 2,93 мл) растворяли в ДХМ (50 мл) и охлаждали до 0 °С, затем по каплям добавляли метил-2-хлор-2-оксо-ацетат (2,84 г, 23,14 ммоль, 2,13 мл). После завершения реакции смесь разбавляли ДХМ (50 мл), промывали H_2O (40 мл) и солевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением метил-2-[(5-хлор-6-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетата (3,5 г, 15,31 ммоль, выход 72,76%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,52 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 8,24 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 11,14 (с, 1H).

Стадия 2: Синтез 2-[(5-хлор-6-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты

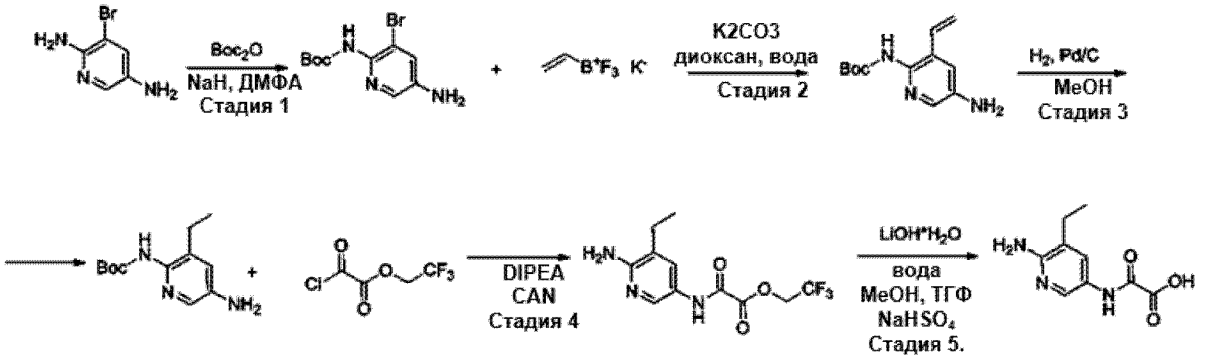
Метил-2-[(5-хлор-6-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетат (3,49 г, 15,26 ммоль) растворяли в ТГФ (50 мл) с последующим добавлением моногидрата гидроксида лития,

98% (768,26 мг, 18,31 ммоль, 508,78 мкл) и дополнительным перемешиванием в течение ночи. После завершения реакции смесь фильтровали; полученные твердые вещества сушили на воздухе и повторно упаривали досуха с CCl4 (200 мл) с получением 2-[(5-хлор-6-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (2,5 г, 11,28 ммоль, выход 73,96%, Li+).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,43 (с, 3H), 8,28 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 10,47 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит 214,0; найдено 215,0; Rt=0,751 мин.

2E. **Синтез 2,2,2-трифторэтил-2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-этил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетата и 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-(3-бром-5-нитро-2-пиридил)карбамата

К раствору 3-бром-5-нитро-пиридин-2-амина (30 г, 137,61 ммоль) в ДМФА (200 мл), гидрида натрия (в масляной суспензии) 60% дисперсия в минеральном масле (5,54 г, 138,42 ммоль, 60% чистота) добавляли порциями при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч (до конца выделения газа) и по каплям добавляли раствор ди-трет-бутил-дикарбоната (31,53 г, 144,49 ммоль, 33,16 мл) в ДМФА (50 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь гасили водой (1000 мл), осадок фильтровали и растворяли в EtOAc (900 мл) + ТГФ (100 мл), промывали солевым раствором (2 * 300 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме с получением осадка в виде белых кристаллов. Осадок фильтровали, промывали EtOAc (30 мл), МТБЭ (2 * 50 мл) и сушили с получением трет-бутил-N-(3-бром-5-нитро-2-пиридил)карбамата (32 г, 100,59 ммоль, выход 73,10%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 500 МГц): δ 1,47 (с, 9H), 3,3 (с, 2H), 8,81 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 9,88 (с, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M-CH2C(CH3)+H]^+$ m/z: рассчит. 318,1; найдено 264,0; Rt=1,152 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-N-(5-нитро-3-винил-2-пиридил)карбамата

Раствор трет-бутил-N-(3-бром-5-нитро-2-пиридил)карбамата (27 г, 84,87 ммоль), винилтрифторбората калия (13,64 г, 101,85 ммоль) и карбоната калия (58,65 г, 424,36 ммоль, 25,61 мл) в диоксане (400 мл) и воде (100 мл) вакуумировали и повторно заполняли аргоном трижды. К данному раствору добавляли [1,1′-

бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (3,47 г, 4,24 ммоль), а полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Полученную смесь охлаждали, фильтровали, растворитель удаляли. Остаток переносили в воду (350 мл) и экстрагировали EtOAc-ТГФ 9:1 (3 * 300 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4. 90% растворителя удаляли, а образованный осадок фильтровали, промывали МТБЭ и сушили с получением трет-бутил-N-(5-нитро-3-винил-2-пиридил)карбамата (13,5 г, 50,89 ммоль, выход 59,96%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц): δ 1,45 (с, 9H), 3,3 (с, 2H), 5,54 (д, 1H), 6,06 (д, 1H), 6,75 (дд, 1H), 8,07 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 9,93 (с, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M-CH2C(CH3)+H]^+$ m/z: рассчит. 265,1; найдено 210,0; Rt=1,311 мин.

Стадия 3: Синтез трет-бутил-N-(5-амино-3-этил-2-пиридил)карбамата

К раствору трет-бутил-N-(5-нитро-3-винил-2-пиридил)карбамата (13 г, 49,01 ммоль) в метаноле (400 мл) добавляли палладий, 10% на угле (52,15 г, 49,01 ммоль, 10% чистота). Полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода при 25°C в течение 24 ч. Катализатор фильтровали, а растворитель упаривали в вакууме, остаток растворяли в ACN (150 мл) и упаривали в вакууме с получением трет-бутил-N-(5-амино-3-этил-2-пиридил)карбамата (11 г, 46,36 ммоль, выход 94,59%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц): δ 1,03 (т, 3H), 1,36 (с, 9H), 2,37 (к, 2H), 3,3 (с, 2H), 6,76 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 8,40 (с, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 237,3; найдено 238,2; Rt=0,901 мин.

Стадия 4: Синтез 2,2,2-трифторэтил-2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-этил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетата

К раствору трет-бутил-N-(5-амино-3-этил-2-пиридил)карбамата (11 г, 46,36 ммоль) и DIPEA (8,99 г, 69,53 ммоль, 12,11 мл) в ACN (350 мл) добавляли 2,2,2-трифторэтил-2-хлор-2-оксо-ацетат (10,16 г, 53,31 ммоль) по каплям при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 24 ч при комн. темп., затем упаривали в вакууме, остаток разбавляли водой (575 мл). Осадок растирали в течение 24 ч, образованное вещество отфильтровали, промывали водой, EtOAc и сушили в вакууме с получением продукта 2,2,2-трифторэтил-2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-этил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетата (13 г, неочищенный).

Спектры ЖХМС показали смесь желаемого продукта и продукта со снятой Boc-группой.

Данный продукт использовали на следующей стадии без очистки

Стадия 4. Синтез 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты

Исходный материал частично был со снятой защитной Boc-группой согласно ЖХМС.

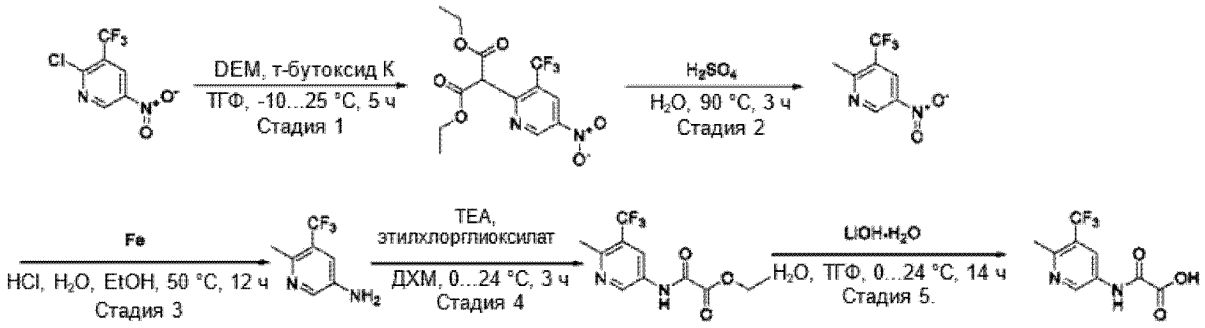
К раствору 2,2,2-трифторэтил-2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-этил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетата (13 г, 33,22 ммоль) в метаноле (100 мл) и ТГФ (100 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (2,79 г, 66,44 ммоль, 1,85 мл) в воде

(200 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч, органические растворители удаляли, водный раствор подкисляли раствором моногидрата бисульфата натрия (9,63 г, 69,76 ммоль) в воде (50 мл). Образованный осадок фильтровали и сушили с получением 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (8,7 г, неочищенная).

Спектры ЯМР записывали в CD3OD в качестве растворителя с добавлением Et_3N. Данное соединение использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (CD3OD, 400 МГц): δ 1,22 (т, 3H), 2,47 (к, 2H), 7,65 (с, 1H), 8,19 (с, 1H)

2F. **Синтез 2-[[6-метил-5-(трифторметил)-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты**



Стадия 1: Синтез диэтил-2-[5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]пропандиоата

К перемешиваемому раствору диэтилпропандиоата (1,41 г, 8,83 ммоль, 1,33 мл) в ТГФ (50 мл) добавляли трет-бутоксид калия (2,97 г, 26,49 ммоль) при -10 °C, а смесь перемешивали 10 мин при той же температуре с последующим перемешиванием в течение 30 мин при комн. темп. 2-Хлор-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин (2 г, 8,83 ммоль) медленно добавляли к смеси при 0 °C, а полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комн. темп. Смесь гасили водным раствором хлорида аммония и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой с последующим промыванием солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор фильтровали, концентрировали с получением диэтил-2-[5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]пропандиоата (2,3 г, 6,57 ммоль, выход 74,38%). Неочищенный амин в таком виде использовали на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,15 (м, 6H), 4,18 (м, 4H), 5,37 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 9,63 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 350,1; найдено 351,0; Rt=1,379 мин.

Стадия 2: Синтез 2-метил-5-нитро-3-(трифторметил)пиридина

Раствор диэтил-2-[5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]пропандиоата (2,3 г, 6,57 ммоль) в воде (23 мл) и H_2SO_4 (23 мл) нагревали при 90°C в течение 2-3 ч. Смесь охлаждали до 0°C и подщелачивали 3N раствором NaOH. Водный раствор дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, и сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор фильтровали, концентрировали с

получением 2-метил-5-нитро-3-(трифторметил)пиридина (0,6 г, 2,91 ммоль, выход 44,33%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,77 (с, 3H), 8,71 (с, 1H), 9,48 (с, 1H).

ГХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 206,0; найдено 206,0; Rt=5,223 мин.

Стадия 3. Синтез 6-Метил-5-(трифторметил)пиридин-3-амина

К раствору 2-метил-5-нитро-3-(трифторметил)пиридина (0,6 г, 2,91 ммоль) в HCl (0,1 мл), вода (1 мл) и EtOH (10 мл) порциями добавляли железо (1,30 г, 23,29 ммоль, 165,45 мкл) при 50 °C. После этого полученную смесь перемешивали в течение ночи. Раствор фильтровали через силикагель и упаривали с получением 6-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-амина (0,5 г, 2,84 ммоль, выход 97,52%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,37 (с, 3H), 5,52 (с, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,99 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 176,1; найдено 177,2; Rt=0,711 мин.

Стадия 4. Синтез этил-2-[[6-метил-5-(трифторметил)-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетата

К раствору 6-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-амина (0,5 г, 2,84 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТЕА (344,69 мг, 3,41 ммоль, 474,79 мкл). После этого раствор охлаждали при 0°C и по каплям добавляли этил-2-хлор-2-оксоацетат (465,09 мг, 3,41 ммоль, 381,22 мкл). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. 3 ч. Реакционную смесь промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор фильтровали, концентрировали с получением этил-2-[[6-метил-5-(трифторметил)-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетата (0,68 г, 2,46 ммоль, выход 86,73%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,30 (т, 3H), 2,58 (с, 3H), 4,32 (к, 2H), 8,46 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 11,23 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 276,1; найдено 277,2; Rt=1,045 мин.

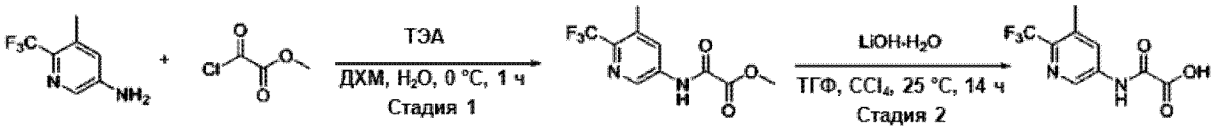
Стадия 5: Синтез 2-[[6-метил-5-(трифторметил)-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты

Раствор этил-2-[[6-метил-5-(трифторметил)-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетата (0,68 г, 2,46 ммоль) в воде (5 мл) и ТГФ (5 мл) охлаждали. Моногидрат гидроксида лития (123,97 мг, 2,95 ммоль, 82,10 мкл) добавляли при 0 °C. Затем реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Органический растворитель упаривали на роторном испарителе. Остаток подкисляли HCl до pH 2 и фильтровали с получением *2*-[[6-метил-5-(трифторметил)-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (2,5 г, 10,72 ммоль, выход 56,01%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,58 (с, 3H), 8,51 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 11,14 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 248,0; найдено 249,2; Rt=0,729 мин.

2G. **Синтез 2-[[5-метил-6-(трифторметил)-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты**



Стадия 1: Синтез метил-2-[[5-метил-6-(трифторметил)-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетата

5-Метил-6-(трифторметил)пиридин-3-амин (3,00 г, 17,03 ммоль) и TEA (1,72 г, 17,03 ммоль, 2,37 мл) растворяли в ДХМ (50 мл) и охлаждали до 0 °C, затем добавляли по каплям метил-2-хлор-2-оксо-ацетат (2,30 г, 18,74 ммоль, 1,73 мл). После завершения реакции смесь разбавляли ДХМ (50 мл), промывали H_2O (40 мл) и солевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением метил-2-[[5-метил-6-(трифторметил)-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетата (4 г, 15,26 ммоль, выход 89,57%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,49 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 8,28 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 11,20 (с, 1H).

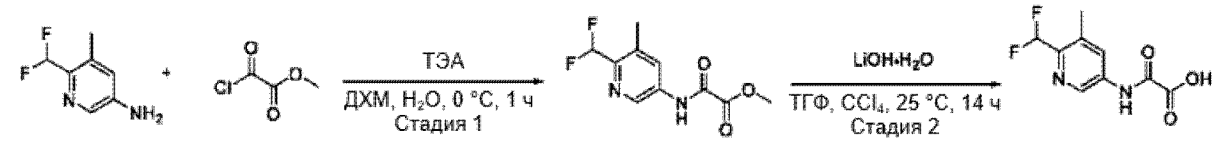
Стадия 2: Синтез 2-[[5-метил-6-(трифторметил)-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты

Метил-2-[[5-метил-6-(трифторметил)-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетат (4 г, 15,26 ммоль) растворяли в ТГФ (50 мл) с последующим добавлением моногидрата гидроксида лития, 98% (768,26 мг, 18,31 ммоль, 508,78 мкл) и дополнительно перемешивали в течение ночи. После завершения реакции смесь фильтровали; полученные твердые вещества сушили на воздухе и повторно упаривали досуха с CCl_4 (200 мл) с получением 2-[[5-метил-6-(трифторметил)-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (3,4 г, 13,33 ммоль, выход 87,36%, Li+)

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,38 (с, 3H), 8,25 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 10,56 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 248,0; найдено 249,0; Rt=0,948 мин.

2H. **Синтез 2-[[6-(дифторметил)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты**



Стадия 1: Синтез метил-2-[[6-(дифторметил)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетата

6-(Дифторметил)-5-метил-пиридин-3-амин (3 г, 18,97 ммоль) и TEA (1,92 г, 18,97 ммоль, 2,64 мл) растворяли в ДХМ (50 мл) и охлаждали до 0 °C, затем добавляли по каплям метил-2-хлор-2-оксо-ацетат (2,56 г, 20,87 ммоль, 1,92 мл). После завершения реакции смесь разбавляли ДХМ (50 мл), промывали H_2O (40 мл) и солевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с

получением метил-2-[[6-(дифторметил)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетата (3,3 г, 13,51 ммоль, выход 71,24%).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,43 (с, 3Н), 3,87 (с, 3Н), 6,98 (т, 1Н), 8,16 (с, 1Н), 8,80 (с, 1Н), 11,19 (с, 1Н).

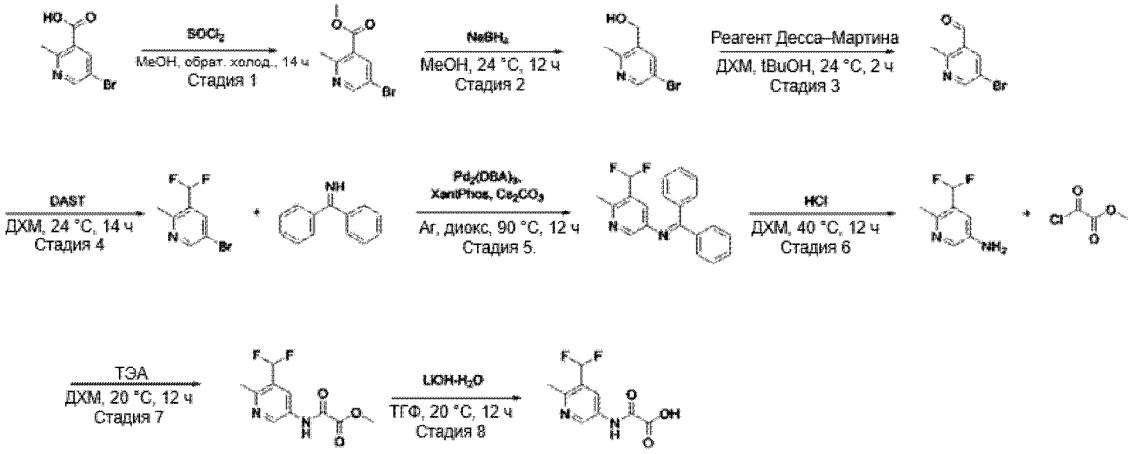
Стадия 2: Синтез 2-[[6-(дифторметил)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты

Метил-2-[[6-(дифторметил)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетат (3,3 г, 13,51 ммоль) растворяли в ТГФ (50 мл) с последующим добавлением моногидрат гидроксида лития, 98% (680,45 мг, 16,22 ммоль, 450,63 мкл) и дополнительным перемешиванием в течение ночи. После завершения реакции смесь фильтровали; полученные твердые вещества сушили на воздухе и повторно упаривали досуха с CCl_4 (200 мл) с получением 2-[[6-(дифторметил)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (2,2 г, 9,28 ммоль, выход 68,66%, Li+).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,28 (с, 3Н), 6,75 (т, 1Н), 8,02 (с, 1Н), 8,34 (с, 1Н), NH и OH не наблюдались.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 230,0; найдено 231,0; Rt=0,807 мин.

2I. **<u>Синтез 2-[[5-(дифторметил)-6-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты</u>**



Стадия 1: Синтез метил-5-бром-2-метил-пиридин-3-карбоксилата

5-Бром-2-метил-пиридин-3-карбоновую кислоту (4 г, 18,52 ммоль) растворяли в MeOH (100 мл) и по каплям добавляли тионилхлорид (6,61 г, 55,55 ммоль, 4 мл), реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, полученный остаток растворяли в ДХМ и промывали Na_2CO_3(водн.), водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали в вакууме с получением метил-5-бром-2-метил-пиридин-3-карбоксилата (3,54 г, 15,39 ммоль, выход 83,10%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 2,78 (с, 3Н), 3,92 (с, 3Н), 8,32 (с, 1Н), 8,66 (с, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 229,0; найдено 230,0; Rt=1,231 мин.

Стадия 2: Синтез (5-бром-2-метил-3-пиридил)метанола

Метил-5-бром-2-метил-пиридин-3-карбоксилат (3,54 г, 15,39 ммоль) растворяли в MeOH (60 мл) и порциями добавляли боргидрид натрия (1,75 г, 46,16 ммоль, 1,63 мл) при охлаждении ледяной водой. Реакционную смесь нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 12 ч. Добавляли NH_4Cl (водн.), а метанол упаривали, водный слой экстрагировали ДХМ (3 * 30 мл), и объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали в вакууме при 45°C с получением (5-бром-2-метил-3-пиридил)метанола (2,5 г, 12,37 ммоль, выход 80,41%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 2,41 (с, 3H), 4,72 (с, 2H), 7,86 (с, 1H), 8,32 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 202,0; найдено 204,0; Rt=0,678 мин.

Стадия 3. Синтез 5-бром-2-метил-пиридин-3-карбальдегида

Суспензию периодинана Десса-Мартина (8,79 г, 20,71 ммоль) в ДХМ (15 мл) обрабатывали трет-BuOH (2 мл), а смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем добавляли раствор (5-бром-2-метил-3-пиридил)метанола (3,1 г, 15,34 ммоль) в ДХМ (15 мл) в течение 5 мин. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли этилацетатом и раствором 1N NaOH, и перемешивали в течение 10 мин. Слои разделяли, а органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 5-бром-2-метил-пиридин-3-карбальдегида (3,1 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 2,83 (с, 3H), 8,17 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 10,27 (с, 1H).

Стадия 4. Синтез 5-бром-3-(дифторметил)-2-метил-пиридина

К раствору 5-бром-2-метил-пиридин-3-карбальдегида (3,1 г, 15,50 ммоль) в трифторида диэтиламиносеры (19,98 г, 123,98 ммоль, 16,38 мл) в ДХМ (120 мл) при комнатной температуре добавляли трифторид диэтиламиносеры (19,98 г, 123,98 ммоль, 16,38 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали с получением 5-бром-3-(дифторметил)-2-метил-пиридина (1,90 г, 8,57 ммоль, выход 55,28%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2,55 (с, 3H), 6,71 (т, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,77 (с, 1H).

Стадия 5: Синтез N-[5-(дифторметил)-6-метил-3-пиридил]-1,1-дифенил-метанимина

Смесь 5-бром-3-(дифторметил)-2-метил-пиридина (1,55 г, 6,98 ммоль), дифенилметанимина (1,39 г, 7,68 ммоль, 1,29 мл), Xantphos (1,21 г, 2,09 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (319,64 мг, 349,05 мкмоль) и карбоната цезия (6,82 г, 20,94 ммоль) в диоксане (100 мл) дегазировали путем пропускания аргона в смесь в течение нескольких минут. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере Ar. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, а остаток разбавляли водой. Смесь экстрагировали этилацетатом.

Объединенные органические слои промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением N-[5-(дифторметил)-6-метил-3-пиридил]-1,1-дифенил-метанимина (3,8 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 2,52 (с, 3H), 6,64 (т, 1H), 6,75 (с, 1H), 7,36 (м, 10H), 7,98 (с, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 322,1; найдено 323,2; Rt=1,358 мин.

Стадия 6. Синтез 5-(дифторметил)-6-метил-пиридин-3-амина

N-[5-(Дифторметил)-6-метил-3-пиридил]-1,1-дифенил-метанимин (3,8 г, 11,79 ммоль) растворяли в ДХМ (20 мл) и HCl (1M) (20 мл) и перемешивали при 40°C в течение 12 ч. Слой ДХМ отделяли, вода промывали дополнительную порцию ДХМ, водный слой подщелачивали Na_2CO_3 и дважды экстрагировали ДХМ, объединенный слой ДХМ после подщелачивания сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением 5-(дифторметил)-6-метил-пиридин-3-амина (0,715 г, 4,52 ммоль, выход 38,35%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2,48 (с, 3H), 3,65 (с, 2H), 6,69 (т, 1H), 7,11 (с, 1H), 8,06 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 158,1; найдено 159,0; Rt=0,346 мин.

Стадия 7: Синтез метил-2-[[5-(дифторметил)-6-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетата

5-(Дифторметил)-6-метил-пиридин-3-амин (0,79 г, 5,00 ммоль) и TEA (505,48 мг, 5,00 ммоль, 696,25 мкл) растворяли в ДХМ (15 мл) и охлаждали до 20 °C, затем добавляли по каплям метил-2-хлор-2-оксо-ацетат (673,16 мг, 5,49 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 20 °C. Смесь разбавляли ДХМ, промывали водой и солевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением метил-2-[[5-(дифторметил)-6-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетата (1,22 г, 5,00 ммоль, выход 100,00%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2,66 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 6,79 (т, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 9,09 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 244,1; найдено 245,0; Rt=0,777 мин.

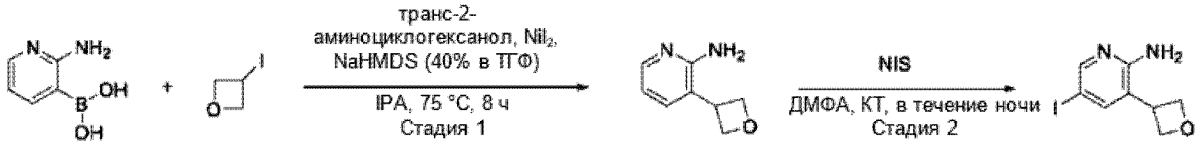
Стадия 8: Синтез 2-[[5-(дифторметил)-6-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты

Метил-2-[[5-(дифторметил)-6-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетат (1,22 г, 5,00 ммоль) растворяли в ТГФ (20 мл) с последующим добавлением моногидрат гидроксида лития, 98% (251,56 мг, 6,00 ммоль, 166,60 мкл), а реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 20 °C. Реакционную смесь фильтровали, полученные твердые вещества сушили на воздухе и повторно упаривали досуха с CCl_4 с получением 2-[[5-(дифторметил)-6-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (1,09 г, 4,60 ммоль, выход 92,01%, Li)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 230,0; найдено 231,0; Rt=0,558 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 456,2; найдено 457,2; Rt=1,022 мин.

2J. **Синтез 5-иод-3-(оксетан-3-ил)пиридин-2-амина**



Стадия 1: Синтез 3-(оксетан-3-ил)пиридин-2-амина:

транс-2-Аминоциклогексанол (198,13 мг, 1,72 ммоль) и иодид никеля(II) (537,58 мг, 1,72 ммоль) добавляли к раствору (2-амино-3-пиридил)бороновой кислоты (5 г, 28,67 ммоль, HCl) в изопропиловом спирте (50 мл). Затем добавляли по каплям бис(триметилсилил)амид натрия (40% в ТГФ) (39,43 г, 86,01 ммоль, 44,11 мл, 40% чистота) с последующим добавлением 3-иодоксетана (7,91 г, 43,01 ммоль, 3,70 мл). Реакционную колбу продували аргоном, а полученную смесь перемешивали при 75°C в течение 8 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, а остаток очищали градиентной колоночной хроматографией. Companion combiflash; 80 г SiO_2,$CHCl_3$-MeOH от 0~100%, скорость потока=60 мл/мин, cv=5

3-(Оксетан-3-ил)пиридин-2-амин (1 г, 6,66 ммоль, выход 23,22%) получали в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,12 (к, 1H), 4,62 (дд, 2H), 4,90 (дд, 2H), 5,69 (с, 2H), 6,62 (дд, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,83 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 150,2; найдено 151,0; Rt=0,166 мин.

Стадия 2: Синтез 5-иод-3-(оксетан-3-ил)пиридин-2-амина:

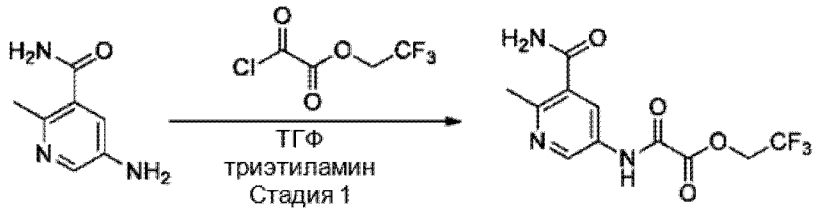
3-(Оксетан-3-ил)пиридин-2-амин (0,8 г, 5,33 ммоль) растворяли в ДМФАА (15 мл) с последующим добавлением 1-иодпирролидин-2,5-диона (1,60 г, 7,11 ммоль) порциями. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ, а органический слой промывали водным раствором Na_2S2O_3 и водой много раз. ДХМ слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Чистый 5-иод-3-(оксетан-3-ил)пиридин-2-амин (0,6 г, 2,17 ммоль, выход 40,80%) получали в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,15 (к, 1H), 4,56 (дд, 2H), 4,87 (дд, 2H), 5,87 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,98 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 277,0; найдено 277,0; Rt=0,563 мин.

2K. **Синтез 2-[(5-карбамоил-6-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты**

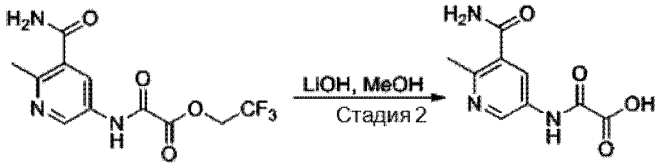
Стадия 1. Синтез 2-бензилокси-5-бром-пиридина



К раствору 5-амино-2-метил-пиридин-3-карбоксамида (975 мг, 6,45 ммоль) и триэтиламина (652,66 мг, 6,45 ммоль, 898,99 мкл) в ТГФ (25 мл) добавляли 2,2,2-трифторэтил-2-хлор-2-оксо-ацетат (1,23 г, 6,45 ммоль) пр 0 °С. После перемешивания при 20°С в течение 18 ч полученную смесь упаривали досуха с получением 2,2,2-трифторэтил-2-[(5-карбамоил-6-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетата (2,21 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 305,2; найдено 306,0; Rt=0,714 мин.

Стадия 2. Синтез 2-[(5-карбамоил-6-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты



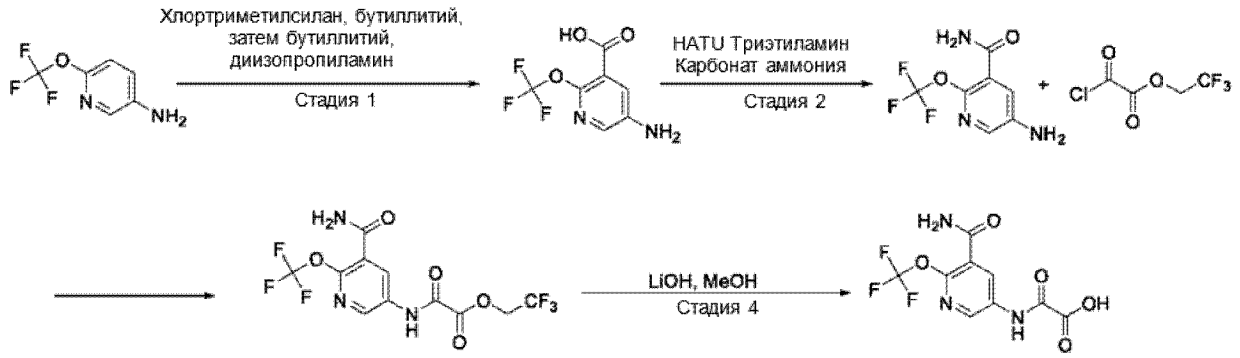
К раствору 2,2,2-трифторэтил-2-[(5-карбамоил-6-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетата (440 мг, 1,44 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития, 98% (120,98 мг, 2,88 ммоль, 80,12 мкл), а полученную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Затем полученную смесь упаривали досуха, растворяли в воде, промывали ДХМ трижды. Воду подкисляли до pH=1, а осадок фильтровали и ополаскивали водой (2 * 10 мл), EA (25 мл), и сушили на воздухе с получением 2-[(5-карбамоил-6-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (96 мг, неочищенный)

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ (м. д.) 7,56 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 10,97 (с, 1H).

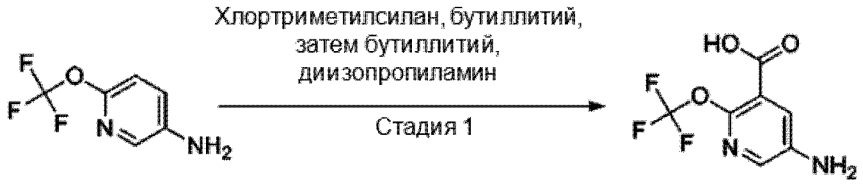
ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 223,2; найдено 224,0; Rt=0,174 мин.

2L. **Синтез 2-[[5-карбамоил-6-(трифторметокси)-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты**

Синтез 2-[[5-карбамоил-6-(трифторметокси)-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты



Стадия 1-2. Синтез 2-бензилокси-5-бром-пиридина

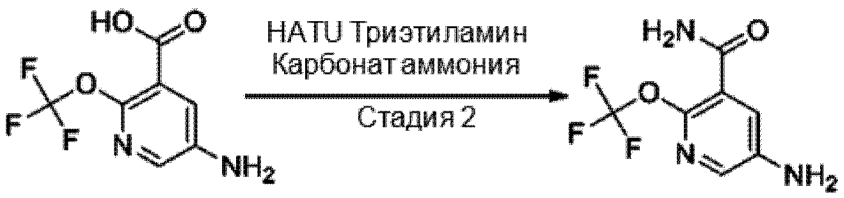


При -78°C бутиллитий (1,20 г, 18,75 ммоль, 7,51 мл) добавляли по каплям к раствору 6-(трифторметокси)пиридин-3-амина (1,67 г, 9,38 ммоль) в ТГФ (20 мл) с последующим добавлением хлортриметилсилана (2,14 г, 19,69 ммоль, 2,50 мл) через 1 мин. Реакционную смесь оставляли до достижения 25°C в течение 2 ч перед тем, как фильтровали через слой целита. Растворитель удаляли, а неочищенное масло перегоняли под вакуумом (101-103 0C/1 мбар) с получением 6-(трифторметокси)-N, N-бис(триметилсилил)пиридин-3-амина (2,93 г, неочищенный). При 0°C бутиллитий (1,18 г, 18,43 ммоль, 7,38 мл) добавляли по каплям к раствору диизопропиламина (1,95 г, 19,31 ммоль, 2,72 мл) в ТГФ (56 мл). При -78 0°C раствор 6-(трифторметокси)-N, N-бис(триметилсилил)пиридин-3-амина (2,83 г, 8,78 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли по каплям, а реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при данной температуре. Затем в раствор барботировали CO2 через осушитель с серной кислотой в течение 15 мин. Через 30 мин при -78°C раствор оставляли нагреваться до комн. темп. Растворитель упаривали. Полученный неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (МТБЭ/метанол) с получением 5-амино-2-(трифторметокси)пиридин-3-карбоновой кислоты (0,1 г, 450,20 мкмоль, выход 5,13%)

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ (м. д.) 5,20-5,30 (уш. с, 2H), 7,35 (с, 1H), 7,65 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 222,0; найдено 223,0; Rt=0,641 мин.

Стадия 2. Синтез 5-амино-2-(трифторметокси)-пиридин-3-карбоксамида

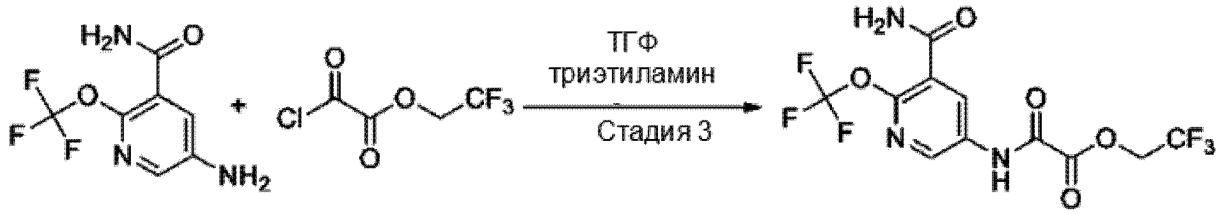


5-Амино-2-(трифторметокси)пиридин-3-карбоновую кислоту (90 мг, 405,18 мкмоль), карбонат аммония (116,80 мг, 1,22 ммоль) , триэтиламин (205,00 мг, 2,03 ммоль, 282,37 мкл) смешивали в ДМФА (2 мл), а затем добавляли HATU (231,09 мг, 607,78 мкмоль) . Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 13 ч. Растворитель упаривали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ (35-55% (метанол) - 2-10 мин скорость потока: 30 мл/мин) с получением 5-амино-2-(трифторметокси)пиридин-3-карбоксамида (18,9 мг, 85,47 мкмоль, выход 21,09%)

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 5,19 (д, 1H), 5,37 (с, 2H), 5,65 (д, 1H), 6,63 (м, 1H), 6,78 (д, 1H), 7,24-7,63 (м, 5), 7,71 (д, 1H), 8,19 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 221,0; найдено 222,0; Rt=0,727 мин.

Стадия 3. 2,2,2-трифторэтил-2-[[5-карбамоил-6-(трифторметокси)-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетат

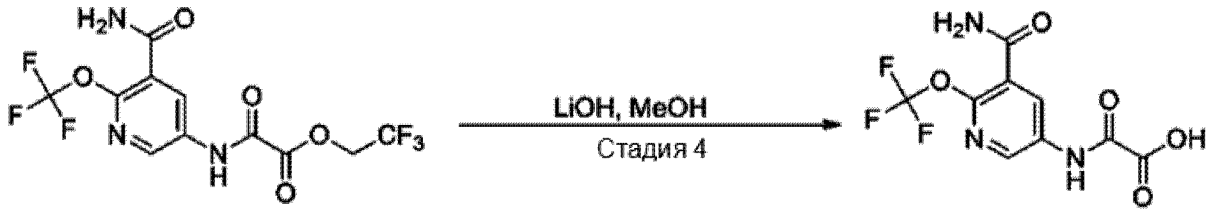


5-Амино-2-(трифторметокси)пиридин-3-карбоксамид (318 мг, 1,44 ммоль) и триэтиламин (145,51 мг, 1,44 ммоль, 200,43 мкл) растворяли в ТГФ (7 мл), а полученный раствор охлаждали до 0°C на бане лед/метанол. Раствор 2,2,2-трифторэтил-2-хлор-2-оксо-ацетата (273,95 мг, 1,44 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) добавляли по каплям при 0 °C . После того, как добавление закончили реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток переносили на фильтр и ополаскивали водой (2 * 25 мл), ДХМ (25 мл) и сушили на воздухе с получением 2,2,2-трифторэтил-2-[[5-карбамоил-6-(трифторметокси)-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетата (355 мг, 946,21 мкмоль, выход 65,80%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ (м. д.) 4,97 (к, 2H), 7,74 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 11,36 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 375,2; найдено 376,2; Rt=1,054 мин.

Стадия 4. 2-[[5-карбамоил-6-(трифторметокси)-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту



2,2,2-Трифторэтил-2-[[5-карбамоил-6-(трифторметокси)-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетат (473,7 мг, 1,26 ммоль) растворяли в MeOH (15 мл) и добавляли к нему моногидрат гидроксида лития, 98% (105,97 мг, 2,53 ммоль, 70,18 мкл). Полученную смесь

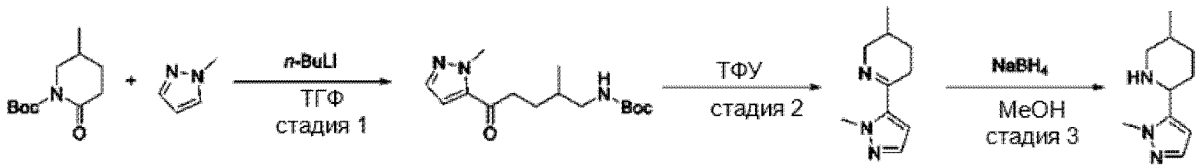
перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток растворяли в воде (10 мл). Полученную смесь подкисляли HCl, а осадок фильтровали, ополаскивали водой (10 мл) и сушили на воздухе с получением 2-[[5-карбамоил-6-(трифторметокси)-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (232 мг, 791,39 мкмоль, выход 62,68%)

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ (м. д.) 7,80 (с, 1Н), 7,99 (с, 1Н), 8,44 (с, 1Н), 8,72 (с, 1Н), 11,19 (с, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 293,2; найдено 294,2; Rt=0,728 мин.

[0041] *3. Синтез разнообразных промежуточных продуктов пиперидина*

3А. **Синтез 5-метил-2-(1-метил-*1Н*-пиразол-5-ил)пиперидина**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(2-метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-оксопентил)карбамата

n-Бутиллитий (10,19 г, 36,57 ммоль, 14,98 мл, 23% чистота) (2,5 М в гексане) добавляли по каплям при -75°С к перемешиваемому раствору 1-метилпиразола (3,00 г, 36,57 ммоль, 3,04 мл) в ТГФ (60 мл). Полученную тяжелую суспензию перемешивали при -75°С в течение 1 ч, затем добавляли по каплям *трет*-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (7,8 г, 36,57 ммоль) при -75 °С, а реакционную смесь оставляли нагреваться до 0°С и перемешивали в течение 1 ч. Полученную суспензию разбавляли водой (50 мл) и МТБЭ (100 мл), переносили в разделительную воронку, а верхний органический слой отделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали МТБЭ (50 мл). Объединенные экстракты промывали водой (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением *трет*-бутил-*N*-[2-метил-5-(2-метилпиразол-3-ил)-5-оксо-пентил]карбамата (9 г, 30,47 ммоль, выход 83,31%) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,95 (д, 3Н), 1,44 (с, 9Н), 1,78 (м, 2Н), 2,88 (м, 2Н), 3,05 (м, 2Н), 3,98 (м, 1Н), 4,15 (с, 3Н), 4,68 (м, 1Н), 6,85 (д, 1Н), 7,45 (д, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 195,3; найдено 196,2; Rt=1,351 мин.

Стадия 2: Синтез 3-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридина

Раствор *трет*-бутил-N-[2-метил-5-(2-метилпиразол-3-ил)-5-оксо-пентил]карбамата (3 г, 10,16 ммоль) в трифторуксусной кислоте (23,16 г, 203,13 ммоль, 15,65 мл) перемешивали при 25°С в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли колотый лед (20 г), а pH доводили до 10 с помощью 10% водного раствора гидроксида натрия. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (2 * 30 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 3-метил-6-

(2-метилпиразол-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридина (1,7 г, 9,59 ммоль, выход 94,43%) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,14 (д, 3Н), 1,38 (м, 1Н), 1,68 (м, 1Н), 1,88 (м, 1Н), 2,49 (м, 1Н), 2,67 (м, 1Н), 3,25 (м, 1Н), 3,97 (м, 1Н), 4,13 (с, 3Н), 6,44 (д, 1Н), 7,41 (д, 1Н).

ЖХМС (ИЭР) :[M+1] m/z: рассчит. 177,2; найдено 178,2; Rt=0,624 мин.

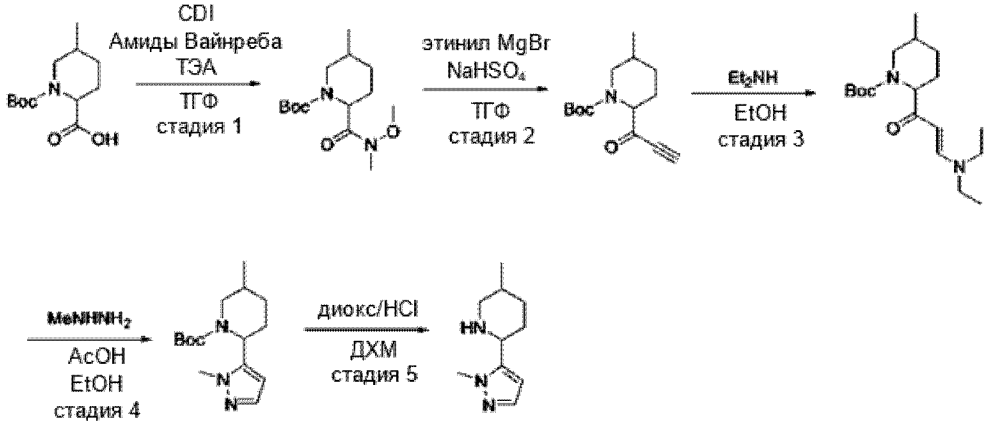
Стадия 3: Синтез 5-метил-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиперидина

Боргидрид натрия (725,67 мг, 19,18 ммоль, 678,20 мкл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 3-метил-6-(2-метилпиразол-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридина (1,7 г, 9,59 ммоль) в метаноле (20 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 0°С в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 * 40 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 5-метил-2-(2-метилпиразол-3-ил)пиперидина (1.3 г, 7,25 ммоль, выход 75,61%) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,89 (д, 3Н), 1,15 (м, 2Н), 1,58 (м, 2Н), 1,88 (м, 2Н), 2,37 (м, 1Н), 3,11 (м, 1Н), 3,64 (м, 1Н), 3,88 (с, 3Н), 6,14 (д, 1Н), 7,37 (д, 1Н).

ЖХМС (ИЭР) :[M+1] m/z: рассчит 179,2; найдено 180,2; Rt=0,749 мин.

3В. **Синтез 5-метил-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиперидина**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-2-(метокси(метил)карбамоил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата

CDI (8,80 г, 54,25 ммоль) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 1-*трет*-бутоксикарбонил-5-метил-пиперидин-2-карбоновой кислоты (11 г, 45,21 ммоль) в ТГФ (200 мл) при 25 °С. Полученную смесь перемешивали при 25°С пока не завершится выделение углекислого газа, затем добавляли гидрохлорида метокси(метил)амина (8,82 г, 90,42 ммоль) и триэтиламин (9,15 г, 90,42 ммоль, 12,60 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°С в течение 12 ч, затем охлаждали и упаривали в вакууме. Остаток разбавляли 5% водным раствором гидросульфата натрия (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 * 100 мл). Объединенные экстракты промывали водой (100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением *трет*-бутил-2-

[метокси(метил)карбамоил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (11,2 г, 39,11 ммоль, выход 86,51%) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,88 (д, 3H), 1,17 (м, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,74 (м, 2H), 2,03 (м, 1H), 3,09 (м, 1H), 3,18 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,99 (м, 1H), 5,03 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 186,3; найдено 187,2; Rt=1,443 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-5-метил-2-пропиолоилпиперидин-1-карбоксилата

Раствор *трет*-бутил-2-[метокси(метил)карбамоил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (11,2 г, 39,11 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли по каплям при -40°C к перемешиваемому раствору этинилмагнийбромида (25,08 г, 195,55 ммоль, 400 мл). Полученную смесь оставляли нагреваться до 25°C и перемешивали при данной температуре в течение 12 ч, затем выливали в водный раствор гидросульфата натрия (46,96 г, 391,11 ммоль) (500 г). Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч, затем переносили в делительную воронку. Верхний органический слой отделяли; водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (2 * 200 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (2*200 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением *трет*-бутил-5-метил-2-проп-2-иноил-пиперидин-1-карбоксилата (9,6 г, 38,20 ммоль, выход 97,67%) в виде красного масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,88 (д, 3H), 1,07 (м, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,62 (м, 2H), 2,51 (м, 2H), 3,30 (д, 1H), 4,07 (м, 1H), 4,91 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 151,3; найдено 152,2; Rt=1,501 мин.

Стадия 3. Синтез (E)-трет-бутил-2-(3-(диэтиламино)акрилоил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата

трет-Бутил-5-метил-2-проп-2-иноилпиперидин-1-карбоксилат (9,6 г, 38,20 ммоль) разбавляли раствором диэтиламина (4,47 г, 61,12 ммоль, 6,33 мл) в этаноле (100 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме с получением *трет*-бутил-2-[(*E*)-3-(диэтиламино)проп-2-еноил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (12,2 г, 37,60 ммоль, выход 98,44%) в виде красной смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,88 (д, 3H), 1,22 (м, 8H), 1,48 (с, 9H), 2,11 (м, 1H), 2,52 (м, 2H), 3,27 (м, 5H), 4,07 (м, 1H), 4,59 (м, 1H), 5,21 (д, 1H), 7,67 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР) :[M+1] m/z: рассчит. 324,4; найдено 325,2; Rt=1,506 мин.

Стадия 4. Синтез трет-бутил-5-метил-2-(1-метил-1H-тиразол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата

Метилгидразин (795,18 мг, 17,26 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-2-[(*E*)-3-(диэтиламино)проп-2-еноил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (3,5 г, 10,79 ммоль) и уксусной кислоты (1,04 г, 17,26 ммоль, 987,12 мкл) в этаноле (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником 80°C в течение 12 ч, затем охлаждали и упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (30 мл) и

экстрагировали МТБЭ (2 * 30 мл). Объединенные экстракты промывали водой (30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением неочищенный *трет*-бутил-5-метил-2-(2-метилпиразол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,7 г, 9,66 ммоль, выход 89,59%) в виде красного масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,88 (д, 3Н), 1,22 (м, 2Н), 1,44 (с, 9Н), 1,56 (м, 2Н), 1,74 (м, 1Н), 1,92 (м, 1Н), 2,08 (м, 1Н), 2,26 (м, 1Н), 3,86 (с, 3Н), 6,24 (д, 1Н), 7,39 (д, 1Н).

ЖХМС (ИЭР) :[M+1] m/z: рассчит. 279,3; найдено 280,2; Rt=1,378 мин.

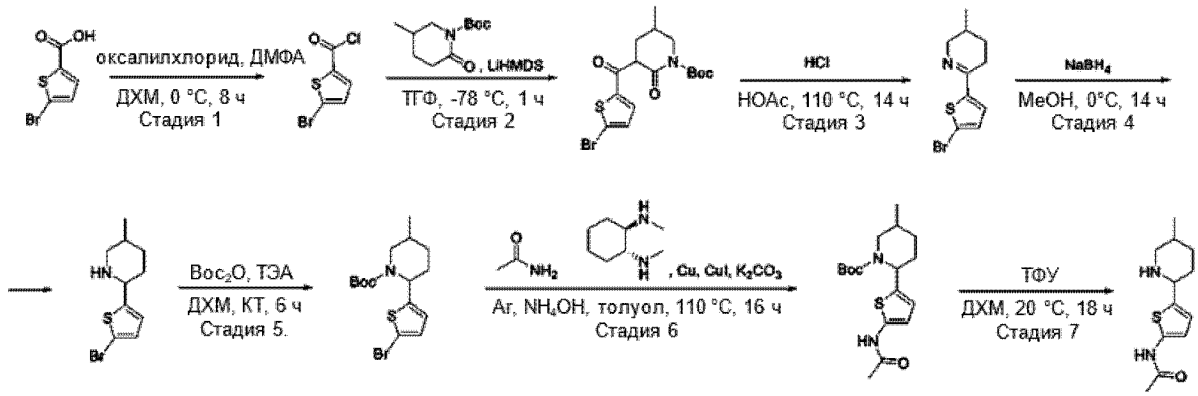
Стадия 5: Синтез 5-метил-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиперидина

Раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (42,00 г, 160,12 ммоль, 40 мл, 13,9% чистота) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-5-метил-2-(2-метилпиразол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,7 г, 9,66 ммоль) в дихлорметане (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°С в течение 2 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли хлороформом (30 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Осадок фильтровали, промывали хлороформом (5 мл) и сушили в вакууме с получением 5-метил-2-(2-метилпиразол-3-ил)пиперидина (1,9 г, 7,53 ммоль, выход 77,96%, 2HCl) в виде белого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,13 (д, 3Н), 1,22 (м, 1Н), 1,96 (м, 3Н), 2,05 (м, 1Н), 2,91 (м, 1Н), 3,17 (м, 1Н), 3,91 (с, 3Н), 4,55 (м, 1Н), 6,63 (д, 1Н), 8,97 (д, 1Н), 10,13 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 179,2; найдено 180,2; Rt=0,654 мин.

3С. **<u>Синтез N-[5-(5-метил-2-пиперидил)-2-тиенил]ацетамида</u>**



Стадия 1: Синтез 5-бромтиофен-2-карбонилхлорида

5-Бромтиофен-2-карбоновую кислоту (8 г, 38,64 ммоль) и диметилформамид (282,41 мг, 3,86 ммоль, 299,17 мкл) суспендировали в дихлорметане (100 мл), а оксалилхлорид (9,81 г, 77,28 ммоль, 6,72 мл) в дихлорметане (100 мл) добавляли по каплям при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 0°С в течение 8 ч. Когда выделение газа прекратилось, образовавшийся прозрачный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток перерастворяли в гексане (150 мл), фильтровали и

упаривали в вакууме, с получением продукта 5-бромтиофен-2-карбонилхлорида (7,8 г, 34,59 ммоль, выход 89,52%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,1 (д, 1H), 7,74 (д, 1H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил-3-(5-бромтиофен-2-карбонил)-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата

Бис(триметилсилил)амид лития, стаб. гексаном (12,73 г, 76,10 ммоль, 33 мл) добавляли по каплям к предварительно охлажденному раствору трет-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (7,38 г, 34,59 ммоль) в ТГФ (100 мл) при -78 °C. После того, как добавление завершили перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. После этого одной порцией добавляли 5-бромтиофен-2-карбонилхлорид (7,8 г, 34,59 ммоль), а охлаждающую баню удаляли. Полученную смесь медленно нагревали до 0°C и перемешивали при данной температуре в течение 2 ч. Затем гасили 15% водн. $NaHSO_4$ (250 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл). Органический слой промывали 20% водн. NaCl (2 * 250 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении, получая трет-бутил-3-(5-бромтиофен-2-карбонил)-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (9,8 г, 24,36 ммоль, выход 70,42%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,20 (м, 4H), 1,56 (с, 9H), 2,04 (м, 2H), 3,23 (м, 1H), 3,88 (м, 1H), 4,27 (м, 1H), 7,13 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 302,2; найдено 304,0; Rt=1,429 мин.

Стадия 3: Синтез 6-(5-бром-2-тиенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина

CH_3COOH (100 мл) и соляную кислоту ACS чистоты 36-38% (80,00 г, 2,19 моль, 100 мл) суспендировали, а полученную смесь перемешивали при 110°C и по каплям добавляли трет-бутил-3-(5-бромтиофен-2-карбонил)-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (8,6 г, 21,38 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 14 ч. Затем растворители удаляли при пониженном давлении, а остаток разделяли между 1N HCl (50 мл) и ДХМ (2 * 40 мл). Органический слой отделяли и отбрасывали. Водный слой подщелачивали до pH ≈ 10 добавлением 10% NaOH и экстрагировали ДХМ (2 * 50 мл). ДХМ раствор отделяли, сушили над K_2CO_3 и упаривали при пониженном давлении, получая 6-(5-бром-2-тиенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин (4,5 г, 17,43 ммоль, выход 81,54%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 0,98 (д, 3H), 1,37 (м, 1H), 1,71 (м, 2H), 2,71 (м, 2H), 3,19 (м, 1H), 3,88 (м, 1H), 6,99 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+ 2H]^+$ m/z: рассчит. 258,2; найдено 260,0; Rt=0,835 мин.

Стадия 4: Синтез 2-(5-бром-2-тиенил)-5-метил-пиперидина

Боргидрид натрия (989,06 мг, 26,14 ммоль, 924,35 мкл) добавляли порциями к раствору 6-(5-бром-2-тиенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (4,5 г, 17,43 ммоль) в метаноле (100 мл) в течение 15 минут. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 14 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток разделяли между водой (40 мл) и ДХМ (80 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и

упаривали в вакууме, получая 2-(5-бром-2-тиенил)-5-метил-пиперидин (3,1 г, 11,91 ммоль, выход 68,36%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,97 (д, 3H), 1,16 (м, 2H), 1,56 (м, 2H), 1,85 (м, 2H), 2,35 (т, 1H), 3,08 (м, 1H), 3,74 (м, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,84 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 259,2; найдено 260,0; Rt=0,911 мин.

Стадия 5. Синтез трет-бутил-2-(5-бром-2-тиенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

ди-трет-Бутил-дикарбонат (1,37 г, 6,27 ммоль, 1,44 мл) добавляли по каплям к перемешиваемой суспензии 2-(5-бром-2-тиенил)-5-метил-пиперидина (1,6 г, 6,15 ммоль) и TEA (684,47 мг, 6,76 ммоль, 942,80 мкл) в ДХМ (20 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, затем упаривали в вакууме выливали в воду (100 мл) и экстрагировали ДХМ (2 * 50 мл). Объединенные экстракты промывали водой(2 * 30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением продукта трет-бутил-2-(5-бром-2-тиенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (1,8 г, 5,00 ммоль, выход 81,24%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,99 (м, 2H), 1,46 (м, 2H), 1,50 (д, 9H), 1,84 (м, 3H), 2,32 (м, 1H), 2,99 (м, 1H), 3,71 (м, 1H), 5,47 (м, 1H), 6,58 (д, 1H), 6,87 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 259,2; найдено 260,0; Rt=1,660 мин.

Стадия 6: Синтез трет-бутил-2-(5-ацетамидо-2-тиенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

трет-Бутил-2-(5-бром-2-тиенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (2,8 г, 7,77 ммоль), ацетамид (918,03 мг, 15,54 ммоль), Cu (246,91 мг, 3,89 ммоль), CuI (148,00 мг, 777,11 мкмоль, 26,33 мкл), карбонат калия (2,15 г, 15,54 ммоль, 938,03 мкл) и (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (110,54 мг, 777,11 мкмоль) смешивали в 28% растворе (40 мл) гидроксида аммония, продували Ar в течение 15 минут, а затем нагревали в герметично закрытой пробирке при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме и выливали в воду (40 мл) и экстрагировали EtOAc (2 * 10 мл). Объединенные экстракты промывали 28% раствором (40 мл) гидроксида аммония сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением продукта трет-бутил-2-(5-ацетамидо-2-тиенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (2,2 г, 6,50 ммоль, выход 83,64%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,00 (д, 3H), 1,45 (с, 9H), 1,83 (м, 3H), 2,13 (м, 2H), 3,07 (м, 2H), 3,70 (м, 2H), 5,49 (м, 2H), 6,48 (д, 1H), 6,53 (д, 1H), 8,12 (м, 1H).

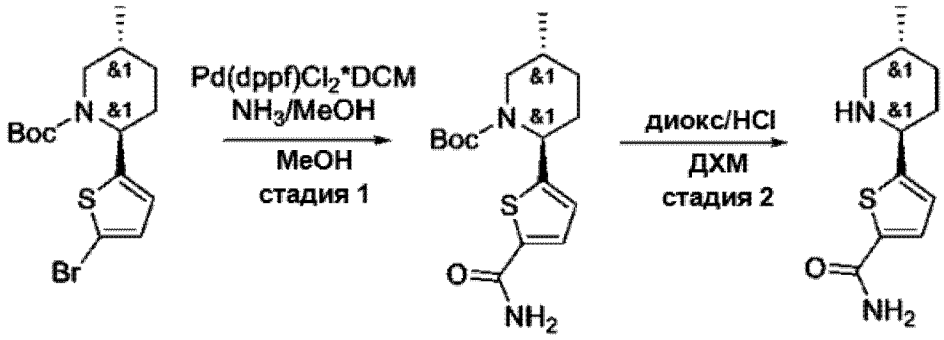
ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 238,2; найдено 239,0; Rt=1,366 мин.

Стадия 7: Синтез N-[5-(5-метил-2-пиперидил)-2-тиенил]ацетамида

трет-Бутил-2-(5-ацетамидо-2-тиенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (1,05 г, 3,10 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли к трифторуксусной кислоте, 99% (10 г, 87,70 ммоль, 6,76 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 8 ч, затем упаривали в вакууме с получением N-[5-(5-метил-2-пиперидил)-2-тиенил]ацетамида (1,4 г, неочищенный, CF_3COOH).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 238,2; найдено 239,0; Rt=0,708 мин.

3D. **Синтез *рац*-5-((*2R,5S*)-5-метилпиперидин-2-ил)тиофен-2-карбоксамида**



Стадия 1. Синтез рац-(2R,5S)-трет-бутил-2-(5-карбамоилтиофен-2-ил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата

трет-Бутил-(*2R,5S*)-2-(5-бром-2-тиенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (800 мг, 2,22 ммоль)(полученный как указано выше) растворяли в растворе аммиака, 2М в MeOH (15,74 г, 39,74 ммоль, 20 мл, 4,3% чистота) и добавляли $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (90,66 мг, 111,02 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 130°C в течение 48 ч в атмосфере CO (30 бар). Растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток переносили в этилацетат (40 мл). Нерастворимые твердые вещества через небольшой слой силикагеля, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь (прибл. 50/50 амид/метиловый эфир) перерастворяли в MeOH (30 мл), насыщали сухим аммиаком при 0-5°C и перемешивали при 130°C в течение 24 ч в автоклаве. Затем концентрировали в вакууме, получая *трет*-бутил-(*2R,5S*)-2-(5-карбамоил-2-тиенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (800 мг, неочищенный).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,91 (д, 3H), 1,31 (м, 1H), 1,38 (с, 9H), 1,49 (м, 1H), 1,91 (м, 3H), 2,91 (м, 1H), 3,31 (м, 1H), 5,38 (м, 1H), 6,86 (д, 1H), 7,59 (м, 2H), 7,91 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M-Boc]^+$ m/z: рассчит. 224,2; найдено 225,2; Rt=1,400 мин.

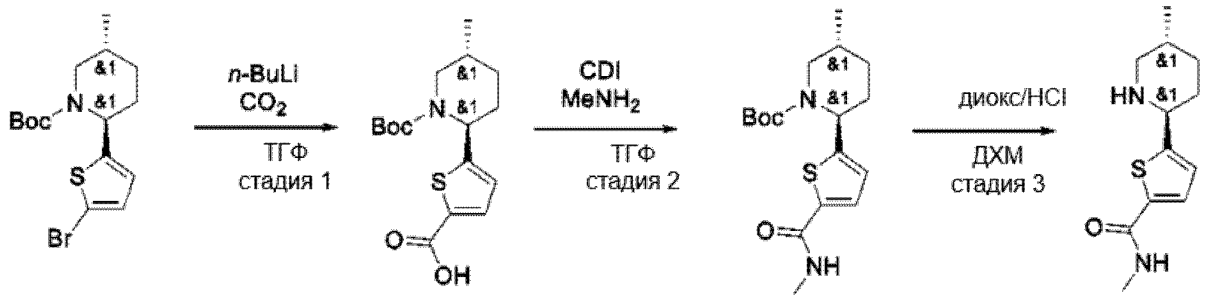
Стадия 2: Синтез рац-5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)тиофен-2-карбоксамида

Хлористый водород, 4М в 1,4-диоксане, 99% (10,10 г, 27,70 ммоль, 12,62 мл, 10% чистота) добавляли к раствору *трет*-бутил-(*2R,5S*)-2-(5-карбамоил-2-тиенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (800 мг, 2,47 ммоль) в ДХМ (15 мл), а полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 5 ч. Затем растворители удаляли при пониженном давлении, а остаток перерастворяли в воде (20 мл). Нерастворимую смолу отфильтровали через слой ваты. Фильтрат подщелачивали до pH ≈ 10 твердым K_2CO_3 и экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая 5-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]тиофен-2-карбоксамид (370 мг, 1,65 ммоль, выход 66,89%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,82 (д, 3H), 1,11 (м, 1H), 1,34 (м, 1H), 1,48 (м, 1H), 1,78 (д, 1H), 1,86 (д, 1H), 2,23 (т, 1H), 2,95 (м, 1H), 3,70 (д, 1H), 6,94 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,70 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 224,2; найдено 225,2; Rt=0,523 мин.

3E. **Синтез рац-*N*-метил-5-((*2R,5S*)-5-метилпиперидин-2-ил)тиофен-2-карбоксамида**



Стадия 1. Синтез рац-5-((2R,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпиперидин-2-ил)тиофен-2-карбоновой кислоты

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(*2R,5S*)-2-(5-бром-2-тиенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (5 г, 13,88 ммоль)(полученный как описано выше) в ТГФ (50 мл) при -75 °C, по каплям добавляли *н*-бутиллитий, 23% (2,5М) в смеси гексанов (4,25 г, 15,26 ммоль, 6,13 мл, 23% чистота) в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при той же температуре в течение 15 минут. Через 15 минут заполненный диоксидом углерода (3,66 г, 83,26 ммоль) баллон присоединяли к реакционному сосуду, а остаточный аргон продували CO_2. После этого реакционную колбу закрывали, а полученный раствор перемешивали при -75°C в течение 40 мин. Затем оставляли нагреваться до комн. темп. и разделяли между 10% водн. $NaHSO_4$ (100 мл) и МТБЭ (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая 5-[(*2R,5S*)-1-*трет*-бутоксикарбонил-5-метил-2-пиперидил]тиофен-2-карбоновую кислоту (4,6 г, неочищенная).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,79 (м, 1H), 0,96 (д, 3H), 1,39 (с, 9H), 1,69 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 2,07 (м, 1H), 2,92 (д, 1H), 3,65 (д, 1H), 5,44 (м, 1H), 6,95 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 12,96 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 225,2; найдено 226,2; Rt=1,487 мин.

Стадия 2: Синтез рац-(2R,5S)-трет-бутил-5-метил-2-(5-(метилкарбамоил)тиофен-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата

Карбонилдиимидазол (934,26 мг, 5,76 ммоль) добавляли к раствору 5-[(*2R,5S*)-1-*трет*-бутоксикарбонил-5-метил-2-пиперидил]тиофен-2-карбоновой кислоты (1,5 г, 4,61 ммоль) в ТГФ (20 мл). Полученный раствор кратковременно нагревали до 50°C в течение 10 минут. Затем охлаждали до комн. темп. и добавляли метиламин 2М в ТГФ (19,88 г, 46,09 ммоль, 23,09 мл, 7,2% чистота). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. После этого растворитель удаляли при пониженном давлении , а остаток перерастворяли в этилацетате (30 мл) и промывали 10% водн. $NaHSO_4$ (2×10 мл). ЕА раствор сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме, получая *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-

метил-2-[5-(метилкарбамоил)-2-тиенил]пиперидин-1-карбоксилат (1,4 г, 4,14 ммоль, выход 89,74%).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96 (д, 3Н), 1,32 (м, 1Н), 1,42 (с, 9Н), 1,70 (м, 1Н), 1,82 (м, 1Н), 1,98 (м, 1Н), 2,05 (м, 1Н), 2,72 (д, 3Н), 2,93 (д, 1Н), 3,61 (д, 1Н), 5,43 (м, 1Н), 6,91 (д, 1Н), 7,55 (д, 1Н), 8,37 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 238,2; найдено 239,2; Rt=1,279 мин.

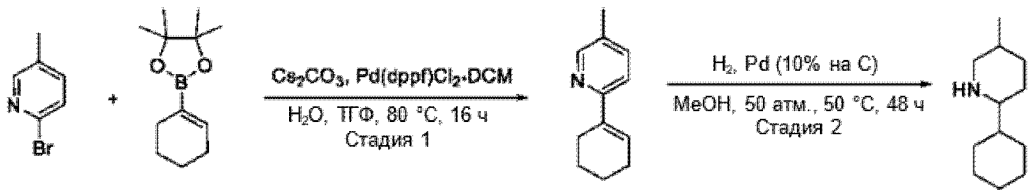
Стадия 3: Синтез рац-N-метил-5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)тиофен-2-карбоксамида

Хлористый водород, 4М в 1,4-диоксане, 99% (15,15 г, 41,55 ммоль, 18,94 мл, 10% чистота) добавляли к раствору *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[5-(метилкарбамоил)-2-тиенил]пиперидин-1-карбоксилата (1,4 г, 4,14 ммоль) в ДХМ (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°С в течение 15 ч. Затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении, а остаток разделяли между 20% водн. раствором K_2CO_3 (20 мл) и этилацетатом (40 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме, получая *N*-метил-5-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]тиофен-2-карбоксамид (760 мг, 3,19 ммоль, выход 77,09%).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,80 (д, 3Н), 0,88 (м, 1Н), 1,05 (м, 1Н), 1,32 (м, 1Н), 1,48 (м, 1Н), 1,73 (м, 1Н), 1,84 (м, 1Н), 2,21 (т, 1Н), 2,71 (д, 3Н), 2,93 (д, 1Н), 3,70 (д, 1Н), 6,92 (д, 1Н), 7,47 (д, 1Н), 8,26 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 238,2; найдено 239,2; Rt=0,569 мин.

3F. **<u>Синтез 2-циклогексил-5-метил-пиперидина</u>**



Стадия 1: Синтез 2-(циклогексен-1-ил)-5-метил-пиридина

2-Бром-5-метил-пиридин (2,86 г, 16,63 ммоль) и 2-(циклогексен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (4,15 г, 19,95 ммоль, 4,32 мл) растворяли в ТГФ (50 мл). Добавляли раствор карбоната цезия (13,54 г, 41,56 ммоль) в воде (5 мл). Затем добавляли $PdCl_2$*dppf*CH_2Cl_2 (83,13 мкмоль), а реакционную колбу быстро вакуумировали и повторно заполняли аргоном. Полученную смесь перемешивали при 80°С в течение 16 ч. После этого охлаждали и упаривали. Остаток разделили между EtOAc и водой. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Остаток подвергли колоночной хроматографии (колонка SiO2 (80 г), гексан-МТБЭ в качестве подвижной фазы) с получением 2-(циклогексен-1-ил)-5-метил-пиридина (2 г, 11,54 ммоль, выход 69,43%).

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц) δ (м. д.) 1,59 (м, 2Н), 1,68 (м, 2Н), 2,18 (т, 2Н), 2,25 (с, 3Н), 2,41 (т, 2Н), 6,62 (с, 1Н), 7,38 (д, 1Н), 7,51 (д, 1Н), 8,32 (с, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 173,2; найдено 174,2; Rt=0,899 мин.

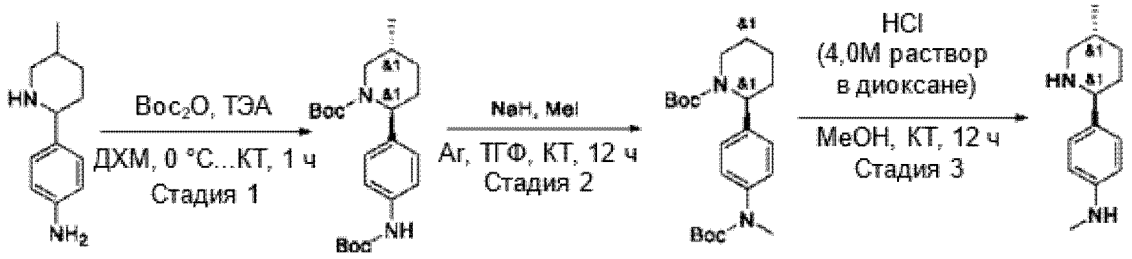
Стадия 2: Синтез 2-циклогексил-5-метил-пиперидина

Палладий, 10% на угле, типа 487, сухой (24,57 мг, 230,88 мкмоль) добавляли к раствору 2-(циклогексен-1-ил)-5-метил-пиридина (2 г, 11,54 ммоль) в MeOH (50 мл), а полученную смесь гидрировали под давлением 50 атм. И при 50°C в течение 48 ч. После израсходования исходного материала (отслеживание хода реакции с помощью H ЯМР), полученную смесь охлаждали до комн. темп. и фильтровали. Фильтрат упаривали досуха. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (Система Agilent 1260 Infinity, оснащенная DAD и масс-детектора; препаративная колонка Waters SunFire C18 OBD, 100 A, 5 мкм, 19 ∗100 мм с картриджем SunFire C18 Prep Guard, 100 A, 10 мкм, 19∗100 мм; 1-30% 1,5-5 мин; вода-ацетонитрил в качестве подвижной фазы; скорость потока 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин вода); масса целевого пика 181) с получением 2-циклогексил-5-метил-пиперидина (1,5 г, 6,89 ммоль, выход 59,67%, HCl).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц) δ (м. д.) 0,95 (с, 3H), 1,12 (м, 6H), 1,51 (м, 4H), 1,84 (м, 6H), 2,77 (м, 2H), 3,09 (м, 2H), 8,88 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 181,2; найдено 182,4; Rt=2,315 мин.

3G. **<u>Синтез рац-N-метил-4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]анилина</u>**



Стадия 1: Синтез рац-трет-бутил-(2S,5R)-2-[4-(трет-бутоксикарбониламино)фенил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

рац-4-[(2S,5R)-5-Метил-2-пиперидил]анилин (1 г, 3,80 ммоль, 2HCl) растворяли в ДХМ (30 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре и добавляли TEA (1,54 г, 15,20 ммоль, 2,12 мл). Реакционную смесь охлаждали на бане со льдом с последующим добавлением по каплям трет-бутоксикарбонилтрет-бутил-карбоната (3,32 г, 15,20 ммоль, 3,49 мл). Неочищенный материал промывали на SiO_2 с МТБЭ-гексан (50/50%), получая рац-трет-бутил-(2S,5R)-2-[4-(трет-бутоксикарбониламино)фенил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (1,1 г, 2,82 ммоль, выход 74,14%).

ЖХМС (ИЭР): $[M-Boc]^+$ m/z: рассчит. 290,2; найдено 291,2; Rt=1,615 мин.

Стадия 2: Синтез рац-трет-бутил-(2S,5R)-2-[4-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]фенил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

рац-трет-Бутил-(2S,5R)-2-[4-(трет-бутоксикарбониламино)фенил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (1,1 г, 2,82 ммоль) растворяли в ТГФ (30 мл). Колбу продували Ar и осторожно добавляли в небольших количествах NaH (129,52 мг, 3,38 ммоль, 60%

чистота). Через 1 ч интенсивного перемешивания по каплям добавляли MeI (439,79 мг, 3,10 ммоль) через шприц, а затем перемешивали в течение ночи. Конечную смесь гасили 1 мл воды, а затем концентрировали. Неочищенный продукт обрабатывали водой и экстрагировали МТБЭ, сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме с получением трет-бутил-(2S,5R)-2-[4-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]фенил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (1,3 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,01 (д, 3H), 1,43 (с, 18H), 1,60 (м, 3H), 2,01 (м, 2H), 2,96 (м, 1H), 3,23 (с, 3H), 3,70 (м, 1H), 5,28 (м, 1H), 7,16 (м, 4H).

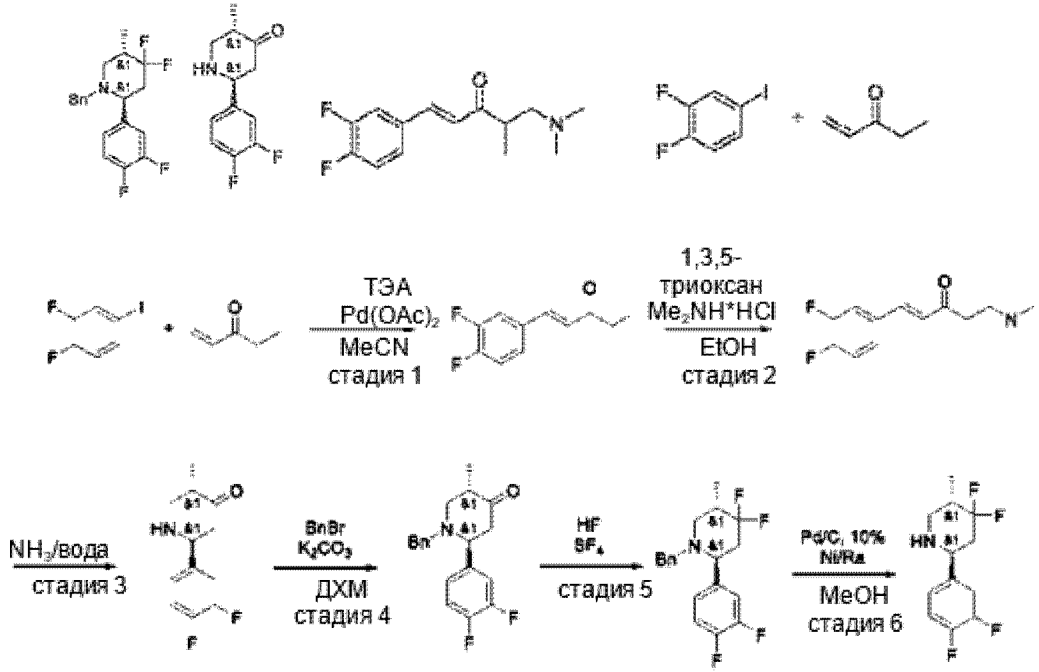
ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 304,2; найдено 305,2; Rt=1,784 мин.

Стадия 3: Синтез рац-N-метил-4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]анилина

рац-трет-Бутил-(2S,5R)-2-[4-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]фенил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (1,3 г, 3,21 ммоль) растворяли в 10 мл метанола, затем добавляли 10 мл HCl в диоксане (4,0M раствор). Смесь перемешивали в течение ночи, а затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт обрабатывали МТБЭ и фильтровали. Полученный осадок сушили на воздухе с получением с получением *рац*-N-метил-4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]анилина (0,65 г, 2,34 ммоль, выход 72,96%, 2HCl).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 204,1; найдено 205,2; Rt=0,608 мин.

3H. **Синтез *рац*-(*2R,5R*)-2-(3,4-дифторфенил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидина**



Стадия 1: Синтез (E)-1-(3,4-дифторфенил)пент-1-ен-3-она

К смеси 1,2-дифтор-4-иодбензола (20 г, 83,34 ммоль) и TEA (12,23 г, 120,84 ммоль, 16,84 мл) добавляли пент-1-ен-3-он (14,02 г, 166,67 ммоль) с последующим добавлением ацетата палладия(II) (935,49 мг, 4,17 ммоль) и MeCN (100 мл) в атмосфере Ar. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч. Растворитель удаляли, а остаток переносили в воду (150 мл) и экстрагировали МТБЭ (3 * 100 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфат натрия, фильтровали и

концентрировали в вакууме с получением (*E*)-1-(3,4-дифторфенил)пент-1-ен-3-она (18 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,18 (т, 3H), 2,69 (м, 2H), 6,65 (д, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,45 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 196,2; найдено 197,2; Rt=1,449 мин.

Стадия 2. Синтез (E)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(диметиламино)-4-метилпент-1-ен-3-она

Раствор (*E*)-1-(3,4-дифторфенил)пент-1-ен-3-она (18 г, 91,75 ммоль), 1,3,5-триоксана (5,51 г, 183,49 ммоль, 4,71 мл, 300% чистота), гидрохлорида диметиламина (7,48 г, 91,75 ммоль) и соляной кислоты, 36% масс./масс. водн. раств. (9,16 г, 91,75 ммоль, 11,46 мл, 36,5% чистота) в EtOH (150 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли в вакууме с получением (*E*)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(диметиламино)-4-метил-пент-1-ен-3-она (30 г, неочищенный, HCl), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,17 (д, 3H), 2,68 (с, 6H), 3,45 (м, 1H), 4,47 (м, 2H), 6,85 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,92 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 253,2; найдено 254,2; Rt=0,795 мин.

Стадия 3: Синтез рац-(2R,5R)-2-(3,4-дифторфенил)-5-метилпиперидин-4-она

(*E*)-1-(3,4-Дифторфенил)-5-(диметиламино)-4-метил-пент-1-ен-3-он (30 г, 118,44 ммоль) растворяли в воде (150 мл) и NH_3 водн. (150 мл), затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь подкисляли 1N HCl, экстрагировали МТБЭ (2 * 150 мл), затем водный слой подщелачивали 1N NaOH и экстрагировали ДХМ (3 * 100 мл). ДХМ слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали в вакууме с получением (*2S,5S*)-2-(3,4-дифторфенил)-5-метил-пиперидин-4-она (5,5 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,03 (д, 3H), 1,26 (м, 1H), 2,48 (м, 2H), 2,65 (м, 2H), 3,45 (м, 1H), 3,88 (д, 1H), 7,07 (м, 2H), 7,24 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 225,2; найдено 226,2; Rt=0,570 мин.

Стадия 4: Синтез рац-(2R,5R)-1-бензил-2-(3,4-дифторфенил)-5-метилпиперидин-4-она

(*2S,5S*)-2-(3,4-Дифторфенил)-5-метил-пиперидин-4-он (5,5 г, 24,42 ммоль), карбонат калия, безводный, 99% (10,12 г, 73,26 ммоль, 4,42 мл) и бромметилбензол (4,59 г, 26,86 ммоль, 3,19 мл) растворяли в ДМФА (25 мл) и перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь переносили в воду (150 мл) и экстрагировали МТБЭ (3 * 50 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (3 * 50 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (7 г), который очищали колоночной флэш-хроматографией (гексан-МТБЭ) с получением (*2S,5S*)-1-бензил-2-(3,4-дифторфенил)-5-метил-пиперидин-4-

она (2,0 г, 6,34 ммоль, выход 25,97%). Структуру указанного в заголовке соединения подтверждали экспериментом 2D-ЯМР.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,94 (д, 3H), 2,02 (м, 1H), 2,48 (м, 1H), 2,62 (м, 1H), 2,75 (м, 1H), 2,90 (м, 1H), 3,17 (м, 1H), 3,53 (м, 1H), 3,79 (м, 1H), 7,17 (м, 1H), 7,32 (м, 7H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 315,2; найдено 316,2; Rt=1,428 мин.

Стадия 5: Синтез рац-(2R,5R)-1-бензил-2-(3,4-дифторфенил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидина

(*2S,5S*)-1-Бензил-2-(3,4-дифторфенил)-5-метил-пиперидин-4-он (2 г, 6,34 ммоль), HF (1,27 г, 63,42 ммоль) и SF_4 (1,37 г, 12,68 ммоль) нагревали в стальном автоклаве при 70°C в течение 12 ч. После завершения реакции газообразные продукты отгоняли, реакционную смесь выливали на лед и нейтрализовали 10% водным раствором K_2CO_3. Продукт экстрагировали МТБЭ (3 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением (*2S,5S*)-1-бензил-2-(3,4-дифторфенил)-4,4-дифтор-5-метил-пиперидина (2 г, 5,93 ммоль, выход 93,48%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,97 (д, 3H), 2,02 (м, 2H), 2,22 (м, 2H), 2,85 (д, 2H), 3,45 (д, 1H), 3,72 (д, 1H), 7,14 (м, 2H), 7,25 (м, 3H), 7,31 (м, 3H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 337,2; найдено 338,2; Rt=1,718 мин.

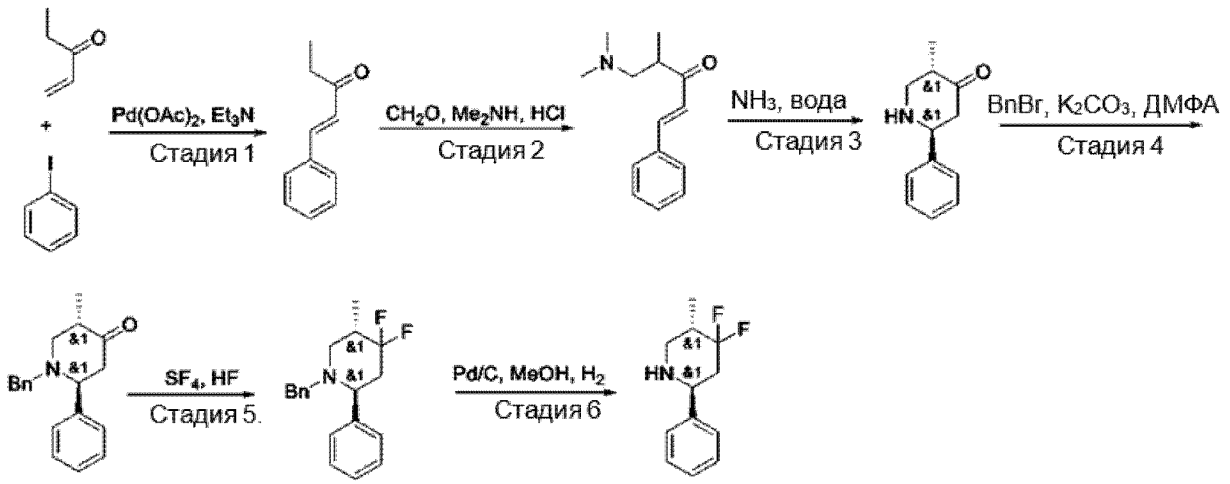
Стадия 6: Синтез рац-(2R,5R)-2-(3,4-дифторфенил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидина

Раствор (*2S,5S*)-1-бензил-2-(3,4-дифторфенил)-4,4-дифтор-5-метил-пиперидина (2 г, 5,93 ммоль) в MeOH (60 мл) в присутствии никеля Ренея 2800, суспензия, в H_2O, активированного катализатора (507,92 мг, 5,93 ммоль) кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч и фильтровали через тонкий слой SiO_2. К данному раствору добавляли палладий, 10% на угле, типа 487, сухой (630,91 мг, 5,93 ммоль) и гидрировали с H_2 (40 атм.) при комн. темп. в течение 48 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, а фильтрат концентрировали в вакууме с получением (*2S,5S*)-2-(3,4-дифторфенил)-4,4-дифтор-5-метил-пиперидина (0,9 г, 3,64 ммоль, выход 61,40%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,90 (д, 3H), 1,72 (м, 1H), 1,97 (м, 1H), 2,16 (м, 1H), 2,39 (т, 1H), 2,69 (уш. с, 1H), 2,98 (д, 1H), 3,71 (д, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,45 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 247,2; найдено 248,2; Rt=0,981 мин.

3I. **Синтез *рац-4,4*-дифтор-5-метил-2-фенил-пиперидина**



Стадия 1. Синтез (E)-1-фенилпент-1-ен-3-она

К смеси иодбензола (30 г, 147,05 ммоль, 16,39 мл) и TEA (21,58 г, 213,23 ммоль, 29,72 мл) добавляли пент-1-ен-3-он (24,74 г, 294,11 ммоль), с последующим добавлением ацетата палладия(II) (1,65 г, 7,35 ммоль) и MeCN (150 мл) при комн. темп. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч, затем добавляли этилацетат (30 мл) и воду (30 мл). Органический слой промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (E)-1-фенилпент-1-ен-3-она (27,66 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-}tBu]^+$ m/z: рассчит. 160,2; найдено 161,4; Rt=3,422 мин.

Стадия 2. Синтез (E)-5-(диметиламино)-4-метил-1-фенил-пент-1-ен-3-она

(E)-1-Фенилпент-1-ен-3-он (27 г, 168,53 ммоль), N-метилметанамин (13,74 г, 168,53 ммоль, 17,73 мл, HCl) и формальдегид, 37% масс./масс. водн. раств., стаб. с 7-8% метанола (10,63 г, 353,91 ммоль, 9,84 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником в этаноле (300 мл) + HCl (водн.) (30 мл) в течение 4 часов.

Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением (E)-5-(диметиламино)-4-метил-1-фенил-пент-1-ен-3-она (41 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 217,1; найдено 218,4; Rt=2,136 мин.

Стадия 3. Синтез 5-метил-2-фенил-пиперидин-4-она

(E)-5-(диметиламино)-4-метил-1-фенил-пент-1-ен-3-он (46 г, 181,27 ммоль, HCl) растворяли в воде (150 мл) и NH_3(водн.) (150 мл), затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 20 ч. Реакционную смесь подкисляли 1N HCl, экстрагировали МТБЭ (2 * 20 мл), затем водный слой подщелачивали 1N NaOH и экстрагировали ДХМ (2 * 20 мл). ДХМ слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали в вакууме с получением 5-метил-2-фенил-пиперидин-4-она (8,15 г, 43,06 ммоль, выход 23,76%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 190,2; найдено 190,4; Rt=1,152 мин

Стадия 4. Синтез 1-бензил-5-метил-2-фенил-пиперидин-4-она

5-Метил-2-фенил-пиперидин-4-он (1,15 г, 6,08 ммоль), бензилбромид, 99% (1,14 г, 6,68 ммоль, 793,88 мкл) и карбонат калия, безводный, 99% (2,52 г, 18,23 ммоль, 1,10 мл) растворяли в ДМФА (3 мл) и перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Добавляли этилацетат, и органическую фазу трижды промывали солевым раствором. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме при 45°C с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной флэш-хроматографией с получением 1-бензил-5-метил-2-фенил-пиперидин-4-она (0,52 г, 1,86 ммоль, выход 30,63%)

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ (м. д.) 0,93 (м, 3H), 1,53 (с, 1H), 2,00 (т, 1H), 2,51 (д, 1H), 2,71 (м, 1H), 2,84 (м, 1H), 3,17 (м, 1H), 3,51 (д, 1H), 3,79 (д, 1H), 7,23-7,45 (м, 10H).

ЖХМС (ИЭР) :$[M+1]^+$ m/z: рассчит 279,2; найдено 280,4; Rt=2,905 мин.

Стадия 5. Синтез 1-бензил-4,4-дифтор-5-метил-2-фенил-пиперидина

1-Бензил-5-метил-2-фенил-пиперидин-4-он (0,52 г, 1,86 ммоль), HF (372,38 мг, 18,61 ммоль) и SF4 (402,41 мг, 3,72 ммоль) нагревали в стальном автоклаве при 70°C в течение 12 ч. После завершения реакции газообразные продукты отгоняли, реакционную смесь выливали на лед и нейтрализовали 10% водным раствором K_2CO_3. Продукт экстрагировали МТБЭ (3 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-бензил-4,4-дифтор-5-метил-2-фенил-пиперидина (0,4 г, 1,33 ммоль, выход 71,31%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,96 (м, 3H), 1,99 (м, 1H), 2,10 (м, 2H), 2,23 (м, 1H), 2,83 (м, 2H), 3,46 (д, 1H), 3,76 (д, 1H), 7,23-7,46 (м, 10H)

ЖХМС (ИЭР) :$[M+1]^+$ m/z: рассчит 301,4; найдено 302,2; Rt=1,356 мин.

Стадия 6: Синтез 4,4-дифтор-5-метил-2-фенил-пиперидина

1-Бензил-4,4-дифтор-5-метил-2-фенил-пиперидин (0,4 г, 1,33 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл) и добавляли Pd/C 10% (0,1 г, 53,09 мкмоль) и гидрировали с H_2 (30 атм.) при комн. темп. в течение 60 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, а фильтрат концентрировали в вакууме при 45°C с получением 4,4-дифтор-5-метил-2-фенил-пиперидина (0,2 г, 946,75 мкмоль, выход 71,33%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,06 (м, 3H), 1,83-2,30 (м, 3H), 2,71 (т, 1H), 3,13 (м, 1H), 3,92 (д, 2H), 7,23-7,46 (м, 5H)

ЖХМС (ИЭР) :$[M+1]^+$ m/z: рассчит 211,2; найдено 212,2; Rt=0,714 мин.

3J. **Синтез (2R,5R)-5-метил-2-*фенил*-пиперидин-4-ола**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(2R,5R)-5-метил-4-оксо-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата

5-Метил-2-фенил-пиперидин-4-он (2,8 г, 14,80 ммоль)(полученный как описано выше) и ди-трет-бутил-дикарбонат (3,23 г, 14,80 ммоль, 3,40 мл)TEA (2,25 г, 22,19 ммоль, 3,09 мл) растворяли в ДХМ (40 мл) и по каплям добавляли ди-трет-бутил-дикарбонат (3,23 г, 14,80 ммоль, 3,40 мл), затем реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комн. темп. Реакционную смесь промывали $NaHSO_4$ (водн.), органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин 10-50% MeCN+NH_3, 30 мл/мин, (загрузочный насос 4 мл MeCN) колонка: TRIART C18 100 * 20 мм) с получением трет-бутил-(2R,5R)-5-метил-4-оксо-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата (0,317 г, 1,10 ммоль, выход 7,40%).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-}tBu+1]^+$ m/z: рассчит 289,2; найдено 234,2; Rt=3,784 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-(2R,5R)-4-гидрокси-5-метил-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата

трет-Бутил-(2R,5R)-5-метил-4-оксо-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилат (0,31 г, 1,07 ммоль) растворяли в MeOH (7 мл). Реакционную смесь охлаждали холодной водой и добавляли боргидрид натрия (60,79 мг, 1,61 ммоль, 56,82 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток разбавляли NH_4Cl (водн.) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл), ДХМ сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-(2R,5R)-4-гидрокси-5-метил-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата (0,244 г, 837,38 мкмоль, выход 78,17%) в виде неочищенного материала, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,50 (м, 3H), 1,35 (м, 9H), 1,71-2,50 (м, 4H), 3,50 (м, 1H), 3,67 (м, 1H), 3,87 (м, 1H), 5,12-5,55 (м, 1H), 7,31 (м, 5H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+Na]^+$ m/z: рассчит 314,2; найдено 291,2; Rt=3,635 мин.

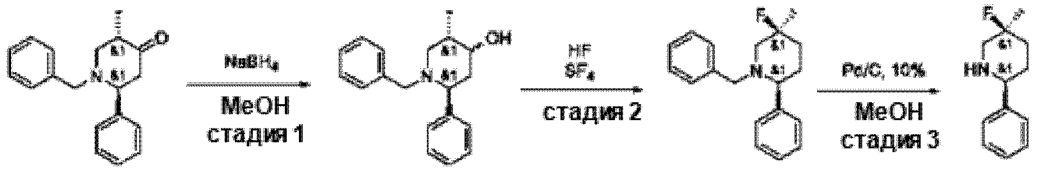
Стадия 3: Синтез (2R,5R)-5-метил-2-фенил-пиперидин-4-ола

трет-Бутил-(2R,5R)-4-гидрокси-5-метил-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилат (0,244 г, 837,38 мкмоль) растворяли в диоксан/HCl (7 мл) и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением (2R,5R)-5-метил-2-фенил-пиперидин-4-ола (0,19 г, 834,32 мкмоль, выход 99,63%, HCl) в виде неочищенного материала, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 0,91-1,02 (м, 3H), 1,83-2,30 (м, 3H), 2,73 (к, 1H), 2,97-3,21 (м, 2H), 4,39 (м, 1H), 7,40-7,50 (м, 5H), 9,13-9,47 (м, 2H)

ЖХМС (ИЭР) :$[M+1]^+$ m/z: рассчит 191,2; найдено 192,4; Rt=1,023 мин.

3K. **Синтез *рац*-(*2R,5R*)-5-фтор-5-метил-2-фенилпиперидина**



Получение 1-бензил-5-метил-2-фенил-пиперидин-4-она приведено выше

Стадия 1. Синтез рац-(2R,5R)-1-бензил-5-метил-2-фенилпиперидин-4-ола

(*2R,5R*)-1-Бензил-5-метил-2-фенил-пиперидин-4-он (350,00 мг, 1,25 ммоль) растворяли в MeOH (7 мл). Реакционную смесь охлаждали холодной водой и добавляли боргидрид натрия (71,09 мг, 1,88 ммоль, 66,44 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн.темп. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток разбавляли NH_4Cl (водн.) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл), ДХМ сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (*2R,5R*)-1-бензил-5-метил-2-фенил-пиперидин-4-ола (0,28 г, 995,06 мкмоль, выход 79,43%) в виде неочищенного материала, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,94 (д, 3H), 1,47 (м, 1H), 1,70 (м, 2H), 1,96 (м, 1H), 2,09 (м, 1H), 2,76 (м, 1H), 2,88 (м, 1H), 3,24 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 7,25 (м, 10H), 7,45 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 281,2; найдено 282,2; Rt=1,327 мин.

Стадия 2. Синтез рац-(2R,5R)-1-бензил-5-фтор-5-метил-2-фенилпиперидина (

(*2R,5R*)-1-Бензил-5-метил-2-фенил-пиперидин-4-ол (0,28 г, 995,06 мкмоль), HF (199,07 мг, 9,95 ммоль) и SF_4 (215,13 мг, 1,99 ммоль) нагревали в стальном автоклаве при 70°C в течение 12 ч. После завершения реакции газообразные продукты отгоняли, реакционную смесь выливали на лед и нейтрализовали 10% водным раствором K_2CO_3. Продукт экстрагировали МТБЭ (3 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин 50-60% MeOH/H_2O 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeOH) колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением (*2R,4S,5R*)-1-бензил-4-фтор-5-метил-2-фенил-пиперидина (0,065 г, 229,37 мкмоль, выход 23,05%) и (*2R,5R*)-1-бензил-5-фтор-5-метил-2-фенил-пиперидина (0,044 г, 155,27 мкмоль, выход 15,60%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,23 (д, 3H), 1,68 (м, 2H), 1,78 (м, 2H), 2,12 (м, 1H), 2,88 (м, 2H), 3,18 (м, 1H), 3,68 (м, 1H), 7,23 (м, 6H), 7,36 (м, 2H), 7,48 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 283,2; найдено 284,2; Rt=1,011 мин.

Стадия 3: Синтез рац-(2R,5R)-5-фтор-5-метил-2-фенилпиперидина

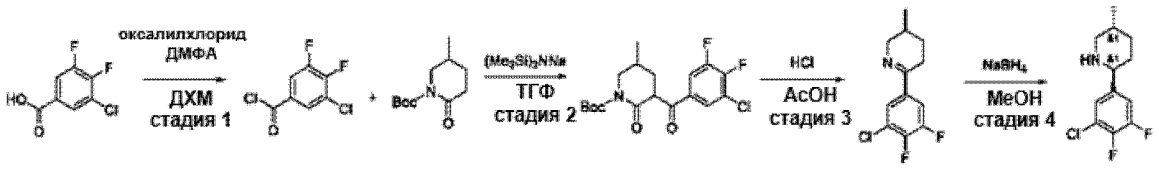
(*2R,5R*)-1-бензил-5-фтор-5-метил-2-фенил-пиперидин (0,044 г, 155,27 мкмоль) растворяли в MeOH (4 мл) и Pd/C 10% (0,006 г, 155,27 мкмоль) добавляли и гидрировали H_2 (1 атм.) при комн. темп. в течение 36 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, а фильтрат концентрировали в вакууме при 45°C с получением (*2R,5R*)-5-фтор-5-метил-2-

фенил-пиперидина (0,014 г, 72,44 мкмоль, выход 46,66%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,29 (д, 3H), 1,98 (м, 4H), 2,86 (м, 1H), 3,18 (м, 1H), 3,66 (м, 1H), 7,35 (м, 5H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 193,2; найдено 194,2; Rt=1,143 мин.

3L. **Синтез *рац*-(*2R,5S*)-2-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-5-метилпиперидина**



Стадия 1: Синтез 3-хлор-4,5-дифторбензоилхлорида

Оксалилхлорид (1,98 г, 15,58 ммоль, 1,35 мл) добавляли по каплям к перемешиваемой суспензии 3-хлор-4,5-дифтор-бензойной кислоты (2 г, 10,39 ммоль) в ДХМ (20 мл). Затем к нему добавляли ДМФА (94,40 мг, 1,29 ммоль, 0,1 мл), а полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Летучие фракции удаляли при пониженном давлении. Остаток перерастворяли в гексане (40 мл), фильтровали и концентрировали в вакууме, получая 3-хлор-4,5-дифтор-бензоилхлорид (2,1 г, 9,95 ммоль, выход 95,82%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 7,88 (с, 1H), 8,02 (с, 1H).

ГХМС: рассчит. 210,2; найдено 210,2; Rt=5,122 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-3-(3-хлор-4,5-дифторбензоил)-5-метил-2-оксопиперидин-1-карбоксилата

Бис(триметилсилил)амид натрия (40% в ТГФ) (9,58 г, 20,90 ммоль, 10,72 мл, 40% чистота) добавляли по каплям к предварительно охлажденному раствору *трет*-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (2,12 г, 9,95 ммоль) в ТГФ (30 мл) при -78 °C. После того, как добавление завершили перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. После этого по каплям добавляли раствор 3-хлор-4,5-дифтор-бензоилхлорида (2,1 г, 9,95 ммоль) в гексане (8 мл) и удаляли охлаждающую баню. Полученную смесь медленно нагревали до 20°C и перемешивали при данной температуре в течение 1 ч. Затем гасили 15% водн. раствором $NaHSO_4$ (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл). Органический слой промывали 20% водн. NaCl раствор (2×30 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении, получая *трет*-бутил-3-(3-хлор-4,5-дифтор-бензоил)-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (3,8 г, 9,80 ммоль, выход 98,45%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,96 (д, 3H), 1,56 (с, 9H), 2,22 (м, 4H), 3,17 (м, 1H), 3,86 (м, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,85 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 287,2; найдено 288,2; Rt=1,596 мин.

Стадия 3. Синтез 6-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина

трет-Бутил-3-(3-хлор-4,5-дифтор-бензоил)-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (3,8 г, 9,80 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (20 мл) и порциями добавляли 30% водн. р-р соляной кислоты (23,00 г, 189,24 ммоль, 20 мл, 30% чистота).

После того, как добавление завершили полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Затем растворители удалили при пониженном давлении, а остаток разделяли между 1N HCl (50 мл) и EA (20 мл). Органический слой отделяли и отбрасывали. Водный слой подщелачивали до pH ≈ 10 добавлением 10% NaOH и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). ДХМ раствор отделяли, сушили над K_2CO_3 и упаривали при пониженном давлении, получая 6-(3-хлор-4,5-дифтор-фенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин (1,5 г, 6,16 ммоль, выход 62,82%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,96 (д, 3H), 1,36 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 2,48 (м, 1H), 2,68 (м, 1H), 3,26 (м, 1H), 3,99 (м, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,61 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 243,2; найдено 244,2; Rt=1,026 мин.

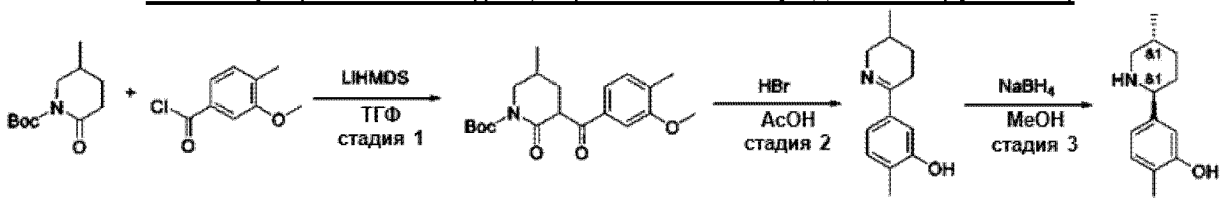
Стадия 4: Синтез рац-(2R,5S)-2-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-5-метилпиперидина

Боргидрид натрия (349,30 мг, 9,23 ммоль, 326,45 мкл) порциями добавляли к раствору 6-(3-хлор-4,5-дифтор-фенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (1,5 г, 6,16 ммоль) в MeOH (30 мл) в течение 15 минут. Полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток разделяли между водой (30 мл) и ДХМ (30 мл). Органический слой отделяли, сушили над K_2CO_3 и упаривали в вакууме, получая (*2R,5S*)-2-(3-хлор-4,5-дифтор-фенил)-5-метил-пиперидин (1,48 г, 6,02 ммоль, выход 97,86%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,86 (д, 3H), 1,12 (м, 1H), 1,41 (м, 1H), 1,82 (м, 4H), 2,36 (т, 1H), 3,11 (д, 1H), 3,56 (д, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,19 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 245,2; найдено 246,2; Rt=0,921 мин.

3М. **Синтез *рац*-2-метил-5-((2R,*5S*)-5-метилпиперидин-2-ил)фенола (**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-3-(3-метокси-4-метилбензоил)-5-метил-2-оксопиперидин-1-карбоксилата

К предварительно охлажденному раствору (-78 °C) *трет*-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (19 г, 89,09 ммоль) в ТГФ (350 мл) добавляли по каплям LiHMDS (189 ммоль, 178 мл). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Одной порцией добавляли раствор 3-метокси-4-метил-бензоилхлорида (16,45 г, 89,09 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при той же температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили $NaHSO_4$ (45 г; 10% раствор) и экстрагировали ДХМ (3 * 150 мл). Органические слои промывали водой, сушили над Na_2SO_4. ДХМ упаривали с получением *трет*-бутил-3-(3-метокси-4-метил-бензоил)-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (38 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,96 (д, 3H), 1,18 (м, 1H), 1,49 (с, 9H), 1,98 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,56 (м, 1H), 3,23 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 4,54 (м, 1H), 7,24 (м, 2H), 7,44 (м,

1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 261,4; найдено 262,2; Rt=1,443 мин.

Стадия 2: Синтез 2-метил-5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)фенола

трет-Бутил-3-(3-метокси-4-метил-бензоил)-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (2 г, 5,53 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (20 мл), и порциями добавляли водный раствор бромистого водорода (48% масс.) (20 мл). После того, как добавление завершили полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 14 ч. Затем растворители удалили при пониженном давлении, а остаток разделяли между 1N HCl (5 мл) и ДХМ (20 мл). Органический слой отделяли и отбрасывали. Водный слой подщелачивали до pH ≈ 10 добавлением 10% NaOH и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). EtOAc раствор отделяли, сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении, получая 2-метил-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)фенол (400 мг, 1,97 ммоль, выход 35,56%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,96 (д, 3H), 1,38 (м, 2H), 1,69 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,51 (м, 1H), 2,70 (м, 1H), 3,19 (м, 1H), 3,94 (м, 1H), 7,02 (м, 2H), 7,33 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 203,4; найдено 204,2; Rt=0,893 мин.

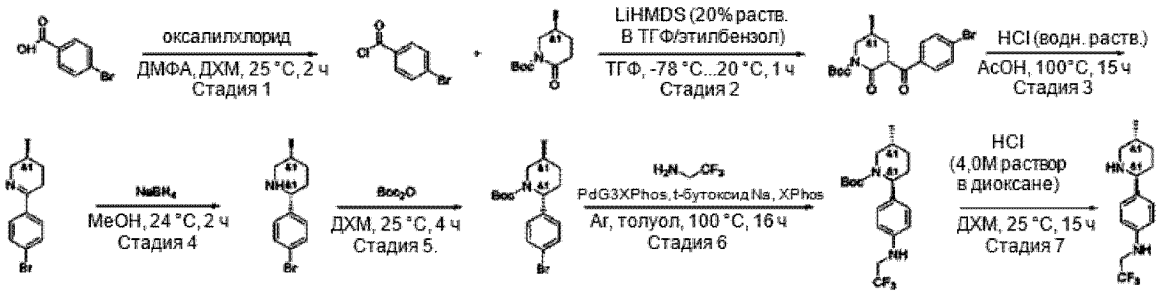
Стадия 3: Синтез рац-2-метил-5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)фенола

К раствору 2-метил-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)фенола (400 мг, 1,97 ммоль) в MeOH (20 мл) порциями добавляли боргидрид натрия (74,44 мг, 1,97 ммоль, 69,57 мкл) при 25 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч и упаривали в вакууме. Остаток обрабатывали раствором хлористого водорода в диоксане. Затем диоксан упаривали. Осадок промывали ТГФ, сушили в вакууме с получением 2-метил-5-[(*2S,5R*)-5-метил-2-пиперидил]фенола (450 мг, 1,86 ммоль, выход 94,60%, HCl).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,96 (д, 3H), 1,22 (м, 1H), 1,86 (м, 4H), 2,14 (с, 3H), 2,48 (м, 1H), 2,56 (м, 1H), 3,14 (м, 1H), 5,74 (м, 1H), 6,81 (м, 1H), 7,01 (м, 1H), 7,18 (м, 1H), 9,01 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 205,4; найдено 206,2; Rt=0,895 мин.

3N. **Синтез *4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]-N-(2,2,2-трифторэтил)анилина***



Стадия 1: Синтез 4-бромбензоилхлорида

4-Бромбензойную кислоту (20 г, 99,49 ммоль) и оксалилхлорид (18,94 г, 149,24 ммоль, 12,97 мл) суспендировали в дихлорметане (200 мл). Затем к ним добавляли диметилформамид (94,40 мг, 1,29 ммоль, 0,1 мл) 3 порциями. Полученную смесь

перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Когда выделение газа прекратилось, образовавшийся прозрачный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток перерастворяли в гексане (150 мл), фильтровали и упаривали в вакууме, получая 4-бромбензоилхлорид (21,5 г, 97,97 ммоль, выход 98,46%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,66 (д, 2H), 7,97 (д, 2H).

ГХМС: $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 219,2; найдено 219,9; Rt=5,646 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-3-(4-бромбензоил)-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата

LiHMDS (20% в ТГФ/этилбензол) (172,12 г, 205,73 ммоль, 194,05 мл, 20% чистота) добавляли по каплям к предварительно охлажденному раствору трет-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (20,89 г, 97,97 ммоль) в тетрагидрофуране (150 мл) при -78 °C. После того, как добавление завершили перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. После этого одной порцией добавляли 4-бромбензоилхлорид (21,5 г, 97,97 ммоль), а охлаждающую баню удаляли. Полученную смесь медленно нагревали до 20°C и перемешивали при данной температуре в течение 1 ч. Затем гасили 15% водн. $NaHSO_4$ (250 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл). Органический слой промывали 20% водн. NaCl (2 * 250 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении, получая трет-бутил-3-(4-бромбензоил)-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (41,7 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,12 (м, 3H), 1,62 (с, 9H), 1,87 (м, 3H), 3,14 (м, 1H), 3,82 (м, 1H), 4,46 (м, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,82 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 395,1; найдено 396,0; Rt=1,363 мин.

Стадия 3: Синтез 6-(4-бромфенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина

трет-Бутил-3-(4-бромбензоил)-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (40,4 г, 101,95 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (300 мл) и порциями добавляли водн. раств. соляной кислоты, 30% масс./масс. (345,00 г, 2,84 моль, 300 мл, 30% чистота) (осторожно, образуется пена!). После того, как добавление завершили полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 ч. Затем растворители удаляли при пониженном давлении, а остаток разделяли между 1N HCl (500 мл) и ДХМ (400 мл). Органический слой отделяли и отбрасывали. Водный слой подщелачивали до pH 10 добавлением 10% NaOH и экстрагировали ДХМ (2 * 200 мл). ДХМ раствор отделяли, сушили над K_2CO_3 и упаривали при пониженном давлении, получая 6-(4-бромфенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин (17,2 г, 68,21 ммоль, выход 66,91%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,97 (м, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,52 (м, 1H), 2,70 (м, 1H), 3,22 (м, 1H), 3,96 (м, 1H), 7,48 (д, 2H), 7,62 (д, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+3H]^+$ m/z: рассчит. 251,1; найдено 254,0; Rt=0,864 мин.

Стадия 4. Синтез рац-(2R,5S)-2-(4-бромфенил)-5-метил-пиперидина

Боргидрид натрия (2,58 г, 68,21 ммоль, 2,41 мл) порциями добавляли к раствору 6-(4-бромфенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (17,2 г, 68,21 ммоль) в метаноле (250 мл) в течение 15 минут. Полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Затем

растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток разделяли между водой (100 мл) и ДХМ (200 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме, получая рац-(2R,5S)-2-(4-бромфенил)-5-метил-пиперидин (17,3 г, 68,07 ммоль, выход 99,78%). Содержит 12% цис-примеси.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 0,90 (м, 3H), 1,15 (м, 2H), 1,48 (м, 1H), 1,59 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 2,41 (т, 1H), 3,13 (м, 1H), 3,51 (м, 1H), 7,24 (м, 2H), 7,43 (д, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+3H]^+$ m/z: рассчит. 253,1; найдено 256,0; Rt=0,821 мин.

Стадия 5: Синтез трет-бутил-(2R,5S)-2-(4-бромфенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

(2R,5S)-2-(4-Бромфенил)-5-метил-пиперидин (17,3 г, 68,07 ммоль) растворяли в дихлорметане (250 мл) и ди-трет-бутил-дикарбонате (15,15 г, 69,43 ммоль, 15,93 мл) добавляли по каплям (интенсивное выделение газа!). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении, получая трет-бутил-(2R,5S)-2-(4-бромфенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (24,3 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,05 (д, 3H), 1,29 (м, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,58 (м, 1H), 1,83 (м, 1H), 1,97 (м, 1H), 2,12 (м, 1H), 2,97 (д, 1H), 3,72 (д, 1H), 5,26 (м, 1H), 7,12 (д, 2H), 7,45 (д, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 253,2; найдено 256,0; Rt=1,691 мин.

Стадия 6. Синтез трет-бутил-(2S,5R)-5-метил-2-[4-(2,2,2-трифторэтиламино)фенил]пиперидин-1-карбоксилата

трет-Бутил-(2S,5R)-2-(4-бромфенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (1,6 г, 4,52 ммоль), 2,2,2-трифторэтанамин (1,57 г, 15,81 ммоль, 1,25 мл) и трет-бутоксид натрия (651,01 мг, 6,77 ммоль) смешивали вместе в толуоле (15 мл). Реакционную колбу кратковременно вакуумировали и повторно заполняли аргоном и добавляли PdG3XPhos (191,14 мг, 225,81 мкмоль) с XPhos (107,65 мг, 225,81 мкмоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч в герметично закрытом сосуде. Затем охлаждали до комн. темп. и выливали в 10% водн. NH_4Cl (10 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой отделяли и обрабатывали поглотителем Pd (0,5 г) в течение 3 ч. После сушки над Na_2SO_4, растворитель удаляли при пониженном давлении, получая трет-бутил-(2S,5R)-5-метил-2-[4-(2,2,2-трифторэтиламино)фенил]пиперидин-1-карбоксилат (1,85 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,75 (м, 1H), 1,01 (д, 3H), 1,26 (м, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,76 (м, 2H), 2,04 (м, 2H), 2,90 (м, 1H), 3,72 (м, 2H), 5,25 (м, 1H), 6,64 (д, 2H), 7,04 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 272,2; найдено 273,2; Rt=1,621 мин.

Стадия 7: Синтез 4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]-N-(2,2,2-трифторэтил)анилина

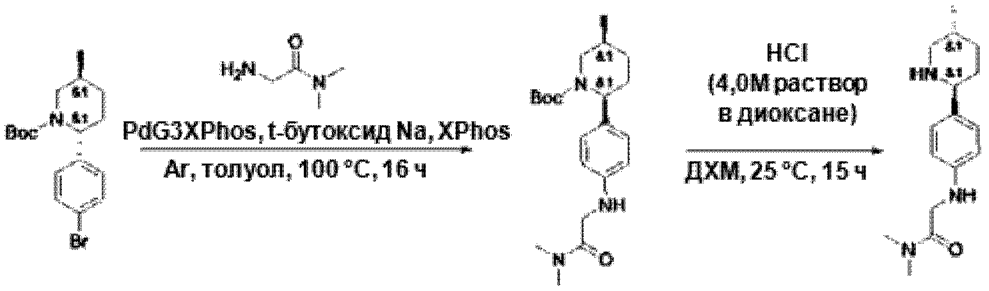
трет-Бутил-(2S,5R)-5-метил-2-[4-(2,2,2-трифторэтиламино)фенил]пиперидин-1-карбоксилат (1,85 г, 4,97 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл), и добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (18,11 г, 49,67 ммоль, 17,93 мл, 10% чистота).

Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с этилацетатом (25 мл). Полученный серый осадок фильтровали и сушили с получением 4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]-N-(2,2,2-трифторэтил)анилина (1,2 г, 3,48 ммоль, выход 69,97%, 2HCl).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,87 (м, 1H), 1,05 (д, 3H), 1,49 (м, 1H), 1,75 (м, 2H), 1,97 (м, 2H), 2,83 (м, 1H), 3,09 (м, 1H), 3,88 (м, 2H), 4,04 (м, 1H), 5,74 (с, 1H), 6,71 (д, 2H), 7,26 (д, 2H), 8,53 (м, 1H), 9,43 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 272,2; найдено 273,2; Rt=0,967 мин.

3O. **Синтез N, N-диметил-2-[4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]анилино]ацетамида**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(2S,5R)-2-[4-[[2-(диметиламино)-2-оксо-этил]амино]фенил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

трет-Бутил-(2S,5R)-2-(4-бромфенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (1,5 г, 4,23 ммоль)(полученный как проиллюстрировано выше), 2-амино-N, N-диметил-ацетамид (475,68 мг, 4,66 ммоль, HCl) и трет-бутоксид натрия (1,02 г, 10,58 ммоль) смешивали вместе в толуоле (20 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза, и добавляли PdG3XPhos (179,19 мг, 211,70 мкмоль) с XPhos (100,92 мг, 211,70 мкмоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Затем охлаждали до комн. темп. и выливали в 10% водн. NH_4Cl (15 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл). Органический слой отделяли и обрабатывали поглотителем Pd (0,5 г) в течение 3 ч. После сушки над Na_2SO_4, растворитель удаляли при пониженном давлении, получая трет-бутил-(2S,5R)-2-[4-[[2-(диметиламино)-2-оксо-этил]амино]фенил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (1,58 г, 4,21 ммоль, выход 99,38%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,01 (м, 4H), 1,28 (м, 3H), 1,44 (с, 9H), 1,77 (м, 3H), 2,35 (м, 1H), 2,95 (м, 2H), 3,01 (с, 3H), 3,67 (м, 1H), 3,84 (м, 2H), 5,26 (м, 1H), 6,62 (д, 1H), 7,03 (м, 1H), 7,14 (м, 1H), 7,22 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 275,2; найдено 276,2; Rt=1,392 мин.

Стадия 2: Синтез N, N-диметил-2-[4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]анилино]ацетамида

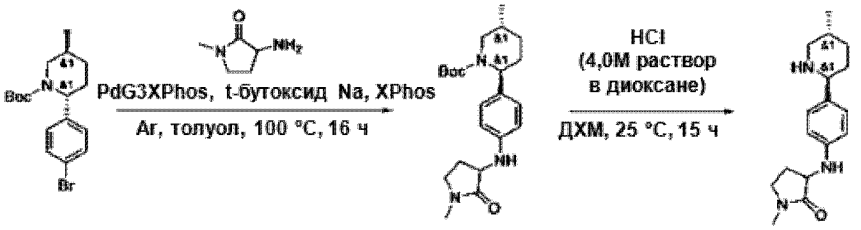
трет-Бутил-(2S,5R)-2-[4-[[2-(диметиламино)-2-оксо-этил]амино]фенил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (1,58 г, 4,21 ммоль) растворяли в дихлорметане (15 мл) и добавляли раствор хлористого водорода 4,0M в диоксане (15,34 г, 42,08 ммоль, 15,19 мл, 10% чистота). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч и

концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с этилацетатом (20 мл). Полученный серый осадок фильтровали и сушили, получая N, N-диметил-2-[4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]анилиноо]ацетамид (1,2 г, 3,45 ммоль, выход 81,88%, 2HCl).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,93 (д, 3H), 1,17 (м, 2H), 1,98 (м, 2H), 2,65 (м, 1H), 2,87 (с, 3H), 3,14 (с, 3H), 3,98 (м, 2H), 4,52 (м, 1H), 6,82 (д, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,71 (м, 1H), 9,13 (м, 1H), 9,35 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 275,2; найдено 276,2; Rt=0,842 мин.

3Р. **<u>Синтез 1-метил-3-[4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]анилино]пирролидин-2-она</u>**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(2S,5R)-5-метил-2-[4-[(1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)амино]фенил]пиперидин-1-карбоксилата

трет-Бутил-(2S,5R)-2-(4-бромфенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (1,5 г, 4,23 ммоль)(полученный как проиллюстрировано выше), 3-амино-1-метил-пирролидин-2-он (531,61 мг, 4,66 ммоль, HCl) и трет-бутоксид натрия (1,02 г, 10,58 ммоль) смешивали вместе в толуоле (20 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза, и добавляли PdG3XPhos (179,19 мг, 211,70 мкмоль) с XPhos (100,92 мг, 211,70 мкмоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Затем охлаждали до комн. темп. и выливали в 10% водн. NH_4Cl (15 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл). Органический слой отделяли и обрабатывали поглотителем Pd (0,5 г) в течение 3 ч. После сушки над Na_2SO_4, растворитель удаляли при пониженном давлении, получая трет-бутил-(2S,5R)-5-метил-2-[4-[(1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)амино]фенил]пиперидин-1-карбоксилат (1,66 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,01 (м, 4H), 1,28 (м, 4H), 1,44 (с, 9H), 2,02 (м, 4H), 2,66 (м, 1H), 2,92 (с, 3H), 3,39 (м, 1H), 3,69 (м, 1H), 3,90 (м, 1H), 5,22 (м, 1H), 6,64 (д, 1H), 7,05 (м, 2H), 7,15 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 287,2; найдено 288,2; Rt=1,381 мин.

Стадия 2:Синтез 1-метил-3-[4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]анилино]пирролидин-2-она

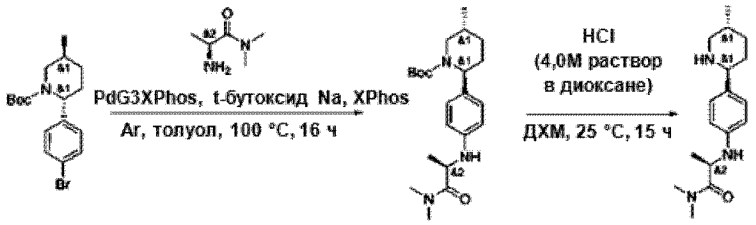
трет-Бутил-(2S,5R)-5-метил-2-[4-[(1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)амино]фенил]пиперидин-1-карбоксилат (1,66 г, 4,28 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл) и добавляли раствор хлористого водорода 4,0M в диоксане (15,62 г, 42,84 ммоль, 15,46 мл, 10% чистота). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с этилацетатом (25 мл). Полученный серый осадок фильтровали и сушили, получая 1-

метил-3-[4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]анилино]пирролидин-2-он (1,24 г, 3,44 ммоль, выход 80,34%, 2HCl).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,87 (д, 3H), 1,07 (м, 2H), 1,94 (м, 2H), 2,56 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 3,09 (м, 2H), 3,27 (м, 2H), 3,52 (с, 2H), 4,08 (м, 1H), 5,62 (м, 1H), 6,72 (д, 2H), 7,39 (д, 2H), 9,10 (м, 1H), 9,38 (м, 1H), 9,78 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 287,2; найдено 288,2; Rt=0,847 мин.

3Q. **Синтез N, N-диметил-2-[4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]анилино]пропанамида**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(2S,5R)-2-[4-[[2-(диметиламино)-1-метил-2-оксо-этил]амино]фенил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

трет-Бутил-(2S,5R)-2-(4-бромфенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (820 мг, 2,31 ммоль)(полученный как описано выше), (2S)-2-амино-N, N-диметил-пропанамид (388,58 мг, 2,55 ммоль, HCl) и трет-бутоксид натрия (556,07 мг, 5,79 ммоль) смешивали вместе в толуоле (15 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза, и добавляли PdG3XPhos (97,96 мг, 115,73 мкмоль) с XPhos (55,17 мг, 115,73 мкмоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Затем охлаждали до комн. темп. и выливали в 10% водн. NH_4Cl (10 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой отделяли и обрабатывали поглотителем Pd (0,5 г) в течение 3 ч. После сушки над Na_2SO_4, растворитель удаляли при пониженном давлении, получая трет-бутил-(2S,5R)-2-[4-[[2-(диметиламино)-1-метил-2-оксо-этил]амино]фенил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (940 мг, неочищенный).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,00 (д, 3H), 1,27 (м, 2H), 1,35 (м, 3H), 1,43 (с, 9H), 1,75 (м, 2H), 1,97 (м, 2H), 2,96 (м, 3H), 3,08 (с, 3H), 3,65 (м, 1H), 4,40 (м, 1H), 5,24 (м, 1H), 6,63 (д, 2H), 7,02 (д, 2H), 7,24 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M-tBu]^+$ m/z: рассчит. 333,2; найдено 334,2; Rt=1,477 мин.

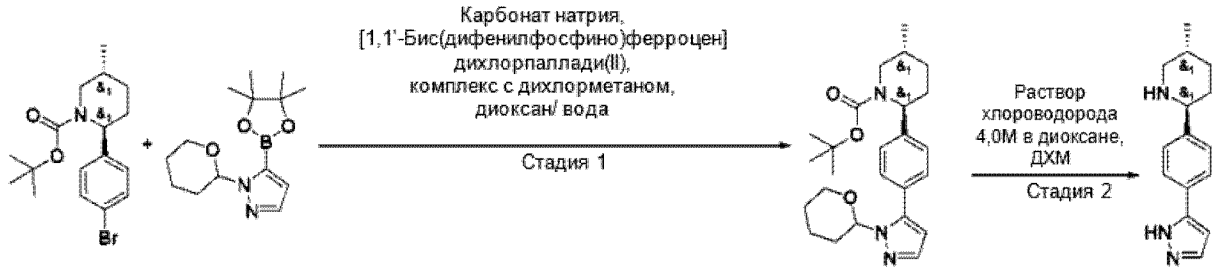
Стадия 2: Синтез N, N-диметил-2-[4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]анилино]пропанамида

трет-Бутил-(2S,5R)-2-[4-[[2-(диметиламино)-1-метил-2-оксо-этил]амино]фенил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (0,94 г, 2,41 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и добавляли раствор хлористого водорода 4,0M в диоксане (8,80 г, 24,13 ммоль, 8,71 мл, 10% чистота). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с этилацетатом (10 мл). Полученный серый осадок фильтровали и сушили, получая N, N-диметил-2-[4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]анилино]пропанамид (0,69 г, 1,90 ммоль, выход 78,91%, 2HCl).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,91 (д, 3H), 1,10 (м, 1H), 1,25 (м, 4H), 1,82 (м, 3H), 2,01 (м, 2H), 2,65 (м, 1H), 2,82 (с, 3H), 3,07 (с, 3H), 3,17 (м, 1H), 3,56 (м, 1H), 4,55 (м, 1H), 6,78 (д, 2H), 7,34 (д, 2H), 9,05 (м, 1H), 9,28 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 289,2; найдено 290,2; Rt=0,765 мин.

3R. **Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-5-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(2S,5R)-5-метил-2-[4-(2-тетрагидропиран-2-илпиразол-3-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата

Суспензию трет-бутил-(2S,5R)-2-(4-бромфенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (1,5 г, 4,23 ммоль)(полученный как описано выше), 1-тетрагидропиран-2-ил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (1,30 г, 4,66 ммоль), карбонат натрия (1,35 г, 12,70 ммоль, 532,11 мкл) в диоксане (30 мл) и воде (5 мл) дегазировали и повторно заполняли Ar трижды. К данному раствору добавляли [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (172,88 мг, 211,70 мкмоль). Полученную смесь дегазировали, повторно заполняли Ar и перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Осадок отфильтровали, промывали диоксаном (50 мл). Растворитель упаривали в вакууме, а остаток переносили в воду 50 мл и экстрагировали EtOAc (2 * 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением неочищенного продукта (2,5 г). Неочищенный продукт очищали градиентной хроматографией (гексан-МТБЭ) с получением трет-бутил-(2S,5R)-5-метил-2-[4-(2-тетрагидропиран-2-илпиразол-3-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (0,4 г, 939,93 мкмоль, выход 22,20%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 500 МГц): 0,91 (д, 3H), 1,31 (с, 9H), 1,47 (м, 4H), 1,72 (м, 2H), 1,99 (м, 4H), 2,31 (м, 1H), 2,90 (м, 1H), 3,47 (м, 2H), 3,90 (м, 1H), 5,07 (м, 1H), 5,13 (м, 1H), 6,24 (д, 1H), 7,21 (м, 2H), 7,38 (м, 3H),

ЖХМС (ИЭР): $[M+Na]^+$ m/z: рассчит 425,3; найдено 448,2; Rt=1,736 мин.

Стадия 2. Синтез (2S,5R)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-5-ил)фенил]пиперидина

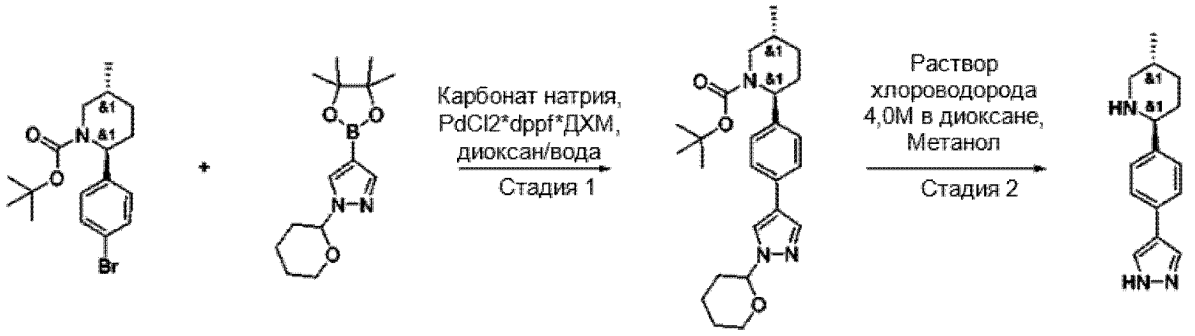
К раствору трет-бутил-(2S,5R)-5-метил-2-[4-(2-тетрагидропиран-2-илпиразол-3-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (0,4 г, 939,93 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (8,00 г, 219,41 ммоль, 10 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с EtOH и МТБЭ 1:1 (3 мл), а осадок фильтровали с получением

(2S,5R)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-5-ил)фенил]пиперидина (0,25 г, 795,54 мкмоль, выход 84,64%, 2HCl).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц): 0,91 (д, 3H), 1,32 (м, 2H), 1,90 (м, 3H), 2,01 (м, 2H), 2,67 (м, 1H), 3,22 (м, 1H), 4,13 (м, 2H), 6,73 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,84 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$m/z: рассчит. 241,2; найдено 242,2; Rt=0,919 мин.

3S. **<u>Синтез рац-(2S,5R)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]пиперидина</u>**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(2S,5R)-5-метил-2-[4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата

трет-Бутил-(2S,5R)-2-(4-бромфенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (1 г, 2,82 ммоль)(полученный как описано выше), 1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (785,13 мг, 2,82 ммоль) и карбонат натрия (448,75 мг, 4,23 ммоль, 177,37 мкл) смешивали вместе в диоксане (8 мл) и воде (2 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 трижды и добавляли $PdCl_2$*dppf*ДХМ (92,20 мг, 112,90 мкмоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 20 ч. Затем растворители удаляли при пониженном давлении, а остаток перерастворяли в МТБЭ (30 мл). Данный раствор фильтровали через небольшой слой силикагеля, а остаток упаривали в вакууме, получая трет-бутил-(2S,5R)-5-метил-2-[4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилат (1,49 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): 1,02 (д, 3H), 1,04 (м, 1H), 1,17 (с, 9H), 1,43 (м, 2H), 1,61 (м, 2H), 1,69 (м, 2H), 1,81 (м, 1H), 2,03 (м, 4H), 2,99 (м, 1H), 3,71 (м, 2H), 4,06 (м, 1H), 5,40 (м, 1H), 7,22 (м, 2H), 7,43 (м, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,82 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+Na]^+$ m/z: рассчит. 425,3; найдено 448,2; Rt=1,679 мин.

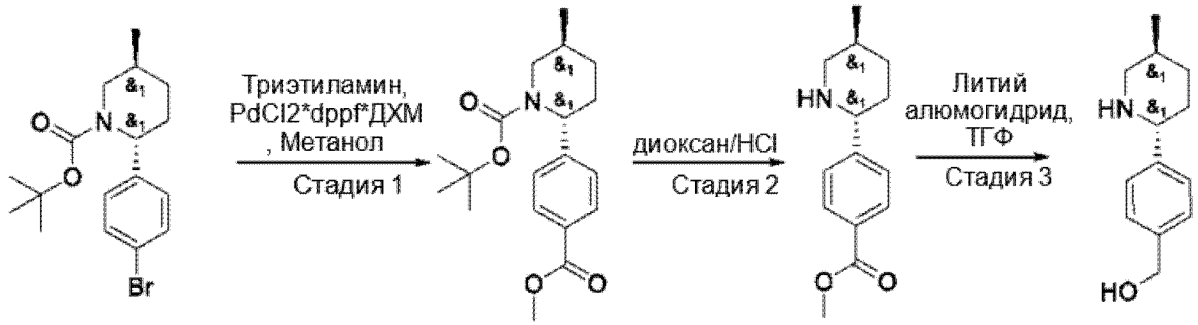
Стадия 2: Синтез (2S,5R)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]пиперидина)

Раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (12,75 г, 34,97 ммоль, 12,62 мл, 10% чистота) добавляли к раствору трет-бутил-(2S,5R)-5-метил-2-[4-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-4-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (1,49 г, 3,50 ммоль) в метаноле (15 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 15 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с этилацетатом (25 мл). Полученный осадок фильтровали, промывали охлажденным на льду этанолом (15 мл) и сушили, получая (2S,5R)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]пиперидин (580 мг, 1,85 ммоль, выход 52,78%, 2HCl).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц): 0,91 (д, 3H), 1,08 (м, 1H), 1,29 (м, 1H), 1,89 (м, 3H), 2,02 (м, 2H), 2,63 (м, 1H), 3,18 (м, 1H), 4,17 (м, 2H), 7,52 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 8,08 (с, 2H), 9,23 (с, 1H), 9,42 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+]^+$ m/z: рассчит. 241,19; найдено 242,2; Rt=0,819 мин.

3Т. **Синтез рац-метил-4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]бензоата**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(2R,5S)-2-(4-метоксикарбонилфенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

трет-Бутил-(2R,5S)-2-(4-бромфенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (1,00 г, 2,82 ммоль) растворяли в метаноле (30 мл). К нему добавляли триэтиламин (285,62 мг, 2,82 ммоль, 393,42 мкл) и PdCl2*dppf*dcm (141,13 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 135°C в течение 16 ч в атмосфере CO (30 бар). Затем растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли МТБЭ (50 мл) и фильтровали через небольшой слой силикагеля. Фильтрат концентрировали в вакууме, получая трет-бутил-(2R,5S)-2-(4-метоксикарбонилфенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 500 МГц): 0,97 (д, 3H), 1,15 (м, 1H), 1,37 (с, 9H), 1,53 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 2,07 (м, 2H), 2,98 (м, 1H), 3,62 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 5,18 (м, 1H), 7,37 (м, 2H), 7,95 (м, 2H).

Стадия 2: Синтез метил-4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]бензоата

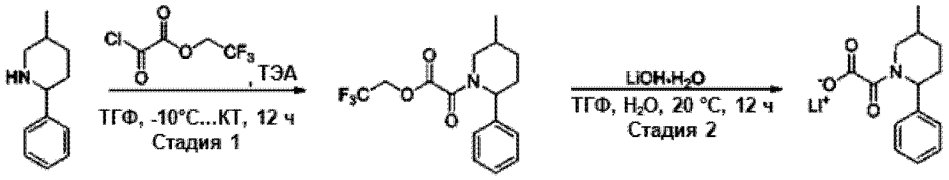
Раствор трет-бутил-(2R,5S)-2-(4-метоксикарбонилфенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (800,00 мг, 2,40 ммоль) в диоксан/HCl (10 мл) перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Полученную смесь упаривали досуха. Остаток разбавляли карбонатом калия и экстрагировали ДХМ (2 * 20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением неочищенного метил-4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]бензоата, который использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 3: Синтез метил-4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]бензоата

Литийалюминийгидрид (97,61 мг, 2,57 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору метил-4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]бензоата (300,00 мг, 1,29 ммоль) в сухом ТГФ при 0°C и оставляли нагреваться до комнатной температуры, затем перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором сульфата натрия и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали через целит, органический слой отделяли и концентрировали в вакууме с получением [4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенил]метанола (0,1 г, 487,10 мкмоль, выход 37,88%).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): 0,89 (д, 3H), 1,06 (м, 2H), 1,62 (м, 2H), 1,82 (м, 2H), 2,49 (т, 1H), 3,13 (м, 1H), 3,52 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 4,52 (с, 2H), 7,37 (м, 2H), 7,42 (м, 2H).

3U. **Синтез 2-оксо-2-(2-фенил-1-пиперидил)уксусной кислоты**



Стадия 1: Синтез 2,2,2-трифторэтил-2-(5-метил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетата

2,2,2-Трифторэтил-2-хлор-2-оксо-ацетат (5,43 г, 28,53 ммоль) добавляли по каплям к раствору 5-метил-2-фенил-пиперидина (5 г, 28,53 ммоль) и триэтиламина (2,89 г, 28,53 ммоль, 3,98 мл) в ТГФ (50 мл) при -10 °С. Полученную смесь оставляли нагреваться до комн. темп. и перемешивали в течение 12 ч. Полученный осадок отфильтровали. Фильтрат упаривали с получением 2,2,2-трифторэтил-2-(5-метил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетата (9 г, 27,33 ммоль, выход 95,80%), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,19 (м, 3H), 1,33 (м, 1H), 1,91 (м, 4H), 3,10 (м, 2H), 5,10 (м, 3H), 7,19 (д, 1H), 7,21 (д, 1H), 7,40 (м, 3H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 329,1; найдено 330,1; Rt=1,496 мин.

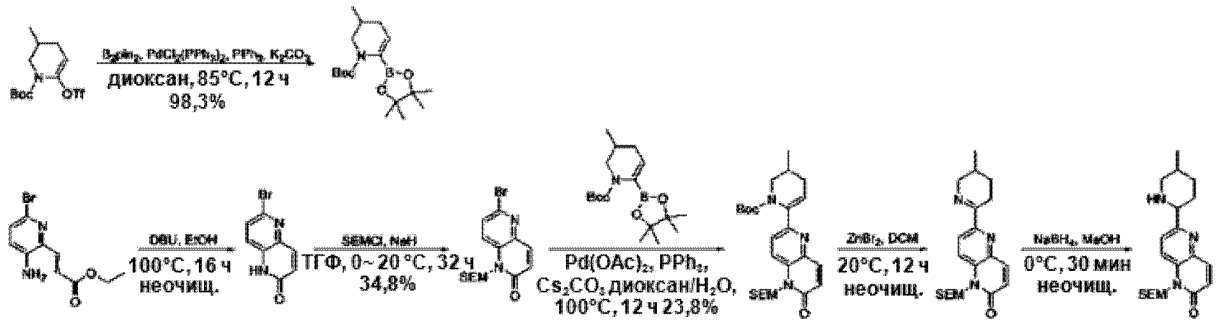
Стадия 2. Синтез 2-(5-метил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-уксусной кислоты

Гидрокси лития (654,50 мг, 27,33 ммоль) добавляли к раствору 2,2,2-трифторэтил-2-(5-метил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетата (9 г, 27,33 ммоль) в ТГФ (100 мл) и воде (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°С в течение 12 ч. Затем смесь упаривали досуха с получением 2-(5-метил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-уксусной кислоты (5 г, 19,67 ммоль, выход 71,96%, Li+), которую использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,13 (м, 3H), 1,30 (м, 1H), 1,63 (м, 2H), 2,01 (м, 2H), 3,56 (м, 2H), 5,04 (м, 1H), 7,16 (м, 3H), 7,32 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): Кислота$[M+H]^+$ m/z: рассчит. 247.1.1; найдено 248,2; Rt=1,133 мин.

3V. **Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-2-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-2-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

К смеси трет-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (5 г, 14,5 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли B_2pin_2 (5,5 г, 21,7 ммоль), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (305 мг, 0,435 ммоль), PPh_3 (228 мг, 0,869 ммоль) и K_2CO_3 (3 г, 21,7 ммоль).Полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл * 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл * 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 80 г AgelaFlash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~10%, скорость потока=45 мл/мин, I_2) с получением трет-бутил-3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (4,6 г, выход 98,3%) в виде бесцветного масла.ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 324,2, найдено 324,1.

Стадия 2: Синтез 6-бром-1H-1,5-нафтиридин-2-она

К раствору этил-3-(3-амино-6-бром-2-пиридил)проп-2-еноата (2,2 г, 8,11 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли DBU (6,1 мл, 40,9 ммоль). Затем смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 40 г AgelaFlash® Silica Flash, ДХМ/MeOH с MeOH от 0~0,5%, скорость потока=50 мл/мин, 254 нм) с получением 6-бром-1H-1,5-нафтиридин-2-она (3,5 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества.ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 227,0, найдено 227,0.

Стадия 3: Синтез 6-бром-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,5-нафтиридин-2-она

К раствору 6-бром-1H-1,5-нафтиридин-2-она (3,5 г, 15,6 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли NaH (1,3 г, 32,5 ммоль, 60% масс. в минеральном масле) при 0 °C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа.Добавляли SEMCl (3,3 мл, 18,7 ммоль), а смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Согласно ЖХМС в ходе реакции не произошло полное превращение. NaH (1,3 г, 32,5 ммоль, 60% масс. в минеральном масле) добавляли при 0 °C, а смесь перемешивали при 20°C в течение 30 минут. Добавляли SEMCl (3,3 мл, 18,7 ммоль), а смесь перемешивали при 20°C в течение 14 часов.

Добавляли SEMCl (3,3 мл, 18,7 ммоль), а смесь перемешивали при 20°C в течение 5 часов. Полученную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл * 3). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 24 г SepaFlash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~13%, 35 мл/мин, 254 нм) с получением 6-бром-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,5-нафтиридин-2-она (1,92 г, выход 34,8%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 7,97 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,91 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,92 (д, J=9,8 Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 3,65-3,68 (м, 2H), 0,90-0,93 (м, 2H), 0,02 (с, 9H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 357,0, найдено 356,9.

Стадия 4: Синтез трет-бутил-3-метил-6-[6-оксо-5-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Смесь трет-бутил-3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (2,3 г, 7,12 ммоль), 6-бром-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,5-нафтиридин-2-она (1,9 г, 5,35 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (240 мг, 1,07 ммоль), PPh_3 (561 мг, 2,14 ммоль), Cs_2CO_3 (3,5 г, 10,7 ммоль), диоксана (20 мл) и H_2O (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Полученную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл * 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл * 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 80 г SepaFlash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~45%, 45 мл/мин, 254 нм) с получением трет-бутил-3-метил-6-[6-оксо-5-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (600 мг, выход 23,8%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 7,95-8,09 (м, 2H), 7,60 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,91 (д, J=9,8 Гц, 1H), 5,81 (с, 2H), 5,75 (с, 1H), 3,99 (д, J=9,5 Гц, 1H), 3,71-3,77 (м, 1H), 3,63-3,70 (м, 2H), 2,46-2,57 (м, 1H), 2,02-2,11 (м, 1H), 1,91-2,00 (м, 1H), 1,20 (с, 9H), 1,06 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,87-0,92 (м, 2H), -0,04 (с, 9H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 472,3, найдено 472,4.

Стадия 5. Синтез 6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,5-нафтиридин-2-она

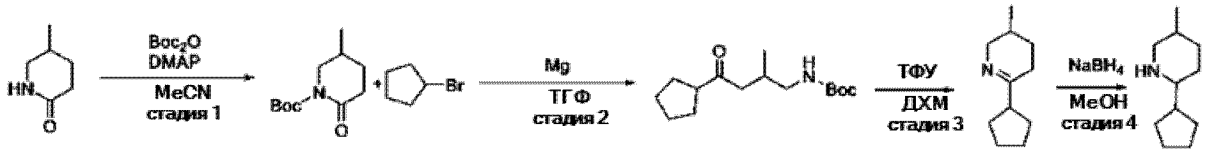
К раствору трет-бутил-3-метил-6-[6-оксо-5-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (580 мг, 1,23 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли $ZnBr_2$ (554 мг, 2,46 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Полученную смесь гасили добавлением воды (30 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл * 3). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,5-нафтиридин-2-она (650 мг, неочищенный) в виде желтого

твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 372,2, найдено 372,2.

Стадия 6. Синтез 6-(5-метил-2-пиперидил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,5-нафтиридин-2-она

К раствору 6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,5-нафтиридин-2-она (600 мг, 1,61 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли $NaBH_4$ (92 мг, 2,43 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 6-(5-метил-2-пиперидил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,5-нафтиридин-2-она (800 мг, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 374,2, найдено 374,2.

3W. **<u>Синтез 2-циклопентил-5-метилпиперидина</u>**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-5-метил-2-оксопиперидин-1-карбоксилата

Ди-*трет*--бутил-дикарбонат (21,22 г, 97,21 ммоль, 22,31 мл) добавляли по каплям к раствору 5-метилпиперидин-2-она (10 г, 88,37 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (539,82 мг, 4,42 ммоль) в MeCN (100 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при 25 °C. Затем растворитель упаривали, а полученный неочищенный материал разбавляли ДХМ (50 мл) и промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (2×100 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (16,5 г, 77,37 ммоль, выход 87,54%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,99 (д, 3H), 1,39 (м, 1H), 1,49 (с, 9H), 1,89 (м, 2H), 2,48 (м, 2H), 3,09 (т, 1H), 3,75 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 113,2; найдено 114,2; Rt=1,223 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-(4-циклопентил-2-метил-4-оксобутил)карбамата

К суспензии магния (2,26 г, 92,84 ммоль, 1,30 мл) в ТГФ (100 мл) добавляли циклопентилбромид (14,99 г, 100,58 ммоль, 10,78 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин с получением серого раствора. Данный раствор переносили по каплям в холодную суспензию (-78 °C) *трет*-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (16,5 г, 77,37 ммоль) в ТГФ (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч перед нагреванием до комн. темп. и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли МТБЭ (500 мл) и медленно гасили 100 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (2×200 мл). Объединенные водные фракции повторно дважды экстрагировали МТБЭ. Объединенные органические фракции сушили над

сульфатом натрия, и концентрировали на роторном испарителе с получением неочищенного материала, который очищали колоночной хроматографией (120 г SiO_2, гексан/МТБЭ с МТБЭ от 0~15%, скорость потока=80 мл/мин) с получением *трет*-бутил-N-(4-циклопентил-2-метил-4-оксо-бутил)карбамата (3,55 г, 13,18 ммоль, выход 17,03%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,86 (с, 3H), 1,41 (с, 9H), 1,63 (м, 9H), 2,45 (м, 2H), 2,84 (м, 1H), 2,98 (м, 2H), 4,64 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 183,4; найдено 184,2; Rt=1,457 мин.

Стадия 3. Синтез 6-циклопентил-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина

Раствор *трет*-бутил-N-(4-циклопентил-2-метил-4-оксо-бутил)карбамата (3,55 г, 13,18 ммоль) в ТФУ (20 мл) и ДХМ (20 мл) перемешивали при 25°C в течение 11 ч. Сульфат натрия насыщенный водн. раствор добавляли к раствору (50 мл), а затем экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением 6-циклопентил-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (1,6 г, 9,68 ммоль, выход 73,46%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,91 (с, 3H), 1,22 (м, 1H), 1,60 (м, 7H), 1,81 (м, 3H), 2,14 (м, 1H), 2,24 (м, 1H), 2,55 (м, 1H), 2,99 (м, 1H), 3,69 (м, 1H).

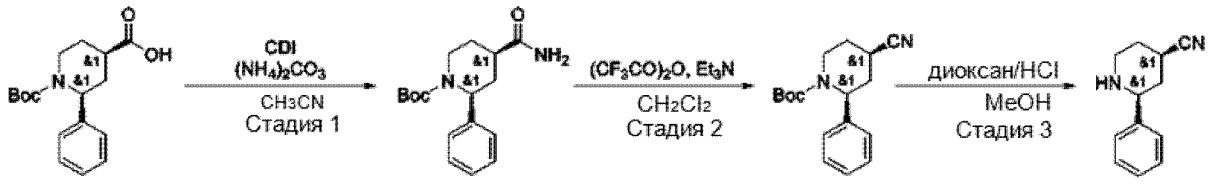
Стадия 4: Синтез 2-циклопентил-5-метилпиперидина

Боргидрид натрия (732,50 мг, 19,36 ммоль, 684,58 мкл) порциями добавляли к раствору 6-циклопентил-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (1,6 г, 9,68 ммоль) в MeOH (20 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 12 ч. Добавляли воду (50 мл), а полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением 2-циклопентил-5-метил-пиперидина (1,55 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,78 (с, 3H), 1,03 (м, 4H), 1,62 (м, 11H), 2,16 (м, 2H), 2,96 (м, 1H).

ГХМС: $[M]^+$ m/z: рассчит. 167,4; найдено 168,2; Rt=6,657 мин.

3X. **<u>Синтез (2*S*,4*R*)-2-фенилпиперидин-4-карбонитрила</u>**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(2S,4R)-4-карбамоил-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору (2*S*,4*R*)-1-*трет*-бутоксикарбонил-2-фенил-пиперидин-4-карбоновой кислоты (1 г, 3,27 ммоль) в CH_3CN (100 мл) добавляли карбонилдиимидазол (690,29 мг, 4,26 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 1 часа. Через 1 час порциями добавляли карбонат аммония (1,43 г, 8,19 ммоль), а полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь затем упаривали в вакууме, добавляли воду и

экстрагировали ДХМ (2×40 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(2*S*,4*R*)-4-карбамоил-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата (0,7 г, 2,30 ммоль, выход 70,23%) в виде желтого масла.

ЖХМС (ИЭР): $[M+Boc]^+$ m/z: рассчит. 304,2; найдено 249,2 (масса продукта с отщепленным *трет*-Bu); Rt=1,313 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-(2S,4R)-4-циано-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(2*S*,4*R*)-4-карбамоил-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата (0,7 г, 2,30 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли Et_3N (1,05 г, 10,35 ммоль, 1,44 мл), а полученный желтый раствор охлаждали до 0 °C. Трифторуксусный ангидрид (724,52 мг, 3,45 ммоль, 486,26 мкл) добавляли по каплям в течение 5 минут к реакционной смеси, а полученную реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Через 30 минут неочищенную реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и дихлорметаном. Оба слоя разделяли. Водный слой экстрагировали дихлорметаном, а объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(2*S*,4*R*)-4-циано-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата (0,6 г, 2,10 ммоль, выход 91,11%) в виде желтого масла.

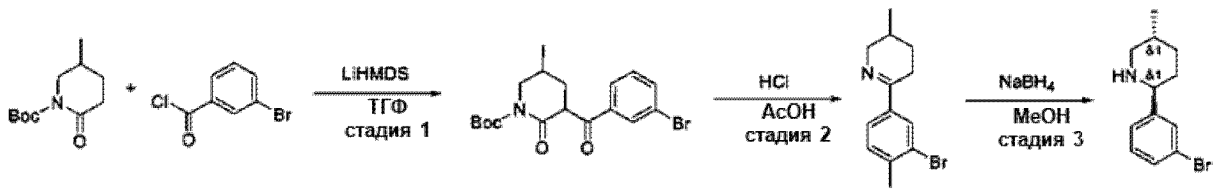
ЖХМС (ИЭР): $[M+Boc]^+$ m/z: рассчит. 286,2; найдено 231,2 (масса продукта с отщепленным *трет*-Bu); Rt=1,411 мин.

Стадия 3: Синтез (2S,4R)-2-фенилпиперидин-4-карбонитрила

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(2*S*,4*R*)-4-циано-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата (0,6 г, 2,10 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли HCl в диоксане (2,10 ммоль, 5 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь затем упаривали в вакууме с получением (2*S*,4*R*)-2-фенилпиперидин-4-карбонитрила (0,36 г, 1,93 ммоль, выход 92,25%). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 186,1; найдено 187,1; Rt=0,558 мин.

3Y. **Синтез *рац-(2R,5S)*-2-(3-бромфенил)-5-метилпиперидина**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-3-(3-бромбензоил)-5-метил-2-оксопиперидин-1-карбоксилата

К предварительно охлажденному раствору (-78 °C) *трет*-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (13 г, 60,95 ммоль) в ТГФ (250 мл) по каплям добавляли

LiHMDS (115 мл). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Одной порцией добавляли раствор 3-бромбензоилхлорида (13,38 г, 60,95 ммоль, 8,06 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комн. темп. и перемешивали при той же температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили $NaHSO_4$ (35 г; 10% раствор) и экстрагировали ДХМ (3 * 150 мл). Органические слои промывали водой, сушили над Na_2SO_4. ДХМ упаривали с получением *трет*-бутил-3-(3-бромбензоил)-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (29 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,08 (д, 3H), 1,28 (м, 1H), 1,48 (с, 9H), 1,98 (м, 2H), 2,14 (м, 1H), 2,41 (м, 1H), 4,51 (м, 1H), 7,31 (м, 3H), 7,65 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 296,4; найдено 297,2; Rt=1,563 мин.

Стадия 2. Синтез 6-(3-бром-4-метилфенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина

трет-Бутил-3-(3-бромбензоил)-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (29 г, 73,18 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (150 мл) и порциями добавляли водный раствор хлористого водорода (250 мл, 30% чистота). После того, как добавление завершили полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 ч. Затем растворители удалили при пониженном давлении, а остаток разделяли между 1N HCl (150 мл) и ДХМ (100 мл). Органический слой отделяли и отбрасывали. Водный слой подщелачивали до pH ≈ 10 добавлением 10% NaOH и экстрагировали EtOAc (3×150 мл). EtOAc раствор отделяли, сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении, получая 6-(3-бромфенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин (10 г, 39,66 ммоль, выход 54,19%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,98 (д, 3H), 1,38 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,93 (м, 1H), 2,55 (м, 1H), 2,73 (м, 1H), 3,27 (м, 1H), 4,01 (м, 1H), 7,22 (т, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,93 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 252,4; найдено 253,2; Rt=0,886 мин.

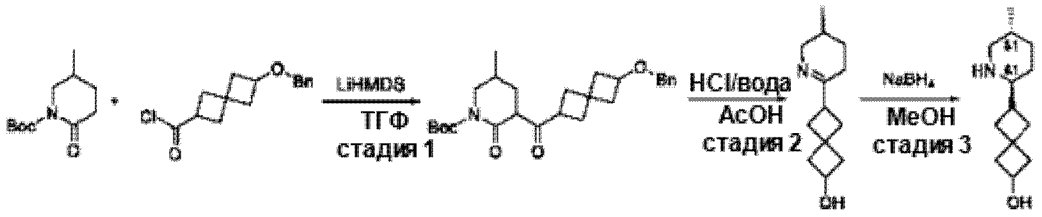
Стадия 3: Синтез рац-(2R,5S)-2-(3-бромфенил)-5-метилпиперидина

К раствору 6-(3-бромфенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (10 г, 39,66 ммоль) в MeOH (100 мл) порциями добавляли боргидрид натрия (1,73 г, 45,61 ммоль, 1,61 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH (50 мл) и обрабатывали раствором хлористого водорода 4,0M в диоксане (14,46 г, 396,59 ммоль, 18,08 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Растворители упаривали. Осадок промывали ТГФ, сушили в вакууме с получением (*2S,5R*)-2-(3-бромфенил)-5-метил-пиперидина (10 г, 34,41 ммоль, выход 86,76%, HCl). Продукт содержит 2,78 г (около 30%) NaCl.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96 (д, 3H), 1,22 (м, 1H), 1,95 (м, 3H), 2,16 (м, 1H), 2,63 (м, 1H), 3,19 (м, 1H), 4,15 (м, 1H), 7,37 (т, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,91 (с, 1H), 9,69 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 253,4; найдено 254,2; Rt=0,815 мин.

3Z. **Синтез *рац*-6-((*2R,5S*)-5-метилпиперидин-2-ил)спиро[*3.3*]гептан-2-ола**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-3-(6-(бензилокси)спиро[3.3]гептан-2-карбонил)-5-метил-2-оксопиперидин-1-карбоксилата

К предварительно охлажденному раствору (-78 °С) *трет*-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (8,65 г, 40,56 ммоль) в ТГФ (200 мл) по каплям добавляли LiHMDS (80,4 мл). Полученную смесь перемешивали при -78°С в течение 1 ч. Одной порцией добавляли раствор 2-бензилоксиспиро[*3.3*]гептан-6-карбонилхлорида (10,74 г, 40,56 ммоль, 8,06 мл) Реакционную смесь оставляли нагреваться до комн. темп. и перемешивали при той же температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили $NaHSO_4$ (30 г; 10% раствор) и экстрагировали ДХМ (3 * 150 мл). Органические слои промывали водой, сушили над Na_2SO_4. ДХМ упаривали с получением *трет*-бутил-3-(2-бензилоксиспиро[*3.3*]гептан-6-карбонил)-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (33 г, неочищенный).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,05 (д, 3Н), 1,53 (с, 9Н), 2,11 (м, 10Н), 2,65 (м, 2Н), 3,12 (м, 2Н), 3,76 (м, 1Н), 3,96 (м, 1Н), 4,38 (с, 2Н), 7,31 (м, 5Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 341,2; найдено 342,2; Rt=1,625 мин.

Стадия 2. Синтез 6-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)спиро[3.3]гептан-2-амина

трет-Бутил-3-(2-бензилоксиспиро[*3.3*]гептан-6-карбонил)-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (33 г, 74,74 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (150 мл) и порциями добавляли водный раствор хлористого водорода (250 мл, 30% чистота). После того, как добавление завершили полученную смесь перемешивали при 100°С в течение 15 ч. Затем растворители удалили при пониженном давлении, а остаток разделяли между 1N HCl (150 мл) и ДХМ (100 мл). Органический слой отделяли и отбрасывали. Водный слой подщелачивали до pH ≈ 10 добавлением 10% NaOH и экстрагировали EtOAc (3×150 мл). EtOAc раствор отделяли, сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении, получая 6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)спиро[3.3]гептан-2-ол (4,5 г, 21,71 ммоль, выход 29,04%).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,86 (д, 3Н), 1,23 (м, 2Н), 1,54 (м, 1Н), 1,70 (м, 1Н), 1,80 (м, 1Н), 1,92 (м, 1Н), 2,02 (м, 5Н), 2,22 (м, 1Н), 2,48 (м, 1Н), 2,95 (м, 2Н), 3,67 (м, 1Н), 4,15 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 207,2; найдено 208,2; Rt=0,628 мин.

Стадия 3: Синтез рац-6-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)спиро[3.3]гептан-2-ола

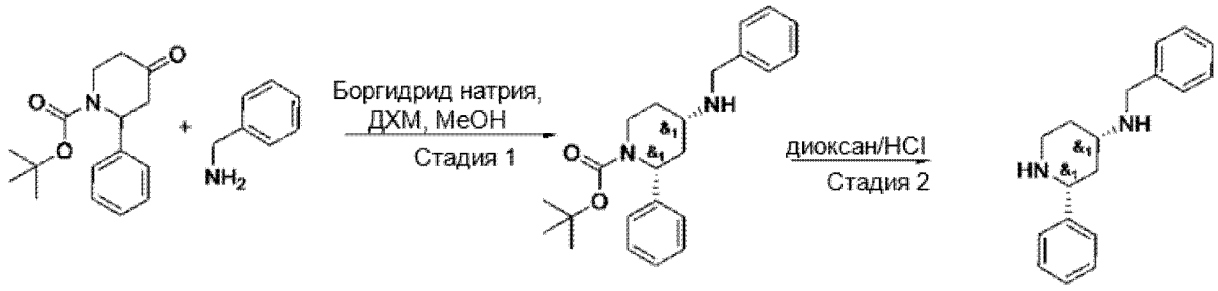
К раствору 6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)спиро[*3.3*]гептан-2-ола (4,5 г, 21,71 ммоль) в MeOH (50 мл) порциями добавляли боргидрид натрия (944,33 мг, 24,96

ммоль, 882,55 мкл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч и упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (100 мл), а продукт экстрагировали EtOAc (3 * 30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4. EtOAc упаривали с получением 6-[(*2S,5R*)-5-метил-2-пиперидил]спиро[*3.3*]гептан-2-ола (3,5 г, 16,72 ммоль, выход 77,03%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,81 (д, 3H), 0,95 (м, 2H), 1,22 (м, 1H), 1,52 (м, 3H), 1,95 (м, 7H), 2,21 (м, 3H), 2,44 (м, 2H), 2,95 (м, 1H), 4,22 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 209,2; найдено 210,2; Rt=0,600 мин.

3AA. **Синтез (2R,4S)-N-бензил-2-фенил-пиперидин-4-амина**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(2R,4S)-4-(бензиламино)-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата

трет-Бутил-4-оксо-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилат (3 г, 10,90 ммоль) и фенилметанамин (1,17 г, 10,90 ммоль) смешивали в ДХМ (30 мл) добавляли к ним 4А молекулярные сита (10 г), а полученную смесь вводили в реакцию при 20°C без перемешивания. Через 12 ч НЯМР показал образование имина. Полученную смесь фильтровали. Все летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток растворяли в сухом MeOH (30 мл). Боргидрид натрия (412,21 мг, 10,90 ммоль, 385,24 мкл) порциями добавляли при интенсивном перемешивании, а полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 часов. Полученную смесь упаривали. Остаток разделяли между EtOAc (30 мл) и водой (30 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением трет-бутил-(2R,4S)-4-(бензиламино)-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата (4,5 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц): 1,20 (с, 9H), 1,29 (м, 2H), 1,49 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,12 (м, 1H), 2,81 (м, 1H), 3,35 (м, 1H), 3,57 (с, 2H), 3,85 (м, 1H), 4,82 (м, 1H), 7,16 (м, 10H).

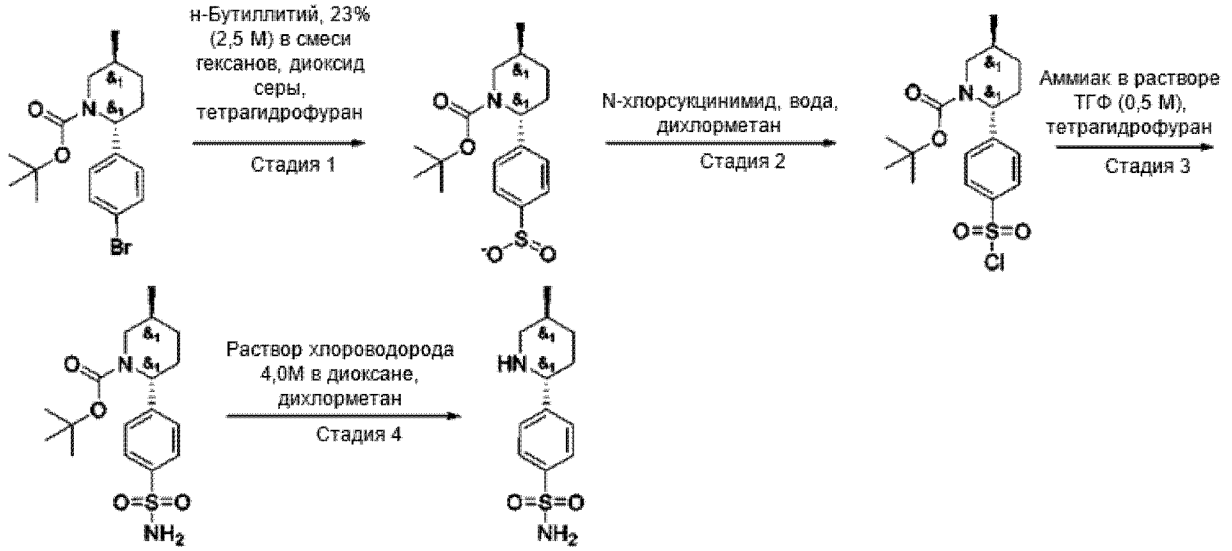
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$m/z: рассчит. 366,3; найдено 367,2; Rt=1,148 мин.

Стадия 2: Синтез (2R,4S)-N-бензил-2-фенил-пиперидин-4-амина

Раствор трет-бутил-(2R,4S)-4-(бензиламино)-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата (4,5 г, 12,28 ммоль) в диоксане/HCl (25 мл) перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Полученную смесь упаривали досуха с получением неочищенного (2R,4S)-N-бензил-2-фенил-пиперидин-4-амина (3,7 г, 10,90 ммоль, выход 88,81%, 2HCl), который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$m/z: рассчит. 266,22; найдено 267,2; Rt=0,703 мин.

3BB. **Синтез 4-(5-метил-2-пиперидил)бензолсульфонамида**



Стадия 1: Синтез 4-(1-трет-бутоксикарбонил-5-метил-2-пиперидил)бензолсульфината

н-Бутиллитий, 23% (2,5М) в смеси гексанов (1,73 г, 6,21 ммоль, 2,50 мл, 23% чистота) добавляли по каплям к охлажденному до -75°С раствору трет-бутил-2-(4-бромфенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (2 г, 5,65 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл). После того, как добавление завершили смесь перемешивали в течение 30 минут при -75 °С. Затем диоксид серы (1,81 г, 28,23 ммоль) барботировали в раствор, а полученный раствор перемешивали при -60°С в течение 1 ч. После этого летучие вещества удаляли под пониженным давлением, получая 4-(1-трет-бутоксикарбонил-5-метил-2-пиперидил)бензолсульфинат (1,9 г, 5,50 ммоль, выход 97,45%, Li+).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H\text{-}Boc]^+$ m/z: рассчит. 339,2; найдено 239,2; Rt=1,248 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-2-(4-хлорсульфонилфенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

N-Хлорсукцинимид (771,32 мг, 5,78 ммоль, 467,46 мкл) добавляли порциями к охлажденному льдом раствору 4-(1-трет-бутоксикарбонил-5-метил-2-пиперидил)бензолсульфината (1,9 г, 5,50 ммоль, Li+) в воде (30 мл) и дихлорметане (30 мл). После того, как добавление завершили полученную смесь перемешивали при 5°С в течение 1 ч. Затем ДХМ слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая трет-бутил-2-(4-хлорсульфонилфенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (2 г, 5,35 ммоль, выход 97,24%).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-}Boc]^+$ m/z: рассчит. 373,1; найдено 272,0; Rt=1,206 мин.

Стадия 3. Синтез трет-бутил-5-метил-2-(4-сульфамоилфенил)пиперидин-1-карбоксилата

Аммиак в ТГФ растворе (0,5М) (13,66 г, 8,02 ммоль, 16,08 мл, 1% чистота) добавляли по каплям к раствору трет-бутил-2-(4-хлорсульфонилфенил)-5-метил-

пиперидин-1-карбоксилата (1 г, 2,67 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл). После того, как добавление завершили полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Затем фильтровали через небольшой слой силикагеля, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая трет-бутил-5-метил-2-(4-сульфамоилфенил)пиперидин-1-карбоксилат (0,87 г, 2,45 ммоль, выход 91,77%).

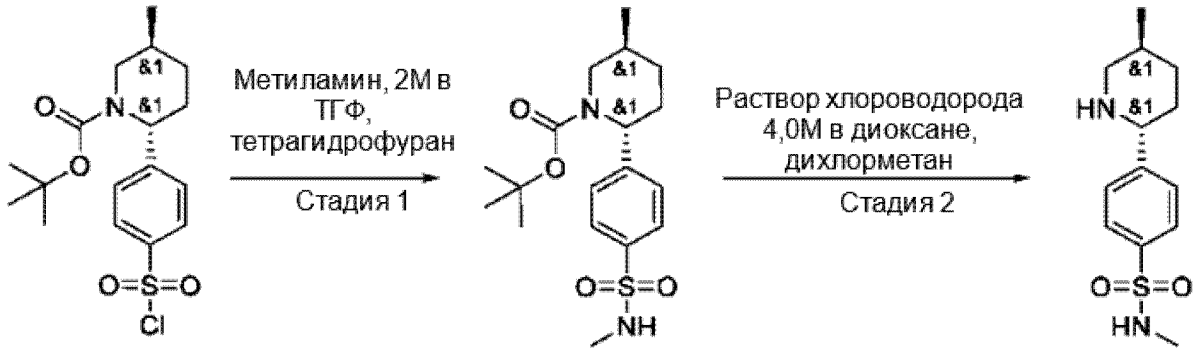
ЖХМС (ИЭР): $[M+Na]^+$ m/z: рассчит 354,2; найдено 377,0; Rt=1,319 мин.

Стадия 4: Синтез 4-(5-метил-2-пиперидил)бензолсульфонамида

Раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (10,10 г, 27,70 ммоль, 10 мл, 10% чистота) добавляли к раствору трет-бутил-5-метил-2-(4-сульфамоилфенил)пиперидин-1-карбоксилата (870 мг, 2,45 ммоль) в дихлорметане (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Затем растворители удаляли при пониженном давлении, получая 4-(5-метил-2-пиперидил)бензолсульфонамид (700 мг, 2,41 ммоль, выход 98,07%, HCl).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$m/z: рассчит. 254,1; найдено 255,2; Rt=0,754 мин.

3СС. **Синтез N-метил-4-(5-метил-2-пиперидил)бензолсульфонамида**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-5-метил-2-[4-(метилсульфамоил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата

Метиламин, 2М в ТГФ (5,77 г, 13,37 ммоль, 6,70 мл, 7,2% чистота) добавляли по каплям к раствору трет-бутил-2-(4-хлорсульфонилфенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (1 г, 2,67 ммоль)(полученный как описано выше) в тетрагидрофуране (20 мл). После того, как добавление завершили полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Затем фильтровали через небольшой слой силикагеля, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая трет-бутил-5-метил-2-[4-(метилсульфамоил)фенил]пиперидин-1-карбоксилат (0,92 г, 2,50 ммоль, выход 93,35%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H\text{-}Boc]^+$ m/z: рассчит. 368,2; найдено 269,0; Rt=1,411 мин.

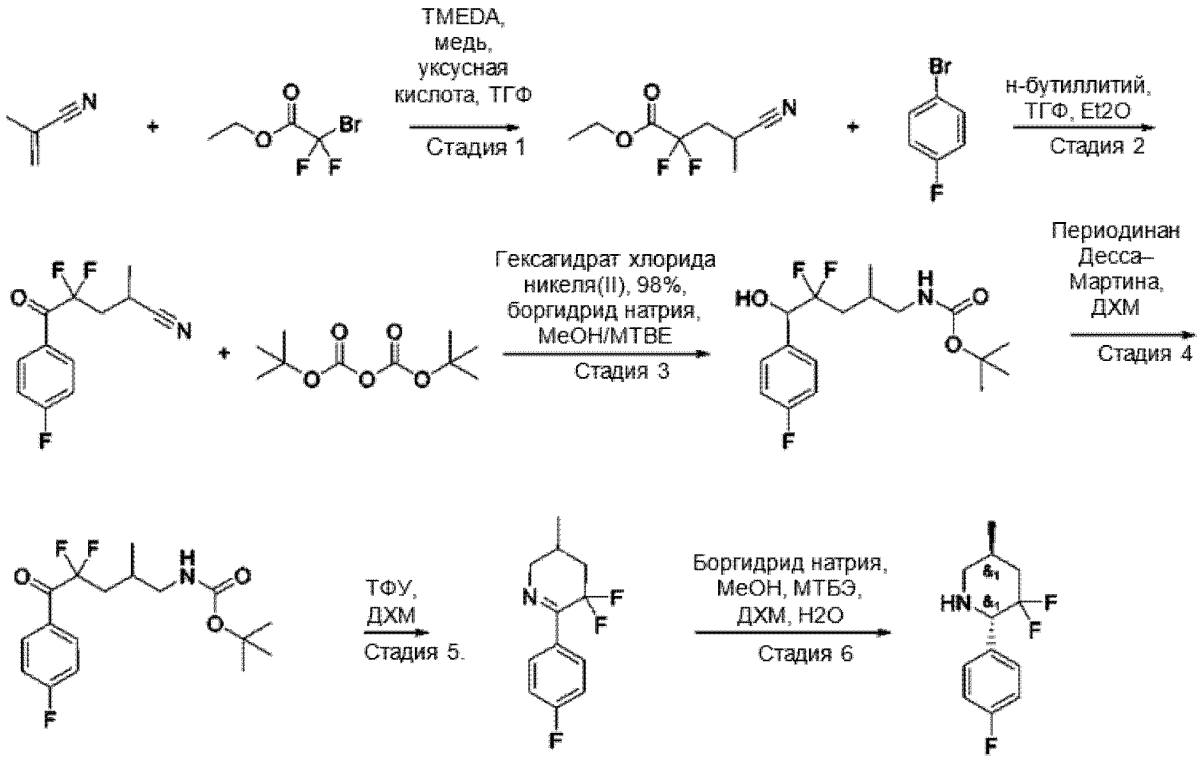
Стадия 2: Синтез N-метил-4-(5-метил-2-пиперидил)бензолсульфонамида

Раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (10,10 г, 27,70 ммоль, 10 мл, 10% чистота) добавляли к раствору трет-бутил-5-метил-2-[4-(метилсульфамоил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (920 мг, 2,50 ммоль) в дихлорметане (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Затем растворители

удаляли при пониженном давлении, получая N-метил-4-(5-метил-2-пиперидил)бензолсульфонамид (740 мг, 2,43 ммоль, выход 97,23%, HCl).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$m/z: рассчит 268,2; найдено 269,1; Rt=0,774 мин.

3DD. **Синтез (2S,5S)-3,3-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-пиперидина**



Стадия 1: Синтез этил-4-циано-2,2-дифтор-пентаноата

К перемешиваемой смеси меди (9,47 г, 149,06 ммоль), 2-метилпроп-2-ененитрила (5 г, 74,53 ммоль) и этил-2-бром-2,2-дифтор-ацетата (27,23 г, 134,15 ммоль, 17,23 мл) в ТГФ (64 мл) последовательно добавляли при 20°C TMEDA (4,33 г, 37,26 ммоль, 5,59 мл) и уксусную кислоту (4,48 г, 74,53 ммоль, 4,26 мл). Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, а затем фильтровали через целит, используя Et2O в качестве элюента. Насыщенный водный раствор хлорида аммония добавляли к смеси, а продукт экстрагировали Et2O (50 мл). Органическую фазу несколько раз промывали насыщенным раствором хлорида аммония в воде и гидрокарбоната для удаления последних следов солей меди. Затем органический слой упаривали, а неочищенный остаток очищали CC (OK. Interchim, 330 г SiO2, петролейный эфир/МТБЭ с МТБЭ от 5~35%, скорость потока=130 мл/мин, Rv=6 CV) с получением этил-4-циано-2,2-дифтор-пентаноата (10 г, 52,31 ммоль, выход 70,19%).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): 1,32 (д, 3H), 1,45 (т, 3H), 2,28 (к, 1H), 2,54 (к, 1H), 2,98 (м, 1H), 4,37 (к, 2H).

Стадия 2: Синтез 4,4-дифтор-5-(4-фторфенил)-2-метил-5-оксо-пентаннитрила

К раствору этил-4-циано-2,2-дифтор-пентаноата (9,5 г, 49,69 ммоль), 1-бром-4-фтор-бензола (8,70 г, 49,69 ммоль, 5,47 мл) в Et2O (50 мл) и ТГФ (50 мл) при -10°C по каплям добавляли н-бутиллитий (2,5 M, 19,88 мл) 2,5M в гексане. За образованием

литийорганических соединений следили с помощью 1 H-ЯМР. К полученному раствору по каплям добавляли соединение этил-4-циано-2,2-дифтор-пентаноат (9,5 г, 49,69 ммоль) в Et2O (50 мл) при -10 °C. Смесь перемешивали при -10°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония, добавляли EtOAc, а фазы разделяли. Водную фазу дополнительно экстрагировали EtOAc (2 x 5 мл). Объединенные органические фазы сушили над MgSO4, фильтровали, концентрировали в вакууме с получением 4,4-дифтор-5-(4-фторфенил)-2-метил-5-оксо-пентаннитрила (8,5 г, 35,24 ммоль, выход 70,91%), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): 1,52 (д, 3H), 2,42 (м, 1H), 2,61 (м, 1H), 3,18 (м, 1H), 7,19 (м, 2H), 8,20 (м, 2H).

Стадия 3: Синтез трет-бутил-N-[4,4-дифтор-5-(4-фторфенил)-5-гидрокси-2-метил-пентил]карбамата

4,4-Дифтор-5-(4-фторфенил)-2-метил-5-оксо-пентаннитрил (8,5 г, 35,24 ммоль) и трет-бутоксикарбонилтрет-бутил-карбонат (23,07 г, 105,72 ммоль, 24,26 мл) растворяли в MeOH (20 мл) и охлаждали до -10 °C, с последующим добавлением гексагидрата хлорида никеля(II), 98% (2,00 г, 7,05 ммоль, 1,04 мл) и боргидрида натрия (13,33 г, 352,39 ммоль, 12,46 мл) множеством порций, поддерживая температуру ниже -5 °C. После того, как выделение газа остановилось, смесь отфильтровали и упаривали при пониженном давлении. Объединенные органические растворители упаривали при пониженном давлении; неочищенный продукт растворяли в МТБЭ (20 мл) и промывали насыщ. водн. NH_4Cl, сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[4,4-дифтор-5-(4-фторфенил)-5-гидрокси-2-метил-пентил]карбамата (6,5 г, 18,71 ммоль, выход 53,10%), который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+Na]^+$ m/z: рассчит 347,2; найдено 370,2; Rt=1,291 мин.

Стадия 4: Синтез трет-бутил-N-[4,4-дифтор-5-(4-фторфенил)-2-метил-5-оксо-пентил]карбамата

трет-Бутил-N-[4,4-дифтор-5-(4-фторфенил)-5-гидрокси-2-метил-пентил]карбамат (6,5 г, 18,71 ммоль) растворяли в ДХМ (20 мл), с последующим добавлением периодинана Десса-Мартина (9,52 г, 22,45 ммоль). После завершения реакции смесь отфильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали СС (гексан/EtOAc 9:1) с получением трет-бутил-N-[4,4-дифтор-5-(4-фторфенил)-2-метил-5-оксо-пентил]карбамата (1,2 г, 3,47 ммоль, выход 18,57%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 1,12 (д, 3H), 1,48 (с, 9H), 2,08 (м, 2H), 2,31 (м, 1H), 3,12 (м, 2H), 4,89 (м, 1H), 7,18 (м, 2H), 8,16 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+Na]^+$ m/z: рассчит 345,2; найдено 368,2; Rt=1,437 мин.

Стадия 5: Синтез 5,5-дифтор-6-(4-фторфенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридина

трет-Бутил-N-[4,4-дифтор-5-(4-фторфенил)-2-метил-5-оксо-пентил]карбамат (1,1 г, 3,19 ммоль) растворяли в ДХМ (20 мл) с последующим добавлением ТФУ (1,82 г, 15,93 ммоль, 1,23 мл). После завершения реакции (выделение газа прекратилось) смесь

подщелачивали 10% водн. K_2CO_3 до pH 10, сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением 5,5-дифтор-6-(4-фторфенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридина (0,8 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 1,02 (д, 3H), 1,67 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 2,42 (м, 1H), 3,24 (м, 1H), 4,17 (м, 1H), 7,08 (м, 2H), 7,89 (м, 2H).

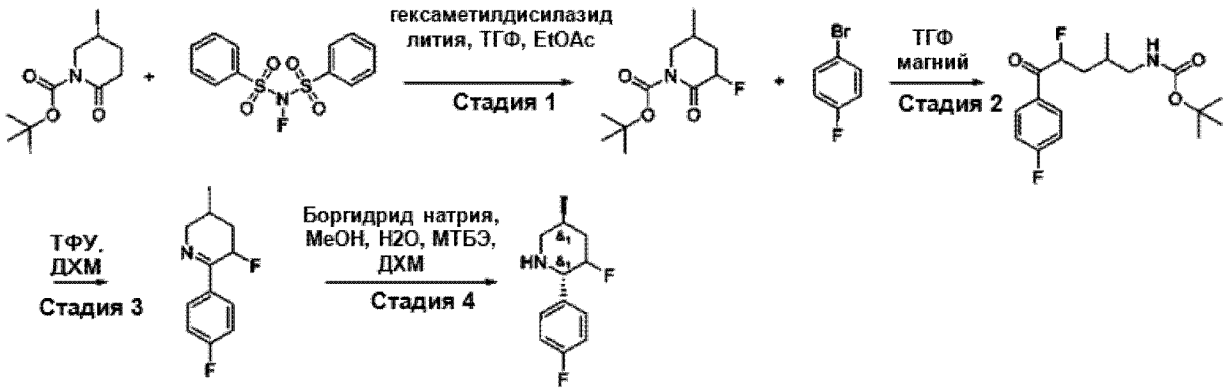
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$m/z: рассчит. 227,1; найдено 228,2; Rt=1,269 мин.

Стадия 6: Синтез (2S,5S)-3,3-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-пиперидина

5,5-Дифтор-6-(4-фторфенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин (0,8 г, 3,52 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл) и охлаждали до 0°C с последующим добавлением боргидрида натрия (399,60 мг, 10,56 ммоль, 373,45 мкл) несколькими порциями. После завершения реакции реакционную смесь подкисляли до pH=2 с помощью 10% водн. HCl, а органические растворители упаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь растворяли в H_2O (10 мл), промывали МТБЭ (10 мл), подщелачивали 10% водн. K_2CO_3 до pH=10 и экстрагировали ДХМ (20 мл) 3 раза. Упаривание органических растворителей привело к образованию (2S,5S)-3,3-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-пиперидина, который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$m/z: рассчит. 229,1; найдено 230,0; Rt=0,733 мин.

3EE. **<u>Синтез (2S,5S)-3-фтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-пиперидина</u>**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-3-фтор-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата

трет-Бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (5 г, 23,44 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и охлаждали до -78°C с последующим добавлением гексаметилдисилазида лития (1,1 M, 23,44 мл) по каплям. Через 10 мин N-(бензолсульфонил)-N-фтор-бензолсульфонамид (7,39 г, 23,44 ммоль) добавляли одной порцией, а реакционную смесь нагревали до -10 C. После завершения реакции смесь выливали в насыщ. водн. NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (10 мл). Упаривание растворителя привело к получению неочищенного продукта Очистка CC (Companion combiflash, 220 г SiO2, петролейный эфир/МТБЭ с МТБЭ от 10~35%, скорость потока=100 мл/мин, Rv=7 CV) приводит к

получению трет-бутил-3-фтор-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (1,5 г, 6,49 ммоль, выход 27,67%)

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): 1,02 (д, 3H), 1,41 (с, 9H), 1,79 (м, 1H), 2,22 (м, 2H), 3,22 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 4,91 (м, 1H),

Стадия 2. Синтез трет-бутил-N-[4-фтор-5-(4-фторфенил)-2-метил-5-оксо-пентил]карбамата

1-бром-4-фтор-бензол (1,36 г, 7,78 ммоль) и магний (315,35 мг, 12,97 ммоль, 181,24 мкл) кипятили с обратным холодильником в ТГФ (20 мл) в присутствии каталитического количества I2 в течение 2 ч. Полученный темный раствор охлаждали до комн. темп. и переносили в капельную воронку.

трет-Бутил-3-фтор-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (1,5 г, 6,49 ммоль) растворяли в ТГФ (20 мл) и охлаждали до -78°C в атмосфере Ar. Полученный реагент Гриньяра медленно добавляли при той же температуре. После завершения реакции смесь гасили насыщ. водн. NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (3 * 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 * 30 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали СС (Ok. Companion combiflash; 40 г SiO2; петролейный эфир/МТБЭ с МТБЭ от 0 до 38%, скорость потока=40 мл/мин, Rv=11-12 cv.) с получением трет-бутил-N-[4-фтор-5-(4-фторфенил)-2-метил-5-оксо-пентил]карбамата (1,1 г, 3,36 ммоль, выход 51,81%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+Na]^+$ m/z: рассчит 327,2; найдено 350,2; Rt=1,322 мин.

Стадия 3. Синтез 5-фтор-6-(4-фторфенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина

трет-Бутил-N-[4-фтор-5-(4-фторфенил)-2-метил-5-оксо-пентил]карбамат (1,1 г, 3,36 ммоль) растворяли в ДХМ (20 мл) с последующим добавлением ТФУ (1,92 г, 16,80 ммоль, 1,29 мл). После завершения реакции (выделение газа прекратилось) смесь подщелачивали 10% водн. K_2CO_3 до pH=10, сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением 5-фтор-6-(4-фторфенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина, который использовали на следующей стадии без очистки.

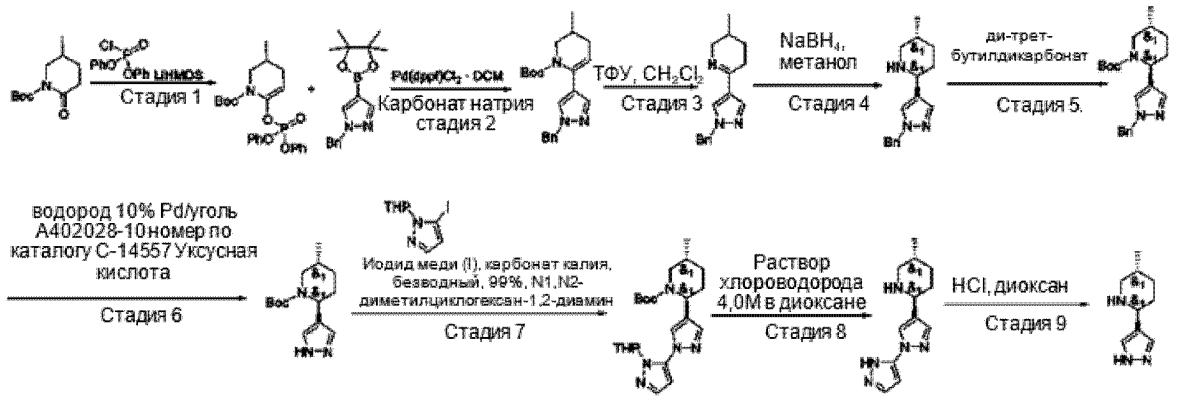
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$m/z: рассчит. 209,1; найдено 210,2; Rt=0,728 мин.

Стадия 4: Синтез (2S,5S)-3-фтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-пиперидина

5-Фтор-6-(4-фторфенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин (736,66 мг, 3,52 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл) и охлаждали до 0°C с последующим добавлением боргидрид натрия (399,60 мг, 10,56 ммоль, 373,45 мкл) несколькими порциями. После завершения реакции реакционную смесь подкисляли до pH=2 с помощью 10% водн. HCl, а органические растворители упаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь растворяли в H_2O (10 мл), промывали МТБЭ (10 мл), подщелачивали 10% водн. K_2CO_3 до pH=10 и экстрагировали ДХМ (20 мл) 3 раза. Упаривание органических растворителей привело к образованию (2S,5S)-3-фтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-пиперидина (0,5 г, 2,37 ммоль, выход 67,23%), который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$m/z: рассчит. 211,2; найдено 212,0; Rt=0,726 мин.

3FF. **410 мин.Синтез трет-бутил-(2R,5S)-5-метил-2-[1-(1H-пиразол-3-ил)пиразол-4-ил]пиперидина и (2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)пиперидина**



Стадия 1. трет-бутил-6-дифеноксифосфорилокси-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Бис(триметилсилил)амид лития (49,04 г, 58,61 ммоль, 54,48 мл, 20% чистота) (1,08 М в ТГФ/этилбензол) добавляли по каплям в атмосфере аргона к охлажденному до -78°C раствору трет-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (10 г, 46,89 ммоль) в ТГФ (100 мл). Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 1,5 ч, затем по каплям добавляли [хлор(фенокси)фосфорил]оксибензол (12,60 г, 46,89 ммоль, 9,69 мл), поддерживая температуру ниже -70 °C. Реакционную смесь оставляли нагреваться (охлаждающую баню удаляли) до 0 °C, а затем разбавляли водой (20 мл) и МТБЭ (100 мл). Органический слой отделяли, водный слой дополнительно экстрагировали МТБЭ (50 мл). Объединенные экстракты промывали 10% водным раствором гидроксида натрия (2 * 100 мл), сушили над карбонатом калия и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в смеси гексан/МТБЭ (1/1, 400 мл), а полученный мутный раствор фильтровали через небольшой слой силикагеля и упаривали в вакууме с получением неочищенного трет-бутил-6-дифеноксифосфорилокси-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (21 г, неочищенный) в виде светло-желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,95 (д, 3H), 1,41 (с, 9H), 1,69 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 2,25 (м, 1H), 2,97 (дд, 1H), 5,05 (т, 1H), 7,17-7,33 (м, 10H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 445,4; найдено 346,2; Rt=1,517 мин.

Стадия 2. трет-бутил-6-(1-бензилпиразол-4-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

трет-Бутил-6-дифеноксифосфорилокси-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (17 г, 38,16 ммоль), 1-бензил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (11,93 г, 41,98 ммоль) и карбонат натрия (12,14 г, 114,49 ммоль, 4,80 мл) добавляли к смеси 1,4-диоксана (150 мл) и воды (50 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли Pd(dppf)Cl2 · ДХМ (1,56 г, 1,91 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 80°C в течение 18 ч, затем

охлаждали и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали диоксаном (2 * 50 мл) и отбрасывали. Фильтрат упаривали в вакууме, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент/МТБЭ (0-35% МТБЭ), с получением трет-бутил-6-(1-бензилпиразол-4-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (9,6 г, 27,16 ммоль, выход 71,17%) в виде светло-желтой смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,95 (д, 3Н), 1,04 (с, 9Н), 1,72 (м, 1Н), 1,84 (м, 1Н), 2,22 (м, 1Н), 2,85 (дд, 1Н), 3,78 (д, 1Н), 5,19 (уш. с, 2Н), 7,23-7,26 (м, 5Н), 7,51 (с, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 353,4; найдено 354,4; Rt=1,428 мин.

Стадия 3. 6-(1-бензилпиразол-4-ил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина

Раствор трет-бутил-6-(1-бензилпиразол-4-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (9,6 г, 27,16 ммоль) в трифторуксусной кислоте (111,00 г, 973,51 ммоль, 75 мл) перемешивали при 25°С в течение 1 ч. Через 1 час реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли ледяной водой (100 мл) и нейтрализовали водным 10% раствором NaOH до pH=10. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Объединенную органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-(1-бензилпиразол-4-ил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (6,3 г, 24,87 ммоль, выход 91,56%) в виде светло-желтой смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,05 (с, 3Н), 1,30 (м, 1Н), 1,60 (м, 1Н), 1,84 (м, 1Н), 2,45 (м, 1Н), 2,65 (дд, 1Н), 3,15 (м, 1Н), 3,95 (д, 1Н), 5,32 (с, 2Н), 7,23-7,34 (м, 5Н), 7,68 (с, 1Н), 7,79 (с, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 253,3; найдено 254,2; Rt=0,715 мин.

Стадия 4. (2R,5S)-2-(1-бензилпиразол-4-ил)-5-метил-пиперидина

Раствор трет-бутил-6-(1-бензилпиразол-4-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (9,6 г, 27,16 ммоль) в трифторуксусной кислоте (111,00 г, 973,51 ммоль, 75 мл) перемешивали при 25°С в течение 1 ч. Через 1 час реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли ледяной водой (100 мл) и нейтрализовали водным 10% раствором NaOH до pH=10. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Объединенную органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-(1-бензилпиразол-4-ил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (6,3 г, 24,87 ммоль, выход 91,56%) в виде светло-желтой смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,75 (с, 3Н), 1,10 (дд, 1Н), 1,40 (м, 1Н), 1,50-1,70 (уш. с, 1Н), 1,87 (т, 2Н), 2,33 (т, 1Н), 3,03 (д, 1Н), 3,59 (д, 1Н), 5,25 (с, 2Н), 7,20 (с, 1Н), 7,29-7,32 (м, 5Н), 7,46 (с, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 255,3; найдено 256,2; Rt=0,733 мин.

Стадия 5. трет-бутил-(2R,5S)-2-(1-бензилпиразол-4-ил)-5-метил-пиперидин-1-

карбоксилата

ди-трет-Бутил-дикарбонат (5,47 г, 25,08 ммоль, 5,76 мл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору (2R,5S)-2-(1-бензилпиразол-4-ил)-5-метил-пиперидина (6,1 г, 23,89 ммоль) в дихлорметане (100 мл) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, а затем концентрировали в вакууме с получением неочищенного трет-бутил-(2R,5S)-2-(1-бензилпиразол-4-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (8,4 г, 23,63 ммоль, выход 98,92%) в виде светло-желтой смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,95 (с, 3H), 1,10-1,40 (м, 12H), 1,40-1,80 (м, 4H), 2,10 (т, 1H), 2,95 (д, 1H), 3,75 (д, 1H), 5,20 (с, 2H), 5,40 (с, 1H), 7,20-7,38 (м, 7H).

ЖХМС (ИЭР) :$[M+1]^+$ m/z: рассчит 355,5; найдено 356,2; Rt=1,567 мин.

Стадия 6. трет-бутил-(2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата

К раствору трет-бутил-(2R,5S)-2-(1-бензилпиразол-4-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (8,4 г, 23,63 ммоль) в метаноле (150 мл) добавляли влажный 10% палладий на угле (2,51 г, 23,63 ммоль) и уксусную кислоту (2,13 г, 35,45 ммоль, 2,03 мл). Полученную смесь вакуумировали и повторно заполняли водородом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление баллона) при 55°C в течение 96 ч . НЯМР аликвоты показала 50% превращение. 10% Pd/уголь A402028-10 партия C-14557 (1,5 г, 23,63 ммоль) добавляли к реакционной смеси, снова вакуумировали, а затем повторно заполняли азотом; а затем перемешивали в атмосфере водорода (давление баллона) при 55°C в течение 48 ч. НЯМР аликвоты показал, что реакция полностью завершилась. Катализатор отфильтровали, фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (100 мл) и промывали раствором гидрокарбоната натрия (3 г) в воде (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-(2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (6 г, 22,61 ммоль, выход 95,69%) в виде светло-желтой смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,03 (д, 3H), 1,37 (м, 1H), 1,48 (с, 9H), 1,82 (м, 3H), 2,13 (м, 1H), 2,98 (д, 1H), 3,72 (д, 1H), 5,42 (д, 1H), 7,43 (с, 2H).

ЖХМС (ИЭР) :$[M+1]^+$ m/z: рассчит 265,2; найдено 266,2; Rt=1,315 мин.

Стадия 7. трет-бутил-(2R,5S)-5-метил-2-[1-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-3-ил)пиразол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата

Смесь трет-бутил-(2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (3 г, 11,31 ммоль), 3-иод-1-тетрагидропиран-2-ил-пиразола (4,3 г, 15,46 ммоль), иодида меди(I) (1,50 г, 7,88 ммоль, 266,90 мкл), карбоната калия, безводного, 99% (3,8 г, 27,49 ммоль, 1,66 мл), N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (959,99 мг, 6,75 ммоль), меди (400 мг, 6,29 ммоль) и толуола (100 мл) в 100 мл одногорловой круглодонной колбе, оснащенной обратным холодильником и стеклянной пробкой, вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном. Реакционную смесь затем перемешивали при кипячении с

обратным холодильником в атмосфере аргона при 110°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали, и добавляли 50 мл 25% водного раствора аммиака. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин, а затем фильтровали через небольшой слой силиката магния. Фильтр-прессную лепешку дополнительно промывали этилацетатом (2 * 50 мл) и отбрасывали. Фильтрат переносили в делительную воронку, слои отделяли, органический слой дополнительно промывали водой (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного трет-бутил-(2R,5S)-5-метил-2-[1-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-3-ил)пиразол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (4,9 г, неочищенный) в виде светло-желтой смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,02 (д, 3H), 1,47 (с, 9H), 1,50-1,70 (м, 6H), 1,70-1,90 (м, 3H), 1,95-2,40 (м, 6H), 3,00 (д, 1H), 3,60-3,72 (м, 2,5H), 4,10 (м, 1,50), 5,28 (д, 1H), 5,42 (д, 1H), 6,54 (с, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,90 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР) :$[M+1]^+$ m/z: рассчит 415,2; найдено 416,2; Rt=1,554 мин.

Стадия 8. трет-Бутил-(2R,5S)-5-метил-2-[1-(1H-пиразол-3-ил)пиразол-4-ил]пиперидин

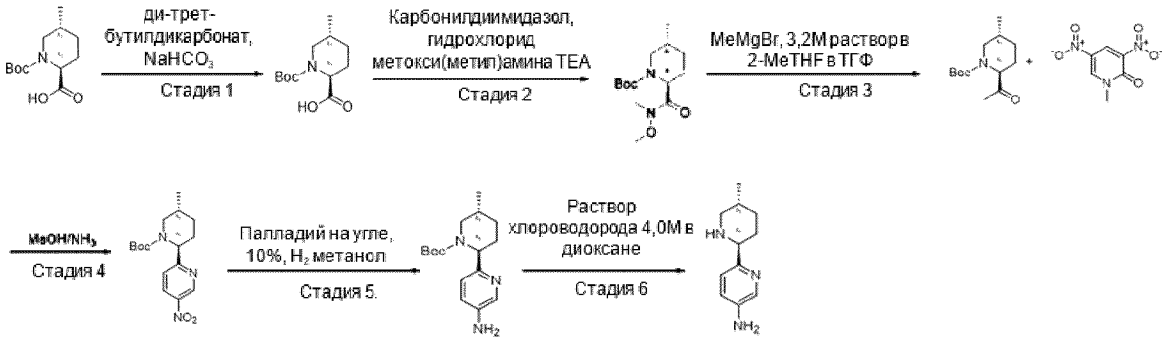
Раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (26,25 г, 100,08 ммоль, 25 мл, 13,9% чистота) добавляли при 25°C к перемешиваемому раствору трет-бутил-(2R,5S)-5-метил-2-[1-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-3-ил)пиразол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (1,1 г, 2,65 ммоль) в метаноле (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, а затем концентрировали в вакууме с получением неочищенного (2R,5S)-5-метил-2-[1-(1H-пиразол-3-ил)пиразол-4-ил]пиперидина (1,1 г, неочищенный, 3HCl) в виде светло-желтой пены, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ (м. д.) 0,87 (д, 3H), 1,22 (м, 1H), 1,26 (м, 1H), 1,91 (м, 3H), 2,60 (м, 2H), 3,12 (м, 1H), 4,13 (т, 1H), 6,14 (с, 2H), 7,79-7,87 (м, 2H), 8,40 (с, 1H), 9,49 (м, 3H).

ЖХМС (ИЭР) :$[M+1]^+$ m/z: рассчит 232,2; найдено 231,2; Rt=0,672 мин.

Стадия 9. Синтез (2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)пиперидина

3GG. **<u>Синтез трет-бутил-6-(5-метил-2-пиперидил)пиридин-3-амина</u>**



Стадия 1. Синтез (2S,5R)-1-трет-бутоксикарбонил-5-метил-пиперидин-2-карбоновой кислоты

(2S,5R)-5-Метилпиперидин-2-карбоновую кислоту (14 г, 77,93 ммоль, HCl) растворяли в воде (150 мл) и добавляли к ней гидрокарбонат натрия (19,64 г, 233,80 ммоль, 9,09 мл). Полученную смесь разбавляли ТГФ (150 мл) и к предыдущей смеси по каплям добавляли ди-трет-бутил-дикарбонат (20,41 г, 93,52 ммоль, 21,46 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток повторно растворяли в воде (50 мл). Полученную смесь экстрагировали МТБЭ (3 * 50 мл), а водный слой подкисляли $NaHSO_4$. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 * 50 мл), а объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением (2S,5R)-1-трет-бутоксикарбонил-5-метил-пиперидин-2-карбоновой кислоты (14 г, 57,54 ммоль, выход 73,84%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,88 (д, 3H), 1,32 (с, 9H), 1,31-1,42 (м, 2H), 1,79 (м, 3H), 3,04 (м, 1H), 3,28 (м, 1H), 3,47 (д, 1H), 4,50 (м, 1H), 12,65 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 243,3; найдено 144,0; Rt=1,140 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-(2S,5R)-2-[метокси(метил)карбамоил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

Карбонилдиимидазол (8,00 г, 49,32 ммоль) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору (2S,5R)-1-трет-бутоксикарбонил-5-метил-пиперидин-2-карбоновой кислоты (10 г, 41,10 ммоль) в ТГФ (200 мл) при 25 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C пока не завершилось выделение углекислого газа, затем добавляли гидрохлорид метокси(метил)амина (8,02 г, 82,20 ммоль) и ТЕА (8,32 г, 82,20 ммоль, 11,46 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч, затем охлаждали и упаривали в вакууме. Остаток разбавляли 5% водным раствором гидросульфата натрия (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 * 100 мл). Объединенные экстракты промывали водой (100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением трет-бутил-(2S,5R)-2-[метокси(метил)карбамоил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (9 г, 31,43 ммоль, выход 76,46%) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,87 (д, 3H), 1,33 (с, 9H), 1,56 (м, 3H), 1,72 (м, 1H), 1,84 (м, 1H), 3,05 (с, 3H), 3,39 (м, 2H), 3,65 (с, 3H), 4,71 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 286,4; найдено 187,2; Rt=1,380 мин.

Стадия 4. Синтез трет-бутил-(2S,5R)-5-метил-2-(5-нитро-2-пиридил)пиперидин-1-карбоксилата

трет-бутил-(2S,5R)-2-ацетил-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (3,1 г, 12,85 ммоль) и 1-метил-3,5-динитро-пиридин-2-он (3,84 г, 19,27 ммоль) растворяли в $MeOH/NH_3$ (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи под высоким давлением. Затем охлаждали и упаривали в вакууме с получением неочищенного трет-бутил-(2S,5R)-5-метил-2-(5-нитро-2-пиридил)пиперидин-1-карбоксилата (4 г, 12,45 ммоль, выход 96,89%), который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 321,2; найдено 222,2; Rt=1,328 мин.

Стадия 5. Синтез трет-бутил-(2S,5R)-2-(5-амино-2-пиридил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

трет-Бутил-(2S,5R)-5-метил-2-(5-нитро-2-пиридил)пиперидин-1-карбоксилат (4 г, 12,45 ммоль) растворяли в MeOH (50 мл) и добавляли палладий на угле, 10% (662,29 мг, 622,33 мкмоль, 10% чистота). Затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч. Катализатор фильтровали. Растворитель упаривали в вакууме с получением неочищенного трет-бутил-(2S,5R)-2-(5-амино-2-пиридил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (3,6 г, 12,35 ммоль, выход 99,26%), который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 291,2; найдено 292,2; Rt=0,908 мин.

Стадия 6. Синтез трет-бутил-6-(5-метил-2-пиперидил)пиридин-3-амина

трет-Бутил-(2S,5R)-2-(5-амино-2-пиридил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (1,9 г, 6,52 ммоль) растворяли в диоксане/HCl (15 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20*100 5 мкм и H_2O-MeOH с NH_3 в качестве элюирующей смеси) с получением чистого 6-(5-метил-2-пиперидил)пиридин-3-амина (0,5 г, 2,61 ммоль, выход 40,09%).

ЖХМС (ИЭР) :$[M+1]^+$ m/z: рассчит 191,2; найдено 192,2; Rt=0,707 мин.

3НН. **<u>Синтез 2-(5-метил-2-пиперидил)пиридина</u>**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-5-метил-2-(2-пиридил)пиперидин-1-карбоксилата

r[dF(CF3)ppy]2(dtbbpy)PF6 (101,45 мг, 90,42 мкмоль), NiCl2· глим (198,68 мг, 904,24 мкмоль) и dtbbpy (242,69 мг, 904,24 мкмоль) смешивали вместе в ДМФА (110 мл). 1-трет-Бутоксикарбонил-5-метил-пиперидин-2-карбоновую кислоту (2,2 г, 9,04 ммоль), 2-трет-бутил-1,1,3,3-тетраметилгуанидин (1,55 г, 9,04 ммоль, 1,82 мл) и 2-бромпиридин (1,43 г, 9,04 ммоль, 876,48 мкл) добавляли к предыдущей смеси, а полученную смесь дегазировали в течение 15 мин продувкой аргоном. Сосуд герметично закрыли, обернули парафильмом и поместили в фотореактор с синим светодиодом. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 36 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а воду (50 мл) добавляли к остатку. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 * 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 * 50 мл), солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением трет-бутил-5-метил-2-(2-пиридил)пиперидин-1-

карбоксилат (1,45 г, 5,25 ммоль, выход 58,02%) в виде смеси цис- и транс- изомеров (~1:1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,77 (д, 1,5H для 1 изомера) и 1,04 (д, 1,5H для 2 изомера), 1,40 (с, 9H), 1,40-1,60 (м, 2H), 1,60 (м, 1H), 1,83 (м, 1H), 2,13 (м, 0,5H для 1 изомера), 2,34 (м, 1H), 2,68 (м, 0,5 H для 1 изомера), 3,12 (м, 0,5H для 2 изомера), 3,66 (м, 0,5H для 2 изомера), 5,29 (м, 1H), 7,15 (м, 2H), 7,65 (м, 1H), 8,88 (м, 1H).

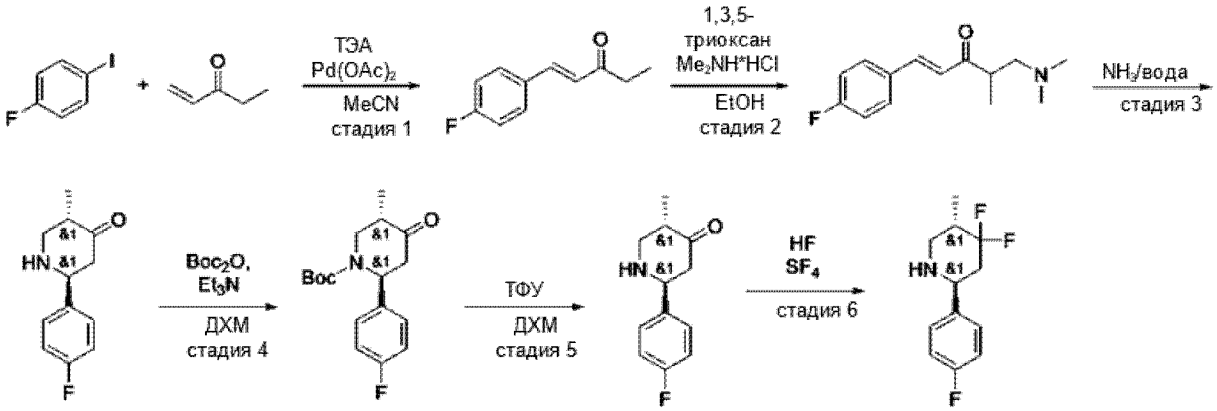
ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 276,2; найдено 277,0; Rt (изомер 1)=1,277 мин, Rt (изомер 2)=1,406 мин.

Стадия 2. Синтез 2-(5-метил-2-пиперидил)пиридина

К раствору трет-бутил-5-метил-2-(2-пиридил)пиперидин-1-карбоксилата (1,4 г, 5,07 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 1,4-диоксан HCl (7 мл), а смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Растворитель упаривали с получением 2-(5-метил-2-пиперидил)пиридина (1,2 г, неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 176,2; найдено 177,2; Rt (изомер 1)=0,737 мин, Rt (изомер 2)=0,767 мин.

3II. **Синтез *рац*-(2R,5R)-4,4-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-пиперидина**



Стадия 1: Синтез (E)-1-(4-фторфенил)пент-1-ен-3-она

К смеси 1-фтор-4-иодбензола (40 г, 180,18 ммоль, 20,73 мл) и TEA (18,23 г, 180,18 ммоль, 25,11 мл) добавляли пент-1-ен-3-он (30,31 г, 360,36 ммоль) с последующим добавлением Pd(dppf)Cl2•ДХМ (7,36 г, 9,01 ммоль) и MeCN (200 мл) при комн. темп. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток разбавляли МТБЭ и водой, органический слой отделяли, а водный слой промывали дополнительной порцией МТБЭ, объединенные органические слои сушили над безводным сульфат натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. (E)-1-(4-Фторфенил)пент-1-ен-3-он (25,1 г, 140,85 ммоль, выход 78,17%) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки., ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,18 (т, 3H), 2,69 (м, 2H), 6,65 (д, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,45 (д, 1H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,17 (д, 3H), 2,68 (с, 2H), 6,69 (д, 1H), 7,08 (м, 2H), 7,54 (м, 3H).

ЖХМС (ИЭР) :$[M+1]^+$ m/z: рассчит 178,2; найдено 179,0; Rt=1,330 мин.

Стадия 2: Синтез (E)-5-(диметиламино)-1-(4-фторфенил)-4-метил-пент-1-ен-3-она

(E)-1-(4-Фторфенил)пент-1-ен-3-он (41,7 г, 234,00 ммоль), N-метилметанамин (19,08 г, 234,00 ммоль, 24,62 мл, HCl) и формальдегид, 37% масс./масс. водн. раств., стаб. 7-8% метанолом (14,76 г, 491,41 ммоль, 13,66 мл) в смеси этанола (500 мл) и HCl (водн.) (50 мл), затем перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. (E)-5-(Диметиламино)-1-(4-фторфенил)-4-метил-пент-1-ен-3-он (72,67 г, неочищенный, HCl) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,21 (д, 3H), 2,68 (с, 6H), 3,06 (м, 1H), 3,44-3,55 (м, 1H), 7,04 (д, 1H), 7,26 (м, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,84 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР) :$[M+1]^+$ m/z: рассчит 235,2; найдено 236,2; Rt=0,876 мин.

Стадия 3: Синтез рац- (2R,5R)-2-(4-фторфенил)-5-метил-пиперидин-4-она

(E)-5-(Диметиламино)-1-(4-фторфенил)-4-метил-пент-1-ен-3-он (72,67 г, 267,41 ммоль, HCl) растворяли в воде (250 мл) и NH_3(водн.) (250 мл), затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь подкисляли 1N HCl, экстрагировали МТБЭ, затем водный слой подщелачивали 1N NaOH и экстрагировали ДХМ. ДХМ слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали в вакууме с получением (2R,5R)-2-(4-фторфенил)-5-метил-пиперидин-4-она (22,9 г, 110,50 ммоль, выход 41,32%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,03 (д, 3H), 1,26 (м, 1H), 2,17 (м, 1H), 2,51 (м, 2H), 2,64 (м, 2H), 3,44 (м, 1H), 3,88 (д, 1H), 7,07 (м, 2H), 7,33 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР) :$[M+1]^+$ m/z: рассчит 207,2; найдено 208,4; Rt=0,591 мин.

Стадия 4: Синтез рац-трет-бутил-(2R,5R)-2-(4-фторфенил)-5-метил-4-оксо-пиперидин-1-карбоксилата

(2R,5R)-2-(4-Фторфенил)-5-метил-пиперидин-4-он (22,9 г, 110,50 ммоль) и TEA (16,77 г, 165,75 ммоль, 23,10 мл) растворяли в ДХМ (330 мл), затем по каплям добавляли ди-трет-бутил-дикарбонат (27,73 г, 127,07 ммоль, 29,16 мл) добавляли по каплям при охлаждении лед/вода, после этого данную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь промывали $NaHSO_4$(водн.) трижды, ДХМ слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали FCC (Companion combiflash;120 г SiO2, гексан-МТБЭ от 0~100%, скорость потока=60 мл/мин, cv=12). Желаемый продукт (трет-бутил-(2R,5R)-2-(4-фторфенил)-5-метил-4-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (13 г, 42,30 ммоль, выход 38,28%) получали в виде коричневой смолы.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,01 (д, 3H), 1,31 (с, 9H), 2,35 (м, 1H), 2,81 (д, 1H), 2,81 (д, 1H), 3,69 (м, 2H), 5,28 (м, 1H), 7,05 (м, 2H), 7,23 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+Na]^+$ m/z: рассчит. 307,2; найдено 330,2; Rt=1,346 мин.

Стадия 5: Синтез рац- (2R,5R)-2-(4-фторфенил)-5-метил-пиперидин-4-она

трет-Бутил-(2R,5R)-2-(4-фторфенил)-5-метил-4-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (1,7 г, 5,53 ммоль) растворяли в ДХМ (17 мл) и одной порцией добавляли ТФУ (17 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Желаемый продукт ((2R,5R)-2-(4-фторфенил)-5-метил-пиперидин-4-он (2,6 г, неочищенный, CF_3COOH)) получали в виде коричневой смолы.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (м. д.) 0,99 (д, 3H), 2,59 (м, 1H), 2,91 (м, 2H), 3,12 (м, 2H), 3,62 (м, 1H), 4,80 (м, 1H), 7,14 (м, 2H), 7,25 (м, 3H), 7,31 (м, 3H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 207,2; найдено 208,2; Rt=0,689 мин.

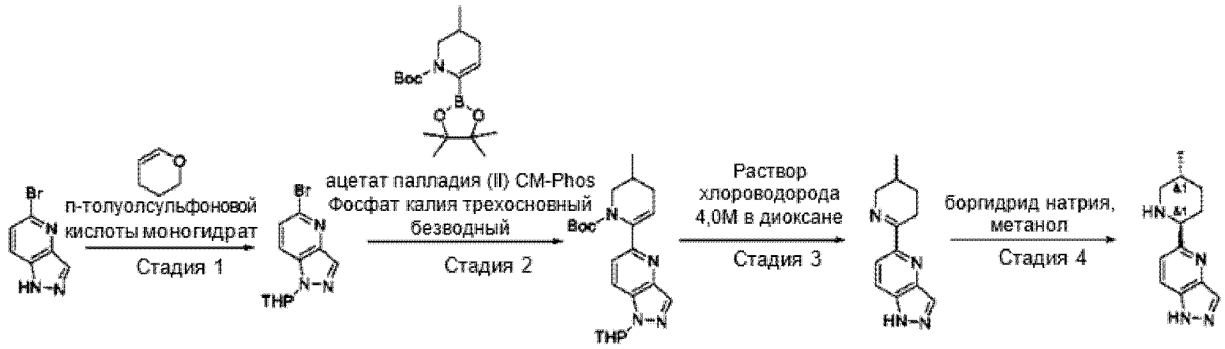
Стадия 6: Синтез рац-(2R,5R)-4,4-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-пиперидина

(2R,5R)-2-(4-Фторфенил)-5-метил-пиперидин-4-он (2,6 г, 8,09 ммоль, CF_3COOH), HF (1,62 г, 80,93 ммоль) и SF4 (1,75 г, 16,19 ммоль) нагревали в стальном автоклаве при 70°C в течение 12 ч. После завершения реакции газообразные продукты отгоняли, реакционную смесь выливали на лед и нейтрализовали 10% водным раствором K_2CO_3. Продукт экстрагировали МТБЭ. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, и концентрировали при пониженном давлении с получением (2R,5R)-4,4-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-пиперидина (1,2 г, 5,23 ммоль, выход 64,68%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,02 (д, 3H), 1,80 (м, 2H), 1,86 (м, 1H), 2,01 (м, 1H), 2,67 (дд, 1H), 3,06 (м, 1H), 3,86 (д, 1H), 7,00 (м, 1H), 7,32 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР) :$[M+1]^+$ m/z: рассчит 229,2; найдено 230,2; Rt=0,863 мин.

3JJ. **<u>Синтез 5-(5-метил-2-пиперидил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина</u>**



Стадия 1. Синтез 5-бром-1-тетрагидропиран-2-ил-пиразоло[4,3-b]пиридина

5-Бром-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (10 г, 50,50 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пиран (12,74 г, 151,50 ммоль, 13,76 мл) растворяли в CH3CN (200 мл) и добавляли к ним п-толуолсульфоновую кислоту (1,92 г, 10,10 ммоль, 1,55 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. Полученную смесь упаривали в вакууме, выливали в водный раствор $NaHCO_3$(конц.) (150 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2 * 40 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 25 г неочищенного продукта, 25 г из которых очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент гексан/МТБЭ (10-100%

МТБЭ) с получением 5-бром-1-тетрагидропиран-2-ил-пиразоло[4,3-b]пиридина (6,4 г, 22,68 ммоль, выход 44,92%).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,66 (м, 4Н), 1,75 (м, 2Н), 2,43 (м, 1Н), 3,69 (м, 1Н), 3,95 (м, 1Н), 5,71 (д, 1Н), 7,38 (д, 1Н), 7,58 (д, 1Н), 8,13 (с, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 282,0; найдено 282,0; Rt=1,218 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-3-метил-6-(1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата

трет-Бутил-3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (10,79 г, 33,39 ммоль) и 5-бром-1-тетрагидропиран-2-ил-пиразоло[4,3-b]пиридин (4,71 г, 16,69 ммоль) смешивали вместе в трет-BuOH (80 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли ацетат палладия(II) (187,40 мг, 834,70 мкмоль) в трет-BuOH (80 мл) и CM-Phos (673,67 мг, 1,67 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 115°С в течение 17 ч, затем охлаждали и упаривали в вакууме выливали в воду (150 мл) и экстрагировали EtOAc (2×80 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2 * 30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 10,5 г неочищенного продукта, 10,5 г из которых очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент гексан/МТБЭ (10-100% МТБЭ), с получением продукта трет-бутил-3-метил-6-(1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (0,6 г, 1,51 ммоль, выход 9,02%)

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-}tBu]^+$ m/z: рассчит. 398,0; найдено 399,2; Rt=1,405 мин.

Стадия 3. Синтез 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1Н-пиразоло[4,3-b]пиридина

Раствор трет-бутил-3-метил-6-(1-тетрагидропиран-2-илпиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (0,6 г, 1,51 ммоль) в MeOH (20 мл) и раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (800,00 мг, 21,94 ммоль, 1 мл) перемешивали при 115°С в течение 17 ч, а затем упаривали и к остатку добавляли воду (20 мл), а pH доводили до 8 с помощью 10% водного раствора гидрокарбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 * 20 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1Н-пиразоло[4,3-b]пиридина (0,32 г, 1,49 ммоль, выход 99,19%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 214,1; найдено 215,2; Rt=0,743 мин.

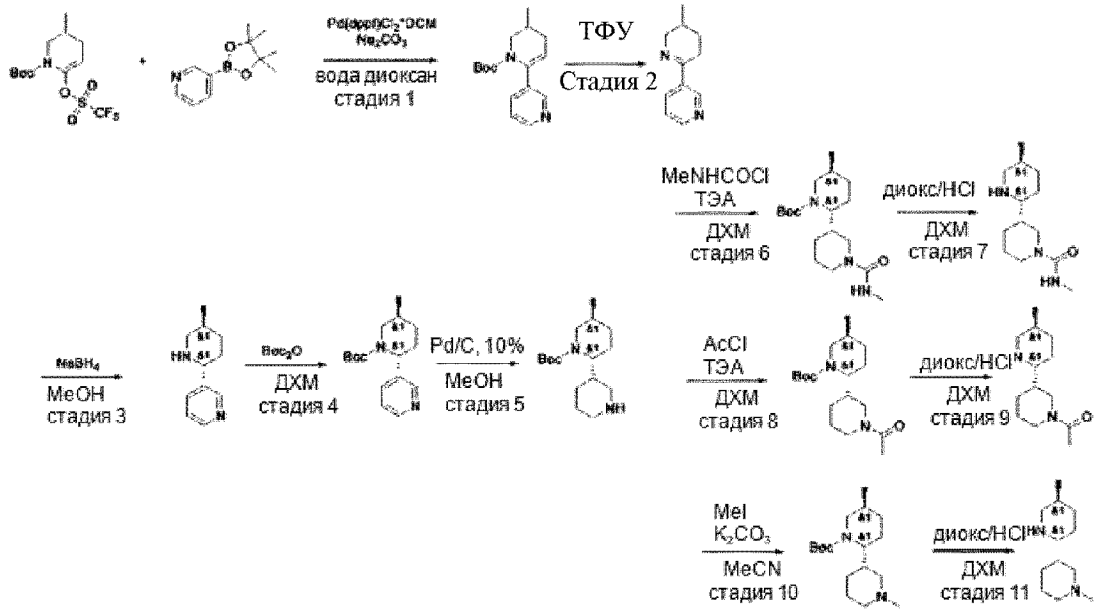
Стадия 4. Синтез 5-(5-метил-2-пиперидил)-1Н-пиразоло[4,3-b]пиридина

Боргидрид натрия (113,00 мг, 2,99 ммоль, 105,61 мкл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1Н-пиразоло[4,3-b]пиридина (0,32 г, 1,49 ммоль) в MeOH (15 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 0°С в течение 5 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 * 30 мл). Объединенные экстракты

сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 5-(5-метил-2-пиперидил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (0,24 г, 1,11 ммоль, выход 74,30%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 216,2; найдено 217,2; Rt=0,578 мин.

3KK. **Синтез *рац*-*N*-метил-3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]пиперидин-1-карбоксамида, *рац*-1-[3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]-1-пиперидил]этанона и *рац*-1-метил-3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]пиперидина**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-5-метил-5,6-дигидро-[2,3'-битридин]-1(4H)-карбоксилата

Раствор *трет*-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (19 г, 55,02 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (10,26 г, 50,02 ммоль), карбоната натрия (15,90 г, 150,05 ммоль, 6,29 мл) в диоксане (100 мл) и воде (50 мл) вакуумировали и повторно заполняли Ar трижды. К данной смеси добавляли [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с ДХМ (2,04 г, 2,50 ммоль), а полученную смесь перемешивали при 95°C в течение 12 ч, охлаждали, фильтровали и упаривали. Остаток переносили в воду (200 мл) и экстрагировали МТБЭ (3 * 200 мл). Органический слой промывали солевым раствором (150 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали через тонкий слой SiO_2 и упаривали в вакууме с получением *трет*-бутил-3-метил-6-(3-пиридил)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (10 г, 36,45 ммоль, выход 72,87%). Данное соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,01 (с, 12H), 1,86 (м, 1H), 2,00 (м, 1H), 2,41 (м, 1H), 2,98 (т, 1H), 4,06 (д, 1H), 5,32 (м, 1H), 7,20 (м, 1H), 7,55 (м, 1H), 8,45 (м, 1H), 8,53 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M]+ m/z: рассчит. 274,2; найдено 275,2; Rt=1,121 мин.

Стадия 2: Синтез 5-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2,3'-бипиридина

Раствор *трет*-бутил-3-метил-6-(3-пиридил)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (10 г, 36,45 ммоль) в ТФУ (60 г, 526,21 ммоль, 40,54 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли, остаток охлаждали, переносили в 100 мл 10%-й раствор NaOH и экстрагировали ДХМ (3 * 100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме с получением 3-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)пиридина (6,2 г, 35,58 ммоль, выход 97,62%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,98 (д, 3H), 1,36 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 2,57 (м, 1H), 2,77 (м, 1H), 3,22 (м, 1H), 4,00 (м, 1H), 7,26 (т, 1H), 8,07 (д, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,93 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 174,2; найдено 175,2; Rt=0,388 мин.

Стадия 3. Синтез рац-3-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)пиридина)

Боргидрид натрия (1,35 г, 35,58 ммоль, 1,26 мл) порциями добавляли к перемешиваемому раствору 3-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)пиридина (6,2 г, 35,58 ммоль) в MeOH (70 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 * 80 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]пиридина (6,2 г, 35,18 ммоль, выход 98,86%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,90 (д, 3H), 1,12 (м, 1H), 1,51 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,86 (м, 3H), 2,41 (м, 1H), 3,14 (м, 1H), 3,58 (м, 1H), 7,26 (т, 1H), 7,69 (д, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,57 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 176,2; найдено 177,2; Rt=0,331 мин.

Стадия 4. Синтез рац-(2R,5S)-трет-бутил-5-метил-2-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата

К раствору 3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]пиридина (6,20 г, 35,18 ммоль) в ДХМ (70 мл) добавляли ди-*трет*-бутил-дикарбонат (7,68 г, 35,18 ммоль, 8,07 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, растворитель удаляли, а неочищенный продукт (12 г) очищали градиентной хроматографией (гексан-EtOAc) с получением *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-(3-пиридил)пиперидин-1-карбоксилата (6 г, 21,71 ммоль, выход 61,72%). Также получали вторую фракцию (2 г) с примесями *цис*-изомера. Для следующей стадии использовали только чистую фракцию.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,07 (д, 3H), 1,37 (м, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,68 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 2,04 (м, 1H), 2,18 (м, 1H), 3,02 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 5,36 (м, 1H), 7,26 (м, 1H), 7,57 (д, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,54 (с, 1H).

Стадия 5. Синтез рац-трет-бутил-(2R,5S)-5-метил-2-(3-пиперидил)пиперидин-1-карбоксилата

К раствору *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-(3-пиридил)пиперидин-1-карбоксилата (6 г, 21,71 ммоль) в MeOH (100 мл), добавляли палладий, 10% на угле, тип 487, сухой (0,8 г, 7,52 ммоль). Полученную смесь перемешивали в автоклаве в атмосфере водорода (100

атм.) при 45°C в течение 96 ч. За ходом реакции следили с помощью ЯМР. Когда получили полное превращение, катализатор фильтровали, растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (50 мл), сушили над Na_2SO_4, а растворитель удаляли с получением *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-(3-пиперидил)пиперидин-1-карбоксилата (5,7 г, 20,18 ммоль, выход 92,97%). Структуру продукта подтверждали с помощью 2D-ЯМР в качестве *транс-*.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,86 (д, 3H), 0,94 (м, 1H), 1,18 (м, 1H), 1,34 (с, 9H), 1,49 (м, 1H), 1,58 (м, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,91 (м, 1H), 2,19 (м, 1H), 2,41 (м, 1H), 2,90 (м, 3H), 3,59 (м, 5H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 282,2; найдено 283,2; Rt=0,932 мин.

Стадия 6. Синтез рац-трет-бутил-(2R,5S)-5-метил-2-[1-(метилкарбамоил)-3-пиперидил]пиперидин-1-карбоксилата

К раствору *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-(3-пиперидил)пиперидин-1-карбоксилата (0,85 г, 3,01 ммоль) и ТЕА (456,83 мг, 4,51 ммоль, 629,24 мкл) в ДХМ (50 мл) порциями добавляли *N*-метилкарбамоилхлорид (337,73 мг, 3,61 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч, промывали солевым раствором (3 * 40 мл), сушили над Na_2SO_4, а растворитель удаляли в вакууме с получением *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[1-(метилкарбамоил)-3-пиперидил]пиперидин-1-карбоксилата (0,9 г, 2,65 ммоль, выход 88,09%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,95 (д, 3H), 1,09 (м, 3H), 1,25 (м, 1H), 1,41 (с, 9H), 1,66 (м, 4H), 1,78 (м, 1H), 2,47 (м, 1H), 2,66 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,84 (м, 1H), 3,12 (м, 1H), 3,57 (м, 1H), 3,71 (м, 1H), 3,86 (м, 1H), 3,99 (м, 1H), 4,45 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 339,2; найдено 340,2; Rt=1,213 мин.

Стадия 7: Синтез рац-N-метил-3-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]пиперидин-1-карбоксамида

Раствор *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[1-(метилкарбамоил)-3-пиперидил]пиперидин-1-карбоксилата (0,95 г, 2,80 ммоль) и раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (5 г, 137,13 ммоль, 6,25 мл) в ДХМ (20 мл) перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли в вакууме с получением *N*-метил-3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]пиперидин-1-карбоксамида (0,75 г, неочищенный, HCl). Данный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,85 (д, 3H), 1,09 (м, 1H), 1,18 (м, 2H), 1,28 (м, 2H), 1,42 (м, 1H), 1,61 (м, 2H), 1,81 (м, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,78 (м, 2H), 3,11 (м, 2H), 3,82 (м, 1H), 4,11 (м, 1H), 6,33 (м, 1H), 8,97 (м, 1H).

Стадия 8: Синтез рац-трет-бутил-(2R,5S)-2-(1-ацетил-3-пиперидил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

К раствору *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-(3-пиперидил)пиперидин-1-карбоксилата (0,8 г, 2,83 ммоль) и ТЕА (429,95 мг, 4,25 ммоль, 592,22 мкл) в ДХМ (30 мл) добавляли ацетилхлорид (266,83 мг, 3,40 ммоль, 206,84 мкл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч, промывали водой (3 * 20 мл), сушили над Na_2SO_4, а

растворитель удаляли с получением *трет*-бутил-(*2R,5S*)-2-(1-ацетил-3-пиперидил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (0,9 г, 2,77 ммоль, выход 97,92%).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,87 (д, 3Н), 1,18 (м, 2Н), 1,34 (с, 9Н), 1,58 (м, 4Н), 1,75 (м, 2Н), 1,94 (с, 3Н), 2,22 (м, 1Н), 2,82 (м, 2Н), 3,32 (м, 2Н), 3,58 (м, 3Н), 4,01 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 324,2; найдено 325,2; Rt=1,263 мин.

Стадия 9: Синтез рац-1-[3-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]-1-пиперидил]этанона

Раствор *трет*-бутил-(*2R,5S*)-2-(1-ацетил-3-пиперидил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (0,9 г, 2,77 ммоль) и раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (4,00 г, 109,71 ммоль, 5 мл) в ДХМ (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°С в течение 4 ч. Растворитель упаривали в вакууме с получением 1-[3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]-1-пиперидил]этанона (0,7 г, 2,68 ммоль, выход 96,76%, HCl) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,86 (д, 3Н), 1,08 (м, 2Н), 1,36 (м, 2Н), 1,76 (м, 6Н), 1,99 (с, 3Н), 2,82 (м, 2Н), 2,98 (м, 1Н), 3,11 (м, 1Н), 3,66 (м, 1Н), 4,28 (м, 1Н), 4,75 (м, 2Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 224,2; найдено 225,2; Rt=0,547 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 239,2; найдено 240,2; Rt=0,634 мин.

Стадия 10: Синтез рац-трет-бутил-(2R,5S)-5-метил-2-(1-метил-3-пиперидил)пиперидин-1-карбоксилата

К смеси *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-(3-пиперидил)пиперидин-1-карбоксилата (0,8 г, 2,83 ммоль) и карбоната калия (1,17 г, 8,50 ммоль, 512,87 мкл) в ACN (30 мл) добавляли метилиодид (442,27 мг, 3,12 ммоль, 193,98 мкл). Полученную смесь перемешивали при 25°С в течение 8 ч, осадок отфильтровали, а растворитель удаляли. Остаток переносили в ДХМ (30 мл), осадок фильтровали, а растворитель упаривали в вакууме с получением *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-(1-метил-3-пиперидил)пиперидин-1-карбоксилата (0,8 г, 2,70 ммоль, выход 95,27%).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,96 (д, 3Н), 1,26 (м, 2Н), 1,42 (с, 9Н), 1,81 (м, 9Н), 2,26 (с, 3Н), 2,86 (м, 2Н), 3,50 (м, 3Н), 3,56 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 296,2; найдено 297,2; Rt=1,008 мин.

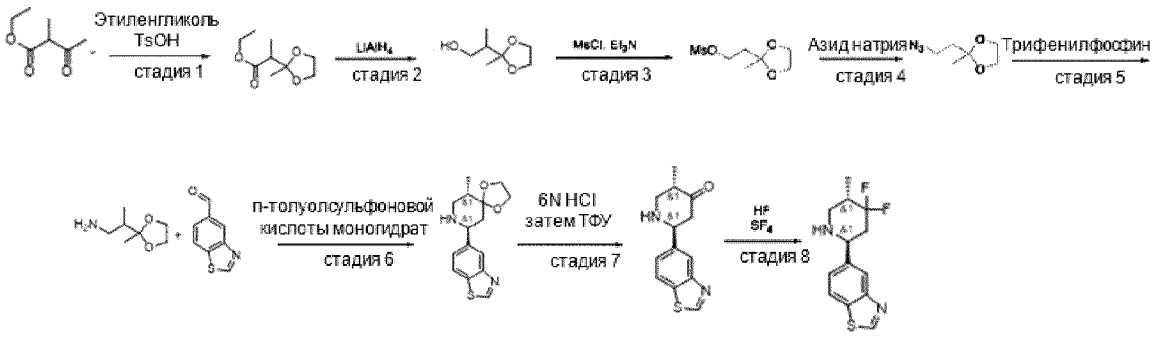
Стадия 11: Синтез рац-1-метил-3-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]пиперидина

Раствор *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-(1-метил-3-пиперидил)пиперидин-1-карбоксилата (0,8 г, 2,70 ммоль) и раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (5 г, 137,13 ммоль, 6,25 мл) в ДХМ (15 мл) перемешивали при 25°С в течение 5 ч. Растворитель удаляли в вакууме с получением 1-метил-3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]пиперидина (0,7 г, неочищенный, 2HCl). Данный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,84 (д, 3Н), 1,09 (м, 3Н), 1,85 (м, 6Н), 2,65 (с, 3Н), 2,86 (м, 2Н), 3,11 (м, 3Н), 3,36 (м, 2Н), 4,28 (м, 2Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 196,2; найдено 197,2; Rt=0,159 мин.

3LL. **Синтез рац- 5-[(2R,5R)-4,4-дифтор-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола**



Стадия 1. Синтез этил-2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)пропаноата

этил-2-метил-3-оксо-бутаноат (24,72 г, 171,47 ммоль, 24,24 мл) растворяли в толуоле (250 мл) и добавляли к нему этиленгликоль (11,71 г, 188,61 ммоль, 10,55 мл) с последующим добавлением моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (3,26 г, 17,15 ммоль, 2,63 мл). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь промывали водн. раствор $NaHCO_3$ (2 * 100 мл), а органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали фракционной перегонкой (Т пл.=60 °С, 1 мм Hg) с получением этил-2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)пропаноата (13,45 г, 71,44 ммоль, выход 41,67%)

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ (м. д.) 1,20 (д, 3Н), 1,25 (т, 3Н), 1,38 (с, 3Н), 2,72 (м, 1Н), 3,90-3,97 (м, 4Н), 4,14 (к, 2Н).

Стадия 2. Синтез 2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)пропан-1-ола

Литийалюминийгидрид (5,42 г, 142,89 ммоль) суспендировали в ТГФ (150 мл) и по каплям добавляли раствор этил-2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)пропаноата (13,45 г, 71,44 ммоль) в ТГФ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. К реакционной смеси осторожно добавляли воду (5,4 мл) с последующим добавлением 20% водн. раствора КОН (5,4 мл) и воды (10,8 мл). Полученную суспензию фильтровали, а фильтрат упаривали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (гексан-EtOAc 2:1) с получением 2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)пропан-1-ола (6,79 г, 46,43 ммоль, выход 65,00%)

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ (м. д.) 0,95 (д, 3Н), 1,27 (с, 3Н), 2,00 (м, 1Н), 2,90 (с, 1Н), 3,45 (дд, 1Н), 3,70 (дд, 1Н), 3,90-3,97 (м, 4Н),

Стадия 3. Синтез 2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)пропилметансульфоната

2-(2-Метил-1,3-диоксолан-2-ил)пропан-1-ол (6,79 г, 46,45 ммоль) растворяли в ДХМ (60 мл) и добавляли к нему триэтиламин (5,17 г, 51,09 ммоль, 7,12 мл). Полученный раствор охлаждали до -5°С на ледяной бане, и по каплям добавляли раствор метансульфонилхлорида (5,59 г, 48,77 ммоль, 3,77 мл) в ДХМ (10 мл). Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду (25 мл), а полученную смесь переносили в делительную воронку и органический слой отделяли. Органический слой промывали

насыщенным водн. раствором $NaHSO_4$ (25 мл), водой (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением 2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)пропилметансульфоната (10,36 г, 46,18 ммоль, выход 99,41%)

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ (м. д.) 1,10 (д, 3H), 1,27 (с, 3H), 2,17 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 3,90-3,97 (м, 4H), 4,04 (дд, 1H), 4,41 (дд, 1H),

Стадия 4. Синтез 2-(2-азидо-1-метил-этил)-2-метил-1,3-диоксолана

2-(2-Метил-1,3-диоксолан-2-ил)пропилметансульфонат (10,36 г, 46,18 ммоль) растворяли в ДМФА (100 мл) и добавляли к нему азид натрия (9,01 г, 138,53 ммоль, 4,87 мл). Полученную смесь нагревали при 75°C в течение 24 ч. Реакционную смесь выливали в воду (150 мл), а полученную смесь экстрагировали МТБЭ (2 * 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 * 75 мл), солевым раствором (75 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением 2-(2-азидо-1-метил-этил)-2-метил-1,3-диоксолана (6,59 г, 38,51 ммоль, выход 83,40%)

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ (м. д.) 1,07 (д, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,97 (м, 1H), 3,07 (дд, 1H), 3,58 (дд, 1H), 3,90-3,97 (м, 4H).

Стадия 5. Синтез 2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)пропан-1-амина

2-(2-Азидо-1-метил-этил)-2-метил-1,3-диоксолан (6,59 г, 38,51 ммоль) растворяли в ТГФ (100 мл) и порциями добавляли трифенилфосфин (10,61 г, 40,44 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа и к предыдущей смеси добавляли воду (10,6 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток растворяли в ДХМ (100 мл). Полученный раствор экстрагировали водн. раствор $NaHSO_4$ (2 * 75 мл), а объединенные водные слои промывали ДХМ (2 * 75 мл). Водный слой подщелачивали NaOH, а полученную смесь экстрагировали МТБЭ (2 * 75 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением 2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)пропан-1-амина (4,89 г, 33,65 ммоль, выход 87,38%)

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 600 МГц): δ (м. д.) 0,97 (д, 3H), 1,22 (с, 3H), 1,42 (шир с, 2H), 1,72 (м, 1H), 2,49 (дд, 1H), 2,87 (дд, 1H), 3,89-3,91 (м, 4H).

Стадия 6. Синтез 9-(1,3-бензотиазол-5-ил)-6-метил-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана

2-(2-Метил-1,3-диоксолан-2-ил)пропан-1-амин (2,14 г, 14,71 ммоль) растворяли в бензоле (30 мл) и добавляли к нему 1,3-бензотиазол-5-карбальдегид (2,4 г, 14,71 ммоль) с последующим добавлением моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (8,39 г, 44,12 ммоль, 6,77 мл). Полученную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником и кипятили с насадкой Дина-Старка в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и добавляли водн. раствор K_2CO_3 (15 мл). Полученную смесь переносили в делительную воронку, а органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (35 мл), а объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток растворяли в $CHCl_3$ (25 мл), а полученную смесь экстрагировали водн. $NaHSO_4$ (1 г в 10 мл воды, 2 * 10 мл). Объединенные водные слои промывали $CHCl_3$ (2 * 30 мл), а затем

подщелачивали K_2CO_3 (6 г). Полученную смесь экстрагировали $CHCl_3$ (2 * 40 мл), а объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением 9-(1,3-бензотиазол-5-ил)-6-метил-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана (1,7 г, неочищенный)

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ (м. д.) 0,89 (д, 3H), 1,73 (дд, 1H), 1,99 (м, 2H), 2,80 (т, 1H), 3,07 (дд, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,96 (м, 5H), 7,48 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,97 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР) :$[M+1]^+$ m/z: рассчит 290,1; найдено 291,0; Rt=0,783 мин.

Стадия 7. Синтез рац-(2R,5R)-2-(бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-4-она

9-(1,3-бензотиазол-5-ил)-6-метил-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан (1,65 г, 5,68 ммоль) растворяли в 6N HCl (30 мл), а полученную смесь нагревали при 80 °C (на масляной бане) в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и подщелачивали K_2CO_3. Полученную смесь экстрагировали $CHCl_3$ (2 * 50 мл), а объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток растворяли в МТБЭ и к нему добавляли ТФУ (0,1 мл). Полученную суспензию фильтровали, фильтр-прессную лепешку ополаскивали МТБЭ и сушили в вакууме с получением **рац-(2R,5R)-2-(бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-4-она в виде соли ТФУ**(1,1 г, 3,05 ммоль, выход 53,72%, CF_3COOH)

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,04 (д, 3H), 2,68 (д, 1H), 2,98 (м, 1H), 3,23 (м, 4H), 3,75 (м, 1H), 4,98 (м, 1H), 7,61 (м, 1H), 9,63 (шир с, 2H).

ЖХМС (ИЭР) :$[M+1]^+$ m/z: рассчит 246,1; найдено 247,0; Rt=0,717 мин.

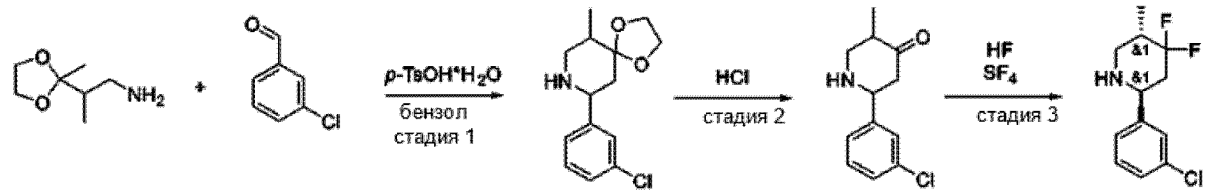
Стадия 8. Синтез рац- 5-[(2R,5R)-4,4-дифтор-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола

2-(1,3-Бензотиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-4-он (1,1 г, 4,47 ммоль) растворяли в HF (безводная) (3,3 мл) а полученную смесь герметично закрывали в стальном сосуде, охлаждали в жидком N2 и добавляли к нему SF4 (3,3 мл). Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь выливали на лед и нейтрализовали $NaHCO_3$. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 * 75 мл), а объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением 5-[(2R,5R)-4,4-дифтор-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола (480 мг, неочищенный)

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ (м. д.) 1,06 (д, 3H), 2,03-2,20 (м, 3H), 2,30 (м, 1H), 2,72 (т, 1H), 3,12 (м, 1H), 4,04 (д, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,89 (д, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,97 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР) :$[M+1]^+$ m/z: рассчит 268,1; найдено 269,0; Rt=0,837 мин.

3ММ. **Синтез рац-(*2R,5R*)-2-(3-хлорфенил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидина**



Стадия 1: Синтез 9-(3-хлорфенил)-6-метил-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана

2-(2-Метил-1,3-диоксолан-2-ил)пропан-1-амин (2,76 г, 18,99 ммоль)(полученный как указано выше) растворяли в бензоле (60 мл) и к нему добавляли 3-хлорбензальдегид (2,67 г, 18,99 ммоль, 2,15 мл) с последующим добавлением моногидрата *п*-толуолсульфоновой кислоты (10,84 г, 56,98 ммоль, 8,74 мл). Полученную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником и кипятили с насадкой Дина-Старка в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и добавляли водн. раствор K_2CO_3 (15 мл). Полученную смесь переносили в делительную воронку, а органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (35 мл), а объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток растворяли в $CHCl_3$ (25 мл), а полученную смесь экстрагировали водн. $NaHSO_4$ (1 г в 10 мл воды, 2 * 10 мл). Объединенные водные слои промывали $CHCl_3$ (2 * 30 мл), а затем подщелачивали K_2CO_3 (6 г). Полученную смесь экстрагировали $CHCl_3$ (2 * 40 мл), а объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением 9-(3-хлорфенил)-6-метил-1,4-диокса-8-азаспиро[*4.5*]декана (1,51 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,08 (д, 3H), 1,26 (м, 2H), 1,64 (м, 1H), 2,54 (м, 2H), 2,67 (м, 2H), 3,07 (м, 1H), 3,48 (м, 1H), 3,92 (м, 2H), 7,26 (м, 4H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 267,2; найдено 268,2; Rt=0,915 мин.

Стадия 2: Синтез 2-(3-хлорфенил)-5-метилпиперидин-4-она

9-(3-Хлорфенил)-6-метил-1,4-диокса-8-азаспиро[*4.5*]декан (1,51 г, 5,64 ммоль) растворяли в 6N HCl (30 мл), а полученную смесь нагревали при 80 °C (на масляной бане) в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и подщелачивали K_2CO_3. Полученную смесь экстрагировали $CHCl_3$ (2 * 50 мл), а объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток растворяли в МТБЭ и к нему добавляли ТФУ (0,1 мл). Полученную суспензию фильтровали, фильтр-прессную лепешку ополаскивали МТБЭ и сушили в вакууме с получением 2-(3-хлорфенил)-5-метил-пиперидин-4-она (1,3 г, 3,85 ммоль, выход 68,26%, CF_3COOH).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01 (д, 3H), 2,62 (м, 2H), 2,89 (м, 1H), 3,02 (м, 1H), 3,67 (м, 1H), 4,78 (м, 1H), 7,52 (м, 3H), 7,63 (м, 1H), 9,56 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 223,2; найдено 224,2; Rt=0,729 мин.

Стадия 3: Синтез рац-(2R,5R)-2-(3-хлорфенил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидина

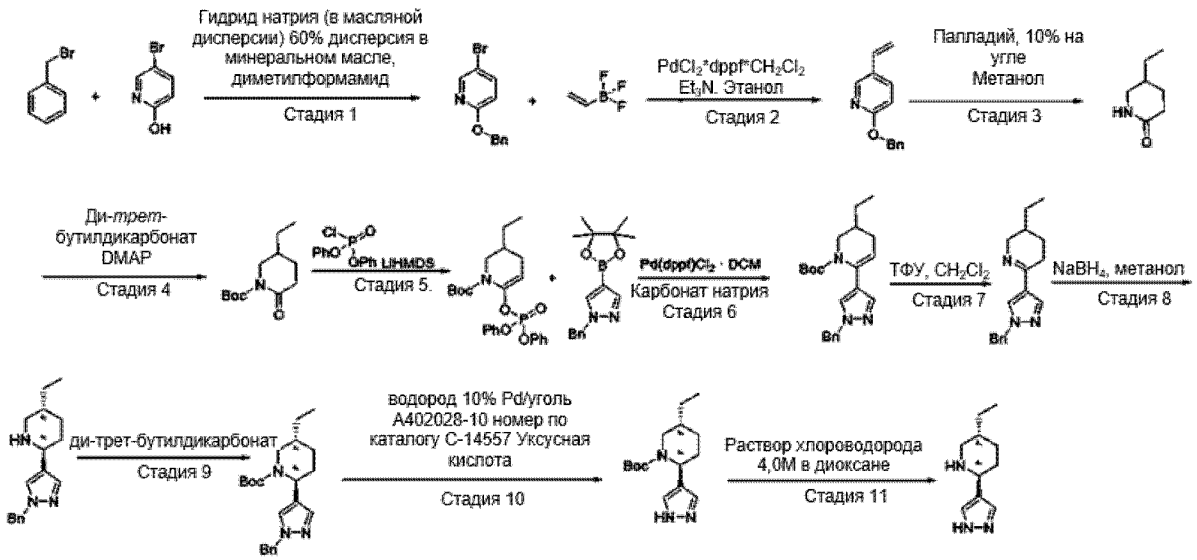
2-(3-Хлорфенил)-5-метил-пиперидин-4-он (1,3 г, 3,85 ммоль, CF_3COOH), растворяли в HF (безводная) (3,9 мл), а полученную смесь герметично закрывали в стальном сосуде, охлаждали в жидком N_2 и добавляли к нему SF_4 (3,9 мл). Полученную смесь оставляли нагреваться до комн. темп. и перемешивали в течение ночи. После

завершения реакции реакционную смесь выливали на лед и нейтрализовали $NaHCO_3$. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 * 75 мл), а объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением (*2R,5R*)-2-(3-хлорфенил)-4,4-дифтор-5-метил-пиперидина (0,79 г, 3,22 ммоль, выход 83,53%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,05 (д, 3H), 2,03 (м, 3H), 2,69 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 3,84 (м, 1H), 7,28 (м, 5H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 245,2; найдено 246,2; Rt=0,933 мин.

3NN. **Синтез (2R,5S)-5-этил-2-(1H-пиразол-4-ил)пиперидина**



Стадия 1. Синтез 2-бензилокси-5-бром-пиридина

Гидрид натрия (дисперсия в масле) 60% дисперсия в минеральном масле (11,48 г, 286,95 ммоль, 60% чистота) добавляли малыми порциями к раствору 5-бром-2-хлор-пиридина (50,2 г, 260,86 ммоль) и фенилметанола (31,03 г, 286,95 ммоль, 29,55 мл) в диметилформамиде (500 мл). После того, как выделение H2 прекратилось, полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 18 ч. Затем выливали в ледяную воду (2000 мл) и экстрагировали МТБЭ (2×800 мл). Объединенные органические слои последовательно промывали водой (2×300 мл), солевым раствором (300 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-бензилокси-5-бром-пиридин (72,1 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 5,33 (с, 2H), 6,71 (д, 1H), 7,36-7,42 (м, 5H), 7,65 (д, 1H), 8,19 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 263,0; найдено 264,2; Rt=1,498 мин.

Стадия 2. Синтез 2-бензилокси-5-винил-пиридина

Триэтиламин (49,72 г, 491,37 ммоль, 68,49 мл) добавляли к раствору 2-бензилокси-5-бром-пиридина (72,1 г, 245,69 ммоль) и трифтор(винил)боранида (30,29 г, 319,39 ммоль) в этаноле (700 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли PdCl2*dppf*dcm (2,01 г, 2,46 ммоль) в потоке аргона. Полученную

смесь перемешивали при 78°C в течение 20 ч в инертной атмосфере. Затем концентрировали при пониженном давлении, а остаток экстрагировали смесью гексан/МТБЭ 1:1 (700 мл). Полученный раствор фильтровали через небольшой слой силикагеля и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт кристаллизовали из смеси гексанов (350 мл) при -30°C и фильтровали (продукт представляет собой жидкость при комн. темп.), получая 2-бензилокси-5-винил-пиридин (27,8 г, 131,59 ммоль, выход 53,56%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 5,19 (д, 1H), 5,37 (с, 2H), 5,65 (д, 1H), 6,63 (м, 1H), 6,78 (д, 1H), 7,24-7,63 (м, 5), 7,71 (д, 1H), 8,19 (с, 1H).

Стадия 3. Синтез 5-этилпиперидин-2-она

Палладий, 10% на угле (2 г, 1,88 ммоль, 10% чистота) добавляли к раствору 2-бензилокси-5-винил-пиридина (27,8 г, 131,59 ммоль) в метаноле (350 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода при 20°C и под давлением баллона в течение 18 часов, а затем при 70°C и 40 бар в течение 18 часов. После этого катализатор отфильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток перерастворили в этилацетате (300 мл) и промывали 20% водн. раствором K_2CO_3 (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме, получая 5-этилпиперидин-2-он (15,3 г, 120,30 ммоль, выход 91,42%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ (м. д.) 0,87 (м, 3H), 1,27 (м, 3H), 1,53 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 2,12 (м, 2H), 2,74 (м, 1H), 3,13 (м, 1H), 7,37 (с, 1H).

ГХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 127,2; найдено 127; Rt=7,4 мин.

Стадия 4. Синтез трет-бутил-5-этил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата

ди-трет-Бутил-дикарбонат (36,76 г, 168,42 ммоль, 38,65 мл) добавляли по каплям к раствору 5-этилпиперидин-2-она (15,3 г, 120,30 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (1,47 г, 12,03 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл). Полученный раствор перемешивали при 40°C в течение 15 ч. Затем добавляли воду (30 мл), а перемешивали в течение 20 минут. Когда выделение CO2 прекратилось, разделяли между 5% водн. раствором $NaHSO_4$ (150 мл) и МТБЭ (250 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток сушили в течение 1 часа при 1 мбар и 90 °C, получая трет-бутил-5-этил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (18,2 г, 80,07 ммоль, выход 66,56%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,97 (м, 3H), 1,35-1,45 (м, 3H), 1,53 (с, 9H), 1,73 (м, 1H), 1,93 (м, 1H), 2,47-2,55 (м, 2H), 3,18 (м, 1H), 3,85 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 227,3; найдено 228,2; Rt=1,299 мин.

Стадия 5. Синтез трет-бутил-6-дифеноксифосфорилокси-3-этил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Бис(триметилсилил)амид лития (20% в ТГФ/этилбензол)) (80,39 г, 96,08 ммоль, 89,32 мл, 20% чистота) добавляли по каплям в атмосфере аргона к охлажденному до -78°C раствору трет-бутил-5-этил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (18,2 г, 80,07 ммоль) в тетрагидрофуране (150 мл). Полученный раствор перемешивали при -70°C в течение 1 ч,

затем по каплям добавляли [хлор(фенокси)фосфорил]оксибензол (22,59 г, 84,07 ммоль, 17,37 мл), поддерживая температуру ниже -70 °С. Реакционную смесь оставляли нагреваться (охлаждающую баню удаляли) до 0 °С, а затем разбавляли водой (100 мл) и МТБЭ (200 мл). Органический слой отделяли, водный слой дополнительно экстрагировали МТБЭ (100 мл). Объединенные экстракты промывали 10% водным раствором K_2CO_3 (2 * 100 мл), сушили над карбонатом калия и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в гексане, а полученный мутный раствор фильтровали через небольшой слой силикагеля. Фильтрат упаривали в вакууме с получением неочищенного трет-бутил-6-дифеноксифосфорилокси-3-этил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (33,4 г, 72,69 ммоль, выход 90,79%) в виде светло-желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,94 (с, 3Н), 1,24 (м, 1Н), 1,25 (м, 1Н), 1,43 (с, 9Н), 1,73 (м, 1Н), 1,76 (м, 1Н), 2,31 (м, 1Н), 2,94 (дд, 1Н), 3,95 (дд, 1Н), 5,07 (с, 1Н), 7,18-7,33 (м, 10Н).

ЖХМС (ИЭР) :$[M+1]^+$ m/z: рассчит 459,2; найдено 460,2; Rt=1,723 мин.

Стадия 6. Синтез трет-бутил-6-(1-бензилпиразол-4-ил)-3-этил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата

Карбонат калия (2,92 г, 21,11 ммоль, 1,27 мл) добавляли к раствору трет-бутил-6-дифеноксифосфорилокси-3-этил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (5,09 г, 11,09 ммоль) и 1-бензил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (3 г, 10,56 ммоль) в диоксане (40 мл) и воде (15 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли PdCl2*dppf*dcm (344,86 мг, 422,30 мкмоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 90°С в течение 18 ч в инертной атмосфере. Затем концентрировали при пониженном давлении, а остаток экстрагировали МТБЭ (60 мл). Полученный раствор фильтровали через небольшой слой силикагеля и упаривали при пониженном давлении, получая трет-бутил-6-(1-бензилпиразол-4-ил)-3-этил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (4,68 г, неочищенный).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,96 (м, 3Н), 1,17 (с, 9Н), 1,39 (м, 1Н), 1,74 (м, 2Н), 2,09 (м, 2Н), 2,36 (м, 1Н), 2,90 (дд, 1Н), 4,06 (д, 1Н), 5,25 (с, 2Н), 7,26-7,32 (м, 6Н), 7,47 (с, 1Н).

ЖХМС (ИЭР) :[M+1]+ m/z: рассчит 367,2; найдено 368,3; Rt=1,657 мин.

Стадия 7. Синтез 6-(1-бензилпиразол-4-ил)-3-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридина

Соляную кислоту, 30% масс./масс. водн. раств. (17,25 г, 141,93 ммоль, 15 мл, 30% чистота) добавляли к раствору трет-бутил-6-(1-бензилпиразол-4-ил)-3-этил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (4,68 г, 12,74 ммоль) в диоксане (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 40°С в течение 15 ч. Затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении, а остаток разделяли между водой (50 мл) и этилацетатом (35 мл). Органический слой отделяли и отбрасывали. Водный слой подщелачивали твердым K_2CO_3 и экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над K_2CO_3 и

концентрировали в вакууме, получая 6-(1-бензилпиразол-4-ил)-3-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридин (2,13 г, 7,97 ммоль, выход 62,56%).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,92 (м, 3Н), 1,21-1,32 (м, 3Н), 1,45 (м, 1Н), 1,88 (м, 1Н), 2,43 (м, 1Н), 2,60 (дд, 1Н), 3,17 (дд, 1Н), 3,87 (дд, 1Н), 5,26 (с, 2Н), 7,20-7,32 (м, 5Н), 7,69 (с, 1Н), 7,77 (с, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 267,2; найдено 268,2; Rt=0,863 мин.

Стадия 8. Синтез (2R,5S)-2-(1-бензилпиразол-4-ил)-5-этил-пиперидина

К перемешиваемому раствору 6-(1-бензилпиразол-4-ил)-3-этил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (2,13 г, 7,97 ммоль) в метаноле (40 мл) порциями добавляли боргидрид натрия (452,09 мг, 11,95 ммоль, 422,52 мкл). Полученную смесь перемешивали при 20°С в течение 2 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток разделяли между водой (20 мл) и этилацетатом (30 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме, получая (2R,5S)-2-(1-бензилпиразол-4-ил)-5-этил-пиперидин (1,98 г, 7,35 ммоль, выход 92,26%).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ (м. д.) 0,88 (м, 3Н), 1,19 (м, 1Н), 1,36 (м, 2Н), 1,36 (м, 1Н), 1,57 (м, 1Н), 1,90 (м, 3Н), 2,34 (дд, 1Н), 3,15 (д, 1Н), 3,56 (д, 1Н), 5,24 (с, 2Н), 7,20-7,32 (м, 6Н), 7,48 (с, 1Н).

ЖХМС (ИЭР) :$[M+1]^+$ m/z: рассчит 269,2; найдено 270,1; Rt=0,944 мин.

Стадия 9. Синтез (2R,5S)-2-(1-бензилпиразол-4-ил)-5-этил-пиперидина

Ди-трет-бутил-дикарбонат (1,76 г, 8,09 ммоль, 1,86 мл) добавляли к раствору (2R,5S)-2-(1-бензилпиразол-4-ил)-5-этил-пиперидина (1,98 г, 7,35 ммоль) в дихлорметане (30 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°С в течение 4 ч. Затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении, а остаток очищали градиентной колоночной хроматографией (гексан-МТБЭ), получая трет-бутил-(2R,5S)-2-(1-бензилпиразол-4-ил)-5-этил-пиперидин-1-карбоксилат (2,2 г, 5,95 ммоль, выход 81,01%).

^{1}Н ЯМР (ДМСО, 600 МГц): δ (м. д.) 0,87-0,90 (м, 4Н), 1,31 (м, 1Н), 1,44 (м, 10Н), 1,74 (м, 3Н), 1,98 (м, 1Н), 2,90 (д, 1Н), 3,83 (д, 1Н), 5,26 (с, 2Н), 5,33 (с, 1Н), 7,18 (м, 2Н), 7,33-7,38 (м, 5Н).

ЖХМС (ИЭР) :$[M+1]^+$ m/z: рассчит 369,2; найдено 370,2; Rt=1,687 мин.

Стадия 10. Синтез трет-бутил-(2R,5S)-2-(1-бензилпиразол-4-ил)-5-этил-пиперидин-1-карбоксилата

К раствору трет-бутил-(2R,5S)-2-(1-бензилпиразол-4-ил)-5-этил-пиперидин-1-карбоксилата (2,2 г, 5,95 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли 10% Pd/уголь A402028-10 № по каталогу С-14557 (0,5 г, 469,84 мкмоль, 10% чистота) и уксусную кислоту (5,05 г, 84,11 ммоль, 4,81 мл). Полученную смесь вакуумировали и повторно заполняли водородом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление баллона) при 55°С в течение 18 ч . Затем катализатор отфильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме, получая трет-бутил-(2R,5S)-5-этил-2-(1Н-пиразол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат (1,75 г, неочищенный).

^{1}Н ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ (м. д.) 0,93 (м, 3Н), 1,34 (м, 1Н), 1,48 (м, 12Н), 1,77 (м,

2H), 2,04 (м, 1H), 2,90 (д, 1H), 3,85 (д, 1H), 5,39 (с, 1H), 7,26 (м, 2H), 7,44 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 279,2; найдено 280,2; Rt=1,278 мин.

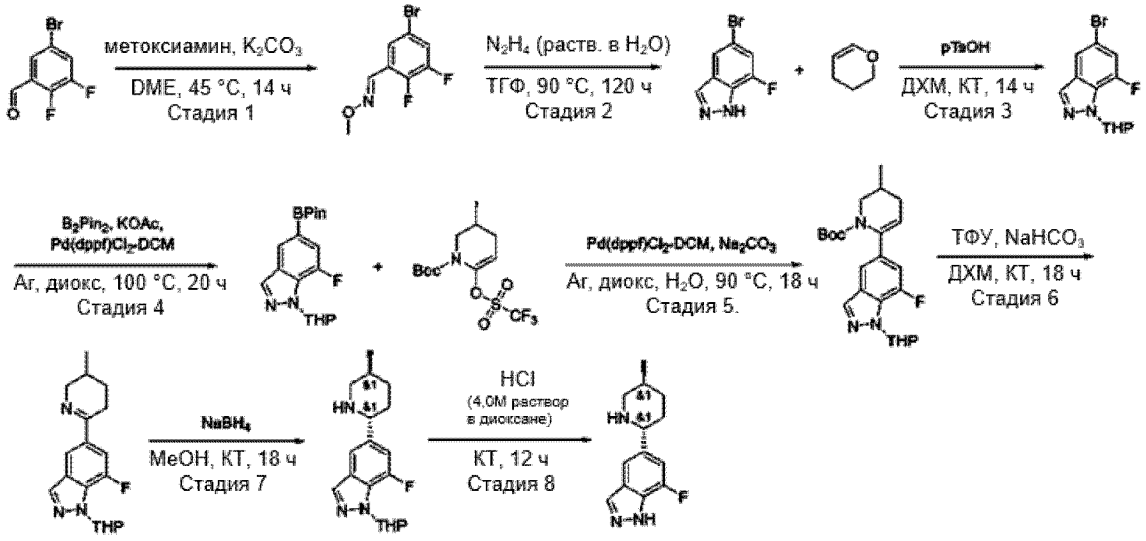
Стадия 11. Синтез (2R,5S)-5-этил-2-(1H-пиразол-4-ил)пиперидина

Раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (15,15 г, 41,55 ммоль, 15 мл, 10% чистота) добавляли к раствору трет-бутил-(2R,5S)-5-этил-2-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,6 г, 5,73 ммоль) в метаноле (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении, получая (2R,5S)-5-этил-2-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин (1,44 г, 5,71 ммоль, выход 100,00%, 2HCl).

^{1}H ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ (м. д.) 0,84 (м, 3H), 1,19 (м, 3H), 1,70 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 2,60 (дд, 1H), 3,12 (м, 1H), 4,07 (т, 1H), 5,93 (шир с, 2H), 7,88 (с, 2H), 9,47 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 279,2; найдено 280,2; Rt=1,278 мин.

3OO. **<u>Синтез 7-Фтор-5-(5-метил-2-пиперидил)-1H-индазола</u>**



Стадия 1: Синтез (Z)-1-(5-бром-2,3-дифтор-фенил)-N-метокси-метанимина

Карбонат калия (7,50 г, 54,30 ммоль, 3,28 мл) добавляли к раствору 5-бром-2,3-дифтор-бензальдегида (10 г, 45,25 ммоль) и O-метилгидроксиламина (4,16 г, 49,77 ммоль, HCl) в DME (115 мл), а реакцию проводили при 45°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры фильтровали, промывали этилацетатом и упаривали.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,99 (с, 3H), 7,30 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 8,18 (с, 1H).

Стадия 2: Синтез 5-бром-7-фтор-1H-индазола

Раствор (Z)-1-(5-бром-2,3-дифтор-фенил)-N-метокси-метанимина (10,7 г, 42,79 ммоль), раствор гидразин-гидрата (45 мл) в ТГФ (45 мл) нагревали до 90°C в течение 120 ч. Растворитель упаривали, и полученную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением 1,95 г

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,30 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 13,72 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 215,0; найдено 217,0; Rt=0,959 мин.

*Стадия 3: Синтез 5-бром-7-фтор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола*К раствору 5-бром-7-фтор-1H-индазола (1,95 г, 9,07 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пирана (915,40 мг, 10,88 ммоль, 988,56 мкл) в CH_2Cl_2 (40 мл) добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (172,51 мг, 906,88 мкмоль, 139,12 мкл). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь разбавляли ДХМ (250 мл) и промывали водой (3×80 мл). Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,71 (м, 2H), 3,29 (м, 2H), 3,71 (м, 2H), 3,81 (м, 1H), 4,50 (м, 1H), 5,71 (м, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,36 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит.; найдено; Rt=мин.

Стадия 4: Синтез 7-фтор-1-тетрагидропиран-2-ил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола

5-Бром-7-фтор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол (2,7 г, 9,03 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (2,29 г, 9,03 ммоль) и ацетат калия (1,77 г, 18,05 ммоль, 1,13 мл) смешивали в диоксане (60 мл), а полученную смесь вакуумировали и повторно заполняли трижды аргоном. Добавляли к ним [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (368,54 мг, 451,30 мкмоль), а реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией с получением 7-фтор-1-тетрагидропиран-2-ил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (1,87 г, 5,40 ммоль, выход 59,84%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,20 (м, 2H), 1,42 (с, 12H), 1,70 (м, 2H), 2,12 (м, 2H), 2,60 (м, 1H), 3,72 (м, 1H), 5,91 (м, 1H), 7,49 (д, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,19 (с, 1H).

Стадия 5. Синтез трет-бутил-6-(7-фтор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

трет-Бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (1,70 г, 4,91 ммоль), 7-фтор-1-тетрагидропиран-2-ил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол (1,87 г, 5,40 ммоль) и карбонат натрия (1,04 г, 9,82 ммоль, 411,43 мкл) смешивали вместе в смеси диоксана (15 мл) и воды (5 мл). Полученную смесь вакуумировали и повторно заполняли трижды аргоном и добавляли к ней [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (200,50 мг, 245,52 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали и выливали в воду (50 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 * 50 мл), а объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали.

ЖХМС (ИЭР) :$[M-THP]^+$ m/z: рассчит 331,2; найдено 332,2; Rt=1,407 мин.

Стадия 6: Синтез 7-фтор-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола

Трифторуксусную кислоту (3,02 г, 26,47 ммоль, 2,04 мл) добавляли к трет-бутил-6-(7-фтор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-

карбоксилату (2,2 г, 5,29 ммоль) в CH2Cl2 (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч, затем упаривали в вакууме и выливали в воду (80 мл) с гидрокарбонатом натрия (4,45 г, 52,95 ммоль, 2,06 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2 * 20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 315,2; найдено 316,2; Rt=0,867 мин.

Стадия 7: Синтез 7-фтор-5-(5-метил-2-пиперидил)-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола

7-Фтор-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол (1,45 г, 4,60 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл) и порциями добавляли боргидрид натрия (521,78 мг, 13,79 ммоль, 487,64 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха. Остаток растворяли в ДХМ (50 мл), а полученную смесь экстрагировали водн. раствором $NaHSO_4$ (2 * 50 мл). Объединенные водные слои промывали ДХМ (3 * 50 мл), а затем подщелачивали K_2CO_3. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 * 100 мл), а объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали.

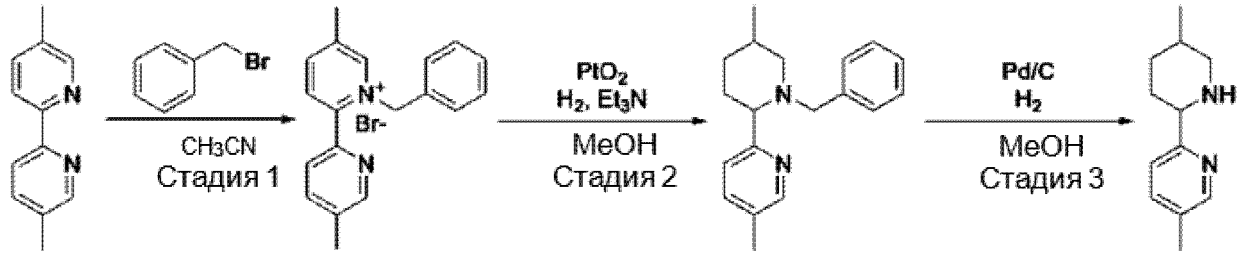
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 317,2; найдено 318,2; Rt=0,757 мин.

Стадия 8: Синтез 7-Фтор-5-(5-метил-2-пиперидил)-1H-индазола

7-Фтор-5-(5-метил-2-пиперидил)-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол (0,74 г, 2,33 ммоль) растворяли в растворе хлористого водорода 4,0М в диоксане (1,70 г, 2,13 мл), а раствор перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 233,2; найдено 234,2; Rt=0,619 мин.

3PP. **Синтез 5-метил-2-(5-метил-2-пиперидил)пиридина**



Стадия 1: Синтез бромида 2-(1-бензил-5-метил-2-пиридил)-5-метил-пиридина

Смесь 5-метил-2-(5-метил-2-пиридил)пиридина (1 г, 5,43 ммоль) и бензилбромида (2,48 г, 14,48 ммоль, 1,72 мл) в ацетонитриле (10 мл) нагревали в герметично закрытой пробирке в течение 18 часов при 85 °C. Через 18 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирали с МТБЭ, осадок фильтровали, промывали МТБЭ и сушили под вакуумом с получением бромида 2-(1-бензил-5-метил-2-пиридил)-5-метил-пиридина (1,95 г, неочищенный) в виде светло-розового порошка.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ (м. д.) 2,44 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 6,24 (с, 2H), 7,21 (м, 5H), 7,59 (д, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 8,34 (м, 1H), 8,60 (с, 1H), 9,75 (с, 1H).

Стадия 2. Синтез 2-(1-бензил-5-метил-2-пиперидил)-5-метил-пиридина

В автоклаве раствор 2-(1-бензил-5-метил-2-пиридил)-5-метил-пиридина бромида (1,9 г, 4,92 ммоль) и ТЕА (0,5 г, 4,94 ммоль, 688,71 мкл) в метаноле (50 мл) гидрировали на PtO_2 (0,05 г, 220,19 мкмоль) под давлением 20 атм. H_2 при 40°C в течение 18 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирали с МТБЭ. Осадок фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(1-бензил-5-метил-2-пиперидил)-5-метил-пиридина (1,3 г, неочищенный) в виде смеси диастереомеров (~1:3).

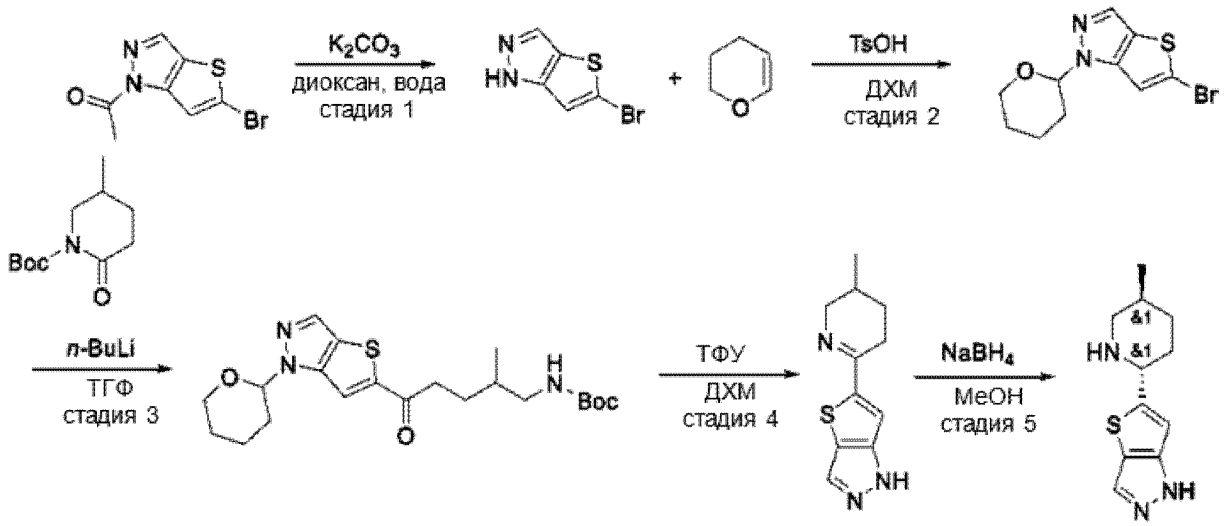
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 280,2; найдено 281,2; Rt=1,010 мин.

Стадия 3: Синтез 5-метил-2-(5-метил-2-пиперидил)пиридина

В автоклаве раствор 2-(1-бензил-5-метил-2-пиперидил)-5-метил-пиридина (0,5 г, 1,78 ммоль) в метаноле (80 мл) гидрировали на 10% Pd/C (1,78 ммоль) под давлением 10 атм. в атмосфере H_2 при 100°C в течение 12 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита, а фильтрат концентрировали в вакууме с получением 5-метил-2-(5-метил-2-пиперидил)пиридина (0,33 г, неочищенный). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 190,2; найдено 191,2; Rt=0,806-1,099 мин.

3QQ. **Синтез *рац*-5-((*2R,5S*)-5-метилпиперидин-2-ил)-*1H*-тиено[*3,2-c*]пиразола**



Стадия 1: Синтез 5-бром-1H-тиено[3,2-c]пиразола

1-(5-Бромтиено[3,2-c]пиразол-1-ил)этанон (10 г, 40,80 ммоль) растворяли в диоксане (50 мл) и смешивали с карбонатом калия (8,46 г, 61,20 ммоль, 8,46 мл) в H_2O (10 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 48 ч (завершение реакции контролировали с помощью Н-ЯМР). После завершения реакции растворители упаривали при пониженном давлении; маслянистый остаток растирали с H_2O (100 мл) и фильтровали. Полученное твердое вещество сушили на воздухе с получением 5-бром-*1H*-тиено[*3,2-c*]пиразола (7,5 г, 36,93 ммоль, выход 90,53%).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 7,43 (с, 1Н), 7,83 (с, 1Н), 13,11 (уш. с, 1Н).

Стадия 2: Синтез 5-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-тиено[3,2-c]пиразола

5-Бром-*1H*-тиено[*3,2-c*]пиразол (7,5 г, 36,93 ммоль) суспендировали в 3,4-дигидро-*2H*-пиране (31,07 г, 369,35 ммоль, 33,55 мл) с последующим добавлением толуолсульфоновой кислоты (636,02 мг, 3,69 ммоль)(Осторожно! Наблюдали экзотермическую реакцию). После завершения реакции смесь упаривали досуха и подвергли СС (ООК. Interchim, 330 гSiO2, петролейный эфир/МТБЭ с МТБЭ от 5~15%, скорость потока=135 мл/мин, Rv=6-10 CV) с получением 5-бром-1-тетрагидропиран-2-ил-тиено[*3,2-c*]пиразола (6 г, 20,89 ммоль, выход 56,57%).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,65 (м, 4Н), 2,15 (м, 2Н), 3,71 (м, 1Н), 4,07 (м, 1Н), 5,48 (м, 1Н), 7,13 (с, 1Н), 7,68 (с, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 287,2; найдено 288,2; Rt=1,239 мин.

Стадия 3. Синтез трет-бутил-(2-метил-5-оксо-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-тиено[3,2-c]пиразол-5-ил)пентил)карбамата

5-Бром-1-тетрагидропиран-2-ил-тиено[*3,2-c*]пиразол (6 г, 20,89 ммоль) растворяли в ТГФ (30 мл) и охлаждали до -78°С в атмосфере Ar. Бутиллитий (2,5 М, 9,19 мл) добавляли по каплям, поддерживая температуру в той же точке. После перемешивания в течение 10 мин добавляли раствор *трет*-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (6,68 г, 31,34 ммоль) в ТГФ (20 мл). После дополнительного перемешивания в течение 10 мин, реакцию нагревали до -10°С и гасили насыщ. водн. NH_4Cl (30 мл). Неочищенную реакционную смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и H_2O (30 мл), органический слой сушили над Na_2SO_4, упаривали досуха и очищали СС (ОК. Companion combiflash; 330 г SiO_2, хлороформ/MeCN с MeCN от 0~10%, скорость потока=100 мл/мин, Rv=6,5 CV) с получением *трет*-бутил-N-[2-метил-5-оксо-5-(1-тетрагидропиран-2-илтиено[3,2-c]пиразол-5-ил)пентил]карбамата (1,5 г, 3,56 ммоль, выход 17,03%).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,92 (д, 3Н), 1,42 (с, 9Н), 1,78 (м, 7Н), 2,13 (м, 2Н), 2,31 (м, 1Н), 3,07 (м, 3Н), 3,75 (м, 1Н), 4,02 (м, 1Н), 4,66 (м, 1Н), 5,61 (м, 1Н), 7,69 (с, 1Н), 7,75 (с, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 421,2; найдено 422,2; Rt=1,525 мин.

Стадия 4: Синтез 5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)-1H-тиено[3,2-c]пиразола

трет-Бутил-*N*-[2-метил-5-оксо-5-(1-тетрагидропиран-2-илтиено[*3,2-c*]пиразол-5-ил)пентил]карбамат (1,5 г, 3,56 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл) с последующим добавлением ТФУ (2,03 г, 17,79 ммоль, 1,37 мл) и перемешиванием в течение ночи. После завершения реакции смесь промывали 10% водн. NaOH, а органический растворитель упаривали с получением 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-*1H*-тиено[*3,2-c*]пиразола (0,8 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

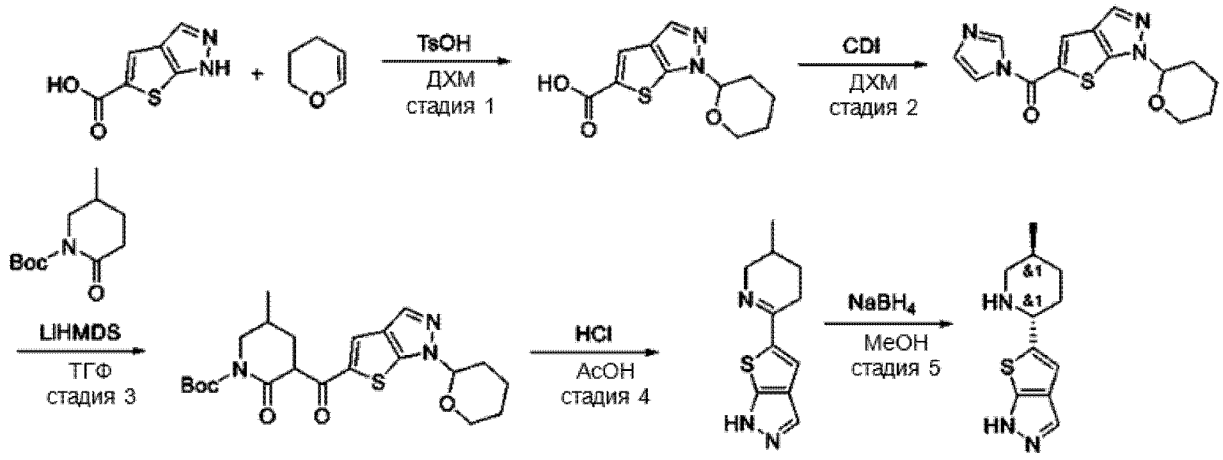
^{1}Н ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,02 (д, 3Н), 1,56 (м, 1Н), 1,76 (м, 1Н), 1,95 (м, 1Н), 2,56 (м, 1Н), 2,86 (м, 1Н), 3,26 (м, 1Н), 3,96 (м, 1Н), 4,36 (м, 1Н), 7,28 (с, 1Н), 7,76 (с, 1Н).

Стадия 5: Синтез рац-5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)-1H-тиено[3,2-c]пиразола

5-(3-Метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-*1H*-тиено[*3,2-c*]пиразол (0,8 г, 3,65 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл) и охлаждали до 0 °C. Порциями добавляли боргидрид натрия (138,01 мг, 3,65 ммоль, 128,98 мкл) к полученной смеси и дополнительно перемешивали в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь подкисляли 10% водн. HCl до pH=2, промывали МТБЭ (2 * 10 мл), подщелачивали 10% водн. NaOH до pH=10 и экстрагировали ДХМ (10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением 5-[(*2S,5R*)-5-метил-2-пиперидил]-*1H*-тиено[*3,2-c*]пиразола (0,9 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,98 (д, 3H), 1,65 (м, 4H), 1,95 (м, 2H), 2,38 (м, 1H), 3,16 (м, 1H), 3,82 (м, 1H), 6,82 (с, 1H), 7,71 (с, 1H).

3RR. **Синтез рац-5-((*2R,5S*)-5-метилпиперидин-2-ил)-*1H*-тиено[*2,3-c*]пиразола**



Стадия 1: Синтез 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-тиено[2,3-c]пиразол-5-карбоновой кислоты

1H-Тиено[2,3-c]пиразол-5-карбоновую кислоту (5 г, 29,73 ммоль) суспендировали в 3,4-дигидро-*2H*-пиране (25,01 г, 297,31 ммоль, 27,01 мл) с последующим добавлением толуолсульфоновой кислоты (255,99 мг, 1,49 ммоль). Через 0,5 ч интенсивного перемешивания все твердые вещества растворялись; прозрачный раствор упаривали досуха, а неочищенный остаток растворяли в 50% водн. KOH. Полученную молочную суспензию промывали ДХМ (30 мл) пять раз и МТБЭ (30 мл) 2 раза. Прозрачный светло-желтый раствор подкисляли 10% водн. $NaHSO_4$ до pH=2 и экстрагировали ДХМ (30 мл) 2 раза. Упаривание объединенных растворителей привело к получению 1-тетрагидропиран-2-илтиено[*2,3-c*]пиразол-5-карбоновой кислоты (7,2 г, 28,54 ммоль, выход 95,99%) в виде смеси региоизомеров.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,95 (м, 6H), 3,86 (м, 2H), 5,56 (м, 1H), 7,68 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 13,25 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 252,2; найдено 253,2; Rt=1,089 мин.

Стадия 2: Синтез (1H-имидазол-1-ил)(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-тиено[2,3-c]пиразол-5-ил)метанона

1-Тетрагидропиран-2-илтиено[*2,3-c*]пиразол-5-карбоновую кислоту (7,2 г, 28,54 ммоль) растворяли в ДХМ (100 мл) с последующим добавлением CDI (6,94 г, 42,81 ммоль) одной порцией. После завершения реакции (подтверждено завершением выделения газообразных побочных продуктов и по H-ЯМР) смесь разбавляли ДХМ (100 мл) и промывали 0,1 М водн. HCl (трижды). Упаривание органического растворителя при пониженном давлении привело к получению имидазол-1-ил-(1-тетрагидропиран-2-илтиено[*2,3-c*]пиразол-5-ил)метанона (5,8 г, 19,18 ммоль, выход 67,22%), который немедленно использовали на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,95 (м, 6H), 3,82 (м, 1H), 4,08 (м, 1H), 5,62 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,32 (с, 1H).

Стадия 3. Синтез трет-бутил-5-метил-2-оксо-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-тиено[2,3-c]пиразол-5-карбонил)пиперидин-1-карбоксилата

трет-Бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (4,50 г, 21,10 ммоль) растворяли в ТГФ (40 мл) и охлаждали до -78°C в атмосфере Ar, с последующим добавлением гексаметилдисилазида лития (1,03 М, 22,35 мл) по каплям. После дополнительного перемешивания в течение 10 мин добавляли раствор имидазол-1-ил-(1-тетрагидропиран-2-илтиено[*2,3-c*]пиразол-5-ил)метанона (5,8 г, 19,18 ммоль) в ТГФ (40 мл), а реакционную смесь нагревали до комн. темп. После завершения реакции смесь выливали в насыщ. водн. NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (100 мл) трижды. Упаривание органических растворителей и очистка СС (ОК. Interchim; 220g SiO_2, петролейный эфир/этилацетат с этилацетатом от 10~75%, скорость потока=100 мл/мин, Rv=7,7 CV) приводит к получению *трет*-бутил-5-метил-2-оксо-3-(1-тетрагидропиран-2-илтиено[*2,3-c*]пиразол-5-карбонил)пиперидин-1-карбоксилата (4,5 г, 10,05 ммоль, выход 52,42%) в виде смеси изомеров. Отдельные фракции объединяли и использовали на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,08 (д, 3H), 1,53 (с, 9H), 1,62 (м, 4H), 2,15 (м, 6H), 3,23 (м, 1H), 3,85 (м, 2H), 4,39 (м, 1H), 5,55 (м, 1H), 7,86 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 347,2; найдено 348,2; Rt=1,384 мин.

Стадия 4: Синтез 5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)-1H-тиено[2,3-c]тиразола

трет-Бутил-5-метил-2-оксо-3-(1-тетрагидропиран-2-илтиено[*2,3-c*]пиразол-5-карбонил)пиперидин-1-карбоксилат (4,5 г, 10,05 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (50 мл) и нагревали до кипения с обратным холодильником. Добавляли по каплям HCl (10 М, 10,05 мл) (Осторожно! Наблюдали интенсивное образование пены!). После того, как выделение газа прекращалось, смесь упаривали досуха, растворяли в H_2O (50 мл) и подщелачивали до pH=10 с помощью 10% водн. K_2CO_3; полученный непрозрачный раствор экстрагировали ДХМ (150 мл), который сушили над Na_2SO_4 и упаривали при

пониженном давлении с получением 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-*1H*-тиено[*2,3-c*]пиразола (1,6 г, 7,30 ммоль, выход 72,56%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,02 (д, 3H), 1,86 (м, 1H), 1,95 (м, 2H), 2,48 (м, 1H), 2,86 (м, 1H), 3,26 (м, 1H), 4,02 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,82 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 219,2; найдено 220,2; Rt=0,802 мин.

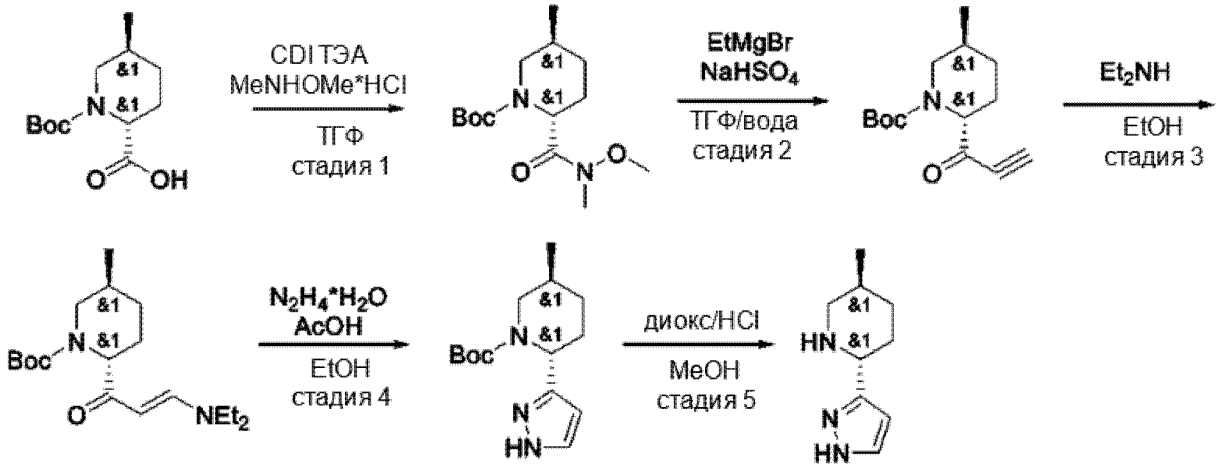
Стадия 5: Синтез рац-5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)-1H-тиено[2,3-c]тиразола

5-(3-Метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-*1H*-тиено[*2,3-c*]пиразол (1,6 г, 7,30 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл) и охлаждали до 0 °C. Порциями добавляли боргидрид натрия (552,00 мг, 14,59 ммоль, 515,89 мкл) к полученной смеси и дополнительно перемешивали в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь подкисляли 10% водн. HCl до pH=2, промывали МТБЭ (2 * 10 мл), подщелачивали 10% водн. NaOH до pH=10 и экстрагировали ДХМ (50 мл). Упаривание растворителя привело к образованию чистого 5-[(*2S,5R*)-5-метил-2-пиперидил]-*2H*-тиено[*2,3-c*]пиразола (1,3 г, 5,87 ммоль, выход 80,51%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,98 (д, 3H), 1,56 (м, 2H), 1,68 (м, 2H), 1,92 (м, 1H), 2,02 (м, 1H), 2,44 (м, 1H), 3,20 (м, 1H), 3,86 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 7,61 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 221,2; найдено 222,2; Rt=0,711 мин.

3SS. **Синтез *рац*-(*2R,5S*)-5-метил-2-(*1H*-пиразол-3-ил)пиперидина**



Стадия 1: Синтез рац-(2R,5S)-трет-бутил-2-(метокси(метил)карбамоил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата

CDI (14,08 г, 86,81 ммоль) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору (*2R,5S*)-1-*трет*-бутоксикарбонил-5-метил-пиперидин-2-карбоновой кислоты (17,6 г, 72,34 ммоль) в ТГФ (200 мл) при 25 °C. Полученную смесь перемешивали при 45°C пока не завершилось выделение углекислого газа, затем добавляли гидрохлорид метокси(метил)амина (14,11 г, 144,68 ммоль) и ТЕА (14,64 г, 144,68 ммоль, 20,17 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч, затем охлаждали и упаривали в вакууме. Остаток разбавляли 5% водным раствором гидросульфата натрия (200 мл) и экстрагировали ДХМ (2 * 100 мл). Объединенные экстракты промывали водой (100 мл),

сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением *трет*-бутил-(*2R,5S*)-2-[метокси(метил)карбамоил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (18 г, 62,86 ммоль, выход 86,89%) в виде бесцветной смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,02 (д, 3H), 1,36 (м, 1H), 1,49 (с, 9H), 1,72 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,97 (м, 2H), 3,17 (с, 3H), 3,66 (м, 2H), 3,73 (с, 3H), 4,91 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 186,2; найдено 187,2; Rt=1,381 мин.

Стадия 2: Синтез рац-(2R,5S)-трет-бутил-5-метил-2-пропиолоилпиперидин-1-карбоксилата

Раствор *трет*-бутил-(*2R,5S*)-2-[метокси(метил)карбамоил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (18 г, 62,86 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли по каплям при -40°C к перемешиваемому раствору этинилмагнийбромида (587,50 г, 314,85 ммоль, 625 мл, 6,872% чистота) (0,5М в ТГФ раствор). Полученную смесь оставляли нагреваться до 25°C и перемешивали при данной температуре в течение 12 ч, затем выливали в раствор гидросульфата натрия (75,47 г, 628,57 ммоль) в воде (675 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем переносили в делительную воронку. Верхний органический слой отделяли; водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (2 * 300 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (2 * 200 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-проп-2-иноил-пиперидин-1-карбоксилата (15 г, 59,68 ммоль, выход 94,95%) в виде красного масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,88 (м, 1H), 0,96 (д, 3H), 1,36 (м, 1H), 1,49 (с, 9H), 1,57 (м, 1H), 1,95 (м, 2H), 2,08 (м, 1H), 3,24 (м, 1H), 3,52 (м, 1H), 4,58 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 151,2; найдено 152,2; Rt=1,467 мин.

Стадия 3: Синтез рац-(2R,5S)-трет-бутил-2-((E)-3-(диэтиламино)акрилоил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата

трет-Бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-проп-2-иноил-пиперидин-1-карбоксилат (15,00 г, 59,68 ммоль) разбавляли раствором диэтиламина (6,98 г, 95,50 ммоль, 9,89 мл) в этаноле (200 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме с получением *трет*-бутил-(*2R,5S*)-2-[(*E*)-3-(диэтиламино)проп-2-еноил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (19,8 г, неочищенный) в виде красной смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,98 (д, 3H), 1,15 (м, 6H), 1,36 (м, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,56 (м, 1H), 1,80 (м, 2H), 2,10 (м, 1H), 3,09 (м, 1H), 3,25 (м, 4H), 3,69 (м, 1H), 4,57 (м, 1H), 5,20 (д, 1H), 7,65 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 324,2; найдено 325,2; Rt=1,372 мин.

Стадия 4: Синтез рац-(2R,5S)-трет-бутил-5-метил-2-(1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата

Гидразина моногидрат (6,89 г, 88,15 ммоль, 6,69 мл) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(*2R,5S*)-2-[(*E*)-3-(диэтиламино)проп-2-еноил]-5-

метил-пиперидин-1-карбоксилата (14,3 г, 44,07 ммоль) и уксусной кислоты (5,29 г, 88,15 ммоль, 5,04 мл) в этаноле (300 мл). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником 80°C в течение 36 ч, затем охлаждали и упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали МТБЭ (2 * 100 мл). Объединенные экстракты промывали водой (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением неочищенного *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-(*1H*-пиразол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (10 г, 37,69 ммоль, выход 85,51%) в виде красной смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,03 (д, 3H), 1,47 (с, 9H), 1,83 (м, 2H), 2,00 (м, 1H), 2,12 (м, 2H), 2,91 (м, 1H), 3,71 (м, 1H), 5,42 (м, 1H), 6,18 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 8,89 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 165,2; найдено 166,2; Rt=1,293 мин.

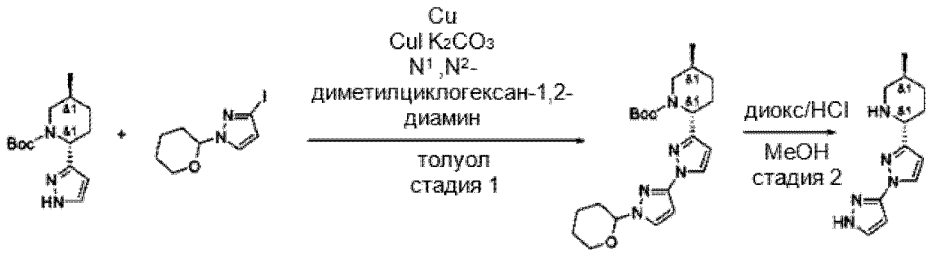
Стадия 5: Синтез рац-(2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразол-3-ил)пиперидина

Раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (7,35 г, 28,02 ммоль, 7,00 мл, 13,9% чистота) добавляли при 25°C к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-(*1H*-пиразол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (700 мг, 2,64 ммоль) в MeOH (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч, а затем концентрировали в вакууме с получением (*2R,5S*)-5-метил-2-(*1H*-пиразол-3-ил)пиперидина (530 мг, 2,63 ммоль, выход 99,61%, HCl) в виде бежевого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96 (д, 3H), 1,36 (м, 1H), 1,95 (м, 4H), 2,67 (м, 1H), 3,13 (м, 1H), 4,19 (м, 1H), 6,49 (д, 1H), 7,74 (д, 1H), 9,43 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 165,2; найдено 166,2; Rt=0,653 мин.

3ТТ. **Синтез *рац*-3-((*2R,5S*)-5-метилпиперидин-2-ил)-*1'H*-1,3'-бипиразола**



Стадия 1. Синтез рац-(2R,5S)-трет-бутил-5-метил-2-(1'-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1'H-[1,3'-бипиразол]-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата

Смесь *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-(*1H*-пиразол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (3,7 г, 13,94 ммоль), 3-иод-1-тетрагидропиран-2-ил-пиразола (4,74 г, 17,03 ммоль), иодида меди(I) (1,85 г, 9,71 ммоль, 329,18 мкл), карбоната калия, безводного, 99% (4,44 г, 32,13 ммоль, 1,94 мл), N^1,N^2-диметилциклогексан-1,2-диамина (1,18 г, 8,32 ммоль), меди (444,00 мг, 6,99 ммоль) и толуола (100 мл) в 100 мл одногорлой круглодонной колбе, оснащенной обратным холодильником и стеклянной пробкой, вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном. Реакционную смесь затем перемешивали при кипячении с обратным холодильником в атмосфере аргона при 110°C в течение 72 ч. ЖХМС аликвоты показала

25,67% целевого соединения. Реакционную смесь охлаждали, и добавляли 50 мл 25% водного раствора аммиака. Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч, а затем фильтровали через небольшой слой силиката магния. Фильтр-прессную лепешку дополнительно промывали этилацетатом (2 * 25 мл) и отбрасывали. Фильтрат переносили в делительную воронку, органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагель, используя градиент гексан/этилацетат (0-100% этил-ацетат), с получением неочищенного *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[1-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-3-ил)пиразол-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (3,5 г, 8,42 ммоль, выход 60,41%) в виде светло-желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,02 (д, 3Н), 1,36 (м, 1Н), 1,49 (с, 9Н), 1,96 (м, 5Н), 2,22 (м, 6Н), 3,72 (м, 2Н), 4,09 (м, 2Н), 5,42 (м, 1Н), 6,18 (д, 1Н), 6,32 (д, 1Н), 6,55 (д, 1Н), 8,04 (д, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 415,2; найдено 416,2; Rt=1,696 мин.

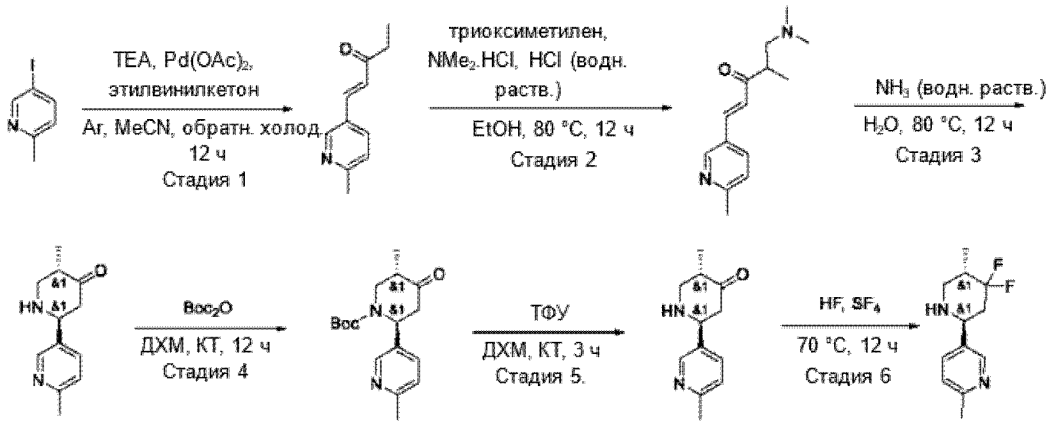
Стадия 2: Синтез рац-3-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)-1'H-1,3'-битиразола

Раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (52,50 г, 200,15 ммоль, 50 мл, 13,9% чистота) добавляли при 25°С к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[1-(1-тетрагидропиран-2-илпиразол-3-ил)пиразол-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (2,5 г, 6,02 ммоль) в МеОН (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°С в течение 48 ч, а затем концентрировали в вакууме. Остаток упаривали с ДХМ (50 мл) с получением неочищенного (*2R,5S*)-5-метил-2-[1-(*1H*-пиразол-3-ил)пиразол-3-ил]пиперидина (2 г, 5,87 ммоль, выход 97,58%, 3HCl) в виде светло-желтой смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96 (д, 3Н), 1,36 (м, 1Н), 2,07 (м, 4Н), 2,36 (м, 1Н), 2,59 (м, 1Н), 4,16 (м, 1Н), 6,44 (д, 1Н), 6,79 (д, 1Н), 7,82 (д, 1Н), 8,26 (д, 1Н), 9,58 (м, 2Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 231,2; найдено 232,2; Rt=0,629 мин.

3UU. **<u>Синтез рац-5-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-пиперидил]-2-метил-пиридина</u>**



Стадия 1: Синтез (E)-1-(6-метилпиридин-3-ил)пент-1-ен-3-она

К смеси 5-иод-2-метил-пиридина (15 г, 68,49 ммоль) и триэтиламина (10,05 г, 99,30 ммоль, 13,84 мл) добавляли пент-1-ен-3-он (11,52 г, 136,97 ммоль, 13,54 мл) с последующим добавлением ацетата палладия(II) (768,79 мг, 3,42 ммоль) и MeCN (300 мл) в атмосфере аргона. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч. Растворитель удаляли, а остаток переносили в воду (150 мл) и экстрагировали МТБЭ (3 * 100 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфат натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (E)-1-(6-метил-3-пиридил)пент-1-ен-3-она (12 г, 68,48 ммоль, выход 100,00%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,14 (т, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,66 (к, 2H), 6,71 (м, 1H), 7,16 (м, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,72 (м, 1H), 8,80 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 175,2; найдено 176,2; Rt=0,721 мин.

Стадия 2. Синтез (E)-5-(диметиламино)-4-метил-1-(6-метил-3-пиридил)пент-1-ен-3-она

Раствор (E)-1-(6-метил-3-пиридил)пент-1-ен-3-она (12 г, 68,48 ммоль), 1,3,5-триоксана, 98% (4,11 г, 136,97 ммоль, 3,51 мл, 300% чистота), гидрохлорида диметиламина (5,58 г, 68,48 ммоль) и соляной кислоты, 36% масс./масс. водн. раств. (6,94 г, 68,48 ммоль, 5,78 мл, 36% чистота) в этаноле (120 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли в вакууме с получением (E)-5-(диметиламино)-4-метил-1-(6-метил-3-пиридил)пент-1-ен-3-она (22 г, неочищенный, 2HCl), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 232,2; найдено 233,2; Rt=0,164 мин.

Стадия 3: Синтез рац-(2S,5S)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)пиперидин-4-она

(E)-5-(диметиламино)-4-метил-1-(6-метил-3-пиридил)пент-1-ен-3-он (22 г, 94,70 ммоль) растворяли в воде (120 мл) и NH_3 водн. (120 мл), затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь подкисляли 1N HCl, экстрагировали МТБЭ (3 * 150 мл), затем водный слой подщелачивали 1N NaOH и экстрагировали ДХМ (3 * 100 мл). Слой ДХМ сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали в вакууме с получением (2S,5S)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)пиперидин-4-она (14 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 204,2; найдено 205,2; Rt=0,196 мин.

Стадия 4. Синтез рац-трет-бутил-(2S,5S)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-4-оксо-пиперидин-1-карбоксилата

Раствор (2S,5S)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)пиперидин-4-она (14 г, 68,54 ммоль) и ди-трет-бутил-дикарбоната (14,96 г, 68,54 ммоль, 15,73 мл) в ДХМ (150 мл) перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток (20 г) очищали градиентной хроматографией (ДХМ-MeCN) и повторно очищали (МТБЭ-MeCN) с получением трет-бутил-(2S,5S)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-4-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (1,9 г, 6,24 ммоль, выход 9,11%) и фракции 0,5 г 70% чистоты.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,16 (м, 3H), 1,42 (с, 9H), 2,52 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,80 (м, 1H), 2,99 (м, 1H), 3,56 (м, 1H), 3,77 (м, 1H), 5,57 (м, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,42 (д, 1H), 8,39 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 304,2; найдено 305,2; Rt=0,935 мин.

Стадия 5: Синтез рац-(2S,5S)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)пиперидин-4-она

Раствор трет-бутил-(2S,5S)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-4-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (1,9 г, 6,24 ммоль) и трифторуксусной кислоты (15 г, 131,55 ммоль, 10,14 мл) в ДХМ (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 3 ч с получением (2S,5S)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)пиперидин-4-она (3 г, неочищенный, 2ТФУ).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,01 (д, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,92 (м, 1H), 3,19 (м, 2H), 3,71 (м, 1H), 4,92 (м, 1H), 7,73 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,74 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 204,2; найдено 205,2; Rt=0,311 мин.

Стадия 6: Синтез рац-5-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-пиперидил]-2-метил-пиридина

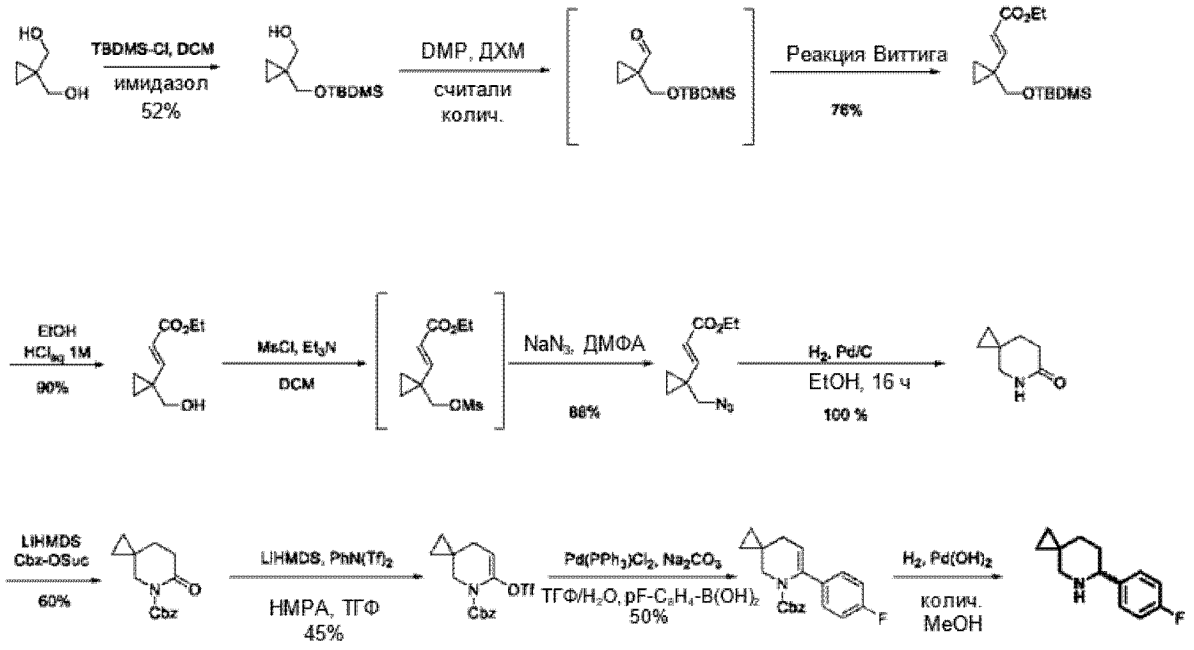
рац-(2S,5S)-5-Метил-2-(6-метил-3-пиридил)пиперидин-4-он (3 г, 6,97 ммоль, 2ТФУ), HF (1,39 г, 69,72 ммоль) и тетрафторид серы (1,51 г, 13,94 ммоль) нагревали в стальном автоклаве при 70°C в течение 12 ч. После завершения реакции газообразные продукты отгоняли, реакционную смесь выливали на лед и нейтрализовали 10% водным раствором K_2CO_3. Продукт экстрагировали МТБЭ (3 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-пиперидил]-2-метил-пиридина (1,5 г, 6,63 ммоль, выход 95,09%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Структуру подтверждали с помощью 2D ЯМР.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,02 (д, 3H), 1,79 (м, 1H), 1,88 (м, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,67 (т, 1H), 3,07 (м, 1H), 3,86 (м, 1H), 7,11 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 8,45 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 226,2; найдено 227,0; Rt=0,540 мин.

3VV. **Синтез 6-(4-фторфенил)-5-азаспиро[2.5]октана**



Стадия 1: Синтез (1-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)циклопропил)метанола

трет-Бутилдиметилсилилхлорид (15,50 г, 102,81 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения **1** (10,00 г, 97,92 ммоль) и имидазола (10,00 г, 146,90 ммоль) в CH_2Cl_2 (816 мл) при 0 ◦C. Смесь перемешивали при комн. темп. (16 часов). Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (250 мл). Смесь экстрагировали, используя EtOAc (3x), сушили над $MgSO_4$, фильтровали, а затем концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан, 1:5) с получением соединения **3** (11,00 г, 52%) в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 3,61 (с, 2H), 3,56 (д, *J*=5,3 Гц, 2H), 2,75 (т, *J*=5,3 Гц, 1H), 0,90 (с, 9H), 0,51-044 (м, 4H), 0,05 (с, 6H).

Стадия 2: Синтез 1-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)циклопропан-1-карбальдегида

Периодинан Десса-Мартина (13,80 г, 32,5 ммоль) добавляли к охлажденному на льду раствору (1-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)циклопропил)метанола (**2**) (6,40 г, 29,60 ммоль) в CH_2Cl_2 (296 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, разбавляли смесью насыщенного водного раствора Na2S2O3 (200 мл) и насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (200 мл), затем экстрагировали эфиром (3×200 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток использовали без дополнительной очистки

Стадия 3: Синтез этил-(E)-3-(1-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)циклопропил)акрилата

К раствору гидрида натрия (1,54 мг, 38,50 ммоль, 60% в масле) в тетрагидрофуране (75 мл) по каплям добавляли этиловый эфир триэтилфосфорной кислоты (7,96 г, 35,50

ммоль), а смесь нагревали до комнатной температуры в течение 20 мин. Раствор 1-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)циклопропан-1-карбальдегида (**3**) (6,35 г, 29,60 ммоль) в тетрагидрофуране (39 мл) добавляли по каплям к предыдущему раствору. После того, как добавление было завершено, реакцию проводили в течение 2 часов при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (150 мл), а летучие органические вещества упаривали. Смесь экстрагировали, используя CH_2Cl_2 (3x), сушили над $MgSO_4$, фильтровали, а затем концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан, от 0/1 до 1:3) с получением этил-(E)-3-(1-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)циклопропил)акрилата (**4**) (6,700 г, 80%) в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 6,66 (д, *J*=15,9 Гц, 1H), 5,82 (д, *J*=15,9 Гц, 1H), 4,17 (к, *J*=7,2 Гц, CH_3CH_2O), 3,66 (с, 2H), 1,28 (т, *J*=7,2 Гц, CH_3CH_2O), 0,97-0,93 (м, 2H), 0,88 (с, 9H), 0,80-0,76 (м, 2H), 0,05 (с, 3H).

Стадия 4. Синтез этил-(E)-3-(1-(гидроксиметил)циклопропил)акрилата

1M водный раствор HCl (1,18 мл, 1,18 ммоль) добавляли к этанольному (62мл, 1M) раствору этил-(E)-3-(1-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)циклопропил)акрилата (**4**) (6,70 г, 23,55 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре (4 ч). Летучие вещества упаривали, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан, от 0/1 до 5/5) с получением этил-(E)-3-(1-(гидроксиметил)циклопропил)акрилата (**5**) (6,700 г, 80%) в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 6,62 (д, *J*=15,9 Гц, 1H), 5,96 (д, *J*=15,9 Гц, 1H), 4,17 (к, *J*=7,1 Гц, CH_3CH_2O), 3,66 (с, 2H), 1,28 (т, *J*=7,1 Гц, CH_3CH_2O), 0,97-0,92 (м, 2H), 0,91-0,87 (м, 2H).

Стадия 5. Синтез этил-(E)-3-(1-(((метилсульфонил)окси)метил)циклопропил)акрилата

Мезилхлорид (1,81 мл, 23,30 ммоль) добавляли по каплям к CH_2Cl_2 (39 мл, 0,5 M) раствору DMAP (237 мг, 1,94 ммоль), триэтиламина (7,57 мл, 54,30 ммоль) и этил-(E)-3-(1-(гидроксиметил)циклопропил)акрилата (**5**) (3,30 г, 19,40 ммоль) при 0 C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (2 ч). Добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (30 мл). Слои разделяли, а водный слой промывали CH_2Cl_2 (x2). Органические слои объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 6. Синтез этил-(E)-3-(1-(гидроксиметил)циклопропил)акрилата

Неочищенный (E)-3-(1-(метилсульфонилоксиметил)циклопропил)проп-2-еноат (**6**) (4,54 г, 19,4 ммоль), полученный в предыдущей стадии, добавляли в реакционную колбу, диметилформамид (16,2 мл) и азид натрия (2,52 г, 38,8 ммоль). Смесь перемешивали при комн. темп. (в течение ночи). ДМФА концентрировали под вакуумом и добавляли этилацетат и воду. Слои разделяли, а водный слой промывали этилацетатом (2x). Органические слои объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/циклогексан) с

получением этил-(E)-3-(1-(азидометил)циклопропил)акрилата (**7**) в виде желтого масла (18,0 г, выход 92,3%).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 6,56 (д, *J*=15,9 Гц, 1H), 5,90 (д, *J*=15,9 Гц, 1H), 4,19 (к, *J*=7,1 Гц, CH_3CH_2O, 2H), 3,36 (с, 2H), 1,29 (т, *J*=7,1 Гц, CH_3CH_2O), 1,03-1,00 (м, 2H), 0,97-0,94 (м, 2H).

Стадия 7: Синтез 5-азаспиро[2.5]октан-6-она

В этанольный (48 мл) раствор этил-(E)-3-(1-(азидометил)циклопропил)проп-2-еноата (**7**) (2,6 г, 14,0 ммоль) добавляли Pd/c (260 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (баллон) (16 ч). Реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр, а фильтрат концентрировали под вакуумом. 5-азаспиро[2.5]октан-6-он (**8**) получали в виде воскообразного белого твердого вещества (1,60 г, 89%).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 6,69-6,57 (уш. с, 1H), 3,09 (d *J*=1,9 Гц, 2H), 2,43 (т, *J*=6,6 Гц, 2H), 1,61 (т, *J*=6,6 Гц, 2H), 0,49 (с, 4H).

Стадия 8: Синтез бензил-6-оксо-5-азаспиро[2.5]октан-5-карбоксилата

5-Азаспиро[2.5]октан-6-он (**8**) (1,0 г, 8,0 ммоль) растворяли в ТГФ (100 мл) и LiHMDS (10,4 мл 1 М раствора в ТГФ, 10,4 ммоль) добавляли при 78 С. После перемешивания в течение 30 мин добавляли Cbz-OSu (2,6 г,10,4 ммоль), а полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и CH_2Cl_2 (30 мл). Слои разделяли, а водный слой промывали CH_2Cl_2 (2 * 30 мл). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 10/0 циклогексан/этилацетат до 6/4) с получением бензил-6-оксо-5-азаспиро[2.5]октан-5-карбоксилата (**9**) в виде бесцветного масла (400 мг, 20%)

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7,46-7,29 (м, 5H), 5,27 (с, 2H), 3,51 (с, 2H), 2,65 (т, *J*=6,9 Гц, 2H), 1,69 (т, *J*=6,9 Гц, 2H), 0,62-0,57 (м, 2H), 0,55-0,51 (м, 2H).

Стадия 9: Синтез бензил-6-(((трифторметил)сульфонил)окси)-5-азаспиро[2.5]окт-6-ен-5-карбоксилата

Раствор бензил-6-оксо-5-азаспиро[2.5]октан-5-карбоксилата (**9**) (200 мг, 0,83 ммоль) в безводном ТГФ (4,8 мл) охлаждали до -78 °С. 1 М раствор LiHMDS (1,04 мл 1 М раствора в ТГФ, 1,04 ммоль) добавляли в течение 5 мин, а смесь перемешивали в течение 70 мин. Добавляли перегнанный HMPA (288 мкл, 1,66 ммоль), раствор перемешивали в течение дополнительных 30 мин, а затем добавляли раствор $PhNTf_2$ (370 мг, 1,04 ммоль) в безводном ТГФ (0,5 мл), а смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и оставляли вступать в реакцию в течение 15 ч. Добавляли воду (10 мл) и эфир (10 мл), и слои разделяли. Водный слой промывали эфиром (2 * 30 мл). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 10/0 циклогексан/этилацетат до 6/4) с получением бензил-6-(((трифторметил)сульфонил)окси)-5-азаспиро[2.5]окт-6-ен-5-карбоксилата (**10**) в виде бесцветного масла ().

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7,40-7,32 (м, 5H), 5,38 (д, *J*=3,8 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H),

3,47 (с, 2H), 2,16 (д, *J*=3,8 Гц, 2H), 0,62-0,56 (м, 2H), 0,44-0,40 (м, 2H).

Стадия 10. Синтез бензил 6-(4-фторфенил)-5-азаспиро[2.5]окт-6-ен-5-карбоксилата

К раствору -(((трифторметил)сульфонил)окси)-5-азаспиро[2.5]окт-6-ен-5-карбоксилата (140 мг, 0,36 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляли, в атмосфере азота, $(Ph_3P)_2PdCl_2$ (13 мг, 17,9 мкмоль), (4-фторфенил)бороновой кислоты (65 мг, 0,46 ммоль) и 2 М водный раствор Na_2CO_3 (3,58 мл). Смесь перемешивали в течение 16 ч при 40 °С. Затем добавляли воду (10 мл), а смесь экстрагировали диэтиловым эфиром и сушили (Na_2SO_4). Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 10/0 циклогексан/этилацетат до 1/9) с получением бензил-6-(4-фторфенил)-5-азаспиро[2.5]окт-6-ен-5-карбоксилата (**11**) в виде бесцветного масла (60 мг, 50%)

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7,47-7,15 (м, 7H), 6,93 (д, *J*=8,6 Гц, 2H), 5,40 (д, *J*=3,7 Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,19 (д, *J*=3,7 Гц, 2H), 0,66-0,59 (м, 2H), 0,45-0,40 (м, 2H).

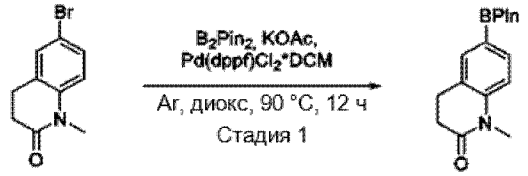
Стадия 11: Синтез 6-(4-фторфенил)-5-азаспиро[2.5]октана

$Pd(OH)_2$ на угле (10%, 6 мг) добавляли к раствору 6-(4-фторфенил)-5-азаспиро[2.5]окт-6-ен-5-карбоксилата (**11**) (60 мг, 0,18 ммоль) в (2,2,2)-трифторэтаноле (1,2 мл), раствор перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 (1 атм.) (16 ч). Реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр. Фильтр промывали (2,2,2)-трифторэтанолом. Летучие вещества упаривали с получением 6-(4-фторфенил)-5-азаспиро[2.5]октана в виде бесцветного масла (35 мг, 96%)

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7,34 (дд, *J*=5,6, 8,7 Гц, 7H), 7,00 (д, *J*=8,7 Гц, 2H), 3,64 (дд, *J*=2,6, 11,3 Гц, 1H), 3,24 (дд, *J*=1,1 12,3 Гц, 1H), 2,25 (дд, *J*=2,1, 12,3 Гц, 1H), 2,05-1,98 (м, 1H), 1,89-1,81 (м, 1H), 1,75-1,64 (м, 1H), 1,12-1,03 (м, 1H), 0,53-0,45 (м, 1H), 0,40-0,30 (м, 3H).

3WW. **<u>1-Метил-6-(5-метил-2-пиперидил)-3,4-дигидрохинолин-2-он</u>**

Стадия 1. Синтез 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохинолин-2-она

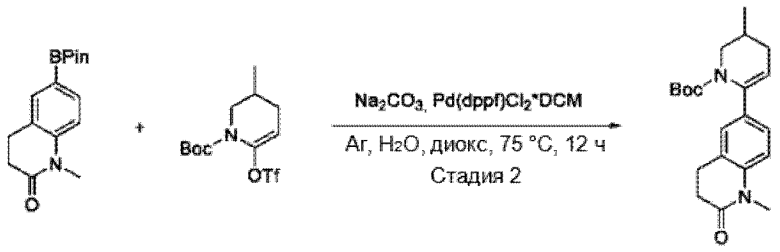


Смесь 6-бром-1-метил-3,4-дигидрохинолин-2-она (5,18 г, 21,57 ммоль), бис(пинаколато)дибора (6,57 г, 25,89 ммоль) и ацетата калия (6,35 г, 64,72 ммоль, 4,05 мл) в диоксане (50 мл) дегазировали аргоном в течение 10 мин. Затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (880,93 мг, 1,08 ммоль), а реакционную смесь нагревали при 90°С в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и фильтровали, затем упаривали. Неочищенный продукт обрабатывали смесью гексан:МТБЭ (8:2), и подвергли очистке колоночной флэш-хроматографией (элюент хлороформ). Получали 1-метил-6-

(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохинолин-2-он (4,6 г, 16,02 ммоль, выход 74,25%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 288,2; найдено 288,2; Rt=1,321 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-3-метил-6-(1-метил-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-6-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата



1-Метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохинолин-2-он (4,2 г, 14,63 ммоль), трет-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (7,07 г, 20,48 ммоль), карбонат натрия (4,65 г, 43,88 ммоль, 1,84 мл) и $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (1,19 г, 1,46 ммоль) смешивали в H_2O (20 мл) и диоксане (60 мл) продували аргоном и перемешивали при 75°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, а желаемый продукт экстрагировали ДХМ, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Получали трет-бутил-3-метил-6-(1-метил-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-6-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (8 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 357,2; найдено 357,4; Rt=1,437 мин.

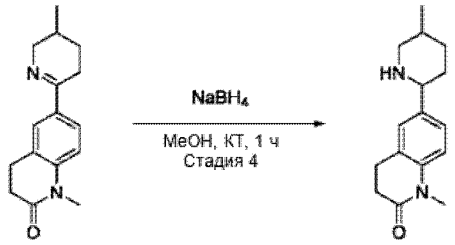
Стадия 3: Синтез 1-метил-6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-3,4-дигидрохинолин-2-она



трет-Бутил-3-метил-6-(1-метил-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-6-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (8 г, 11,22 ммоль) растворяли в CF_3COOH (10 г, 11,22 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при 20 °C. Затем реакционную смесь концентрировали, обрабатывали водн. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ, затем упаривали с получением 1-метил-6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-3,4-дигидрохинолин-2-она (4 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 257,2; найдено 257,2; Rt=0,674 мин.

Стадия 4. Синтез 1-метил-6-(5-метил-2-пиперидил)-3,4-дигидрохинолин-2-она

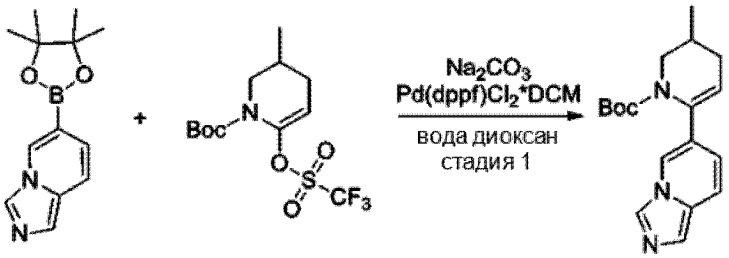


1-Метил-6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-3,4-дигидрохинолин-2-он (4 г, 7,33 ммоль) растворяли в метаноле (40 мл) и добавляли боргидрид натрия (554,92 мг, 14,67 ммоль, 518,62 мкл). Через 1 ч реакционную смесь концентрировали, обрабатывали водн. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ. Органическую фазу упаривали с получением 1-метил-6-(5-метил-2-пиперидил)-3,4-дигидрохинолин-2-она (2,9 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 259,2; найдено 259,2; Rt=0,717 мин.

3XX. **<u>рац-6-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиридин</u>**

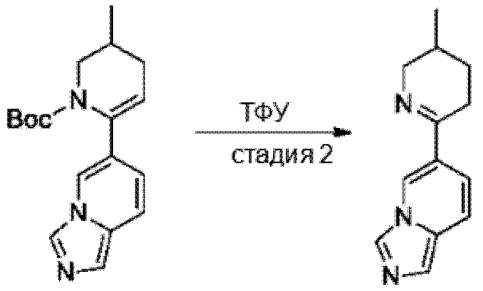
Стадия 1: Синтез трет-бутил-6-(имидазо[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата



трет-Бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (100 мг, 289,57 мкмоль) , 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[*1,5-a*]пиридин (70,68 мг, 289,57 мкмоль) и карбонат натрия (92,08 мг, 868,72 мкмоль, 36,39 мкл) добавляли к смеси 1,4-диоксана (3 мл) и воды (1 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (11,81 мг, 14,48 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч, затем обрабатывали водой, а требуемый продукт экстрагировали ДХМ, затем упаривали. Получали *трет*-бутил-6-имидазо[*1,5-a*]пиридин-6-ил-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (150 мг, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 313,2; найдено 314,2; Rt=1,044 мин.

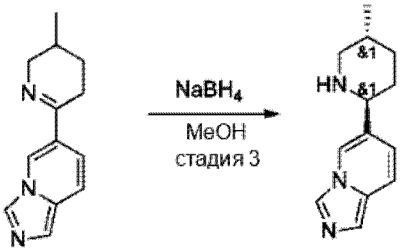
Стадия 2. Синтез 6-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)имидазо[1,5-a]пиридина



трет-Бутил-6-имидазо[*1,5-а*]пиридин-6-ил-3-метил-3,4-дигидро-*2Н*-пиридин-1-карбоксилат (3 г, 9,57 ммоль) растворяли в ТФУ (20 мл) и перемешивали в течение 1 ч при 25 °С. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, неочищенный продукт растворяли в водном растворе $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ (50 мл). Органическую фазу промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением 6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)имидазо[*1,5-а*]пиридина (3 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 213,2; найдено 214,2; Rt=0,520 мин.

Стадия 3. Синтез рац-6-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридина

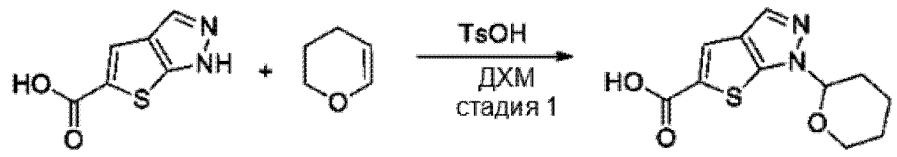


Неочищенный 6-(3-Метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)имидазо[*1,5-а*]пиридин (3 г, 14,07 ммоль) из предыдущей стадии растворяли в метаноле (40 мл), а затем добавляли боргидрид натрия (800,00 мг, 21,15 ммоль, 747,66 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, а затем упаривали. Неочищенный продукт растворяли в ДХМ (100 мл) дважды промывали водой, сушили над Na_2SO_4, а затем концентрировали в вакууме с получением 6-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]имидазо[*1,5-а*]пиридина (2,25 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 215,2; найдено 216,2; Rt=0,465 мин.

3YY. **рац-5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)-1Н-тиено[2,3-с]пиразол**

Стадия 1: Синтез 1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-тиено[2,3-с]пиразол-5-карбоновой кислоты



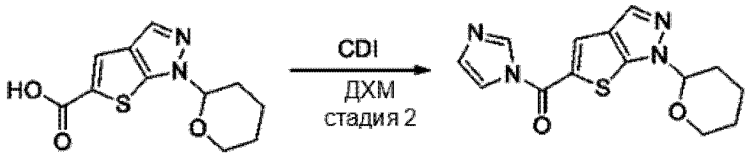
1Н-Тиено[2,3-с]пиразол-5-карбоновую кислоту (5 г, 29,73 ммоль) суспендировали в 3,4-дигидро-*2Н*-пиране (25,01 г, 297,31 ммоль, 27,01 мл) с последующим добавлением толуолсульфоновой кислоты (255,99 мг, 1,49 ммоль). Через 0,5 ч интенсивного

перемешивания все твердые вещества растворялись; прозрачный раствор упаривали досуха, а неочищенный остаток растворяли в 50% водн. KOH. Полученную молочную суспензию промывали ДХМ (30 мл) пять раз и МТБЭ (30 мл) 2 раза. Прозрачный светло-желтый раствор подкисляли 10% водн. $NaHSO_4$ до pH=2 и экстрагировали ДХМ (30 мл) 2 раза. Упаривание объединенных растворителей привело к получению 1-тетрагидропиран-2-илтиено[*2,3-c*]пиразол-5-карбоновой кислоты (7,2 г, 28,54 ммоль, выход 95,99%) в виде смеси региоизомеров.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,95 (м, 6H), 3,86 (м, 2H), 5,56 (м, 1H), 7,68 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 13,25 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 252,2; найдено 253,2; Rt=1,089 мин.

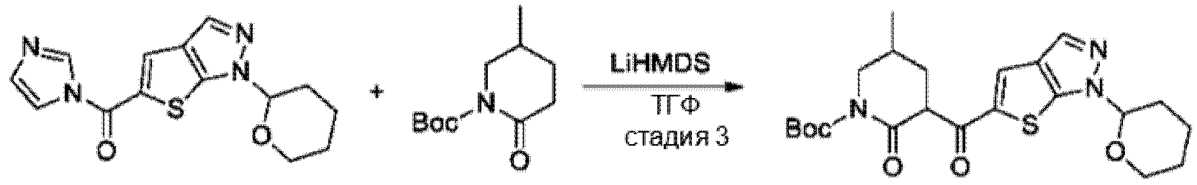
Стадия 2: Синтез (1H-имидазол-1-ил)(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-тиено[2,3-c]пиразол-5-ил)метанона



1-Тетрагидропиран-2-илтиено[*2,3-c*]пиразол-5-карбоновую кислоту (7,2 г, 28,54 ммоль) растворяли в ДХМ (100 мл) с последующим добавлением CDI (6,94 г, 42,81 ммоль) одной порцией. После завершения реакции (подтверждено завершением выделения газообразных побочных продуктов и по H-ЯМР) смесь разбавляли ДХМ (100 мл) и промывали 0,1 М водн. HCl (трижды). Упаривание органического растворителя при пониженном давлении привело к получению имидазол-1-ил-(1-тетрагидропиран-2-илтиено[*2,3-c*]пиразол-5-ил)метанона (5,8 г, 19,18 ммоль, выход 67,22%), который немедленно использовали на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,95 (м, 6H), 3,82 (м, 1H), 4,08 (м, 1H), 5,62 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,32 (с, 1H).

Стадия 3. Синтез трет-бутил-5-метил-2-оксо-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-тиено[2,3-c]пиразол-5-карбонил)пиперидин-1-карбоксилата



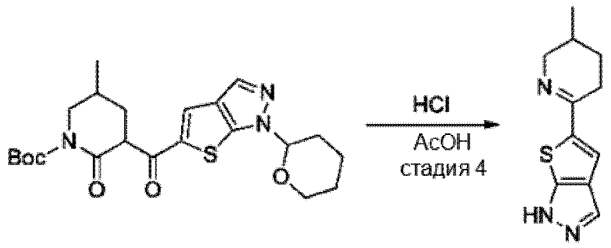
трет-Бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (4,50 г, 21,10 ммоль) растворяли в ТГФ (40 мл) и охлаждали до -78°C в атмосфере Ar, с последующим добавлением гексаметилдисилазида лития (1,03 М, 22,35 мл) по каплям. После дополнительного перемешивания в течение 10 мин добавляли раствор имидазол-1-ил-(1-тетрагидропиран-2-илтиено[*2,3-c*]пиразол-5-ил)метанона (5,8 г, 19,18 ммоль) в ТГФ (40 мл), а реакционную смесь нагревали до комн. темп. После завершения реакции смесь

выливали в насыщ. водн. NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (100 мл) трижды. Упаривание органических растворителей и очистка СС (ОК. Interchim; 220g SiO_2, петролейный эфир/этилацетат с этилацетатом от 10~75%, скорость потока=100 мл/мин, Rv=7,7 CV) приводит к получению *трет*-бутил-5-метил-2-оксо-3-(1-тетрагидропиран-2-илтиено[*2,3-c*]пиразол-5-карбонил)пиперидин-1-карбоксилата (4,5 г, 10,05 ммоль, выход 52,42%) в виде смеси изомеров. Отдельные фракции объединяли и использовали на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,08 (д, 3H), 1,53 (с, 9H), 1,62 (м, 4H), 2,15 (м, 6H), 3,23 (м, 1H), 3,85 (м, 2H), 4,39 (м, 1H), 5,55 (м, 1H), 7,86 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 347,2; найдено 348,2; Rt=1,384 мин.

Стадия 4: Синтез 5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)-1H-тиено[2,3-c]тиразола

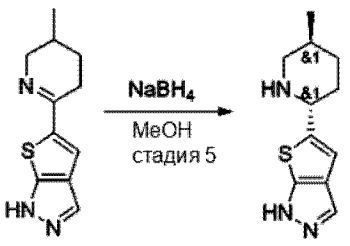


трет-Бутил-5-метил-2-оксо-3-(1-тетрагидропиран-2-илтиено[*2,3-c*]пиразол-5-карбонил)пиперидин-1-карбоксилат (4,5 г, 10,05 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (50 мл) и нагревали до кипения с обратным холодильником. Добавляли по каплям HCl (10 М, 10,05 мл) (Осторожно! Наблюдали интенсивное образование пены!). После того, как выделение газа прекращалось, смесь упаривали досуха, растворяли в H_2O (50 мл) и подщелачивали до pH=10 с помощью 10% водн. K_2CO_3; полученный непрозрачный раствор экстрагировали ДХМ (150 мл), который сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-*1H*-тиено[*2,3-c*]пиразола (1,6 г, 7,30 ммоль, выход 72,56%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,02 (д, 3H), 1,86 (м, 1H), 1,95 (м, 2H), 2,48 (м, 1H), 2,86 (м, 1H), 3,26 (м, 1H), 4,02 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,82 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 219,2; найдено 220,2; Rt=0,802 мин.

Стадия 5: Синтез рац-5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)-1H-тиено[2,3-c]тиразола



5-(3-Метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-*1H*-тиено[*2,3-c*]пиразол (1,6 г, 7,30 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл) и охлаждали до 0 °C. Порциями добавляли боргидрид

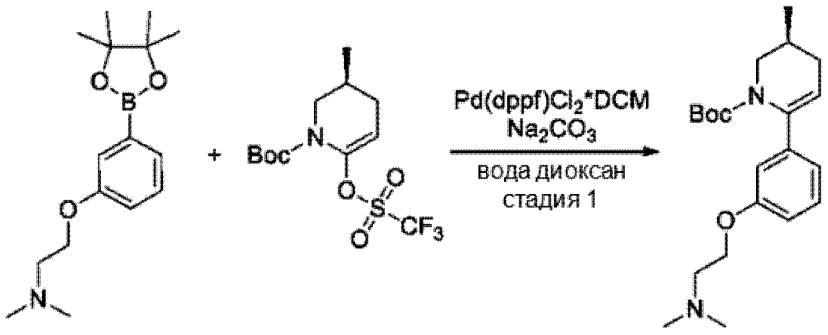
натрия (552,00 мг, 14,59 ммоль, 515,89 мкл) к полученной смеси и дополнительно перемешивали в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь подкисляли 10% водн. HCl до pH=2, промывали МТБЭ (2 * 10 мл), подщелачивали 10% водн. NaOH до pH=10 и экстрагировали ДХМ (50 мл). Упаривание растворителя привело к образованию чистого 5-[(*2S,5R*)-5-метил-2-пиперидил]-*2H*-тиено[*2,3-c*]пиразола (1,3 г, 5,87 ммоль, выход 80,51%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,98 (д, 3H), 1,56 (м, 2H), 1,68 (м, 2H), 1,92 (м, 1H), 2,02 (м, 1H), 2,44 (м, 1H), 3,20 (м, 1H), 3,86 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 7,61 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 221,2; найдено 222,2; Rt=0,711 мин.

3ZZ. **<u>*N, N*-диметил-2-(3-((*5S*)-5-метилпиперидин-2-ил)фенокси)этанамин</u>**

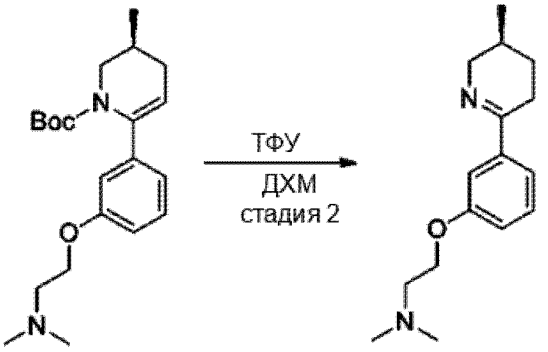
Стадия 1: Синтез (S)-трет-бутил-6-(3-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата



трет-Бутил-(*3S*)-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (8 г, 23,17 ммоль), *N, N*-диметил-2-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]этанамин (5,62 г, 19,30 ммоль) и карбонат натрия (4,09 г, 38,61 ммоль, 1,62 мл) смешивали в смеси диоксана (45 мл) и воды (15 мл). Полученную смесь вакуумировали и повторно заполняли трижды аргоном. $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (788,26 мг, 965,25 мкмоль) добавляли к предыдущей смеси, а полученную смесь нагревали при 90°C в течение ночи. Полученную смесь охлаждали и разбавляли водой (100 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 * 100 мл), а объединенные органические слои промывали солевым раствором (60 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток (10,8 г неочищенного продукта) объединяли с остатком (200 мг неочищенного продукта) и очищали колоночной хроматографией с получением *трет*-бутил-(*3S*)-6-[3-[2-(диметиламино)этокси]фенил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (4,5 г, 12,48 ммоль, выход 64,66%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 360,2; найдено 361,2; Rt=1,077 мин.

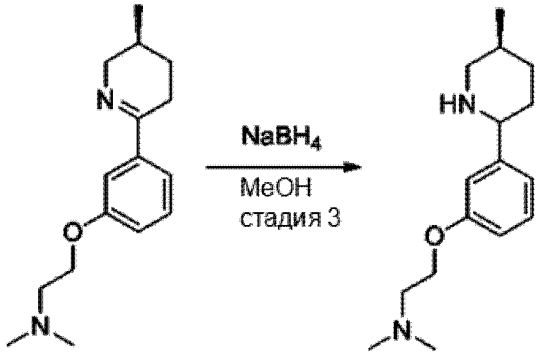
Стадия 2. Синтез (S)-N, N-диметил-2-(3-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)фенокси)этанамина



трет-Бутил-(*3S*)-6-[3-[2-(диметиламино)этокси]фенил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (4,5 г, 12,48 ммоль) растворяли в ДХМ (18 мл) и к нему добавляли ТФУ (18 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь осторожно выливали в водн. раствор $NaHCO_3$ (20 г в 100 мл воды), а полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 * 50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *N, N*-диметил-2-[3-[(*3S*)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]фенокси]этанамина (2,36 г, 9,04 ммоль, выход 72,46%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 260,2; найдено 261,2; Rt=0,245 мин.

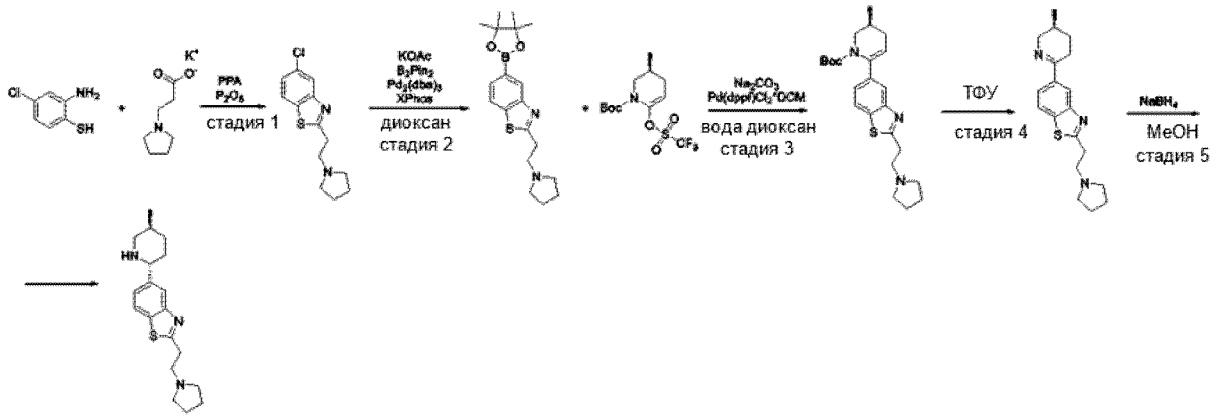
Стадия 3. Синтез N, N-диметил-2-(3-((5S)-5-метилпиперидин-2-ил)фенокси)этанамина



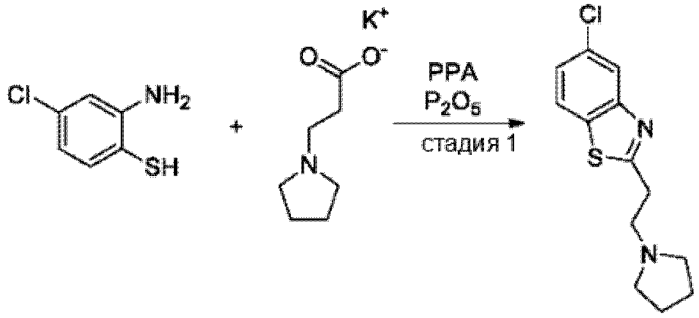
N, N-Диметил-2-[3-[(*3S*)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]фенокси]этанамин (2,36 г, 9,06 ммоль) растворяли в MeOH (45 мл) и порциями добавляли боргидрид натрия (685,82 мг, 18,13 ммоль, 638,57 мкл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл), а полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (30 мл), а полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 * 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *N, N*-диметил-2-[3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенокси]этанамина (2,02 г, 7,70 ммоль, выход 84,94%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 262,2; найдено 263,2; Rt=0,498 мин.

3AAA. **5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)-2-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензо[d]тиазол**



Стадия 1: Синтез 5-хлор-2-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензо[d]тиазола

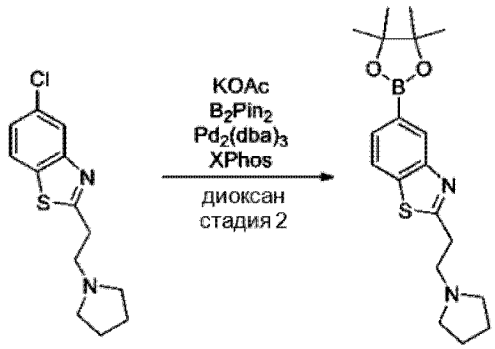


Получали по общей методике Схемы J стадии 1A. Выход: 4,3 г (51,46%).

Условия СС: Неочищенный продукт очищали силикагелем с МТБЭ/MeOH в качестве элюирующей смеси.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 266,2; найдено 267,2; Rt=1,014 мин.

Стадия 2: Синтез 2-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола

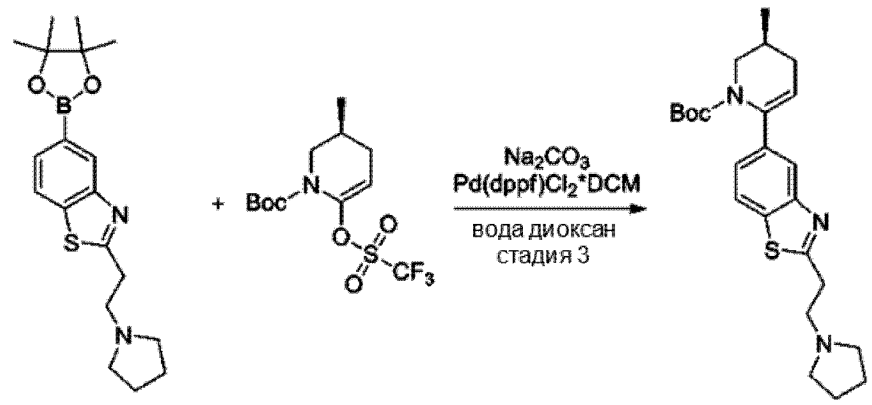


Ацетат калия (3,16 г, 32,23 ммоль, 2,01 мл) добавляли к раствору 5-хлор-2-(2-пирролидин-1-илэтил)-1,3-бензотиазола (4,30 г, 16,12 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (4,50 г, 17,73 ммоль) в диоксане (50 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли *трис*(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (737,96 мг, 805,88 мкмоль) и XPhos (1,54 г, 3,22 ммоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 18 ч в инертной атмосфере. Затем добавляли 40% водный раствор пирролидина (0,5 экв.), а реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение

дополнительных 12 ч. Затем охлаждали, разбавляли EtOAc (200 мл) и промывали Na_2CO_3 (50 мл, насыщ. водн.). Органический слой сушили над Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 100 процентов $CHCl_3$-MeCN-MeOH с получением продукта 2-(2-пирролидин-1-илэтил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (2,2 г, 6,14 ммоль, выход 38,10%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 358,2; найдено 359,2; Rt=1,001 мин.

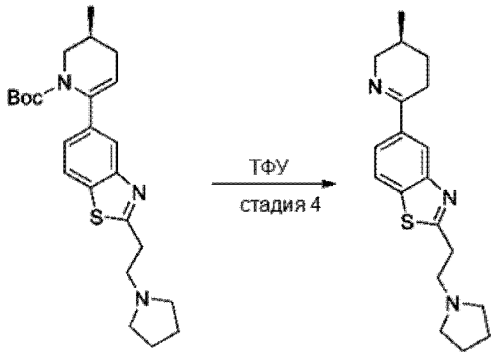
Стадия 3: Синтез (S)-трет-бутил-3-метил-6-(2-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата



Получали по общей методике Схемы J стадии 3. Выход: 3 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 427,2; найдено 428,2; Rt=1,251 мин.

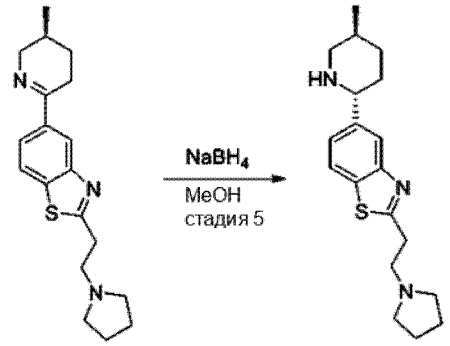
Стадия 4: Синтез (S)-5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)-2-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензо[d]тиазола



Получали по общей методике Схемы J стадии 4. Выход: 1,2 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 327,2; найдено 328,2; Rt=0,681 мин.

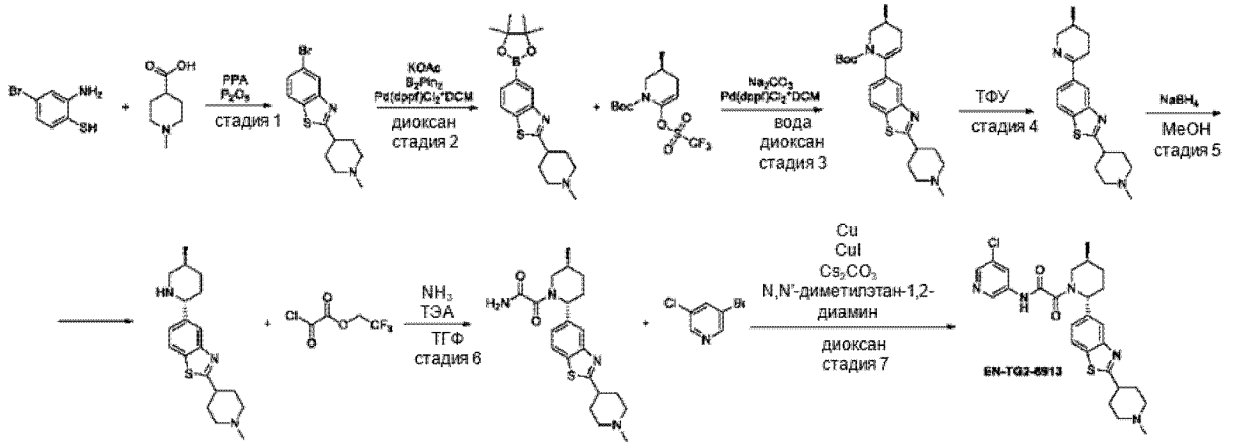
Стадия 5: Синтез 5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)-2-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензо[d]тиазола



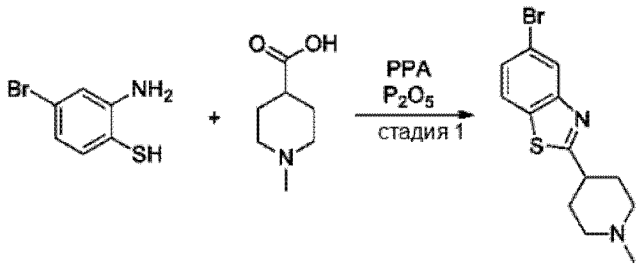
Получали по общей методике Схемы J стадии 5. Выход: 1 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 329,2; найдено 330,2; Rt=0,720 мин.

3BBB. ((2R,5S)-5-метил-2-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамид



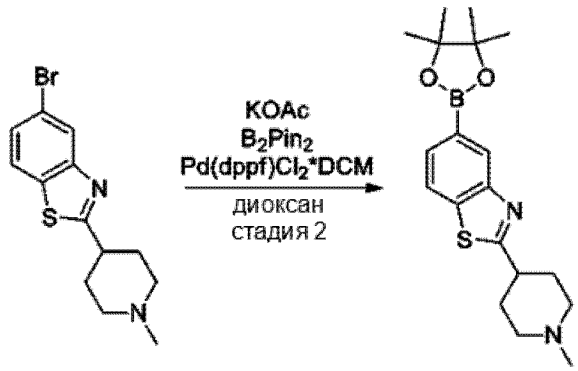
Стадия 1: Синтез 5-бром-2-(1-метилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола



[1] Получали по общей методике Схемы J стадии 1A. Выход: 14 г (92,88%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 311,2; найдено 312,2; Rt=0,742 мин.

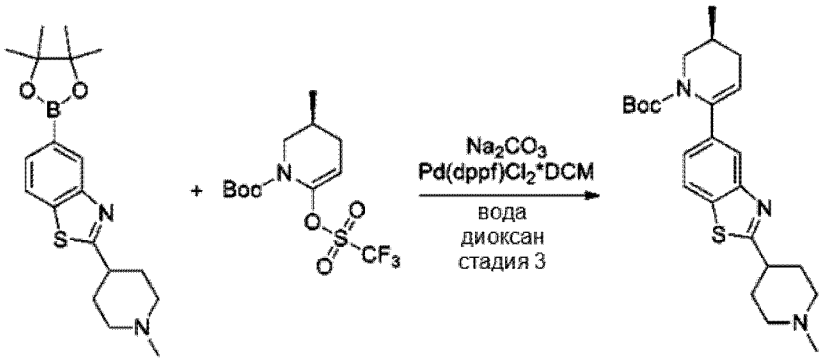
Стадия 2: Синтез 2-(1-метилпиперидин-4-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола



[2] Получали по общей методике Схемы J стадии 2. Выход: 8,5 г (92,29%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 358,2; найдено 359,2; Rt=0,978 мин.

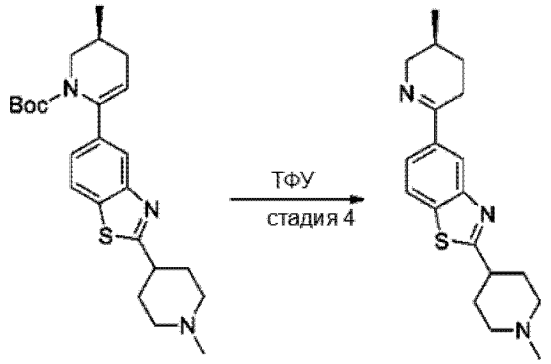
Стадия 3: Синтез (S)-трет-бутил-3-метил-6-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата



[3] Получали по общей методике Схемы J стадии 3. Выход: 15 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 427,2; найдено 428,2; Rt=1,274 мин.

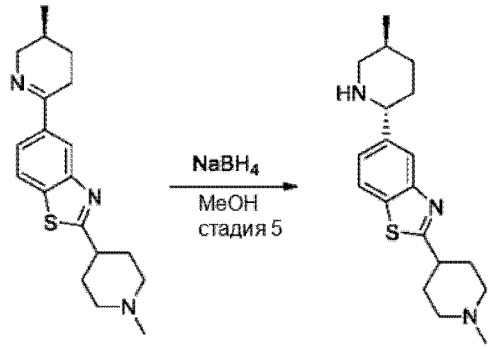
Стадия 4: Синтез (S)-5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола



[4] Получали по общей методике Схемы J стадии 4. Выход: 6 г (94,96%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 327,2; найдено 328,2; Rt=0,670 мин.

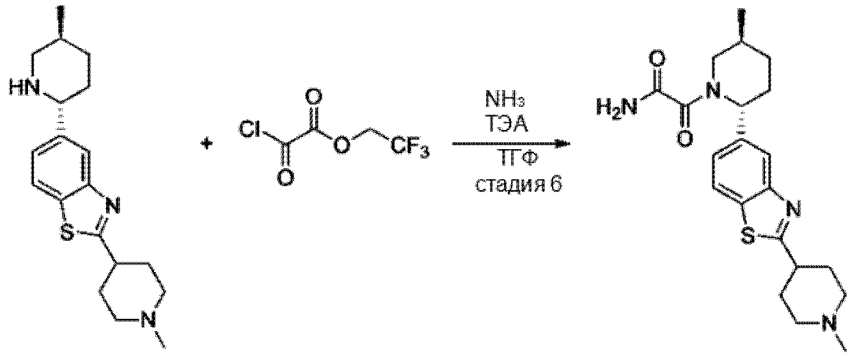
Стадия 5. Синтез 5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола



[5] Получали по общей методике Схемы J стадии 5. Выход: 4 г (66,26%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 329,2; найдено 330,2; Rt=0,703 мин.

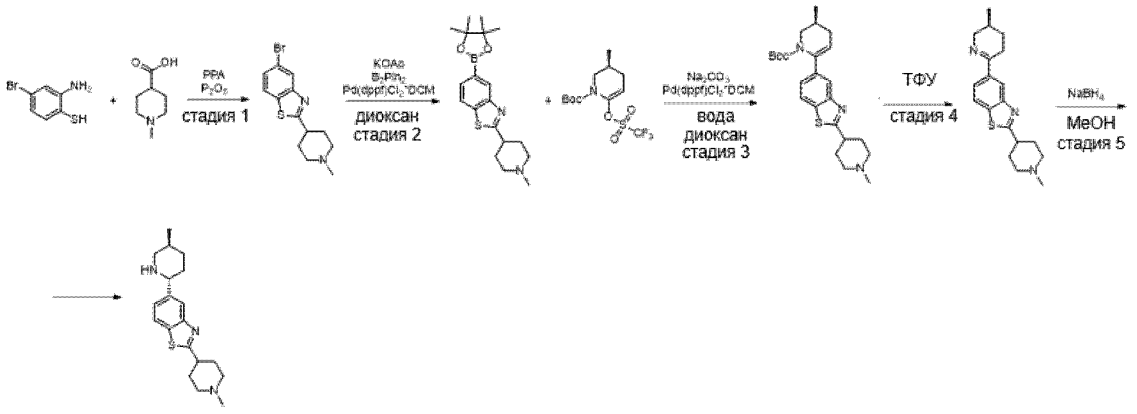
Стадия 6: Синтез 2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида



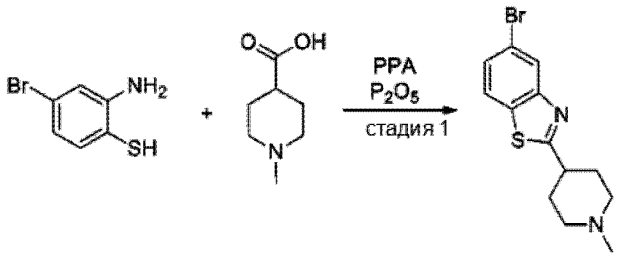
[6] 2,2,2-Трифторэтил-2-хлор-2-оксо-ацетат (1,04 г, 5,46 ммоль) медленно добавляли к перемешиваемому раствору 2-(1-метил-4-пиперидил)-5-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола (1,5 г, 4,55 ммоль) и ТЕА (921,30 мг, 9,10 ммоль, 1,27 мл) в сухом ТГФ (50 мл) при 25 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Затем газообразный аммиак барботировали через реакционную смесь при 25°C в течение 0,5 ч. Полученный осадок хлорида аммония фильтровали и отбрасывали, фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного 2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (1,6 г, 3,99 ммоль, выход 87,75%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 400,2; найдено 401,2; Rt=0,867 мин.

2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамид



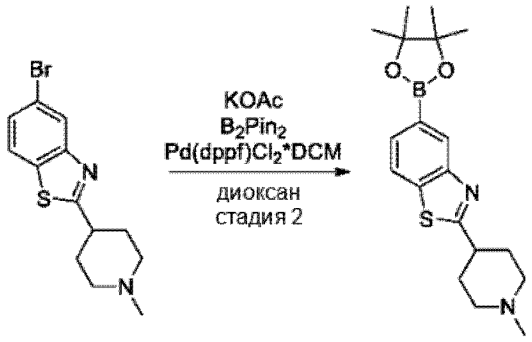
Стадия 1: Синтез 5-бром-2-(1-метилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола)



[7] Получали по общей методике Схемы J стадии 1A. Выход: 14 г (92,88%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 311,2; найдено 312,2; Rt=0,742 мин.

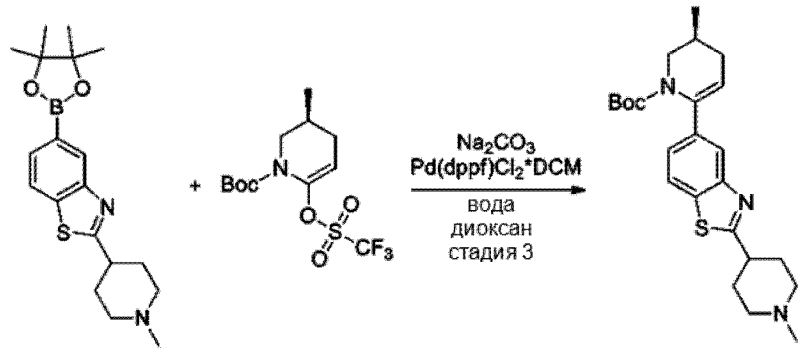
Стадия 2: Синтез 2-(1-метилпиперидин-4-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола



[8] Получали по общей методике Схемы J стадии 2. Выход: 8,5 г (92,29%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 358,2; найдено 359,2; Rt=0,978 мин.

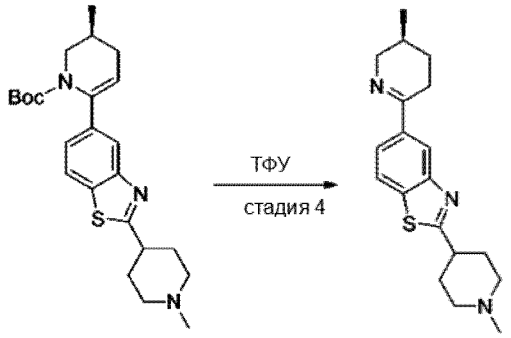
Стадия 3: Синтез (S)-трет-бутил-3-метил-6-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата



[9] Получали по общей методике Схемы J стадии 3. Выход: 15 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 427,2; найдено 428,2; Rt=1,274 мин.

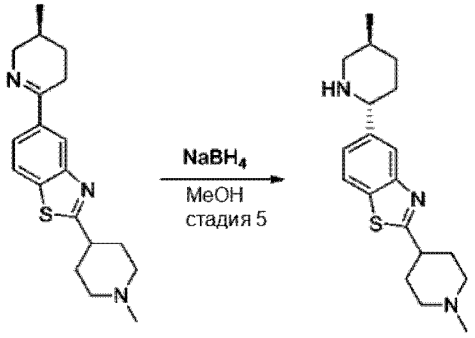
Стадия 4: Синтез (S)-5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола



[10] Получали по общей методике Схемы J стадии 4. Выход: 6 г (94,96%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 327,2; найдено 328,2; Rt=0,670 мин.

Стадия 5. Синтез 5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола



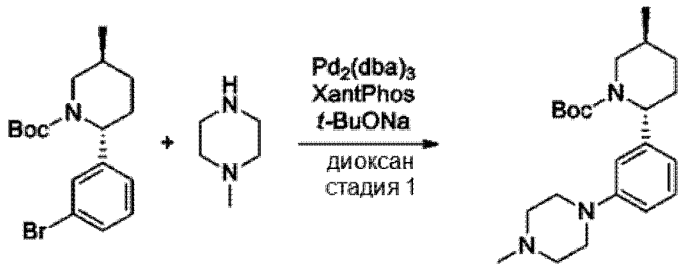
[11] Получали по общей методике Схемы J стадии 5. Выход: 4 г (66,26%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 329,2; найдено 330,2; Rt=0,703 мин.

Стадия 6: Синтез 2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

1-метил-4-(3-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)фенил)пиперазин

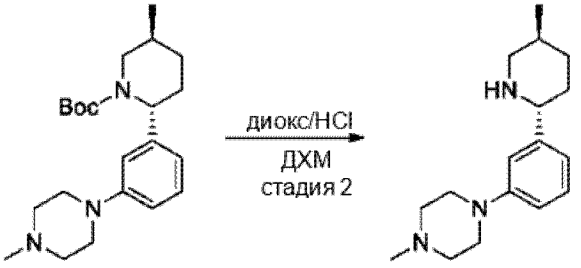
Стадия 1. Синтез (2R,5S)-трет-бутил-5-метил-2-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата



трет-Бутил-(*2R,5S*)-2-(3-бромфенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (1,03 г, 2,91 ммоль), 1-метилпиперазин (291,20 мг, 2,91 ммоль, 322,48 мкл), 4,5-*бис*(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (168,22 мг, 290,73 мкмоль) и *трет*-бутоксид натрия (419,09 мг, 4,36 ммоль) смешивали вместе в диоксане (15 мл), а полученную смесь вакуумировали и повторно заполняли трижды аргоном. *трис*(Дибензилиденацетон)дипалладий (0) (133,11 мг, 145,36 мкмоль) добавляли к предыдущей смеси, а полученную смесь нагревали при 100 °C (масляная баня) в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли водой (50 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 * 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 * 50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (1,1 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 373,2; найдено 374,2; Rt=0,991 мин.

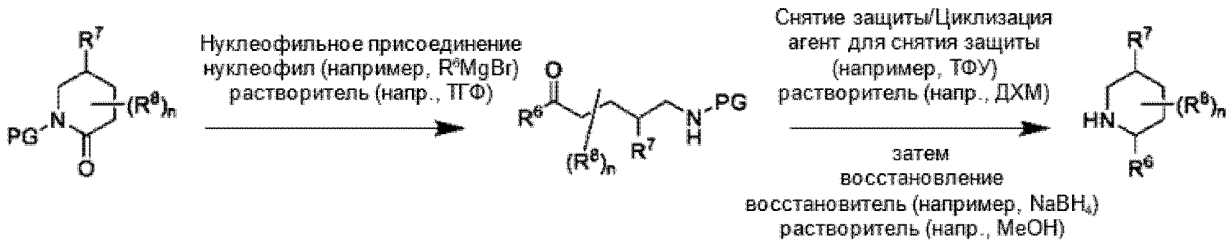
Стадия 2. Синтез 1-метил-4-(3-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)фенил)пиперазина



трет-Бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилат (1,1 г, 2,94 ммоль) растворяли в ДХМ (15 мл), затем добавляли диоксан/HCl (2,94 ммоль, 5 мл) и перемешивали 16 ч при комн. темп. Нерастворимый материал собирали фильтрованием, фильтр-прессную лепешку промывали дополнительным количеством МТБЭ и сушили на воздухе с получением 1-метил-4-[3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенил]пиперазина (750 мг, 2,42 ммоль, выход 82,19%, HCl).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 273,2; найдено 274,2; Rt=0,675 мин.

[0042] *4. Синтезы пиперидонов путем открытия цикла с нуклеофилами*

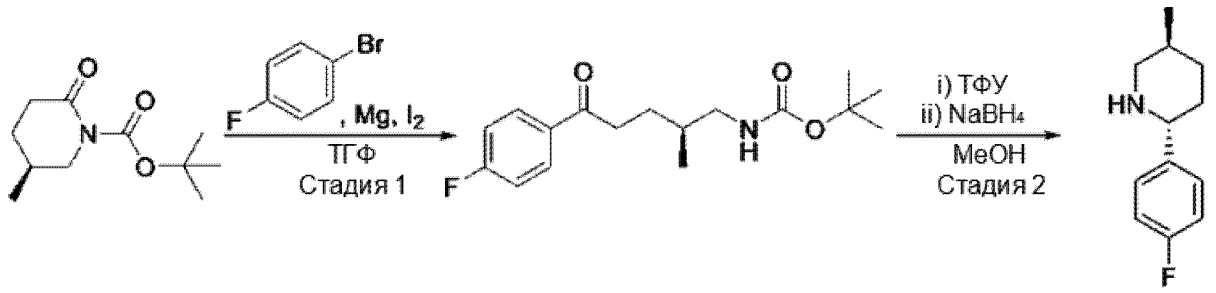


В некоторых вариантах осуществления вторичный амин можно получить путем нуклеофильного присоединения к 2-пиперидону. Нуклеофильное присоединение/раскрытие цикла может быть достигнуто, используя реактив Гриньяра, *например* R^6MgBr. Реакцию нуклеофильного присоединения можно проводить в растворителях, таких как, но не ограничиваясь ими, ТГФ, Et_2O, TMEDA, DME и МТБЭ или их смеси. В некоторых вариантах осуществления нуклеофильное присоединение достигают с помощью условий, включающих R^6Br, Mg. I_2 и ТГФ.

В некоторых вариантах осуществления вторичный амин подвергается последовательному снятию защиты, циклизации и восстановлению с получением замещенного пиперидина. Условия удаления защитной группы (PG), например, MoM или Boc известны средним специалистам в данной области техники. Условия удаления защитной группы -PG (например, -Boc) можно использовать, например, кислые условия (например, вода/диоксан, хлористый водород в протонном растворителе (например, метаноле), хлористый водород в апротонном растворителе (например, диоксане), ТФУ в апротонном растворителе (например, дихлорметане, хлороформе, и т. д.)). В некоторых вариантах осуществления на стадии удаления защитной группы используют HCl (4,0M) в диоксане. В некоторых вариантах осуществления на стадии удаления защитной группы используют HCl (4,0M) в ДХМ.

В некоторых вариантах осуществления при снятии защиты соединение формулы I-5 может подвергаться спонтанной циклизации с образованием циклического имина. Восстановление циклического имина можно осуществить с помощью восстанавливающего агента, такого как гидридный восстанавливающий агент, *например*, $NaBH_4$ или $LiAlH_4$, кремнийсодержащий восстанавливающий агент, *например,* Cl_3SiH или восстановлением H_2 в присутствии катализатора, *например* катализатора Ir, катализатора Ru, катализатора Pd (*например*, Pd/C, $Pd(OAc)_2$). В некоторых вариантах осуществления восстановление может быть достигнуто, используя условия, включающие $NaBH_4$ в MeOH. В некоторых вариантах осуществления восстановление может быть достигнуто, используя условия, включающие $NaBH_4$ в MeOH и H_2O. В некоторых вариантах осуществления снятие защиты, циклизация и восстановление происходит за одну стадию синтеза. В некоторых вариантах осуществления снятие защиты/циклизация/восстановление может быть осуществлено с использованием условий, включающих, $NaBH_4$, ТФУ, MeOH и H_2O.

4A. **Синтез (2R,5S)-2-(4-*фторфенил*)-5-метил-пиперидина**



Стадия 1:Синтез трет-бутил-N-[(2S)-5-(4-фторфенил)-2-метил-5-оксо-пентил]карбамата

В сухую 2-х горлую круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, загружали магний (1,44 г, 59,08 ммоль) в атмосфере аргона. Добавляли сухой ТГФ (125 мл) и 1-бром-4-фтор-бензол (10,34 г, 59,08 ммоль, 6,50 мл). Иод (107,11 мг, 421,99 мкмоль) добавляли к перемешиваемому раствору, а полученную реакционную смесь щадяще нагревали до тех пор, пока поддерживалось ее собственное кипение. Когда кипение прекратилось, применяли внешнее нагревание для поддержания кипения еще в течение 1 часа. В отдельную сухую 3-х горлую круглодонную колбу, оснащенную термометром и магнитной мешалкой, загружали (*S*)-*трет*-бутил-5-метил-2-оксопиперидин-1-карбоксилат (9 г, 42,20 ммоль). Добавляли сухой ТГФ (125 мл) в атмосфере аргона, а раствор охлаждали до - 78 °C. Свежеполученный реагент Гриньяра добавляли к полученной смеси по каплям в течение 1 часа, поддерживая внутреннюю температуру ниже - 70 °C. Полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта *трет*-бутил-N-[(2*S*)-5-(4-фторфенил)-2-метил-5-оксо-пентил]карбамата (13,2 г, неочищенный) в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки

ЖХМС (ИЭР): $[M+Boc]^+$ m/z: рассчит. 309,2; найдено 210,2; Rt=1,386 мин.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ (м. д.) 0,93 (м, 3H), 1,42 (с, 9H), 1,54-1,79 (м, 4H), 2,90-3,10 (м, 3H), 4,66 (шир с, 1H), 7,08 (м, 2H), 7,97 (м, 2H).

Стадия 2: Синтез (2R,5S)-2-(4-фторфенил)-5-метил-пиперидина

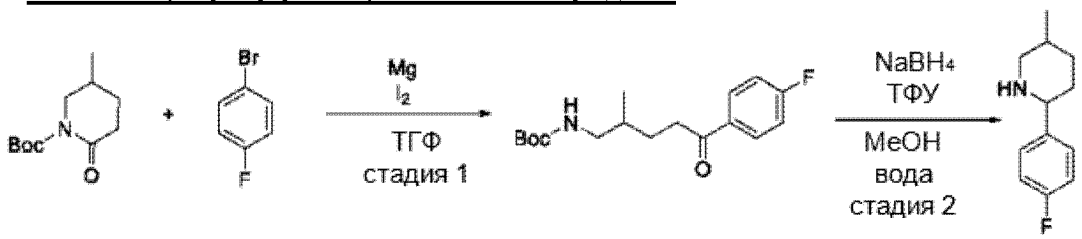
трет-Бутил-N-[(2*S*)-5-(4-фторфенил)-2-метил-5-оксо-пентил]карбамат (13,2 г, 42,67 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (19,46 г, 170,67 ммоль, 13,15 мл), а полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Через 1 час добавляли 50% водн. раствор NaOH к реакционной смеси до pH=13-14. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (4×20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в метаноле (125 мл) и воде (25 мл). К нему добавляли порциями боргидрид натрия (1,61 г, 42,67 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 21°C в течение 16 часов. Через 16 часов реакционную смесь подкисляли 1-2М HCl до pH 1-3 и

перемешивали в течение 30 минут. Затем добавляли 50% водн. раствор NaOH до pH=13-14. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (4×100 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением (2*R*,5*S*)-2-(4-фторфенил)-5-метил-пиперидина (6,6 г, 34,15 ммоль, выход 80,04%) в виде светло-желтого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 193,2; найдено 194,2; Rt=0,704 мин.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ (м. д.) 0,88 (м, 3H), 1,14 (м, 1H), 1,51 (м, 1H), 1,64 (м, 2H), 1,764 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 2,41 (т, 0,9H), 2,87 (д, 0,1H, цис-примесь), 2,97 (д, 0,1H, цис-примесь) 3,14 (д, 0,9H), 3,52 (д, 0,9H), 3,60 (м, 0,1H, цис-примесь), 6,99 (м, 2H), 7,32 (м, 2H).

4B. **<u>Синтез 2-(4-фторфенил)-5-метилпиперидина</u>**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(5-(4-фторфенил)-2-метил-5-оксопентил)карбамата

В сухую 2-х горлую колбу добавляли магний (1,04 г, 42,86 ммоль, 598,65 мкл), сухой ТГФ (50 мл) и 1-бром-4-фтор-бензол (5 г, 28,57 ммоль, 3,14 мл) при перемешивании в атмосфере Ar. Добавляли иод (72,52 мг, 285,72 мкмоль), а смесь щадяще нагревали до тех пор, пока поддерживалось ее собственное кипение. Когда кипение прекратилось, применяли внешнее нагревание, чтобы поддерживать кипение еще в течение 1 часа. *трет*-Бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (6,09 г, 28,57 ммоль) добавляли в сухую 3-х горлую круглодонную колбу с термометром. Добавляли сухой ТГФ (50 мл) при перемешивании в атмосфере Ar, а раствор охлаждали до -78 °C. Реагент Гриньяра добавляли к *трет*-boc-лактаму в течение 1 часа, поддерживая внутреннюю температуру ниже -70 °C. Раствор нагревали до комнатной температуры и добавляли насыщ. NH_4Cl. Водный слой экстрагировали 3×50 мл ДХМ, а органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. *трет*-Бутил-*N*-[5-(4-фторфенил)-2-метил-5-оксо-пентил]карбамат (6,7 г, неочищенный) получали в виде светло-желтого масла и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,95 (д, 3H), 1,44 (с, 9H), 1,82 (м, 3H), 3,05 (м, 4H), 4,71 (уш. с, 1H), 7,13 (д, 2H), 7,99 (д, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M-Boc]^+$ m/z: рассчит. 209,2; найдено 210,2; Rt=1,508 мин.

Стадия 2: Синтез 2-(4-фторфенил)-5-метилпиперидина

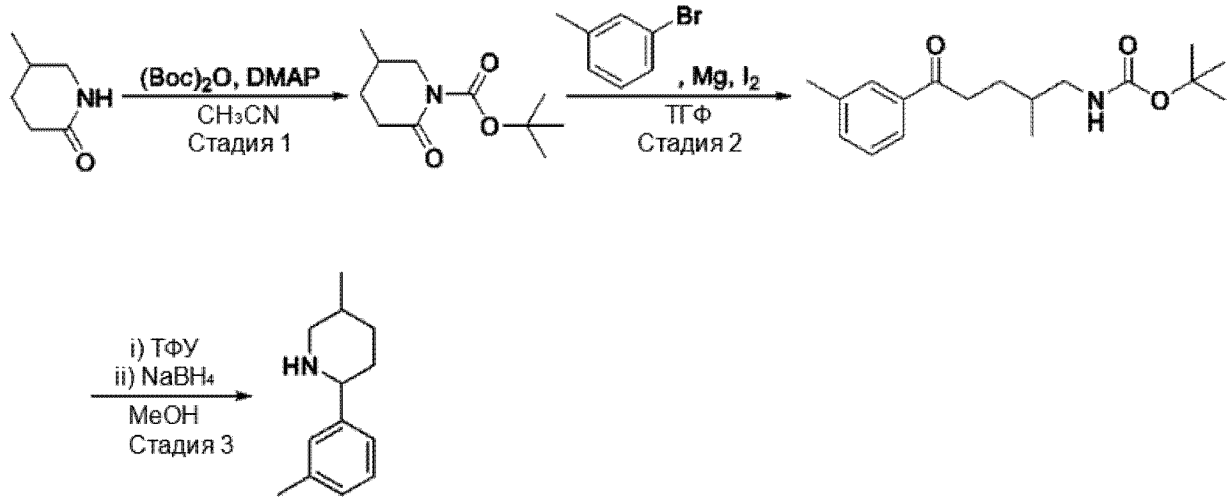
трет-Бутил-*N*-[5-(4-фторфенил)-2-метил-5-оксо-пентил]карбамат (6,7 г, 21,66 ммоль) перемешивали в трифторуксусной кислоте (12,35 г, 108,28 ммоль, 8,34 мл) в

течение 1 ч. ТСХ использовали для контроля за ходом реакции. Добавляли 50% масс./об. раствор NaOH к смеси до pH 13-14. Продукт экстрагировали 4×20 мл ДХМ, а органические слои объединяли, сушили $MgSO_4$ и упаривали. Продукт растворяли в смеси метанол (50 мл)/вода (10 мл) и добавляли в колбу с последующим добавлением боргидрида натрия (819,32 мг, 21,66 ммоль, 765,72 мкл). Смесь перемешивали в атмосфере Ar в течение ночи. Смесь подкисляли 1-2М HCl до pH 1-3 и оставляли перемешиваться в течение 30 минут. Затем добавляли раствор NaOH до pH 13-14, а продукт экстрагировали ДХМ (4×100 мл), органические слои объединяли, сушили Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением 2-(4-фторфенил)-5-метил-пиперидина (1,4 г, 7,24 ммоль, выход 33,45%) в виде бесцветного масла

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,86 (д, 3H), 1,13 (м, 1H), 1,50 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 1,82 (м, 3H), 2,38 (т, 1H), 3,09 (д, 1H), 3,51 (д, 1H), 6,96 (д, 2H), 7,30 (д, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 193,3; найдено 194,2; Rt=1,985 мин.

4С. **Синтез 5-метил-2-(м-толил)пиперидина**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору 5-метилпиперидин-2-она (1 г, 8,84 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (10,80 мг, 88,37 мкмоль) в CH_3CN (20 мл) добавляли ди-трет-бутил-дикарбонат (1,93 г, 8,84 ммоль, 2,03 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (1,5 г, 7,03 ммоль, выход 79,59%). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 0,93 (д, 3H), 1,43 (м, 10H), 1,83 (м, 2H), 2,38 (м, 2H), 3,08 (м, 1H), 3,66 (м, 1H)

Стадия 2. Синтез трет-бутил-N-[2-метил-5-(м-толил)-5-оксо-пентил]карбамата

В сухую 2-х горлую круглодонную колбу (100 мл), оснащенную магнитной мешалкой, загружали магний (170,94 мг, 7,03 ммоль) в атмосфере аргона. Добавляли сухой ТГФ (20 мл) и 1-бром-3-метил-бензол (1,20 г, 7,03 ммоль). Иод (7,85 мг, 70,33

мкмоль) добавляли к перемешиваемому раствору, а полученную реакционную смесь щадяще нагревали до тех пор, пока поддерживалось ее собственное кипение. Когда кипение прекратилось, применяли внешнее нагревание для поддержания кипения еще в течение 1 часа. В отдельную сухую 3-х горлую круглодонную колбу (100 мл), снабженную термометром и магнитной мешалкой, загружали *трет*-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (2,14 г, 7,03 ммоль). Сухой ТГФ (20 мл) добавляли в атмосфере аргона, а раствор охлаждали до - 78 °C. Свежеполученный реагент Гриньяра добавляли к полученной смеси по каплям в течение 30 минут, поддерживая внутреннюю температуру ниже - 70 °C. Полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. Через 1 час, реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (2 * 40 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта *трет*-бутил-N-[2-метил-5-(*м-толил*)-5-оксо-пентил]карбамата (1,5 г, неочищенный), которое использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

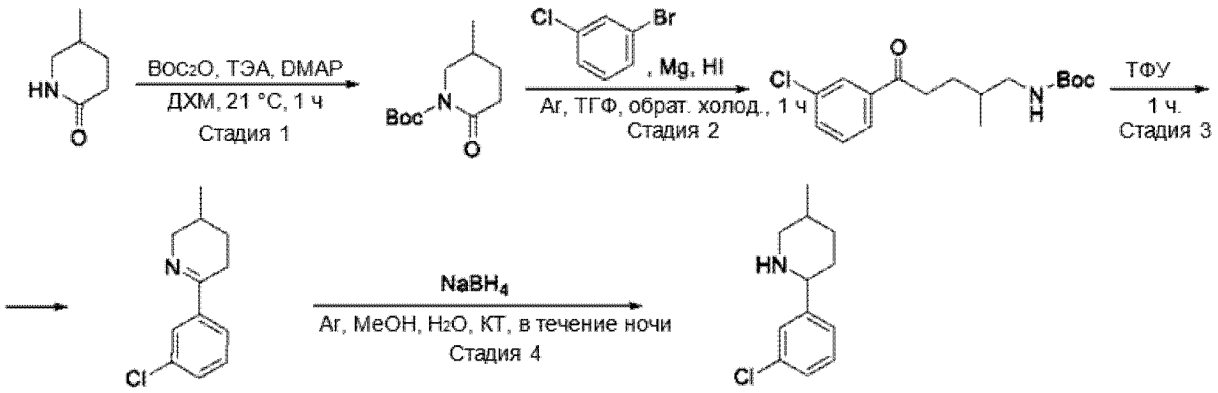
ЖХМС (ИЭР): $[M+Boc]^+$ m/z: рассчит. 305,2; найдено 206,2; Rt=1,517 мин.

Стадия 3: Синтез 5-метил-2-(м-толил)пиперидина

трет-Бутил-N-[2-метил-5-(*м-толил*)-5-оксо-пентил]карбамат (3,19 г, 4,91 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (5,60 г, 49,11 ммоль, 3,78 мл), а полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Через 1 час добавляли 50% водн. раствор NaOH к реакционной смеси до pH=11-12. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (4×20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в метаноле (20 мл) и порциями добавляли боргидрид натрия (185,81 мг, 4,91 ммоль) при 0 ^oC. Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Через 1 час реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток разбавляли 50% водн. раствором NaOH. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (4×20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-метил-2-(*м*-толил)пиперидина (0,2 г, 1,06 ммоль, выход 21,51%). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 189,2; найдено 190,2; Rt=0,838 мин.

4D. **Синтез 2-(3-хлорфенил)-5-метил-пиперидина**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата

К раствору 5-метилпиперидин-2-она (5 г, 44,19 ммоль), триэтиламина (4,47 г, 44,19 ммоль, 6,16 мл) и DMAP (539,83 мг, 4,42 ммоль) в ДХМ добавляли порциями трет-бутоксикарбонил-трет-бутилкарбонат (9,64 г, 44,19 ммоль, 10,14 мл) при 21 °C. Полученный раствор промывали 10% водн. HCl и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали досуха с получением трет-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (7,7 г, 36,10 ммоль, выход 81,71%) в виде оранжевого масла.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,94 (д, 3H), 1,42 (с, 10H), 1,76 (м, 1H), 1,92 (м, 1H), 2,38 (м, 2H), 3,07 (т, 1H), 3,65 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 213,1; найдено 214,2; Rt=1,227 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-N-[5-(3-хлорфенил)-2-метил-5-оксо-пентил]карбамата

В сухую 2-х горлую колбу добавляли магний (253,90 мг, 10,45 ммоль, 145,92 мкл), сухой ТГФ (25 мл) и трет-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (2,23 г, 10,45 ммоль) при перемешивании в атмосфере Ar, добавляли иод (13,36 мг, 104,46 мкмоль). Смесь щадяще нагревали до тех пор, пока поддерживалось ее собственное кипение. Когда кипение прекратилось, применяли внешнее нагревание, чтобы поддерживать кипение еще в течение 1 часа. 1-Бром-3-хлорбензол (2 г, 10,45 ммоль, 1,23 мл) добавляли в сухую 3-х горлую круглодонную колбу с термометром. Добавляли сухой ТГФ (25 мл) при перемешивании в атмосфере Ar, а раствор охлаждали до -78 °C. Реагент Гриньяра добавляли к трет-Boc-лактаму в течение 1 часа, поддерживая внутреннюю температуру ниже -70 °C. Раствор нагревали до комнатной температуры и добавляли насыщ. NH_4Cl. Водный слой экстрагировали 3 * 50 мл ДХМ, а органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. трет-Бутил-N-[5-(3-хлорфенил)-2-метил-5-оксо-пентил]карбамат (3,3 г, неочищенный) получали в виде светло-желтого масла и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,01 (д, 3H), 1,49 (м,10H), 2,43 (м, 2H), 3,07 (м, 2H), 3,77 (м, 3H), 7,27 (м, 4H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 325,2; найдено 326,2; Rt=1,24 мин.

Стадия 3: Синтез 6-(3-хлорфенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина

трет-Бутил-N-[5-(3-хлорфенил)-2-метил-5-оксо-пентил]карбамат (3,3 г, 10,13 ммоль) перемешивали в трифторуксусной кислоте (1,15 г, 10,13 ммоль, 780,29 мкл) в течение 1 ч. ТСХ использовали для контроля за ходом реакции. Добавляли 50% масс./об. раствор NaOH к смеси до pH 13-14. Продукт экстрагировали 4 *20 мл ДХМ, а органические слои объединяли, сушили $MgSO_4$ и упаривали. 6-(3-Хлорфенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин (1,5 г, неочищенный) получали в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,21 (д, 3H), 1,79 (м, 3H), 2,84 (м, 2H), 3,23 (м, 2H), 7,25 (с, 1H), 7,27 (м, 3H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 207,2; найдено 208,2; Rt=0,858 мин.

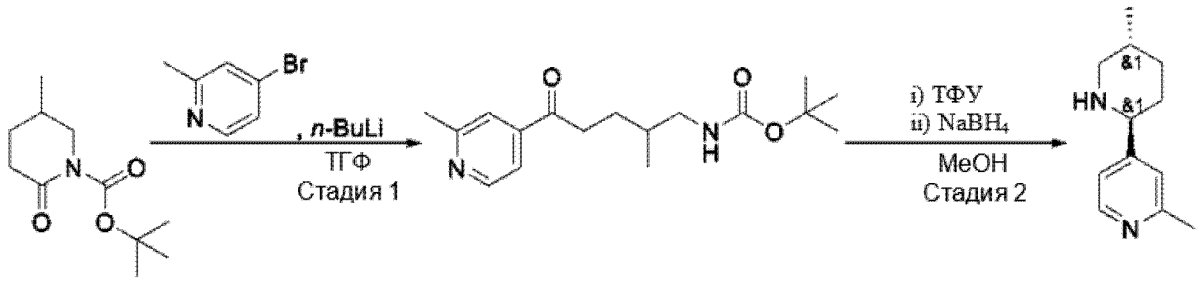
Стадия 4: Синтез 2-(3-хлорфенил)-5-метил-пиперидина

6-(3-Хлорфенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин (1,5 г, 7,22 ммоль) растворяли в смеси MeOH (25 мл) / вода (5 мл) и добавляли в колбу с последующим добавлением боргидрида натрия (273,23 мг, 7,22 ммоль, 255,35 мкл). Смесь перемешивали в атмосфере Ar в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли 1-2M HCl до pH 1-3 и оставляли перемешиваться в течение 30 минут. Затем добавляли водный раствор NaOH до pH 13-14, а продукт экстрагировали ДХМ (4 * 100 мл), органические слои объединяли, сушили Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением 2-(3-хлорфенил)-5-метил-пиперидина (0,9 г, неочищенный) в виде светло-желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,02 (д, 3H), 1,89 (м, 4H), 2,91 (т, 2H), 3,27 (м, 2H), 3,68 (м, 1H), 7,25 (м, 3H), 7,27 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 209,2; найдено 210,2; Rt=0,869 мин.

4E. **Синтез 2-метил-4-(5-метил-2-пиперидил)пиридина**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-N-[2-метил-5-(2-метил-4-пиридил)-5-оксо-пентил]карбамата

К перемешиваемому раствору 4-бром-2-метил-пиридина (2 г, 11,63 ммоль, 1,38 мл) в ТГФ (20 мл) при - 78°C добавляли *н-бутиллитий* (2,5M в гексане, 819,21 мг, 12,79 ммоль, 5,11 мл) в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при той же температуре в течение 30 минут. Через 30 минут полученный раствор добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (2,48 г, 11,63 ммоль) в ТГФ (20 мл) при - 78 °C. Полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов при той же температуре. Через 12 часов реакционную смесь гасили насыщенным водн. раствором

NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-N-[2-метил-5-(2-метил-4-пиридил)-5-оксо-пентил]карбамата (5 г, неочищенный). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

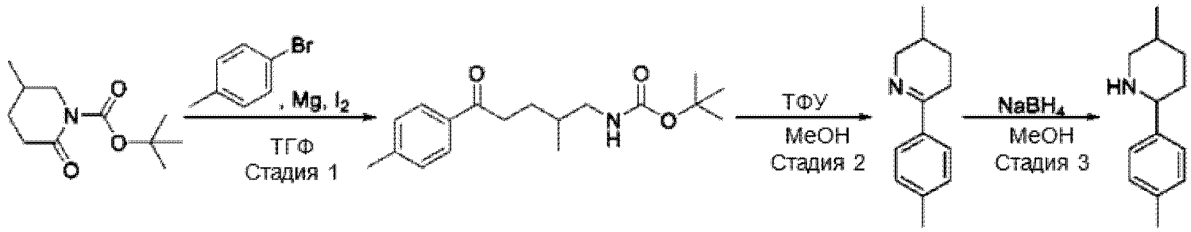
ЖХМС (ИЭР): $[M+Boc]^+$ m/z: рассчит. 306,2; найдено 251,2 (масса продукта с отщепленным *трет*-Bu); Rt=1,215 мин.

Стадия 2: Синтез 2-метил-4-(5-метил-2-пиперидил)пиридина

трет-Бутил-N-[2-метил-5-(2-метил-4-пиридил)-5-оксо-пентил]карбамат (5 г, 16,32 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (18,61 г, 163,19 ммоль, 12,57 мл), а полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Через 1 час добавляли 50% водн. раствор NaOH к реакционной смеси до pH=11-12. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (4×40 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и упаривали досуха. Полученный остаток растворяли в MeOH (100 мл) и порциями добавляли боргидрид натрия (617,37 мг, 16,32 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Через 12 часов реакционную смесь концентрировали, а полученный остаток разбавляли 50% водн. раствором NaOH. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (4×40 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением 2-метил-4-(5-метил-2-пиперидил)пиридина (0,187 г, 982,74 мкмоль, выход 6,02%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 190,2; найдено 191,2; Rt=0,756 мин.

4F. **Синтез 5-метил-2-(*п*-толил)пиперидина**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-N-[2-метил-5-оксо-5-(п-толил)пентил]карбамата

В сухую 2-х горлую круглодонную колбу (100 мл), оснащенную магнитной мешалкой, загружали магний (284,21 мг, 11,69 ммоль) в атмосфере аргона. Добавляли сухой ТГФ (25 мл) и 1-бром-4-метил-бензол (2 г, 11,69 ммоль, 1,42 мл). Иод (29,68 мг, 116,94 мкмоль) добавляли к перемешиваемому раствору, а полученную реакционную смесь щадяще нагревали до тех пор, пока поддерживалось ее собственное кипение. Когда кипение прекратилось, применяли внешнее нагревание для поддержания кипения еще в течение 1 часа. В отдельную сухую 3-х горлую круглодонную колбу (100 мл), снабженную термометром и магнитной мешалкой, загружали *трет*-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (2,49 г, 11,69 ммоль). Сухой ТГФ (25 мл) добавляли в атмосфере аргона, а раствор охлаждали до - 78 °C. Свежеполученный реагент Гриньяра

добавляли к полученной смеси по каплям в течение 1 часа, поддерживая внутреннюю температуру ниже - 70 °C. Полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, а реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта *трет*-бутил-N-[2-метил-5-оксо-5-(*п*-толил)пентил]карбамата (3,2 г, неочищенный) в виде бледно-желтого масла, которое использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+Boc]^+$ m/z: рассчит. 305,2; найдено 206,2; Rt=1,345 мин.

Стадия 2. Синтез 3-метил-6-(п-толил)-2,3,4,5-тетрагидропиридина

трет-Бутил-N-[2-метил-5-оксо-5-(*п*-толил)пентил]карбамат (3,2 г, 10,48 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (7,40 г, 64,90 ммоль, 5 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. После завершения реакции добавляли 50% водн. раствор NaOH к реакционной смеси до pH=13-14. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (4×20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-метил-6-(*п*-толил)-2,3,4,5-тетрагидропиридина (1,5 г, неочищенный) в виде светло-желтого масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

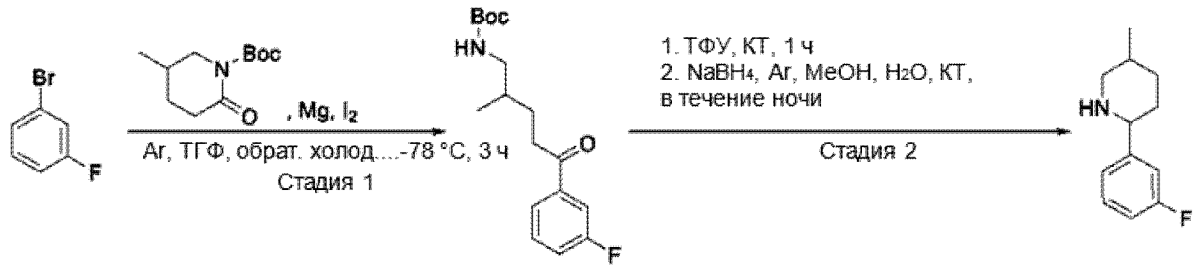
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 187,2; найдено 188,2; Rt=0,867 мин.

Стадия 3: Синтез 5-метил-2-(п-толил)пиперидина

3-Метил-6-(*п*-толил)-2,3,4,5-тетрагидропиридин (1,5 г, 8,01 ммоль) растворяли в MeOH (25 мл) и воде (5 мл). Боргидрид натрия (303,04 мг, 8,01 ммоль) порциями добавляли при 0 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь подкисляли 1-2 M HCl до pH=1-3 и перемешивали в течение 30 минут. Через 30 минут 50% водн. раствор NaOH к полученной смеси до pH=13-14 и экстрагировали ДХМ (4×100 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 5-метил-2-(*п*-толил)пиперидина (1 г, неочищенный) в виде светло-желтого масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 189,2; найдено 190,2; Rt=0,919 мин.

4G. **<u>Синтез 2-(3-фторфенил)-5-метил-пиперидина</u>**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-(3-фторфенил)-2-метил-5-оксо-

пентил]карбамата

В сухую 2-х горлую колбу добавляли магний (854,71 мг, 35,17 ммоль, 491,22 мкл), сухой ТГФ (25 мл) и 1-бром-3-фтор-бензол (6,15 г, 35,17 ммоль, 3,92 мл) при перемешивании в атмосфере Ar, добавляли иод (297,52 мг, 1,17 ммоль), а смесь щадяще нагревали до тех пор, пока поддерживалось ее собственное кипение. Когда кипение прекратилось, применяли внешнее нагревание, чтобы поддерживать кипение еще в течение 1 часа. трет-Бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (5 г, 23,44 ммоль) добавляли в сухую 3-х горлую круглодонную колбу с термометром. Добавляли сухой ТГФ (25 мл) при перемешивании в атмосфере Ar, а раствор охлаждали до -78 °C. Реагент Гриньяра добавляли к трет-Boc-лактаму в течение 1 часа, поддерживая внутреннюю температуру ниже -70 °C. Раствор нагревали до комнатной температуры и добавляли насыщ. NH_4Cl. Водный слой экстрагировали 3×50 мл ДХМ, а органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. трет-Бутил-N-[5-(3-фторфенил)-2-метил-5-оксо-пентил]карбамат (8,5 г, неочищенный) получали в виде светло-желтого масла и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,94 (д, 3H), 1,41 (с, 9H), 1,72 (м, 3H), 3,01 (м, 4H), 7,24 (м, 2H), 7,42 (м, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,71 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 209,2; найдено 210,2; Rt=1,467 мин.

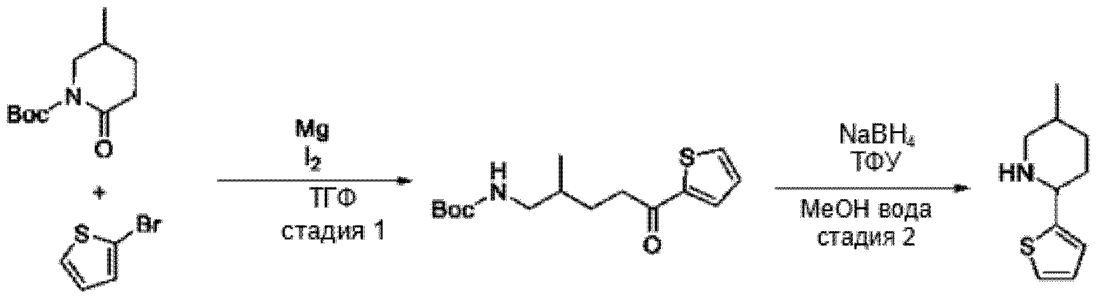
Стадия 2: Синтез 2-(3-фторфенил)-5-метил-пиперидина

трет-Бутил-N-[5-(3-фторфенил)-2-метил-5-оксо-пентил]карбамат (8,5 г, 27,47 ммоль) перемешивали в трифторуксусной кислоте (15,66 г, 137,37 ммоль, 10,58 мл) в течение 1 ч. ТСХ использовали для контроля за ходом реакции. Добавляли 50% масс./об. раствор NaOH к смеси до pH 13-14. Продукт экстрагировали 4×20 мл ДХМ, а органические слои объединяли, сушили MgSO4 и упаривали. Продукт растворяли в смеси MeOH (40 мл)/вода (10 мл) и добавляли в колбу с последующим добавлением боргидрида натрия (1,04 г, 27,47 ммоль, 971,44 мкл). Смесь перемешивали в атмосфере Ar в течение ночи. Смесь подкисляли 1-2M HCl до pH 1-3 и оставляли перемешиваться в течение 30 минут. Затем добавляли раствор NaOH до pH 13-14, а продукт экстрагировали ДХМ (4×100 мл), органические слои объединяли, сушили Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением 2-(3-фторфенил)-5-метил-пиперидина (2,3 г, 11,90 ммоль, выход 43,32%) в виде светло-желтого масла.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 0,90 (д, 3H), 1,49 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,87 (м, 4H), 3,16 (м, 1H), 3,54 (м, 1H), 6,93 (м, 1H), 7,13 (м, 2H), 7,27 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 193,2; найдено 194,2; Rt=0,878 мин.

4H. **<u>Синтез 5-метил-2-(тиофен-2-ил)пиперидина</u>**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(2-метил-5-оксо-5-(тиофен-2-ил)пентил)карбамата

В сухую 2-х горлую колбу добавляли магний (854,72 мг, 35,17 ммоль, 491,22 мкл), сухой ТГФ (50 мл) и 2-бромтиофен (5,73 г, 35,17 ммоль, 3,41 мл) при перемешивании в атмосфере Ar. Добавляли иод (29,99 мг, 234,44 мкмоль), а смесь щадяще нагревали до тех пор, пока поддерживалось ее собственное кипение. Когда кипение прекратилось, применяли внешнее нагревание, чтобы поддерживать кипение еще в течение 1 часа. *трет*-Бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (5 г, 23,44 ммоль) добавляли в сухую 3-х горлую круглодонную колбу с термометром. Добавляли сухой ТГФ (50 мл) при перемешивании в атмосфере Ar, а раствор охлаждали до -78 °C. Реагент Гриньяра добавляли к трет-boc-лактаму в течение 1 часа, поддерживая внутреннюю температуру ниже -70 °C. Раствор нагревали до комнатной температуры и добавляли насыщ. NH_4Cl. Водный слой экстрагировали 3×50 мл ДХМ, а органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. *трет*-Бутил-N-[2-метил-5-оксо-5-(2-тиенил)пентил]карбамат (5,1 г, неочищенный) получали в виде светло-желтого масла и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,94 (д, 3H), 1,43 (с, 9H), 1,56 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 2,94 (м, 2H), 3,06 (м, 2H), 4,69 (м, 1H), 7,12 (т, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,74 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 197,4; найдено 198,2; Rt=1,421 мин.

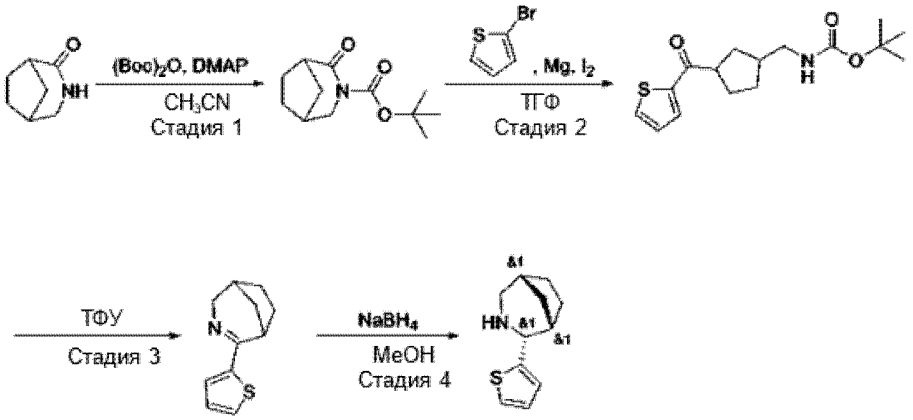
Стадия 2: Синтез 5-метил-2-(тиофен-2-ил)пиперидина

трет-Бутил-N-[2-метил-5-оксо-5-(2-тиенил)пентил]карбамат (5,1 г, 17,15 ммоль) перемешивали в трифторуксусной кислоте (9,78 г, 85,74 ммоль, 6,61 мл) в течение 1 ч. ТСХ использовали для контроля за ходом реакции. Добавляли 50% масс./об. раствор NaOH к смеси до pH 13-14. Продукт экстрагировали 4×20 мл ДХМ, а органические слои объединяли, сушили $MgSO_4$ и упаривали. Продукт растворяли в смеси MeOH (40 мл)/вода (10 мл) и добавляли в колбу с последующим добавлением боргидрида натрия (648,75 мг, 17,15 ммоль, 606,31 мкл) Смесь перемешивали в атмосфере Ar в течение ночи. Смесь подкисляли 1-2M HCl до pH 1-3 и оставляли перемешиваться в течение 30 минут. Затем добавляли раствор NaOH до pH 13-14, а продукт экстрагировали ДХМ (4×100 мл), органические слои объединяли, сушили Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением 5-метил-2-(2-тиенил)пиперидина (2,24 г, 12,36 ммоль, выход 72,05%) в виде светло-желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,85 (д, 3H), 1,16 (м, 1H), 1,62 (м, 3H), 1,84 (д, 1H), 1,94 (д, 1H), 2,39 (т, 1H), 3,09 (д, 1H), 3,85 (д, 1H), 6,91 (м, 2H), 7,16 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 181,3; найдено 182,2; Rt=1,579 мин.

4I. **<u>Синтез рац-(1S,4S,5R)-4-(2-тиенил)-3-азабицикло[3.2.1]октана</u>**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-4-оксо-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата

К перемешиваемому раствору 3-азабицикло[3.2.1]октан-4-она (2,00 г, 15,98 ммоль) в CH_3CN (50 мл) добавляли ди-трет-бутил-дикарбонат (3,84 г, 17,58 ммоль, 4,03 мл) и DMAP (97,60 мг, 798,93 мкмоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Через 12 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (50 мл), экстрагировали ДХМ (2 * 40 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме с получением *трет*-бутил-4-оксо-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (3,45 г, 15,31 ммоль, выход 95,84%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ (м. д.) 1,51 (с, 9H), 1,63 (м, 2H), 1,91 (м, 3H), 2,00 (м, 1H), 2,56 (с, 1H), 2,85 (с, 1H), 3,39 (д, 1H), 3,55 (д, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 225,2; найдено 170,2 (масса продукта с отщепленным *трет*-Bu); Rt=1,053 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-N-[[3-(тиофен-2-карбонил)циклопентил]метил]карбамата

В сухую 2-х горлую круглодонную колбу (100 мл), оснащенную магнитной мешалкой, загружали магний (372,21 мг, 15,31 ммоль) в атмосфере аргона. Добавляли сухой ТГФ (50 мл) и 2-бромтиофен (2,50 г, 15,31 ммоль, 1,49 мл). Иод (19,59 мг, 153,14 мкмоль) добавляли к перемешиваемому раствору, а полученную реакционную смесь щадяще нагревали до тех пор, пока поддерживалось ее собственное кипение. Когда кипение прекратилось, применяли внешнее нагревание для поддержания кипения еще в течение 1 часа. В сухую 3-х горлую круглодонную колбу (250 мл), снабженную термометром и магнитной мешалкой, загружали *трет*бутил-4-оксо-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (3,45 г, 15,31 ммоль) Добавляли сухой ТГФ (50 мл) в атмосфере аргона, а раствор охлаждали до - 78 °C. Свежеполученный реагент Гриньяра добавляли к полученной смеси по каплям в течение 30 минут, поддерживая внутреннюю

температуру ниже - 70 °C. Полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. Через 1 час реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали ДХМ (2 * 50 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта *трет*-бутил-N-[[3-(тиофен-2-карбонил)циклопентил]метил]карбамата (4,2 г, 13,57 ммоль, выход 88,64%) в виде бледно-желтого масла, которое использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+Boc]^+$ m/z: рассчит. 309,2; найдено 210,2; Rt=1,454 мин.

Стадия 3: Синтез 4-(2-тиенил)-3-азабицикло[3.2.1]окт-3-ена

трет-Бутил-N-[[3-(тиофен-2-карбонил)циклопентил]метил]карбамат (4,20 г, 13,57 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (15 г, 131,55 ммоль, 10,14 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Через 12 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток растворяли в ледяной воде. 5N водный раствор NaOH добавляли до pH=9 и экстрагировали ДХМ (3 * 50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме с получением 4-(2-тиенил)-3-азабицикло[3.2.1]окт-3-ена (2,3 г, 12,02 ммоль, выход 88,58%) в виде красного масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

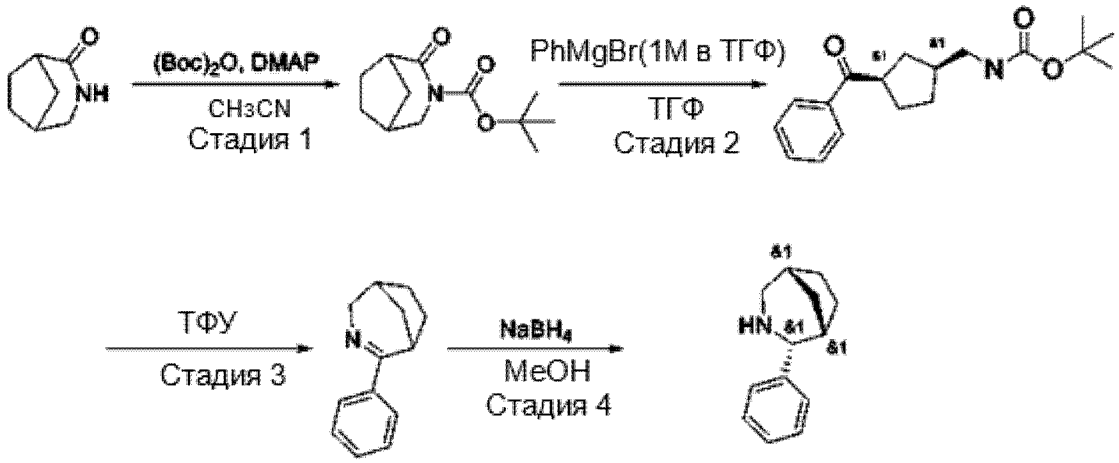
^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ (м. д.) 1,62 (с, 2H), 1,88 (м, 4H), 2,29 (с, 1H), 3,18 (с, 1H), 3,65 (д, 1H), 3,92 (д, 1H), 7,01 (т, 1H), 7,32 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 191,1; найдено 192,0; Rt=0,724 мин.

Стадия 4: Синтез рац-(1S,4S,5R)-4-(2-тиенил)-3-азабицикло[3.2.1]октана

К перемешиваемому раствору 4-(2-тиенил)-3-азабицикло[3.2.1]окт-3-ена (2,30 г, 12,02 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли боргидрид натрия (909,76 мг, 24,05 ммоль) порциями при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Через 2 часа реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (2 * 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. МТБЭ (30 мл) добавляли к неочищенному продукту, а суспензию фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме с получением *рац*-(1*S*,4*S*,5*R*)-4-(2-тиенил)-3-азабицикло[3.2.1]октана (1,9 г, 9,83 ммоль, выход 81,75%) в виде красного масла.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ (м. д.) 1,49 (м, 1H), 1,68 (м, 5H), 2,14 (с, 1H), 2,31 (с, 1H), 2,82 (дд, 1H), 2,95 (д, 1H), 4,13 (с, 1H), 6,91 (д, 1H), 6,97 (м, 1H), 7,18 (д, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 193,1; найдено 194,2; Rt=0,780 мин.

4J. **Синтез рац-(1R,4R,5S)-4-фенил-3-азабицикло[3.2.1]октана**



Стадия 1 Получение трет-бутил-4-оксо-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата приведено в синтезе промежуточного соединения 4I

Стадия 2. Синтез трет-бутил-N-[(3-бензоилциклопентил)метил]карбамата

В сухую 3-х горлую круглодонную колбу (250 мл), снабженную термометром и магнитной мешалкой, загружали*трет*-бутил-4-оксо-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (4,5 г, 19,97 ммоль). Сухой ТГФ (80 мл) добавляли в атмосфере аргона, а полученный раствор охлаждали до - 78 °С. Реактив Гриньяра фенилмагнийбромид (1М в ТГФ, 20,12 г, 19,97 ммоль, 20,12 мл) по каплям добавляли, поддерживая внутреннюю температуру ниже - 70 °С. Полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. Через 1 час реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали ДХМ (2 * 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-N-[(3-бензоилциклопентил)метил]карбамата (5,5 г, 18,13 ммоль, выход 90,76%) в виде бледно-желтого масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+Boc]^+$ m/z: рассчит. 303,2; найдено 204,2; Rt=1,388 мин.

Стадия 3: Синтез 4-фенил-3-азабицикло[3.2.1]окт-3-ена

трет-Бутил-N-[(3-бензоилциклопентил)метил]карбамат (5,5 г, 18,13 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (2,07 г, 18,13 ммоль, 1,40 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°С в течение 2 часов. Через 2 часа реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток растворяли в воде, охлажденной до температуры замерзания. pH доводили до 9 с помощью 5N водного раствора NaOH и экстрагировали ДХМ (3 * 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме с получением 4-фенил-3-азабицикло[3.2.1]окт-3-ена (2,5 г, 13,49 ммоль, выход 74,44%) в виде желтого масла. Данный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ (м. д.) 1,67 (м, 2Н), 1,84 (д, 1Н), 1,98 (м, 3Н), 2,33 (м,

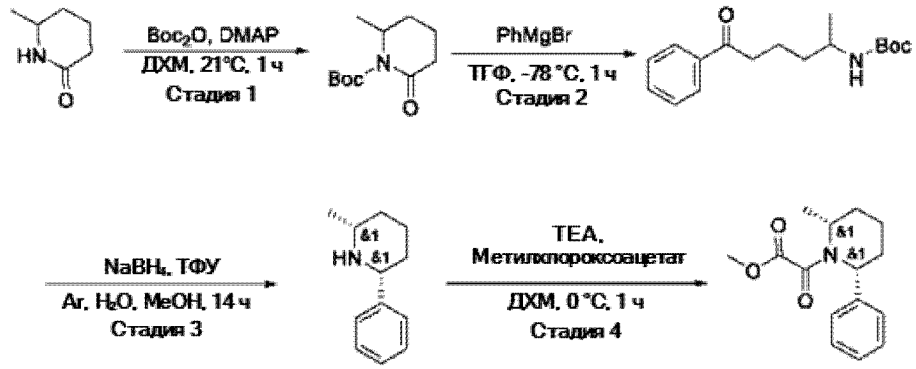
1H), 3,24 (м, 1H), 3,74 (д, 1H), 3,99 (дд, 1H), 7,39 (м, 3H), 7,77 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 185,1; найдено 186,2; Rt=0,709 мин.

Стадия 4: Синтез рац-(1R,4R,5S)-4-фенил-3-азабицикло[3.2.1]октана

К перемешиваемому раствору 4-фенил-3-азабицикло[3.2.1]окт-3-ена (2,5 г, 13,49 ммоль) в MeOH (40 мл) добавляли боргидрид натрия (1,02 г, 26,99 ммоль) порциями при 0 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Через 2 часа реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (2 * 50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. МТБЭ (30 мл) добавляли к неочищенному продукту, а суспензию фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме с получением *рац*-(1*R*,4*R*,5*S*)-4-фенил-3-азабицикло[3.2.1]октана (2,1 г, 11,21 ммоль, выход 83,10%) в виде светло-желтого твердого вещества. Структуру подтверждали с помощью 2D ЯМР.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ (м. д.) 1,32 (м, 2H), 1,66 (м, 3H), 1,73 (м, 2H), 2,17 (с, 1H), 2,21 (т, 1H), 2,89 (дд, 1H), 2,96 (д, 1H), 3,91 (с, 1H), 7,23 (т, 1H), 7,33 (т, 2H), 7,40 (д, 2H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 187,2; найдено 188,2; Rt=0,832 мин.

4K. **Синтез (2R,6R)-2-метил-6-фенил-пиперидина и метил-2-[(2R,6R)-2-метил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-2-метил-6-оксо-пиперидин-1-карбоксилата

К смеси 6-метилпиперидин-2-она (7,3 г, 64,51 ммоль) и DMAP (394,07 мг, 3,23 ммоль) в ДХМ (150 мл) порциями добавляли ди-трет-бутил-дикарбонат (14,78 г, 67,74 ммоль, 15,55 мл) при 21 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем полученный раствор промывали 10% водн. HCl и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали досуха с получением трет-бутил-2-метил-6-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (13 г, неочищенный, выход 94,47%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,25 (д, 3H), 1,50 (с, 9H), 1,65 (м, 2H), 1,89 (м, 2H), 2,46 (м, 2H), 4,26 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M-Boc]^+$ m/z: рассчит. 113,1; найдено 114,2; Rt=0,765 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-N-(1-метил-5-оксо-5-фенил-пентил)карбамата

Фенилмагнийбромид (132,62 г, 109,72 ммоль, 135,33 мл) порциями добавляли к раствору трет-бутил-2-метил-6-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (13 г, 60,95 ммоль) в ТГФ (20 мл) в течение 1 часа при -78 °С, поддерживая внутреннюю температуру ниже -70 °С. Полученный раствор нагревали до комнатной температуры и добавляли насыщ. NH_4Cl. Водный слой экстрагировали 3 * 50 мл ДХМ, а органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. трет-Бутил-N-(1-метил-5-оксо-5-фенил-пентил)карбамат (16,2 г, 55,60 ммоль, выход 91,21%) получали в виде светло-желтого масла и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,14 (д, 3H), 1,53 (с, 9H), 1,80 (м, 4H), 3,01 (м, 2H), 3,70 (м, 2H), 7,45 (м, 2H), 7,56 (м, 1H), 7,96 (д, 2H). ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 191,2; найдено 192,2; Rt=1,492 мин.

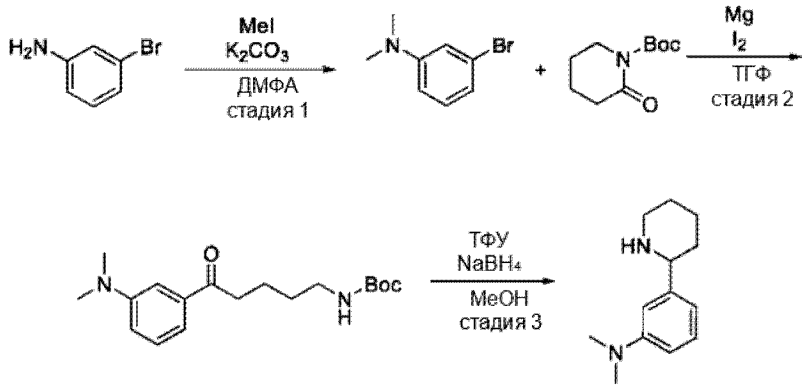
Стадия 3. Синтез (2R,6R)-2-метил-6-фенил-пиперидина

трет-Бутил-N-(1-метил-5-оксо-5-фенил-пентил)карбамат (16,2 г, 55,60 ммоль) перемешивали в трифторуксусной кислоте (31,70 г, 277,98 ммоль, 21,42 мл) в течение 1 ч. ТСХ использовали для контроля за ходом реакции. Добавляли 50% масс./об. раствор NaOH к смеси до pH 13-14. Продукт экстрагировали 4 * 20 мл ДХМ, а органические слои объединяли, сушили $MgSO_4$ и упаривали. Продукт растворяли в смеси вода (10 мл) / MeOH (50 мл) и добавляли в колбу с последующим добавлением боргидрида натрия (2,10 г, 55,60 ммоль, 1,97 мл). Смесь перемешивали в атмосфере Ar в течение ночи. Смесь подкисляли 1-2М HCl до pH 1-3 и оставляли перемешиваться в течение 30 минут. Затем добавляли раствор NaOH до pH 13-14, а продукт экстрагировали ДХМ (4 * 100 мл), органические слои объединяли, сушили Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали СС (Companion combiflash; 120 г SiO_2; хлороформ/ацетонитрил с ацетонитрилом от 0 до 18%, скорость потока=85 мл/мин, Rv=5-8 cv.) с получением (2R,6R)-2-метил-6-фенил-пиперидина (2,4 г, 13,69 ммоль, выход 24,63%) в виде светло-желтого масла. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,11 (д, 3H), 1,12 (м, 1H), 1,50 (м, 2H), 1,64 (м, 2H), 1,76 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 2,82 (м, 1H), 3,66 (м, 1H), 7,23 (м, 2H), 7,31 (м, 1H), 7,39 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 175,1; найдено 176,2; Rt=0,660 мин.

Стадия 4. Синтез метил-2-[(2R,6R)-2-метил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата

К раствору (2R,6R)-2-метил-6-фенил-пиперидина (0,5 г, 2,85 ммоль) и триэтиламина (346,40 мг, 3,42 ммоль, 477,14 мкл) в ДХМ (25 мл) добавляли метил-2-хлор-2-оксо-ацетат (384,43 мг, 3,14 ммоль) при 0 °С. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, полученную смесь фильтровали и упаривали досуха с получением метил-2-[(2R,6R)-2-метил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата (0,74 г, 2,83 ммоль, выход 99,27%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 0,83 (м, 3H), 1,62 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 2,56 (м, 1H), 3,86 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 4,87 (м, 1H), 5,90 (м, 1H), 7,37 (м, 5H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 261,1; найдено 262,2; Rt=1,374 мин.

4L. ***Синтез N, N-диметил-3-(пиперидин-2-ил)анилина***



Стадия 1: Синтез 3-бром-N, N-диметиланилина

Иодметан (3,63 г, 25,58 ммоль, 1,59 мл) добавляли к смеси 3-броманилина (2 г, 11,63 ммоль, 1,27 мл), карбоната калия - гранулярный (3,54 г, 25,58 ммоль, 1,54 мл) и ДМФА (10 мл), а полученную смесь нагревали при 75°С в течение 12 ч. Смесь выливали в водный раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 3-бром-*N, N*-диметиланилина (2 г, 10,00 ммоль, выход 85,98%).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 2,96 (с, 6Н), 6,60 (д, 1Н), 6,79 (д, 1Н), 6,81 (с, 1Н), 7,06 (т, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 200,1; найдено 201,2; Rt=1,486 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-(5-(3-(диметиламино)фенил)-5-оксопентил)карбамата

3-Бром-*N, N*-диметил-анилин (2 г, 10,00 ммоль) добавляли к смеси ТГФ (20 мл) и Mg (242,96 мг, 10,00 ммоль, 139,63 мкл) в атмосфере аргона. К ней добавляли иод (2,54 мг, 10,00 мкмоль), а полученную смесь нагревали до кипения в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до комн. темп. и добавляли по каплям к раствору*трет*-бутил-2-оксопиперидин-1-карбоксилата (1,99 г, 10,00 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78 °С. Полученную смесь оставляли нагреваться до комн. темп., а затем выливали в водн. раствор NH_4Cl. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением *трет*-бутил-N-[5-[3-(диметиламино)фенил]-5-оксо-пентил]карбамата (1,8 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,19 (м, 2Н), 1,42 (с, 9Н), 1,97 (м, 2Н), 2,92 (с, 6Н), 2,98 (м, 4Н), 6,68 (м, 2Н), 7,21 (м, 2Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 320,4; найдено 321,2; Rt=1,470 мин.

Стадия 3. Синтез N, N-диметил-3-(пиперидин-2-ил)анилина

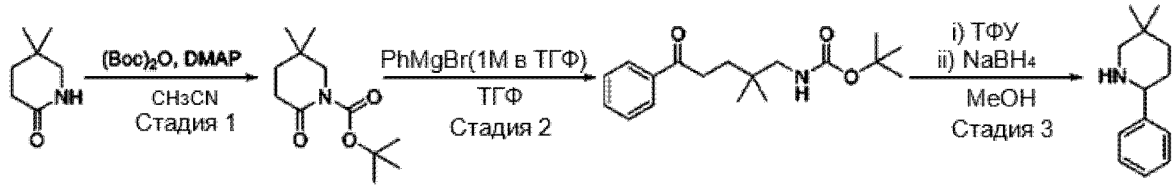
трет-Бутил-*N*-[5-[3-(диметиламино)фенил]-5-оксо-пентил]карбамат (1,8 г, 5,62 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (12,81 г, 112,35 ммоль, 8,66 мл), а полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. К ней добавляли 50% водн. раствор NaOH до pH 11-12. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (4×40 мл), объединенный

органический слой упаривали досуха. Остаток перерастворяли в MeOH (15 мл) и добавляли боргидрид натрия (212,53 мг, 5,62 ммоль, 198,62 мкл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч и упаривали. К остатку добавляли 50% водн. раствор NaOH. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (4×40 мл), объединенный органический слой упаривали досуха с получением *N, N*-диметил-3-(2-пиперидил)анилина (0,4 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,32 (м, 3H), 1,53 (м, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,78 (м, 1H), 2,67 (м, 1H), 2,86 (с, 6H), 3,04 (м, 1H), 3,44 (м, 1H), 6,68 (м, 2H), 7,21 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 204,3; найдено 205,2; Rt=0,744 мин.

4M. **Синтез 5,5-диметил-2-фенил-пиперидина**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-5,5-диметил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору 5,5-диметилпиперидин-2-она (1 г, 7,86 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (9,61 мг, 78,63 мкмоль) в CH_3CN (20 мл) добавляли ди-*трет*-бутил-дикарбонат (1,89 г, 8,65 ммоль, 1,98 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Через 12 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-5,5-диметил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (1,5 г, 6,60 ммоль, выход 83,93%). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ (м. д.) 1,03 (с, 6H), 1,50 (с, 9H), 1,57 (т, 2H), 2,46 (т, 2H), 3,35 (с, 2H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 227,2; найдено 172,2 (масса продукта с отщепленным *трет*-Bu); Rt=1,314 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-N-(2,2-диметил-5-оксо-5-фенил-пентил)карбамата

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-5,5-диметил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (1,5 г, 6,60 ммоль) в ТГФ (20 мл) при - 78 °C, по каплям добавляли фенилмагнийбромид (1M в ТГФ, 1,20 г, 6,60 ммоль, 6,6 мл) в атмосфере аргона. Полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов при той же температуре. Через 12 часов реакционную смесь гасили насыщенным водн. раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали в вакууме с получением *трет*-бутил-N-(2,2-диметил-5-оксо-5-фенил-пентил)карбамата (1,3 г, 4,26 ммоль, выход 64,50%). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

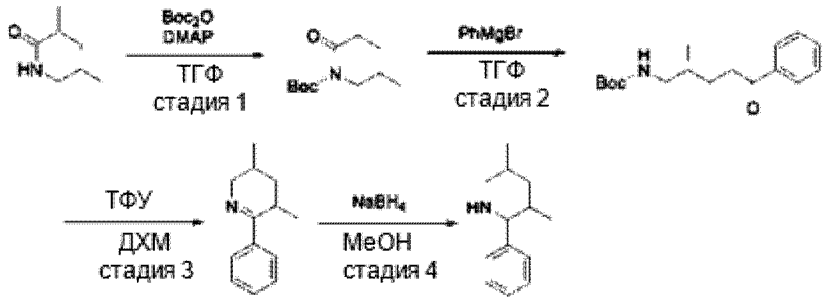
^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ (м. д.) 0,82 (с, 6H), 1,35 (с, 9H), 1,47 (м, 2H), 2,81 (д, 2H), 2,97 (т, 2H), 3,30 (уш. с, 1H), 7,51 (т, 2H), 7,62 (м, 1H), 7,96 (д, 2H). ЖХМС (ИЭР): $[M+Boc]^+$ m/z: рассчит. 305,2; найдено 206,2; Rt=1,541 мин.

Стадия 3: Синтез 5,5-диметил-2-фенил-пиперидина

трет-бутил-*N*-(2,2-диметил-5-оксо-5-фенил-пентил)карбамат (1,3 г, 4,26 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (4,85 г, 42,57 ммоль, 3,28 мл), а полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Через 1 час добавляли 50% водн. раствор NaOH к реакционной смеси до pH=11-12. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (4×20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и упаривали досуха. Полученный остаток растворяли в MeOH (20 мл), и порциями добавляли боргидрид натрия (161,04 мг, 4,26 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Через 1 час, реакционную смесь концентрировали, а полученный остаток разбавляли 50% водн. раствором NaOH. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (4×20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5,5-диметил-2-фенил-пиперидина (0,1 г, 528,27 мкмоль, выход 12,41%). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 189,2; найдено 190,2; Rt=0,817 мин.

4N. **Синтез 3,5-диметил-6-фенил-2,3,4,5-тетрагидропиридина**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-3,5-диметил-2-оксопиперидин-1-карбоксилата

Ди-*трет*-бутил-дикарбонат (20,59 г, 94,35 ммоль, 21,65 мл) добавляли к раствору 3,5-диметилпиперидин-2-она (10 г, 78,63 ммоль) и 4-диметиламино-пиридин (480,29 мг, 3,93 ммоль) в ТГФ (100 мл). Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч. Затем добавляли воду (10 мл). Когда прекратилось выделение CO_2, смесь разбавляли МТБЭ (100 мл) и последовательно промывали 2% $NaHSO_4$ (80 мл) и солевым раствором (100 мл). Затем сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении, получая *трет*-бутил-3,5-диметил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (17,15 г, 75,45 ммоль, выход 95,96%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,01 (д, 3H), 1,20 (д, 3H), 1,52 (с, 9H), 1,64 (м, 1H), 1,98 (м, 1H), 2,04 (м, 1H), 2,48 (м, 1H), 3,18 (м, 1H), 3,85 (м, 1H). ГХМС: $[M]^+$ рассчит. 227,2; найдено 227,2; Rt=7,992 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-(2,4-диметил-5-оксо-5-фенилпентил)карбамата

Бром(фенил)магний (100,32 г, 83,00 ммоль, 102,37 мл) добавляли по каплям к охлажденному до -75°C раствору *трет*-бутил-3,5-диметил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (17,15 г, 75,45 ммоль) в ТГФ (150 мл) в атмосфере аргона. После того, как

добавление завершили охлаждающую баню удаляли, а смесь медленно нагревали до 20 °C. Затем добавляли насыщенный NH_4Cl (60 мл) и МТБЭ(150 мл). Органический слой отделяли и промывали последовательно водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая *трет*-бутил-N-(2,4-диметил-5-оксо-5-фенил-пентил)карбамат (20,7 г, 67,78 ммоль, выход 89,83%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,87 (д, 3H), 0,95 (м, 1H), 1,22 (д, 3H), 1,49 (с, 9H), 1,61 (м, 1H), 1,77 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 3,02 (м, 1H), 3,53 (м, 1H), 4,64 (м, 1H), 7,48 (т, 2H), 7,57 (т, 1H), 7,97 (д, 2H). ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 205,2; найдено 206,2; Rt=1,479 мин.

Стадия 3: Синтез 3,5-диметил-6-фенил-2,3,4,5-тетрагидропиридина

Трифторуксусную кислоту (77,28 г, 677,78 ммоль, 52,22 мл) добавляли к раствору *трет*-бутил-N-(2,4-диметил-5-оксо-5-фенил-пентил)карбамата (20,7 г, 67,78 ммоль) в ДХМ (50 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Затем растворители удаляли при пониженном давлении, а остаток разделяли между 5% водн. NaOH (150 мл) и ДХМ (250 мл). ДХМ слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме, получая 3,5-диметил-6-фенил-2,3,4,5-тетрагидропиридин (12,1 г, 64,61 ммоль, выход 95,33%).

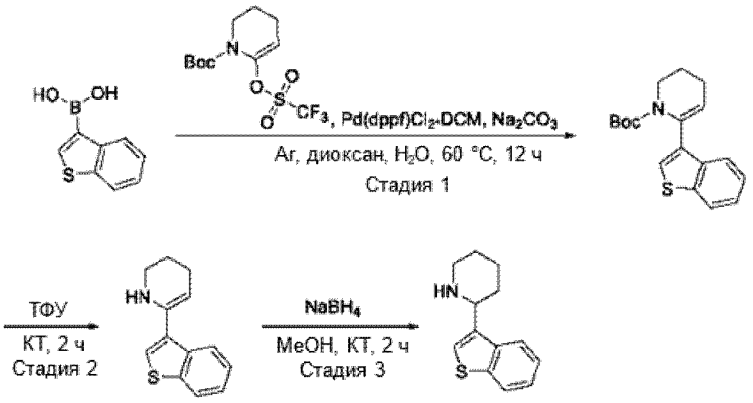
^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,94 (д, 3H), 1,11 (д, 3H), 1,59 (м, 1H), 1,74 (м, 1H), 1,94 (м, 1H), 3,12 (м, 1H), 3,25 (м, 1H), 3,99 (м, 1H), 7,37 (т, 2H), 7,52 (т, 1H), 7,87 (д, 2H).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 187,2; найдено 188,2; Rt=0,863 мин.

Стадия 4. Синтез 3,5-диметил-2-фенилпиперидина

Боргидрид натрия (4,89 г, 129,22 ммоль, 4,57 мл) добавляли к раствору 3,5-диметил-6-фенил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (12,1 г, 64,61 ммоль) в метаноле (150 мл) порциями в течение 15 минут. Полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток разделяли между водой (100 мл) и МТВЕ(200 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме, получая 3,5-диметил-2-фенил-пиперидин (11,2 г, 59,17 ммоль, выход 91,58%). Полученный материал использовали на следующих стадиях без очистки. Остаток (10,5 г) очищали колоночной хроматографией (80 г SiO_2, гексан-МТБЭ), получая 1,9 г 85% фракция индивидуального изомера с доказанной конфигурацией.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,76 (д, 3H), 0,87 (д, 3H), 1,25 (м, 1H), 1,45 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 2,03 (м, 1H), 2,39 (т, 1H), 3,18 (д, 1H), 3,86 (м, 1H), 7,30 (м, 5H). ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 189,3; найдено 190,2; Rt=0,913 мин.

4O. **Синтез 2-(бензотиофен-3-ил)пиперидина**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-6-(бензотиофен-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата

Суспензию трет-бутил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (9 г, 27,17 ммоль), бензотиофен-3-илбороновой кислоты (4,84 г, 27,17 ммоль) и карбоната натрия (8,64 г, 81,50 ммоль, 3,41 мл) в диоксане (100 мл) и воде (20 мл) дегазировали и повторно заполняли Ar трижды. К данному раствору добавляли [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (1,11 г, 1,36 ммоль). Полученную смесь дегазировали, повторно заполняли Ar и перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Осадок отфильтровали, промывали диоксаном (50 мл). Растворитель упаривали в вакууме, а остаток переносили в воду 150 мл и экстрагировали EtOAc (2∗100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением неочищенного продукта (9 г). Неочищенный продукт очищали градиентной хроматографией (SiO_2, гексан-МТБЭ) с получением трет-бутил-6-(бензотиофен-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (5,0 г, 15,85 ммоль, выход 58,35%).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 077 (с, 9Н), 1,90 (м, 2Н), 2,30 (м, 2Н), 3,76 (м, 2Н), 5,35 (м, 1Н), 7,32 (м, 3Н), 7,69 (д, 1Н), 7,85 (д, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-}tBu]^+$ m/z: рассчит. 259,0; найдено 260,0; Rt=1,711 мин.

Стадия 2: Синтез 6-(бензотиофен-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридина

трет-Бутил-6-(бензотиофен-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (5 г, 15,85 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (18,07 г, 158,51 ммоль, 12,21 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч (до конца выделения газа). pH раствора доводили до 8 с помощью 10% раствора NaOH и экстрагировали ДХМ (3 ∗ 70 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме с получением 6-(бензотиофен-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридина (3 г, 13,93 ммоль, выход 87,90%).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,60 (м, 2Н), 1,76 (м, 2Н), 2,66 (м, 2Н), 3,79 (м, 2Н), 7,36 (м, 2Н), 7,95 (м, 1Н), 8,15 (с, 1Н), 8,82 (д, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 215,1; найдено 216,0; Rt=0,866 мин.

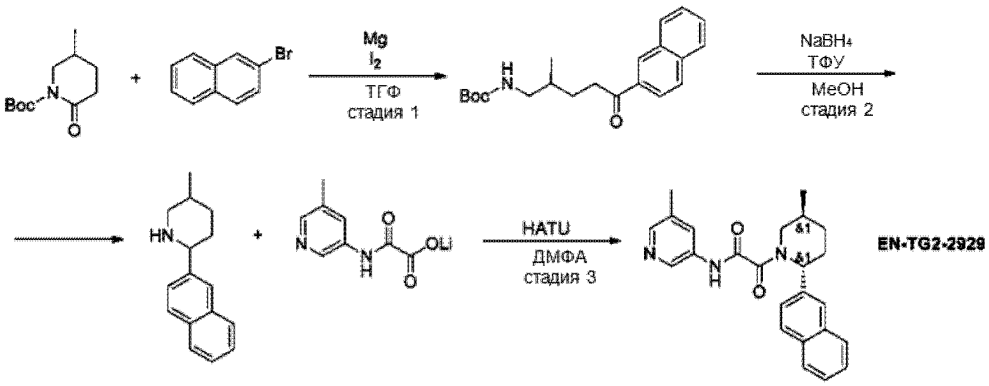
Стадия 3. Синтез 2-(бензотиофен-3-ил)пиперидина

К раствору 6-(бензотиофен-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридина (3 г, 13,93 ммоль) в MeOH (60 мл) порциями добавляли боргидрида натрия (1,05 г, 27,87 ммоль, 985,29 мкл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч и упаривали. Остаток переносили в воду (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3 * 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2*40 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме с получением 2-(бензтиофен-3-ил)пиперидина (2,8 г, 12,88 ммоль, выход 92,47%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,45 (м, 4H), 1,85 (м, 2H), 2,33 (м, 1H), 2,71 (м, 1H), 3,06 (м, 1H), 3,95 (м, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,95 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 217,1; найдено 218,2; Rt=0,854 мин.

4P. **<u>Синтез 5-метил-2-(нафталин-2-ил)пиперидина</u>**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(2-метил-5-(нафталин-2-ил)-5-оксопентил)карбамата

трет-Бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (3 г, 14,07 ммоль) добавляли к смеси ТГФ (50 мл) и магния (341,89 мг, 14,07 ммоль, 196,49 мкл) в атмосфере аргона. К ней добавляли иод (17,85 мг, 70,33 мкмоль), а полученную смесь нагревали до кипения в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до комн. темп. и по каплям добавляли к раствору 2-бромнафталина (2,91 г, 14,07 ммоль) в ТГФ (50 мл) при -78 °C. Полученную смесь оставляли нагреваться до комн. темп., а затем выливали в водн. раствор NH_4Cl. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением *трет*-бутил-N-[2-метил-5-(2-нафтил)-5-оксо-пентил]карбамата (5 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,86 (д, 3H), 1,44 (с, 9H), 1,78 (м, 3H), 2,89 (м, 2H), 3,15 (м, 3H), 7,51 (м, 2H), 7,89 (м, 2H), 7,99 (м, 2H), 8,69 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M-Boc]^+$ m/z: рассчит. 241,2; найдено 242,2; Rt=1,524 мин.

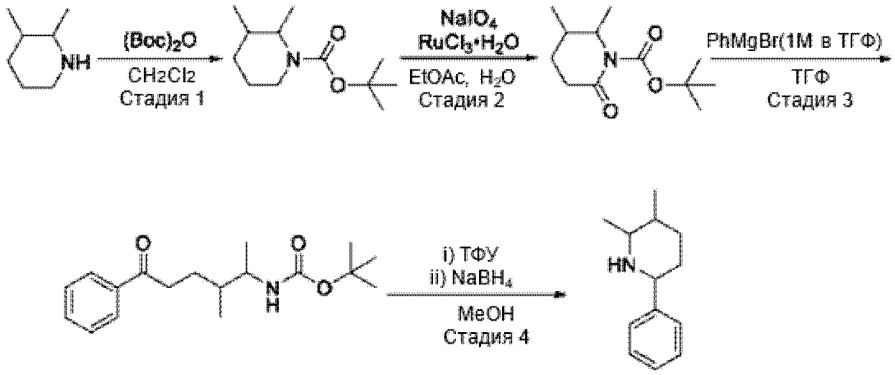
Стадия 2: Синтез 5-метил-2-(нафталин-2-ил)пиперидина трет-Бутил-*N*-[2-метил-5-(2-нафтил)-5-оксо-пентил]карбамат (5 г, 14,64 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (16,70 г, 146,44 ммоль, 11,28 мл), а полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. К ней добавляли 50% водн. раствор NaOH до pH 11-12. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (4×40 мл). Объединенный органический слой упаривали досуха.

Остаток перерастворяли в MeOH (50 мл) и добавляли боргидрид натрия (554,01 мг, 14,64 ммоль, 517,77 мкл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч и упаривали. К остатку добавляли 50% водн. раствор NaOH. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (4×40 мл), объединенный органический слой упаривали досуха с получением 5-метил-2-(2-нафтил)пиперидина (0,5 г, 2,22 ммоль, выход 15,15%), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,86 (д, 3H), 1,15 (м, 1H), 1,41 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 1,75 (м, 2H), 2,31 (т, 1H), 2,40 (м, 1H), 3,05 (д, 1H), 3,62 (д, 1H), 7,51 (м, 3H), 7,91 (м, 4H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 225,3; найдено 226,2; Rt=1,473 мин.

4Q. **Синтез *рац*-2-[(2*R*,3*R*,6*S*)-2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида и *рац*-2-[(2*S*,3*R*,6*S*)-2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-2,3-диметилпиперидин-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору 2,3-диметилпиперидина (5 г, 44,17 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) по каплям добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (10,12 г, 46,38 ммоль, 10,64 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 часов. Через 12 часов полученную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-2,3-диметилпиперидин-1-карбоксилата (9,2 г, 43,13 ммоль, выход 97,64%).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ (м. д.) 0,81 (дд, 1H), 0,96 (м, 3H), 1,13 (дд, 2H), 1,27 (м, 2H), 1,41 (с, 9H), 1,66 (м, 3H), 2,75 (м, 1H), 3,93 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+Boc]^+$ m/z: рассчит. 213,2; найдено 158,2 (масса продукта с отщепленным *трет*-Bu); Rt=1,509 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-2,3-диметил-6-оксо-пиперидин-1-карбоксилата

Раствор *трет*-бутил-2,3-диметилпиперидин-1-карбоксилата (8,2 г, 38,44 ммоль) в EtOAc (80 мл) добавляли к перемешиваемому раствору периодата натрия (32,89 г, 153,76 ммоль) в воде (80 мл). Моногидрат хлорида рутения(III) (43,33 мг, 192,20 мкмоль) добавляли к реакционной смеси, а полученную двухфазную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Через 12 часов реакционную смесь фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали EtOAc (2×15 мл). Фильтрат промывали солевым

раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-2,3-диметил-6-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (8,25 г, неочищенный). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ (м. д.) 0,93 (д, 1,4H), 1,00 (д, 1,6H), 1,06 (д, 1,4H), 1,19 (д, 1,6H), 1,43 (м, 9H), 1,60 (м, 1H), 1,85 (м, 2H), 2,35 (м, 2H), 3,70 (м, 0,5H), 4,00 (м, 0,5H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+Boc]^+$ m/z: рассчит. 227,2; найдено 172,2 (масса продукта с отщепленным *трет*-Bu); Rt=1,312 мин.

Стадия 3. Синтез трет-бутил-N-(1,2-диметил-5-оксо-5-фенил-пентил)карбамата

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-2,3-диметил-6-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (9 г, 39,60 ммоль) в ТГФ (100 мл) при - 78°C по каплям добавляли фенилмагнийбромид (1М в ТГФ, 7,18 г, 39,60 ммоль, 39,6 мл) в атмосфере аргона. Полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при той же температуре в течение 12 часов. Через 12 часов реакционную смесь гасили насыщенным водн. раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (2×150 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме с получением *трет*-бутил-N-(1,2-диметил-5-оксо-5-фенил-пентил)карбамата (10 г, 32,74 ммоль, выход 82,69%). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

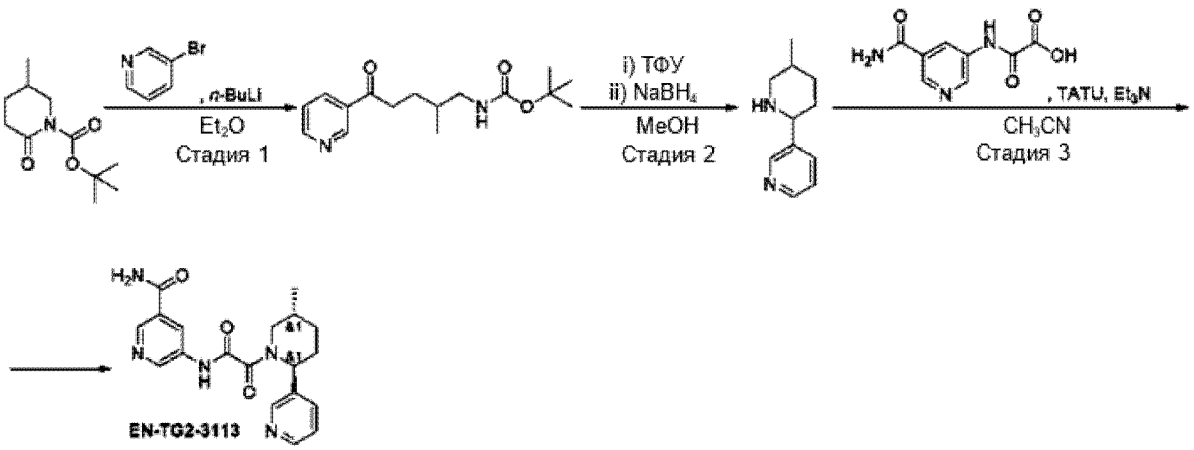
ЖХМС (ИЭР): $[M+Boc]^+$ m/z: рассчит. 305,2; найдено 206,2; Rt=1,542 мин.

Стадия 4. Синтез 2,3-диметил-6-фенил-пиперидина

трет-бутил-N-(1,2-диметил-5-оксо-5-фенил-пентил)карбамат (10 г, 32,74 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (18,67 г, 163,71 ммоль, 12,61 мл), а полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Через 1 час добавляли 50% водн. раствор NaOH к реакционной смеси до pH=11-12. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (4×40 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в MeOH (100 мл) и порциями добавляли боргидрид натрия (1,24 г, 32,74 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Через 1 час реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток разбавляли 50% водн. раствором NaOH. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (4×40 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,3-диметил-6-фенил-пиперидина (3 г, 15,85 ммоль, выход 48,40%). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 189,2; найдено 190,2; Rt=0,854 мин.

4R. **Синтез 3-(5-метил-2-пиперидил)пиридина**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[2-метил-5-оксо-5-(3-пиридил)пентил]карбамата

К перемешиваемому раствору 3-бромпиридина (10 г, 63,29 ммоль, 6,17 мл) в Et_2O (100 мл) при - 78°С по каплям добавляли *н*-бутиллитий (2,5М в гексане, 24,05 г, 63,29 ммоль, 25,3 мл) в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа (**раствор 1**). В отдельную высушенную 3-х горлую круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой и термометром, загружали *трет*-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (11,25 г, 52,74 ммоль) и сухой Et_2O (100 мл) в атмосфере аргона. Раствор охлаждали до - 78°С и по каплям добавляли **раствор 1** добавляли в течение 1 часа, поддерживая температуру ниже - 70 °С. Полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и гасили насыщ. раствор NH_4Cl. Водный слой экстрагировали ДХМ (3×50 мл), а объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-N-[2-метил-5-оксо-5-(3-пиридил)пентил]карбамата (12,5 г, 42,75 ммоль, выход 81,06%) в виде светло-желтого масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+Boc]^+$ m/z: рассчит. 292,2; найдено 237,2 (масса продукта с отщепленным *трет*-Bu); Rt=1,174 мин.

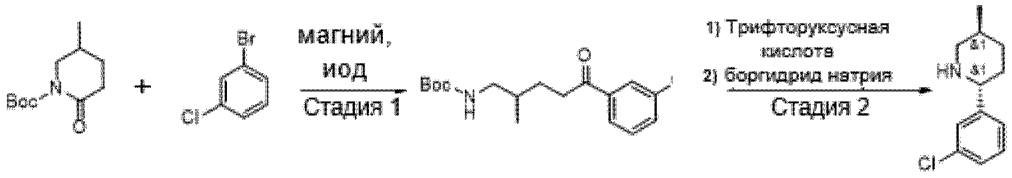
Стадия 2: Синтез 3-(5-метил-2-пиперидил)пиридина

трет-Бутил-N-[2-метил-5-оксо-5-(3-пиридил)пентил]карбамат (12,5 г, 42,75 ммоль) перемешивали в трифторуксусной кислоте (24,37 г, 213,77 ммоль, 16,47 мл) в течение 1 часа. Завершение реакции подтверждали с помощью ТСХ. Добавляли 50% масс./об. раствор NaOH к смеси до pH 13- 14. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (4×20 мл). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растворяли в МеОН (125 мл) и порциями добавляли боргидрид натрия (1,62 г, 42,75 ммоль) при 0 °С. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь затем подкисляли 1-2М HCl до pH 1-3 и перемешивали в течение дополнительных 30 минут. Через 30 минут добавляли раствор NaOH до pH 13-14, а полученную смесь экстрагировали ДХМ (4×100

мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (Combiflash; 120 г SiO_2, элюент: 0-30% метанол+2% ТЕА в МТБЭ; скорость потока=85 мл/мин, Rv=7,8 CV) с получением 3-(5-метил-2-пиперидил)пиридина (1,5 г, 8,51 ммоль, выход 19,91%) в виде светло-желтого масла.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 176,2; найдено 177,2; Rt=0,537 мин.

4S. **Синтез 2-(3-хлорфенил)-5-метил-пиперидина**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-(3-хлорфенил)-2-метил-5-оксо-пентил]карбамата

В сухую 2-х горлую колбу добавляли магний (1,27 г, 52,23 ммоль, 729,75 мкл), сухой ТГФ (25 мл) и трет-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (7,43 г, 34,82 ммоль) при перемешивании в атмосфере Ar. Добавляли иод (88,38 мг, 348,21 мкмоль), а смесь щадяще нагревали до тех пор, пока поддерживалось ее собственное кипение. Когда кипение прекратилось, применяли внешнее нагревание для поддержания кипения в течение дополнительного 1 часа. Добавляли 1-бром-3-хлор-бензол (10 г, 52,23 ммоль, 6,13 мл) в сухую 3-х горлую круглодонную колбу с термометром. Добавляли сухой ТГФ (25 мл) при перемешивании в атмосфере Ar, а раствор охлаждали до -78 °C. Реагент Гриньяра добавляли к трет-Boc-лактаму в течение 1 часа, поддерживая внутреннюю температуру ниже -70 °C. Раствор нагревали до комнатной температуры и добавляли насыщ. NH_4Cl. Водный слой экстрагировали 3×50 мл ДХМ, а органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. трет-Бутил-N-[5-(3-хлорфенил)-2-метил-5-оксо-пентил]карбамат (10,9 г, неочищенный) получали в виде светло-желтого масла и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,93 (д, 3H), 1,42 (м, 9H), 1,50-1,60 (м, 1H), 1,65-1,77 (м, 2H), 2,97-3,05 (м, 4H), 4,66 (уш. с, 1H), 7,38 (т, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,90 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]+ m/z: рассчит. 325,2; найдено 326,2; Rt=1,601 мин.

Стадия 2: Синтез 2-(3-хлорфенил)-5-метил-пиперидина

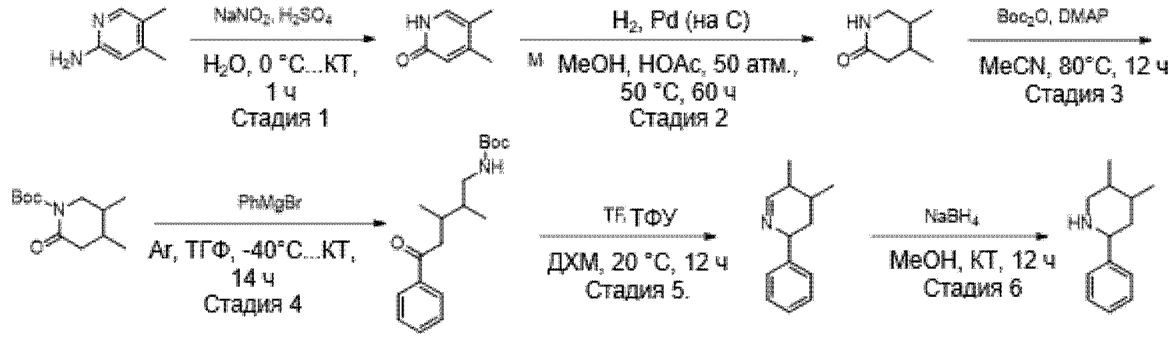
трет-Бутил-N-[5-(3-хлорфенил)-2-метил-5-оксо-пентил]карбамат (10,9 г, 33,45 ммоль) перемешивали в трифторуксусной кислоте (13,35 г, 117,09 ммоль, 9,02 мл) в течение 1 ч. ТСХ использовали для контроля за ходом реакции. Добавляли 50% масс./об. раствор NaOH к смеси до pH 13-14. Продукт экстрагировали 4×20 мл ДХМ, а органические слои объединяли, сушили MgSO4 и упаривали. Продукт растворяли в смеси вода (15 мл) / MeOH (150 мл) и добавляли в колбу с последующим добавлением

боргидрида натрия (1,27 г, 33,45 ммоль, 1,18 мл). Смесь перемешивали в атмосфере Ar в течение ночи. Смесь подкисляли 1-2М HCl до pH 1-3 и оставляли перемешиваться в течение 30 минут. Затем добавляли раствор NaOH до pH 13-14, а продукт экстрагировали ДХМ (4×100 мл), органические слои объединяли, сушили Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением 2-(3-хлорфенил)-5-метил-пиперидина (6,05 г, 28,85 ммоль, выход 86,24%) в виде светло-желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,88-1,12 (м, 3H), 1,12 (м, 1H), 1,48-1,83 (м, 5H), 2,37 (т, 1H), 3,10 (д, 1H), 3,60 (д, 1H), 7,20 (уш. с, 3H), 7,35 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 209,1; найдено 210,2; Rt=0,590 мин.

4Т. **Синтез 4,5-диметил-2-фенил-пиперидина**



Стадия 1: Синтез 4,5-диметил-1H-пиридин-2-она

К перемешиваемому раствору серной кислоты (2,41 г, 24,56 ммоль) в воде (8 мл) добавляли 4,5-диметилпиридин-2-амин (1 г, 8,19 ммоль). Полученный раствор охлаждали до 0 ° С и по каплям добавляли раствор нитрита натрия (1,69 г, 24,56 ммоль, 780,78 мкл) в воде (7 мл), используя капельную воронку при 0 °С. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 30 мин при комнатной температуре. Затем полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 * 30 мл. Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, отфильтровали и упаривали с получением 4,5-диметил-1H-пиридин-2-она (0,561 г, 4,56 ммоль, выход 55,65%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,91 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 6,13 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 11,14 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 123,2; найдено 124,2; Rt=1,688 мин.

Стадия 2. Синтез 4,5-диметилпиперидин-2-она

4,5-Диметил-1H-пиридин-2-он (0,561 г, 4,56 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл) с AcOH (1 мл) и добавляли Pd/C JM A402028-10 (0,06 г, 4,56 ммоль). Полученную смесь гидрировали H_2 (50 атм.) при 50°С в течение 60 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, а фильтрат концентрировали в вакууме при 45 °С. Остаток растворяли в ДХМ (25 мл) и промывали водным $NaHCO_3$. Органический слой сушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали в вакууме при 40°С с получением 4,5-диметилпиперидин-2-она (0,45 г, 3,54 ммоль, выход 77,67%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 0,96 (с, 6H), 1,59 (м, 1H), 2,16 (м, 2H), 2,43 (м, 1H), 2,95 (м, 1H), 3,30 (м, 1H), 6,00 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 127,2; найдено 129,2; Rt=0,467 мин.

Стадия 3. Синтез трет-Бутил-4,5-диметил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата

4,5-Диметилпиперидин-2-он (0,45 г, 3,54 ммоль), ди-трет-бутил-дикарбонат (888,03 мг, 4,07 ммоль, 933,78 мкл) и DMAP (43,23 мг, 353,82 мкмоль) растворяли в MeCN (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ и промывали водн. $NaHSO_4$. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, отфильтровали и упаривали в вакууме с получением трет-бутил-4,5-диметил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (0,656 г, 2,89 ммоль, выход 81,57%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,92 (м, 6H), 1,50 (м, 9H), 1,60 (м, 1H), 2,12 (м, 2H), 2,53 (м, 1H), 3,10 (м, 1H), 3,75 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-}tBu]^+$ m/z: рассчит. 171,2; найдено 172,2; Rt=3,31 мин.

Стадия 4: Синтез трет-бутил-N-(2,3-диметил-5-оксо-5-фенил-пентил)карбамата (

Бром(фенил)магний (601,77 мг, 3,32 ммоль) добавляли по каплям к раствору трет-бутил-4,5-диметил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (0,656 г, 2,89 ммоль) в ТГФ (15 мл) при -40°C в атмосфере аргона. После того, как добавление закончили полученную смесь перемешивали при -40°C в течение 30 мин, а затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Насыщ. водный раствор хлорида аммония добавляли к реакционной смеси, а полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали EtOAc (3 * 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, отфильтровали и упаривали с получением трет-бутил-N-(2,3-диметил-5-оксо-5-фенил-пентил)карбамата (648 мг, 2,12 ммоль, выход 73,52%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 0,96 (м, 6H), 1,44 (с, 9H), 1,71 (м, 1H), 2,33 (м, 1H), 2,85 (м, 1H), 3,13 (м, 3H), 4,74 (м, 1H), 7,46 (м, 2H), 7,56 (дд, 1H), 7,97 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-}Boc]^+$ m/z: рассчит. 205,2; найдено 206,4; Rt=4,039 мин.

Стадия 5. Синтез 3,4-диметил-6-фенил-2,3,4,5-тетрагидропиридина

трет-Бутил-N-(2,3-диметил-5-оксо-5-фенил-пентил)карбамат (0,648 г, 2,12 ммоль) растворяли в ДХМ (6 мл) и по каплям добавляли ТФУ (6 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20°C в течение ночи. Затем осторожно добавляли насыщ водный раствор карбоната калия, а смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь разбавляли ДХМ. Водный слой промывали ДХМ (2*25 мл), органическую фазу сушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали в вакууме при 40°C с получением 3,4-диметил-6-фенил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (0,388 г, 2,07 ммоль, выход 97,64%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 0,90 (д, 3H), 0,94 (м, 3H), 0,98 (м, 1H), 1,06 (м, 1H), 1,87

(м, 1H), 2,84 (м, 1H), 3,31 (м, 1H), 4,03 (м, 1H), 7,37 (с, 3H), 7,77 (с, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 187,2; найдено 188,2; Rt=1,490 мин.

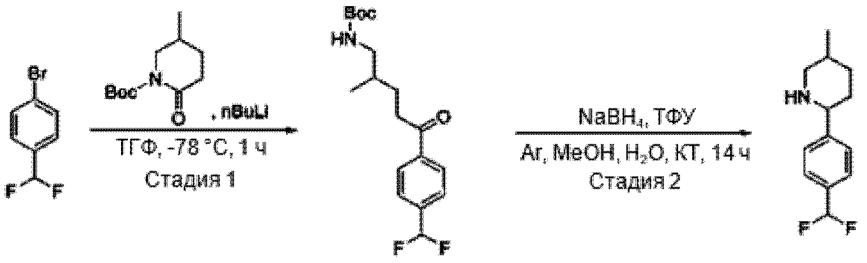
Стадия 6: Синтез 4,5-диметил-2-фенил-пиперидина

3,4-Диметил-6-фенил-2,3,4,5-тетрагидропиридин (0,388 г, 2,07 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл) и порциями добавляли боргидрид натрия (627,04 мг, 16,57 ммоль, 586,02 мкл) при охлаждении ледяной водой. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Затем добавляли NH_4Cl (водн.), а метанол упаривали, водный слой экстрагировали ДХМ (3 * 30 мл) и объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4. Суспензию отфильтровали и упаривали в вакууме при 45°C с получением 4,5-диметил-2-фенил-пиперидина (0,23 г, 1,22 ммоль, выход 58,65%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки, 4,5-диметил-2-фенил-пиперидина (0,23 г, 1,22 ммоль, выход 58,65%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,89 (м, 6H), 1,24 (м, 2H), 1,76 (м, 2H), 2,43 (м, 1H), 2,98 (м, 1H), 3,10 (м, 1H), 3,61 (м, 1H), 7,31 (м, 5H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 189,2; найдено 190,4; Rt=2,024 мин.

4U. **<u>Синтез 2-[4-(дифторметил)фенил]-5-метил-пиперидина</u>**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-[4-(дифторметил)фенил]-2-метил-5-оксо-пентил]карбамата

К раствору 1-бром-4-(дифторметил)бензола (4,6 г, 22,22 ммоль) в ТГФ (25 мл) по каплям добавляли н-бутиллитий (6,19 г, 22,22 ммоль, 8,93 мл, 23% чистота) в течение периода 30 мин при -78 ° C. Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч при -78°C и добавляли трет-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (4,74 г, 22,22 ммоль) при той же температуре, а реакционную смесь дополнительно перемешивали при -78°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь довели до 0 ° C и обрабатывали насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного трет-бутил-N-[5-[4-(дифторметил)фенил]-2-метил-5-оксо-пентил]карбамата (7,2 г, 21,09 ммоль, выход 94,91%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,94 (м, 3H), 1,43 (м, 9H), 1,69 (м, 2H), 2,35 (м, 2H), 3,04 (м, 2H), 4,71 (м, 2H), 7,50 (м, 2H), 7,59 (м, 2H), 8,04 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M-Boc]^+$ m/z: рассчит. 241,2; найдено 242,2; Rt=1,564 мин.

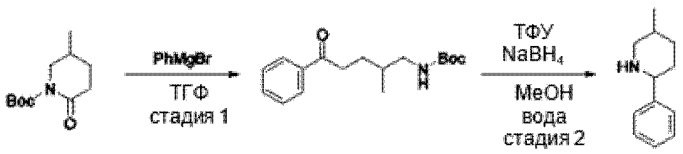
Стадия 2: Синтез 2-[4-(дифторметил)фенил]-5-метил-пиперидина

трет-Бутил-N-[5-[4-(дифторметил)фенил]-2-метил-5-оксо-пентил]карбамат (8,8 г, 25,78 ммоль) перемешивали в трифторуксусной кислоте (14,70 г, 128,88 ммоль, 9,93 мл) в течение 1 ч. ТСХ использовали для контроля за ходом реакции. Добавляли 50% масс./об. раствор NaOH к смеси до pH 13-14. Продукт экстрагировали 4×20 мл ДХМ, а органические слои объединяли, сушили MgSO4 и упаривали. Продукт растворяли в смеси MeOH (50 мл)/вода (50 мл) и добавляли в колбу с последующим добавлением боргидрида натрия (975,20 мг, 25,78 ммоль, 911,40 мкл). Смесь перемешивали в атмосфере Ar в течение ночи. Смесь подкисляли 1-2M HCl до pH 1-3 и оставляли перемешиваться в течение 30 минут. Затем добавляли раствор NaOH до pH 13-14, а продукт экстрагировали ДХМ (4×100 мл), органические слои объединяли, сушили Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали СС (Companion combiflash, 120 г SiO_2, ацетонитрил/метанол с метанолом от 0~5%, скорость потока=85 мл/мин, Rv=4 CV) с получением 2-[4-(дифторметил)фенил]-5-метил-пиперидина (0,63 г, 2,80 ммоль, выход 10,85%) в виде светло-желтого масла.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 0,92 (д, 3H), 1,17 (м, 1H), 1,84 (м, 5H), 2,43 (м, 1H), 3,16 (м, 1H), 3,62 (м, 1H), 7,47 (с, 4H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 225,2; найдено 226,2; Rt=0,890 мин.

4V. **Синтез *5-метил-2-фенилпиперидина***



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(2-метил-5-оксо-5-фенилпентил)карбамата

В сухую 2-х горлую колбу при перемешивании добавляли ТГФ (300 мл) и *трет*-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (30 г, 140,66 ммоль), а раствор охлаждали до -78 °C. Реагент фенилмагнийбромида (255,04 г, 211,00 ммоль, 260,25 мл) добавляли к *трет*-boc-лактаму в течение 1 часа, поддерживая внутреннюю температуру ниже -70 °C. Раствор нагревали до комнатной температуры и добавляли насыщ. NH_4Cl. Водный слой экстрагировали 3×50 мл ДХМ, а органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. *трет*-Бутил-*N*-(2-метил-5-оксо-5-фенил-пентил)карбамат (41 г, неочищенный) получали в виде светло-желтого масла и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,96 (д, 3H), 1,45 (с, 9H), 1,68 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 3,05 (м, 4H), 4,71 (м, 1H), 7,45 (т, 2H), 7,55 (т, 1H), 7,96 (д, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M-Boc]^+$ m/z: рассчит. 191,2; найдено 192,2; Rt=1,486 мин.

Стадия 2: Синтез 5-метил-2-фенилпиперидина

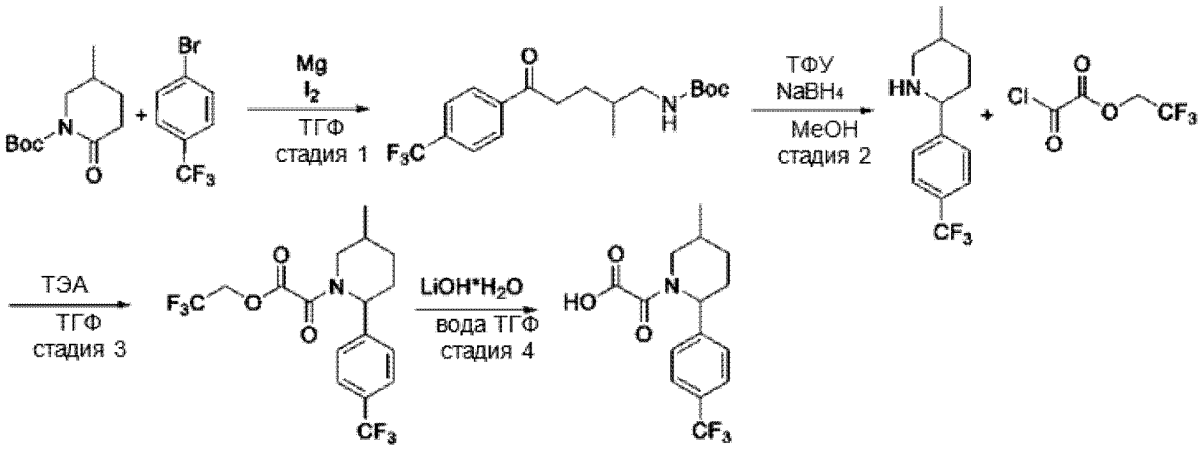
трет-Бутил-N-(2-метил-5-оксо-5-фенил-пентил)карбамат (41 г, 140,71 ммоль) перемешивали в трифторуксусной кислоте (80,22 г, 703,54 ммоль, 54,20 мл) в течение 1 ч. ТСХ использовали для контроля за ходом реакции. Добавляли 50% масс./об. раствор NaOH к смеси до pH 13-14. Продукт экстрагировали 4×20 мл ДХМ, а органические слои

объединяли, сушили $MgSO_4$ и упаривали. Продукт растворяли в смеси MeOH(500 мл)/вода (100 мл) и добавляли в колбу с последующим добавлением боргидрида натрия (5,32 г, 140,71 ммоль, 4,98 мл). Смесь перемешивали в атмосфере Ar в течение ночи. Смесь подкисляли 1-2М HCl до pH 1-3 и оставляли перемешиваться в течение 30 минут. Затем добавляли раствор NaOH до pH 13-14, а продукт экстрагировали ДХМ (4×100 мл), органические слои объединяли, сушили Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением 5-метил-2-фенил-пиперидин (21,2 г, неочищенный) в виде светло-желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,87 (д, 3H), 1,14 (м, 1H), 1,56 (м, 2H), 1,81 (м, 3H), 2,40 (т, 1H), 3,11 (д, 1H), 3,53 (д, 1H), 7,29 (м, 5H).

ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 175,2; найдено 176,2; Rt=0,779 мин.

4W. **Синтез 2-(5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоуксусной кислоты**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(2-метил-5-оксо-5-(4-(трифторметил)фенил)пентил)карбамата

В сухую 2-х горлую колбу добавляли магний (1,08 г, 44,44 ммоль, 620,80 мкл), сухой ТГФ (50 мл) и 1-бром-4-(трифторметил)бензол (10 г, 44,44 ммоль, 6,21 мл) при перемешивании в атмосфере Ar. Добавляли иод (433,85 мг, 1,71 ммоль), а смесь щадяще нагревали до тех пор, пока поддерживалось ее собственное кипение. Когда кипение прекратилось, применяли внешнее нагревание, чтобы поддерживать кипение еще в течение 1 часа. *трет*-Бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (7,29 г, 34,19 ммоль) добавляли в сухую 3-х горлую круглодонную колбу с термометром. Добавляли сухой ТГФ (50 мл) при перемешивании в атмосфере Ar, а раствор охлаждали до -78 °C. Реагент Гриньяра добавляли к *трет-boc*-лактаму в течение 1 часа, поддерживая внутреннюю температуру ниже -70 °C. Раствор нагревали до комн. темп. и добавляли насыщ. NH_4Cl. Водный слой экстрагировали 3×50 мл ДХМ, а органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. *трет*-Бутил-*N*-[2-метил-5-оксо-5-[4-(трифторметил)фенил]пентил]карбамат (13 г, неочищенный) получали в виде светло-желтого масла и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц,$CDCl_3$) δ (м. д.) 0,93 (д, 3H), 1,43 (с, 9H), 1,80 (м, 3H), 3,05 (м,

3H), 4,12 (м, 1H), 5,12 (м, 1H), 7,71 (м, 2H), 8,05 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 259,2; найдено 260,2; Rt=1,605 мин.

Стадия 2. Синтез 5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)пиперидина

трет-Бутил-N-[2-метил-5-оксо-5-[4-(трифторметил)фенил]пентил]карбамат (13 г, 36,17 ммоль) перемешивали в трифторуксусной кислоте (20,62 г, 180,87 ммоль, 13,93 мл) в течение 1 ч. ТСХ использовали для контроля за ходом реакции. Добавляли 50% масс./об. раствор NaOH к смеси до pH 13-14. Продукт экстрагировали 4×20 мл ДХМ, а органические слои объединяли, сушили $MgSO_4$ и упаривали. Продукт растворяли в смеси вода (50 мл) / MeOH (125 мл) и добавляли в колбу с последующим добавлением боргидрида натрия (1,37 г, 36,17 ммоль, 1,28 мл). Смесь перемешивали в атмосфере Ar в течение ночи. Смесь подкисляли 1-2M HCl до pH 1-3 и оставляли перемешиваться в течение 30 минут. Затем добавляли раствор NaOH до pH 13-14, а продукт экстрагировали ДХМ (4×100 мл), органические слои объединяли, сушили Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали СС (Interchim, 120 г SiO_2, гексан/МТБЭ с МТБЭ от 15~55%, скорость потока=85 мл/мин, RV=5,5 CV.) с получением 5-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]пиперидина (3,4 г, 13,98 ммоль, выход 38,64%) в виде светло-желтого масла.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,91 (д, 3H), 1,16 (м, 1H), 1,79 (м, 5H), 2,43 (м, 1H), 3,15 (м, 1H), 3,70 (м, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,58 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 243,2; найдено 244,2; Rt=1,082 мин.

Стадия 3. Синтез 2,2,2-трифторэтил-2-(5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетата

2,2,2-Трифторэтил-2-хлор-2-оксо-ацетат (783,11 мг, 4,11 ммоль) добавляли по каплям к раствору 5-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]пиперидина (1 г, 4,11 ммоль) и TEA (415,96 мг, 4,11 ммоль, 572,95 мкл) в ТГФ (20 мл) при -10 °C. Полученную смесь оставляли нагреваться до комн. темп. и перемешивали в течение 12 ч. Полученный осадок отфильтровали. Фильтрат упаривали с получением 2,2,2-трифторэтил-2-[5-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата (1,3 г, 3,27 ммоль, выход 79,60%), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96 (д, 3H), 1,48 (м, 1H), 1,56 (м, 2H), 1,98 (м, 1H), 2,12 (м, 2H), 3,21 (м, 1H), 3,98 (м, 1H), 5,12 (с, 2H), 7,48 (м, 2H), 7,78 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 397,2; найдено 398,2; Rt=1,600 мин.

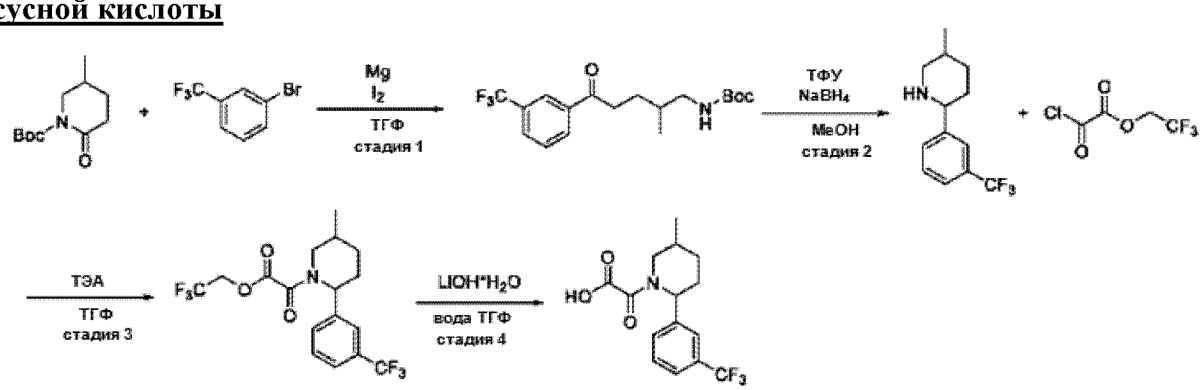
Стадия 4: Синтез 2-(5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоуксусной кислоты

Моногидрат гидроксида лития, 98% (137,30 мг, 3,27 ммоль, 90,93 мкл) добавляли к раствору 2,2,2-трифторэтил-2-[5-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата (1,3 г, 3,27 ммоль) в ТГФ (20 мл) и воде (2 мл), а полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Полученную смесь упаривали досуха с получением 2-[5-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-уксусной кислоты (0,9 г, 2,79 ммоль, выход 85,36%, Li^+) которую использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96 (д, 3H), 1,36 (м, 1H), 1,52 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 2,12 (м, 2H), 2,38 (м, 1H), 2,98 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 5,36 (м, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,68 (м, 3H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 315,2; найдено 316,2; Rt=1,384 мин.

4X. **Синтез 2-(5-метил-2-(3-(трифторметил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоуксусной кислоты**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(2-метил-5-оксо-5-(3-(трифторметил)фенил)пентил)карбамата

1-Бром-3-(трифторметил)бензол (10 г, 44,44 ммоль, 6,21 мл) добавляли к смеси ТГФ (100 мл) и Mg (1,19 г, 48,89 ммоль, 682,88 мкл) в атмосфере аргона. К ней добавляли иод (112,80 мг, 444,43 мкмоль), а полученную смесь нагревали до кипения в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до комн. темп. и добавляли по каплям к раствору *трет*-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (9,48 г, 44,44 ммоль) в ТГФ (100 мл) при -78 °C. Полученную смесь оставляли нагреваться до комн. темп., а затем выливали в водн. раствор NH_4Cl. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением *трет*-бутил-N-[2-метил-5-оксо-5-[3-(трифторметил)фенил]пентил]карбамата (10 г, 27,83 ммоль, выход 62,61%), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,86 (д, 3H), 1,42 (с, 9H), 1,62 (м, 1H), 1,78 (м, 1H), 2,06 (м, 1H), 2,82 (м, 1H), 3,12 (м, 2H), 3,78 (м, 1H), 5,55 (м, 1H), 7,57 (м, 4H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 259,2; найдено 260,2; Rt=1,585 мин.

Стадия 2: Синтез 5-метил-2-(3-(трифторметил)фенил)пиперидина

трет-Бутил-*N*-[2-метил-5-оксо-5-[3-(трифторметил)фенил]пентил]карбамат (10 г, 27,83 ммоль) растворяли в ТФУ (31,73 г, 278,26 ммоль, 21,44 мл), а полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. К остатку добавляли 50% водн. раствор NaOH до pH 11-12. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (4×40l), объединенный органический слой упаривали досуха. Остаток растворяли в MeOH (50 мл) и добавляли боргидрид натрия (1,05 г, 27,83 ммоль, 983,84 мкл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч и упаривали. К остатку добавляли 50% водн. раствор NaOH. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (4×40 мл), объединенный органический слой упаривали досуха с получением 5-метил-2-[3-(трифторметил)фенил]пиперидина (2 г, 8,22 ммоль, выход 29,55%), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,86 (д, 3H), 1,12 (м, 1H), 1,26 (м, 1H), 1,52 (м, 1H), 1,78 (м, 2H), 2,24 (т, 1H), 2,98 (д, 1H), 3,56 (д, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,68 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 243,2; найдено 244,2; Rt=0,969 мин.

Стадия 3: Синтез 2,2,2-трифторэтил-2-(5-метил-2-(3-(трифторметил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетата

2,2,2-Трифторэтил-2-хлор-2-оксо-ацетат (783,11 мг, 4,11 ммоль) добавляли по каплям к раствору 5-метил-2-[3-(трифторметил)фенил]пиперидина (1 г, 4,11 ммоль) и ТЕА (415,96 мг, 4,11 ммоль, 572,95 мкл) в ТГФ (20 мл) при -10 °C. Полученную смесь оставляли нагреваться до комн. темп. и перемешивали в течение 12 ч. Полученный осадок отфильтровали. Фильтрат упаривали с получением 2,2,2-трифторэтил-2-[5-метил-2-[3-(трифторметил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата (1,3 г, 3,27 ммоль, выход 79,60%), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96 (д, 3H), 1,48 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,98 (м, 1H), 2,12 (м, 2H), 3,36 (м, 3H), 5,52 (с, 2H), 7,68 (м, 4H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 397,2; найдено 398,2; Rt=1,502 мин.

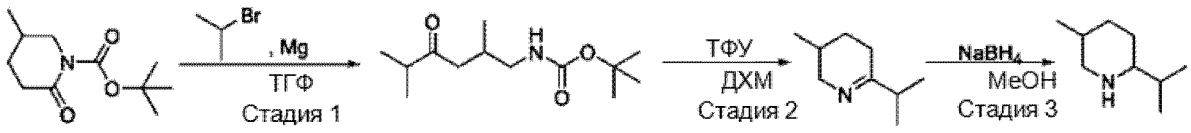
Стадия 4: Синтез 2-(5-метил-2-(3-(трифторметил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоуксусной кислоты

Моногидрат гидроксида лития, 98% (137,30 мг, 3,27 ммоль, 90,93 мкл) добавляли к раствору 2,2,2-трифторэтил-2-[5-метил-2-[3-(трифторметил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата (1,3, 3,27 ммоль) в воде (2 мл) и ТГФ (20 мл), а полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Полученную смесь упаривали досуха с получением 2-[5-метил-2-[3-(трифторметил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-уксусной кислоты (0,9, 2,79 ммоль, выход 85,36%, Li^+), которую использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96 (д, 3H), 1,48 (м, 2H), 2,12 (м, 2H), 2,48 (м, 1H), 3,02 (м, 1H), 3,36 (м, 2H), 5,25 (м, 1H), 7,56 (м, 4H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 315,2; найдено 316,2; Rt=1,165 мин.

4Y. **<u>Синтез 2-изопропил-5-метил-пиперидина</u>**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-N-(2,5-диметил-4-оксо-гексил)карбамата

К суспензии магния (2,56 г, 105,22 ммоль, 1,47 мл) в ТГФ (100 мл) добавляли 2-бромпропан (12,94 г, 105,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 45 минут с получением серой суспензии. Свежеполученный реагент Гриньяра по каплям добавляли к предварительно охлажденной суспензии *трет*-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (20,4 г, 95,65 ммоль) в ТГФ (200 мл) при - 78 °C. Реакционную смесь перемешивали при - 78°C в течение 1 часа. Через 1 час реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. Через 12 часов реакционную смесь разбавляли МТБЭ (500 мл) и медленно гасили 100 мл

насыщенного водного раствора хлорида аммония. Органическую фазу промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (2×200 мл). Объединенные водные фракции повторно экстрагировали МТБЭ. Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением *трет*-бутил-*N*-(2,5-диметил-4-оксо-гексил)карбамата (6,79 г, 27,91 ммоль, выход 29,18%) в виде светло-желтой жидкости.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ (м. д.) 0,88 (м, 3H), 1,07 (м, 6H), 1,42 (м, 10H), 1,62 (м, 3H), 2,46 (м, 2H), 2,58 (м, 1H), 2,97 (м, 2H), 4,63 (уш. с, 1H).

Стадия 2. Синтез 6-изопропил-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина

Раствор *трет*-бутил-*N*-(2,5-диметил-4-оксо-гексил)карбамата (6,79 г, 27,91 ммоль) в ТФУ (30 мл) и ДХМ (30 мл) перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Через 12 часов добавляли насыщенный водн. раствор сульфата натрия (50 мл), а затем экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-изопропил-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (3,6 г, 25,86 ммоль, выход 92,65%) в виде светло-желтого масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

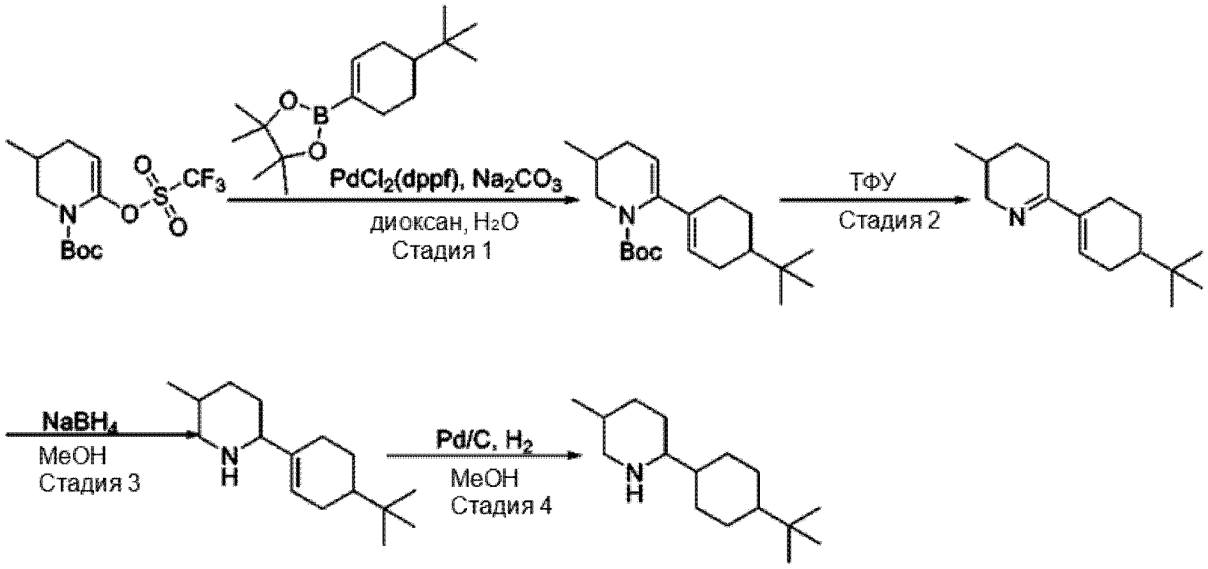
^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ (м. д.) 0,88 (м, 3H), 1,19 (м, 6H), 1,40 (м, 1H), 1,53 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 2,07 (м, 2H), 2,21 (м, 1H), 2,98 (м, 1H), 3,65 (д, 1H).

Стадия 3: Синтез 2-изопропил-5-метил-пиперидина

Боргидрид натрия (1,96 г, 51,71 ммоль) добавляли порциями к раствору 6-изопропил-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (3,6 г, 25,86 ммоль) в метаноле (72 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Через 12 часов добавляли воду (50 мл), а полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали. Добавляли HCl в диоксане (50 мл), а полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением 2-изопропил-5-метил-пиперидина (4 г, неочищенный, соль HCl) в виде желтого масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ (м. д.) 0,93 (м, 9H), 1,08 (м, 1H), 1,34 (м, 1H), 1,84 (м, 4H), 2,45 (м, 1H), 2,68 (м, 1H), 3,07 (м, 1H), 8,90 (уш. с, 2H).

4Z. **Синтез 2-(4-*трет*-бутилциклогексил)-5-метил-пиперидина**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-6-(4-трет-бутилциклогексен-1-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата

Перемешиваемый раствор *трет*-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2*Н*-пиридин-1-карбоксилата (7,19 г, 20,82 ммоль), 2-(4-*трет*-бутилциклогексен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (5 г, 18,92 ммоль)) и карбоната натрия (6,02 г, 56,77 ммоль) в 1,4-диоксане (90 мл) и воде (30 мл) продували аргоном. Затем $Pd(dppf)Cl_2$ (772,71 мг, 946,22 мкмоль) добавляли в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 80°С в течение 14 часов. Через 14 часов реакционную смесь охлаждали и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали 1,4-диоксаном (2×20 мл) и отбрасывали. Фильтрат упаривали в вакууме, а остаток очищали колоночной хроматографией с получением *трет*-бутил-6-(4-*трет*-бутилциклогексен-1-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2*Н*-пиридин-1-карбоксилата (3,10 г, 9,30 ммоль, выход 49,12%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (ИЭР): $[M+Boc]^+$ m/z: рассчит. 333,3; найдено 278,2 (масса продукта с отщепленным *трет*-Bu); Rt=1,903 мин.

Стадия 2. *Синтез 6-(4-трет-бутилциклогексен-1-ил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина*

трет-Бутил-6-(4-*трет*-бутилциклогексен-1-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2*Н*-пиридин-1-карбоксилат (3,1 г, 9,30 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (30 г, 263,10 ммоль, 20,27 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°С в течение 3 часов. Через 3 часов реакционную смесь охлаждали до 0°С и по каплям добавляли 20% водный раствор NaOH. Полученную суспензию экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением 6-(4-*трет*-бутилциклогексен-1-ил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (2,1 г, 9,00 ммоль, выход 96,80%) в виде бесцветного

масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 233,2; найдено 234,2; Rt=1,045 мин.

Стадия 3: Синтез 2-(4-трет-бутилциклогексен-1-ил)-5-метил-пиперидина

1. К перемешиваемому раствору 6-(4-*трет*-бутилциклогексен-1-ил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (2,1 г, 9,00 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли боргидрид натрия (1,02 г, 26,99 ммоль, 954,42 мкл) порциями при 0 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 часов. Через 4 часа реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали ДХМ (2×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-*трет*-бутилциклогексен-1-ил)-5-метил-пиперидина (2 г, 8,50 ммоль, выход 94,42%) в виде бесцветного масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

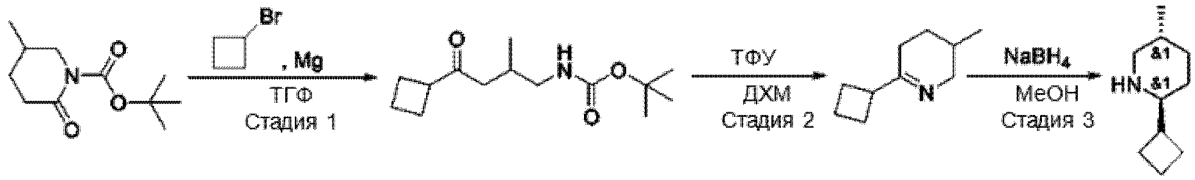
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 235,2; найдено 236,2; Rt=1,222 мин.

Стадия 4: Синтез 2-(4-трет-бутилциклогексил)-5-метил-пиперидина

Раствор 2-(4-*трет*-бутилциклогексен-1-ил)-5-метил-пиперидина (2 г, 8,50 ммоль) в метаноле (50 мл) гидрировали на палладии, 10% на угле (0,2 г) в атмосфере водорода при 25°C в течение 72 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали, фильтр-прессную лепешку промывали метанолом, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-*трет*-бутилциклогексил)-5-метил-пиперидина (1,5 г, 6,32 ммоль, выход 74,36%) в виде светло-желтой смолы. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 237,3; найдено 238,2; Rt=1,267 мин.

4АА. **<u>Синтез 2-циклобутил-5-метил-пиперидина</u>**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-N-(4-циклобутил-2-метил-4-оксо-бутил)карбамата

К суспензии магния (3,13 г, 128,94 ммоль, 1,80 мл) в ТГФ (200 мл) добавляли циклобутилбромид (17,41 г, 128,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 45 минут с получением серой суспензии. Свежеполученный реагент Гриньяра по каплям добавляли к предварительно охлажденной суспензии *трет*-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (25 г, 117,22 ммоль) в ТГФ (100 мл) при - 78 °C. Реакционную смесь перемешивали при - 78°C в течение 1 часа. Через 1 час реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. Через 12 часов реакционную смесь разбавляли МТБЭ (500 мл) и медленно гасили 100 мл

насыщенного водного раствора хлорида аммония. Органическую фазу промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (2×200 мл). Объединенные водные фракции повторно экстрагировали МТБЭ. Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением *трет*-бутил-N-(4-циклобутил-2-метил-4-оксо-бутил)карбамата (3,9 г, 15,27 ммоль, выход 13,03%) в виде бесцветной жидкости.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ (м. д.) 0,85 (м, 3H), 1,42 (м, 10H), 1,59 (м, 3H), 1,86 (м, 2H), 2,16 (м, 4H), 2,34 (м, 2H), 2,98 (м, 2H), 3,23 (м, 1H), 4,61 (уш. с, 1H).

Стадия 2. Синтез 6-циклобутил-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина

Раствор *трет*-бутил-N-(4-циклобутил-2-метил-4-оксо-бутил)карбамата (3,9 г, 15,27 ммоль) в ТФУ (20 мл) и ДХМ (20 мл) перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Через 12 часов насыщенный водн. Добавляли раствор сульфата натрия (50 мл), а затем экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-циклобутил-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (2,6 г, неочищенный) в виде светло-желтого масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

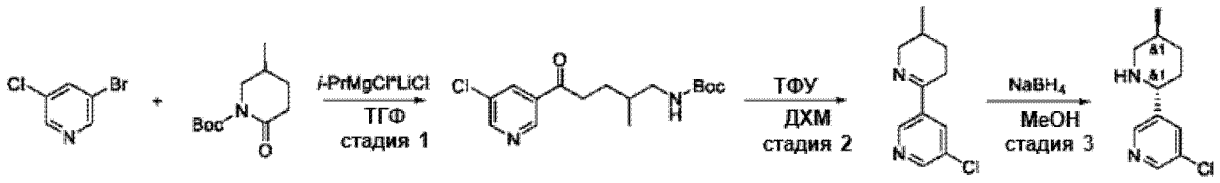
^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ (м. д.) 0,89 (м, 3H), 1,19 (м, 1H), 1,54 (м, 1H), 1,72 (м, 2H), 1,88 (м, 1H), 2,09 (м, 6H), 2,96 (м, 2H), 3,72 (д, 1H).

Стадия 3: Синтез 2-циклобутил-5-метил-пиперидина

Боргидрид натрия (1,30 г, 34,38 ммоль, 1,22 мл) добавляли порциями к раствору 6-циклобутил-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (2,6 г, 17,19 ммоль) в метаноле (30 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Через 12 часов добавляли воду (50 мл), а полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-циклобутил-5-метил-пиперидина (1,56 г, неочищенный) в виде светло-желтой жидкости. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ (м. д.) 0,81 (м, 3H), 0,92 (м, 2H), 1,43 (м, 2H), 1,68 (м, 7H), 1,92 (м, 4H), 2,17 (м, 4H), 2,98 (д, 1H).

4BB. **Синтез *рац*-3-хлор-5-((*2R,5S*)-5-метилпиперидин-2-ил)пиридина**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(5-(5-хлорпиридин-3-ил)-2-метил-5-оксопентил)карбамата

3-Бром-5-хлор-пиридин (5 г, 25,98 ммоль) растворяли в ТГФ (30 мл) и охлаждали до -78°C в атмосфере Ar. Изопропилмагнийхлорид, литий хлорид (1,3 М, 9,70 мл)

добавляли по каплям, поддерживая температуру ниже -78 °C. После того, как добавляли реагент, реакционную смесь нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 3 ч при той же температуре с последующим медленным добавлением раствора *трет*-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (5,54 г, 25,98 ммоль) в EtOAc (50 мл) и медленным нагреванием реакционной смеси до комн. темп. После завершения реакции смесь выливали в 10% водн. NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (30 мл) трижды. Упаривание объединенных органических растворителей и очистка СС (ОК. Interchim, 330 г SiO2, петролейный эфир/МТБЭ с МТБЭ от 10~100%, скорость потока=135 мл/мин, Rv=11-12 CV) приводит к получению *трет*-бутил-N-[5-(5-хлор-3-пиридил)-2-метил-5-оксо-пентил]карбамата (4,5 г, 13,77 ммоль, выход 52,99%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,98 (д, 3H), 1,42 (с, 9H), 1,77 (м, 3H), 3,02 (м, 4H), 4,67 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 9,00 (с, 1H).ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 226,2; найдено 227,2; Rt=1,316 мин.

Стадия 2: Синтез 5'-хлор-5-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2,3'-бипиридина

трет-Бутил-*N*-[5-(5-хлор-3-пиридил)-2-метил-5-оксо-пентил]карбамат (4,5 г, 13,77 ммоль) растворяли в ДХМ (40 мл) с последующим добавлением ТФУ (3,14 г, 27,54 ммоль, 2,12 мл) и перемешиванием в течение 3 ч. После того как реакция завершилась (выделение газа прекратилось) смесь подщелачивали 50% водн. NaOH до pH 14. Слои разделяли, а верхний слой дополнительно экстрагировали ДХМ (3 * 20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением 3-хлор-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)пиридина (2,5 г, 11,98 ммоль, выход 87,00%), который использовали на следующей стадии без очистки.

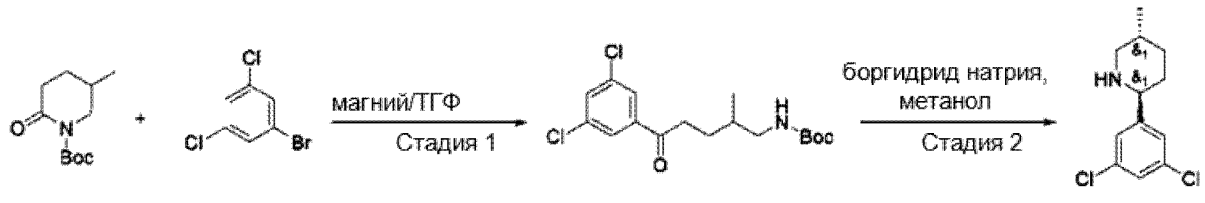
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 208,2; найдено 209,2; Rt=0,493 мин.

Стадия 3: Синтез рац-3-хлор-5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)пиридина

3-Хлор-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)пиридин (2,5 г, 11,98 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл) и охлаждали до 0 °C. Порциями добавляли боргидрид натрия (906,44 мг, 23,96 ммоль, 847,14 мкл) к полученной смеси и дополнительно перемешивали в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь подкисляли 10% водн. HCl до pH=2, промывали МТБЭ (2 * 10 мл), подщелачивали 10% водн. NaOH до pH=10 и экстрагировали ДХМ (20 мл). Упаривание растворителя привело к получению чистого 3-хлор-5-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]пиридина (2,2 г, 10,44 ммоль, выход 87,16%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96 (д, 3H), 1,12 (м, 1H), 1,78 (м, 5H), 2,42 (м, 1H), 3,12 (м, 1H), 3,61 (м, 1H), 7,72 (с, 1H), 8,48 (с, 2H).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 210,2; найдено 211,2; Rt=0,631 мин.

4СС. **Синтез 2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-пиперидина**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-N-[5-(3,5-дихлорфенил)-2-метил-5-оксо-пентил]карбамата

2-[(5-Карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (241,77 мг, 1,16 ммоль) и 5-(5-метил-2-пиперидил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (0,25 г, 1,16 ммоль) смешивали в ДМФА (20 мл). Реакционную суспензию охлаждали до 0°C и добавляли HATU (439,51 мг, 1,16 ммоль) с последующим добавлением TEA (116,97 мг, 1,16 ммоль, 161,11 мкл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, а полученный неочищенный продукт 0,48 г очищали препаративной 25-45% 1-6 мин вода-метанол (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин с получением продукта 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,14 г, 343,62 мкмоль, выход 29,73%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,92 (м, 3H), 1,42 (с, 13H), 1,67-1,82 (м, 2H), 2,95 (м, 2H), 4,68 (м, 1H), 7,21 (м, 1H), 7,82 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 360,0; найдено 360,2; Rt=1,683 мин.

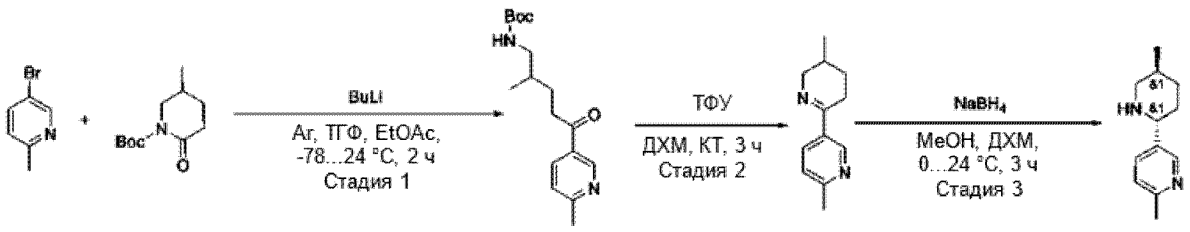
Стадия 2. Синтез 2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-пиперидина

трет-Бутил-N-[5-(3,5-дихлорфенил)-2-метил-5-оксо-пентил]карбамат (12 г, 33,31 ммоль) перемешивали в трифторуксусной кислоте (18,99 г, 166,54 ммоль, 12,83 мл) в течение 1 ч. ТСХ использовали для контроля за ходом реакции. Добавляли 50% масс./об. раствор NaOH к смеси до pH 13-14. Продукт экстрагировали 4×20 мл ДХМ, а органические слои объединяли, сушили MgSO4 и упаривали. Продукт растворяли в смеси вода (25 мл) / MeOH (150 мл) и добавляли в колбу с последующим добавлением боргидрида натрия (1,26 г, 33,31 ммоль, 1,18 мл). Смесь перемешивали в атмосфере Ar в течение ночи. Смесь подкисляли 1-2M HCl до pH 1-3 и оставляли перемешиваться в течение 30 минут. Затем добавляли раствор NaOH до pH 13-14, а продукт экстрагировали ДХМ (4×100 мл), органические слои объединяли, сушили Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали CC (Interchim, 120 г SiO2, гексан/МТБЭ с МТБЭ от 0~100%, скорость потока=85 мл/мин, RV=6,9 CV.) с получением 2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-пиперидина (2,9 г, 11,88 ммоль, выход 35,66%) в виде светло-желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,88 (д, 3H), 1,13 (м, 1H), 1,45 (дд, 1H), 1,63 (м, 2H), 1,77 (д, 1H), 1,85 (д, 1H), 2,38 (дд, 1H), 3,11 (д, 1H), 3,60 (д, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,26 (с, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 243,0; найдено 244,2; Rt=0,978 мин.

4DD. **<u>Синтез 2-метил-5-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]пиридина</u>**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[2-метил-5-(6-метил-3-пиридил)-5-оксо-

пентил]карбамата

5-Бром-2-метил-пиридин (3 г, 17,44 ммоль) растворяли в ТГФ (30 мл) и охлаждали до -78°C в атмосфере Ar. По каплям добавляли бутиллитий (2,5 М, 7,67 мл), поддерживая температуру около -78 °C. После того, как добавляли реагент, реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при той же температуре с последующим медленным добавлением раствора трет-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (3,72 г, 17,44 ммоль) в ТГФ (10 мл) и медленным нагреванием реакционной смеси до комн. темп. После завершения реакции смесь выливали в 10% водн. NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (50 мл) трижды. Упаривание объединенных органических растворителей привело к образованию неочищенного трет-бутил-N-[2-метил-5-(6-метил-3-пиридил)-5-оксо-пентил]карбамата (7 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,02 (м, 3H), 1,24 (с, 9H), 1,46 (м, 2H), 1,86 (м, 2H), 2,59 (м, 3H), 2,67 (м, 3H), 4,72 (м, 1H), 7,24 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 9,02 (с, 1H).

Стадия 2. Синтез 2-метил-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)пиридина

трет-Бутил-N-[2-метил-5-(6-метил-3-пиридил)-5-оксо-пентил]карбамат (7 г, 22,85 ммоль) растворяли в ДХМ (30 мл) с последующим добавлением ТФУ (5,21 г, 45,69 ммоль, 3,52 мл) и перемешиванием в течение 3 ч. После того как реакция завершилась (выделение газа прекратилось) смесь подщелачивали 50% водн. NaOH до pH 14. Слои разделяли, а верхний слой дополнительно экстрагировали ДХМ (3 * 20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением 2-метил-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)пиридина (3,5 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,04 (м, 3H), 1,21 (м, 2H), 1,91 (м, 2H), 3,71 (м, 3H), 3,21 (м, 2H), 4,01 (м, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,78 (с, 1H).

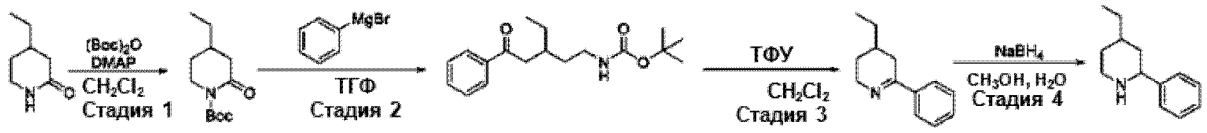
Стадия 3: Синтез 2-метил-5-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]пиридина

2-Метил-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)пиридин (2,92 г, 15,51 ммоль) растворяли в метаноле (20 мл) и охлаждали до 0 °C. Порциями добавляли боргидрид натрия (1,17 г, 31,02 ммоль, 1,10 мл) к полученной смеси и дополнительно перемешивали в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь подкисляли 10% водн. HCl до pH 2, промывали МТБЭ (2 * 10 мл), подщелачивали 10% водн. NaOH до pH 10 и экстрагировали ДХМ (40 мл). Упаривание растворителя и очистка колоночной хроматографией на силикагеле (Companion; 120 г SiO_2; МТБЭ/метанол с метанолом от 0 до 20%, скорость потока=85 мл/мин, Rv=10-11 cv.) приводит к получению чистого 2-метил-5-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]пиридина (0,7 г, 3,68 ммоль, выход 23,72%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 0,94 (м, 3H), 1,07 (м, 1H), 1,72 (м, 5H), 2,41 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 3,05 (м, 1H), 3,55 (м, 1H), 7,03 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 8,41 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 190,2; найдено 191,2; Rt=0,458 мин.

4EE. **Синтез *рац*-(2*S*,4*R*)-4-этил-2-фенил-пиперидина**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-4-этил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору 4-этилпиперидин-2-она (5 г, 39,31 ммоль) в ДХМ (1000 мл) добавляли DMAP (48,03 мг, 393,13 мкмоль). Полученную реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником. ди-*трет*-Бутил-дикарбонат (17,16 г, 78,63 ммоль, 18,04 мл) по каплям добавляли в течение 48 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-4-этил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (10 г, неочищенный). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-N-[6-оксо-6-(2-тиенил)гексил]карбамата

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-этил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (5 г, 22,00 ммоль) в ТГФ (50 мл) по каплям добавляли фенилмагнийбромид (1М в ТГФ, 3,99 г, 22,00 ммоль, 22 мл) при - 78°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь оставили медленно нагреваться до комнатной температуры. После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (3×30 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-N-(3-этил-5-оксо-5-фенил-пентил)карбамата (2,5 г, 8,19 ммоль, выход 37,21%). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Стадия 3: Синтез 4-этил-6-фенил-2,3,4,5-тетрагидропиридина

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-N-(3-этил-5-оксо-5-фенил-пентил)карбамата (2,5 г, 8,19 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ТФУ (1,87 г, 16,37 ммоль, 1,26 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакции реакционную смесь подщелачивали 50% водн. раствором NaOH до pH=14. Полученную суспензию экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-этил-6-фенил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (1,4 г, 7,48 ммоль, выход 91,32%). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

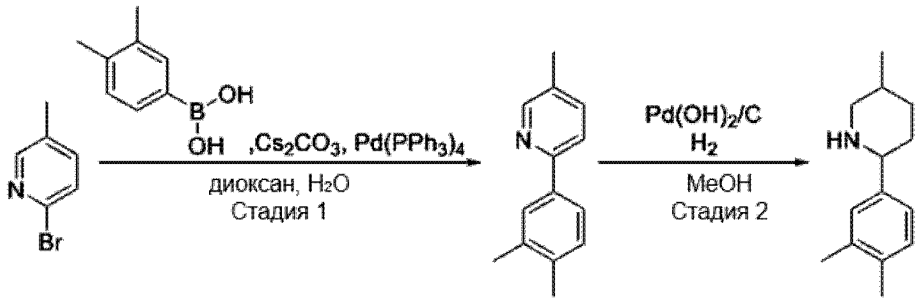
Стадия 4: Синтез рац-(2S,4R)-4-этил-2-фенил-пиперидина

Порциями добавляли боргидрид натрия (282,80 мг, 7,48 ммоль, 264,30 мкл) к перемешиваемому раствору 4-этил-6-фенил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (1,4 г, 7,48 ммоль) в MeOH и H_2O при 0 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь подкисляли 10% водн. HCl до pH=2, промывали МТБЭ (2×10 мл). Водный слой

подщелачивали 10% водн. раствором NaOH до pH=10 и экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением *рац*-(2*S*,4*R*)-4-этил-2-фенил-пиперидина (0,8 г, 4,23 ммоль, выход 56,53%).

[0043] *5. Синтезы из пиридинов*

5A. **Синтез 2-(3,4-диметилфенил)-5-метил-пиперидина**



Стадия 1: Синтез 2-(3,4-диметилфенил)-5-метил-пиридина

К перемешиваемому раствору 2-бром-5-метил-пиридина (1 г, 5,81 ммоль) и (3,4-диметилфенил)бороновой кислоты (1,05 г, 6,98 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли карбонат цезия (7,58 г, 23,25 ммоль). Полученную суспензию дегазировали аргоном. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), 99,8% (на основе металла) (335,87 мг, 290,66 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали, а фильтрат упаривали в вакууме с получением маслянистого остатка. Остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (49%, вода-ацетонитрил, 0,5-8,5 мин; скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл/мин, ацетонитрил; колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(3,4-диметилфенил)-5-метил-пиридина (0,78 г, 3,95 ммоль, выход 68,02%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ (м. д.) 2,25 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 7,21 (д, 1H), 7,64 (дд, 1H), 7,77 (м, 2H), 7,85 (с, 1H), 8,46 (с, 1H).

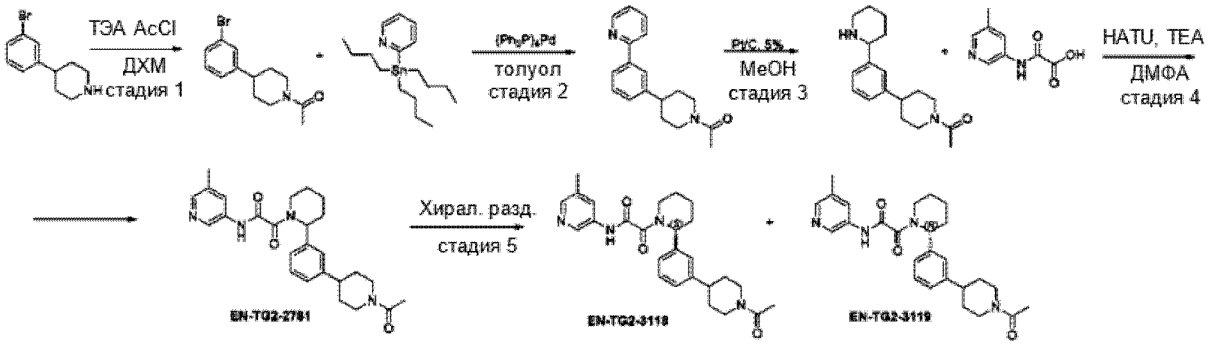
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 197,2; найдено 198,2; Rt=2,588 мин.

Стадия 2: Синтез 2-(3,4-диметилфенил)-5-метил-пиперидина

Раствор 2-(3,4-диметилфенил)-5-метил-пиридина (0,78 г, 3,95 ммоль) в MeOH (20 мл) гидрировали на 5% $Pd(OH)_2$/C (488,01 мг, 3,95 ммоль) под давлением 100 атм. в атмосфере H_2 при 50°C в течение 18 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали, остаток промывали MeOH (10 мл), а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(3,4-диметилфенил)-5-метил-пиперидина (0,7 г, 3,44 ммоль, выход 87,07%). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 203,2; найдено 204,2; Rt=0,901 мин

5B. **Синтез 1-(4-(3-(пиперидин-2-ил)фенил)пиперидин-1-ил)этанона**



Стадия 1: Синтез 1-(4-(3-бромфенил)пиперидин-1-ил)этанона

К раствору 4-(3-бромфенил)пиперидина (20 г, 72,31 ммоль, HCl) и триэтиламина (18,29 г, 180,77 ммоль, 25,20 мл) в ДХМ (250 мл) по каплям добавляли ацетилхлорид (6,81 г, 86,77 ммоль, 5,28 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч и разбавляли водой (70 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (3 * 50 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме с получением 1-[4-(3-бромфенил)-1-пиперидил]этанона (19,3 г, 68,40 ммоль, выход 94,59%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,59 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 2,13 (с, 3H), 2,59 (т, 1H), 2,71 (т, 1H), 3,15 (т, 1H), 3,92 (д, 1H), 4,78 (д, 1H), 7,12 (д, 1H), 7,18 (т, 1H), 7,34 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 282,2; найдено 283,2; Rt=1,277 мин.

Стадия 2: Синтез 1-(4-(3-(пиридин-2-ил)фенил)пиперидин-1-ил)этанона

Раствор 1-[4-(3-бромфенил)-1-пиперидил]этанона (8 г, 28,35 ммоль), трибутил(2-пиридил)станнана (11,48 г, 31,19 ммоль, 10,07 мл) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0), 99,8% (на основе металла), Pd 9% мин (1,64 г, 1,42 ммоль) в толуоле (150 мл) нагревали в атмосфере Ar при 100°C в течение 18 ч. Растворитель упаривали в вакууме, а остаток очищали градиентной хроматографией (ДХМ-ACN) с получением 1-[4-[3-(2-пиридил)фенил]-1-пиперидил]этанона (7,3 г, 26,04 ммоль, выход 91,84%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,51 (м, 1H), 1,67 (м, 1H), 1,83 (м, 2H), 2,03 (с, 3H), 2,62 (т, 1H), 2,86 (т, 1H), 3,14 (т, 1H), 3,92 (д, 1H), 4,55 (д, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,41 (м, 1H), 7,86 (м, 2H), 7,95 (м, 2H), 8,65 (д, 1H).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 280,4; найдено 281,2; Rt=0,949 мин.

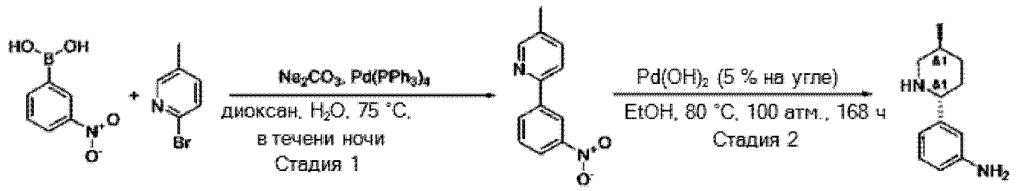
Стадия 3: Синтез 1-(4-(3-(пиперидин-2-ил)фенил)пиперидин-1-ил)этанона

1-[4-[3-(2-Пиридил)фенил]-1-пиперидил]этанон (7,3 г, 26,04 ммоль) растворяли в MeOH (350 мл) и добавляли платину, 5% на угле, сухая (1,02 г, 5,21 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в сосуде высокого давления под давлением 50 атм. H_2 в течение 96 ч. Катализатор отфильтровали, промывали MeOH, а растворитель упаривали, остаток сушили с получением 1-[4-[3-(2-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]этанона (6 г, 20,95 ммоль, выход 80,46%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,47 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,83 (м, 6H), 2,02 (с, 3H), 2,61 (т, 1H), 2,74 (т, 1H), 2,98 (т, 1H), 3,15 (т, 1H), 3,26 (д, 1H), 3,91 (д, 1H), 4,15

(уш. с, 1H), 4,52 (д, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,41 (м, 1H), 7,52 (с, 1H), 9,41 (уш. с, 1H).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 286,4; найдено 287,2; Rt=0,786 мин.

5C. **Синтез 3-(5-метил-2-пиперидил)анилина**



Стадия 1: Синтез 5-метил-2-(3-нитрофенил)пиридина

(3-Нитрофенил)бороновую кислоту (10,19 г, 61,04 ммоль) и 2-бром-5-метил-пиридин (10 г, 58,13 ммоль) растворяли в диоксане (50 мл) и H_2O (1 мл) с последующим добавлением карбоната натрия (24,65 г, 232,53 ммоль, 9,74 мл). Полученную суспензию основательно дегазировали и добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), 99,8% (на основе металла), Pd 9% мин (1,34 г, 1,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение ночи. После завершения реакции (как показала ЖХМС), реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением маслянистого остатка, который очищали флэш-хроматографией (ОК, $1^{-й\ прогон}$: Companion combiflash, 330 г SiO_2, петролейный эфир/этилацетат с этилацетатом от 0~25%, скорость потока 100 мл/мин, Rv=8 CV; $2^{-й\ прогон}$: Companion combiflash, 120 г SiO_2, хлороформ/ацетонитрил с ацетонитрилом от 0~5%,скорость потока 85 мл/мин, Rv=5 CV) с получением 5-метил-2-(3-нитрофенил)пиридина (3,8 г, 17,74 ммоль, выход 30,51%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,31 (с, 3H), 7,62 (м, 2H), 7,91 (м, 1H), 8,12 (м, 1H), 8,32 (м, 1H), 8,45 (д, 1H), 9,82 (т, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 214,1; найдено 215,0; Rt=1,416 мин.

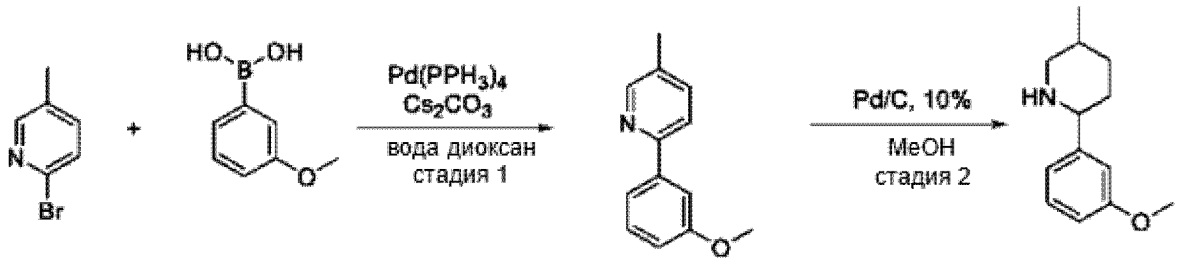
Стадия 2: Синтез 3-(5-метил-2-пиперидил)анилина

5-Метил-2-(3-нитрофенил)пиридин (2,1 г, 9,80 ммоль) добавляли к суспензии гидроксида палладия на угле 5% (1,21 г) в EtOH (20 мл). Смесь гидрировали при 80 °C (100 атм.) в течение 168 ч в автоклаве. После завершения реакции твердые вещества фильтровали, а органический растворитель упаривали. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью ВЭЖХ (1-20% 0,5-6,5 мин; вода-ацетонитрил+ТФУ; скорость потока 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин -вода); масса целевого пика 190; колонка SunFire 100*19 мм 5 мкм) с получением 3-(5-метил-2-пиперидил)анилина (1,2 г, 5,29 ммоль, выход 53,99%, HCl).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,95 (м, 3H), 1,38 (м, 1H), 1,81 (м, 4H), 2,08 (м, 1H), 2,71 (м, 1H), 3,20 (м, 1H), 4,01 (м, 1H), 6,78 (м, 3H), 7,18 (дд, 1H), 8,87 (м, 1H), 9,08 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 190,1; найдено 191,4; Rt=1,497 мин.

5D. **Синтез 2-(3-метоксифенил)-5-метилпиперидина**



Стадия 1. Синтез 2-(3-метоксифенил)-5-метилпиридина

2-Бром-5-метил-пиридин (3 г, 17,44 ммоль) и (3-метоксифенил)бороновую кислоту (3,18 г, 20,93 ммоль) растворяли в диоксане (40 мл) и воде (4 мл). Добавляли к ним карбонат цезия (14,21 г, 43,60 ммоль). Затем добавляли тетракис(трифенилфосфан)палладий(0) (87,20 мкмоль), а реакционную колбу быстро вакуумировали и повторно заполняли аргоном. Полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 12 ч. После этого охлаждали и упаривали. Остаток разделяли между EtOAc (100 мл) и водой (100 мл). Органическую фазу собирали, сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Остаток подвергли колоночной хроматографии с получением 2-(3-метоксифенил)-5-метил-пиридина (2 г, 10,04 ммоль, выход 57,56%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 3,32 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 6,96 (м, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,61 (м, 2H), 7,66 (м, 1H), 7,87 (м, 1H), 8,49 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 199,2; найдено 200,2; Rt=1,024 мин.

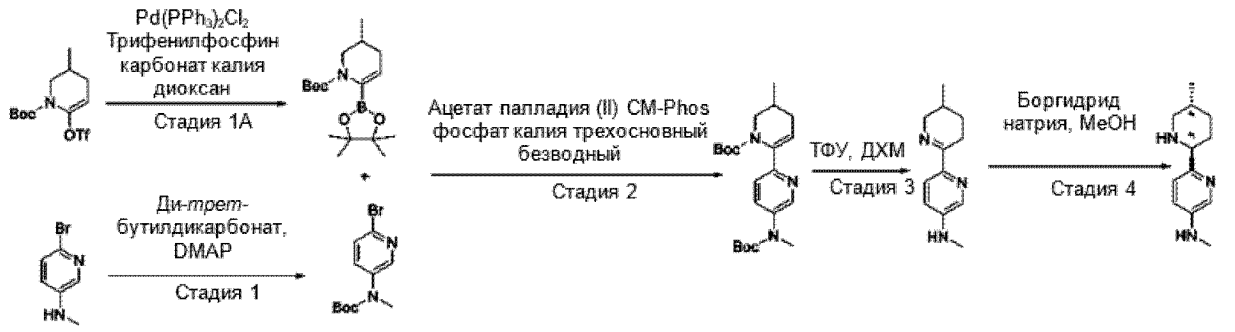
Стадия 2: Синтез 2-(3-метоксифенил)-5-метилпиперидина

Палладий, 10% на угле, тип 487, сухой (106,82 мг, 1,00 ммоль) добавляли к раствору 2-(3-метоксифенил)-5-метил-пиридина (2 г, 10,04 ммоль) в MeOH (20 мл), а полученную смесь гидрировали под давлением 50 атм. и при 80°C в течение 72 ч. После израсходования исходного материала (отслеживание хода реакции с помощью H-ЯМР), полученную смесь охлаждали до комн. темп., фильтровали. Фильтрат упаривали досуха с получением 2-(3-метоксифенил)-5-метил-пиперидина (1,3 г, 6,33 ммоль, выход 63,09%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,82 (д, 3H), 1,12 (м, 1H), 1,36 (м, 1H), 1,51 (м, 1H), 1,72 (м, 2H), 2,23 (т, 1H), 2,96 (д, 1H), 3,22 (м, 1H), 3,41 (д, 1H), 3,72 (с, 3H), 6,76 (д, 1H), 6,89 (м, 2H), 7,19 (т, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 205,3; найдено 206,2; Rt=0,833 мин.

5E. **<u>Синтез N-метил-6-(5-метил-2-пиперидил)пиридин-3-амина</u>**



Стадия 1A. Синтез трет-бутил-3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

трет-Бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (3,5 г, 10,14 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (3,86 г, 15,20 ммоль) и карбонат калия, безводный, 99% (2,80 г, 20,27 ммоль, 1,22 мл) смешивали вместе в диоксане (60 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (355,69 мг, 506,76 мкмоль) и трифенилфосфин (265,83 мг, 1,01 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 90°C в течение 12 ч, затем охлаждали и упаривали в вакууме выливали в воду (150 мл) и экстрагировали EtOAc (2×80 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2 * 40 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 4,3 г неочищенного продукта, 4,3 г из которых очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент гексан/МТБЭ (10-100% EtOAc), с получением продукта трет-бутил-3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (2,2 г, 6,81 ммоль, выход 67,15%)

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,90 (д, 3H), 1,25 (с, 12H), 1,50 (с, 9H), 1,50-1,75 (м, 2H), 2,15 (м, 1H), 2,75 (т, 1H), 3,56 (д, 1H), 5,22 (с, 1H).

Стадия 1. Синтез трет-бутил-N-(6-бром-3-пиридил)-N-метил-карбамата

6-Бром-N-метил-пиридин-3-амин (8 г, 42,77 ммоль) и DMAP (104,51 мг, 855,45 мкмоль) растворяли в ТГФ (40 мл) и по каплям ди-трет-бутил-дикарбонат добавляли (28,00 г, 128,32 ммоль, 29,45 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при 80 °C. Полученную смесь упаривали в вакууме, выливали в водный раствор $NaHCO_3$(конц.) (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2 * 40 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением трет-бутил-N-(6-бром-3-пиридил)-N-метил-карбамата (10 г, 34,82 ммоль, выход 81,42%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,46 (с, 9H), 3,27 (с, 3H), 7,25 (с, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,49 (м, 1H), 8,29 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 287,2; найдено 289,0; Rt=1,276 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-6-[5-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]-2-пиридил]-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

трет-Бутил-3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (4,37 г, 13,52 ммоль) и трет-бутил-N-(6-бром-3-пиридил)-N-метил-карбамат (2,59 г, 9,01 ммоль) смешивали вместе в трет-BuOH (100 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли ацетат палладия(II) (202,35 мг, 901,31 мкмоль) в трет-BuOH (100 мл) и CM-Phos (727,42 мг, 1,80 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 115°C в течение 17 ч, затем охлаждали и упаривали в вакууме выливали в воду (150 мл) и экстрагировали EtOAc

(2×50 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2 * 10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 3,6 г неочищенного продукта, 3,6 г из которых очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент гексан/МТБЭ (10-100% МТБЭ), а 1,1 г полученного неочищенного продукта очищали препаративной хроматографией 70-70-80% 0-1-6 мин H_2O/MeOH/0,1% NH4OH, скорость потока: 30 мл/мин с масс-детекцией с получением продукта трет-бутил-6-[5-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]-2-пиридил]-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (0,022 г, 54,52 мкмоль, выход 6,05e-1%) и неочищенной фракции 17 мг 66,23% по ЖХМС.

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 403,3; найдено 404,4; Rt=3,854 мин.

Стадия 4. Синтез N-метил-6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)пиридин-3-амина

Раствор трет-бутил-6-[5-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]-2-пиридил]-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (0,017 г, 42,13 мкмоль) в ДХМ (2 мл) и трифторуксусной кислоте (2 г, 17,54 ммоль, 1,35 мл) перемешивали при 0°C в течение 5 ч, а затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли колотый лед (10 г), а pH доводили до 8 с помощью 10% водного раствора гидрокарбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 * 10 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением N-метил-6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)пиридин-3-амина (0,011 г, неочищенный)

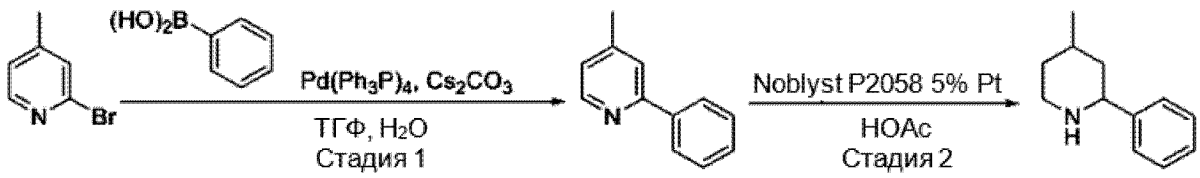
ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 203,3; найдено 204,1; Rt=0,853 мин.

Стадия 5. Синтез N-метил-6-(5-метил-2-пиперидил)пиридин-3-амина

Боргидрид натрия (4,09 мг, 108,22 мкмоль, 3,83 мкл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору N-метил-6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)пиридин-3-амина (0,011 г, 54,11 мкмоль) в MeOH при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 * 10 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением N-метил-6-(5-метил-2-пиперидил)пиридин-3-амина (0,009 г, 43,84 мкмоль, выход 81,01%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 205,3; найдено 206,2; Rt=0,527 мин.

5F. ***Синтез* 4-метил-2-фенил-пиперидина**



Стадия 1. Синтез 4-метил-2-фенил-пиридина

Перемешиваемую суспензию 2-бром-4-метил-пиридина (5 г, 29,07 ммоль, 3,23 мл) и фенилбороновой кислоты (4,25 г, 34,88 ммоль) в ТГФ (100 мл) и воды (10 мл) продували аргоном в течение 10 минут. Через 10 минут $Pd(PPh_3)_4$ (1,68 г, 1,45 ммоль) и Cs_2CO_3 (23,68

г, 72,66 ммоль) добавляли в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 65°C в течение 12 часов. Через 12 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Полученный остаток разделяли между EtOAc (100 мл) и водой (100 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением 4-метил-2-фенил-пиридина (1,5 г, 8,86 ммоль, выход 30,50%).

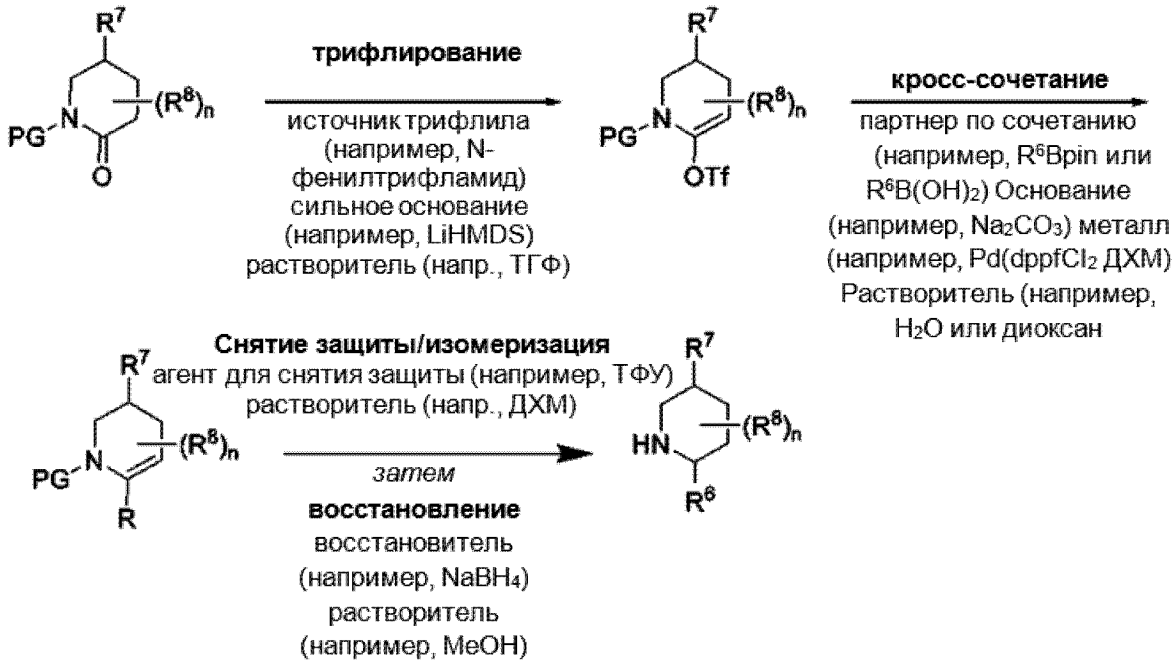
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 169,1; найдено 170,2; Rt=0,675 мин.

Стадия 2: Синтез 4-метил-2-фенил-пиперидина

Раствор 4-метил-2-фенил-пиридина в AcOH (30 мл) гидрировали на Noblyst P2058, 5% Pt под давлением 50 атм. при 50°C в течение 48 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали, а фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением 4-метил-2-фенил-пиперидина (0,8 г, 4,56 ммоль). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 175,2; найдено 176,2; Rt=0,702 мин.

[0044] *6. Реакции сочетания боронатов с пиперидинвинилтрифлатом*



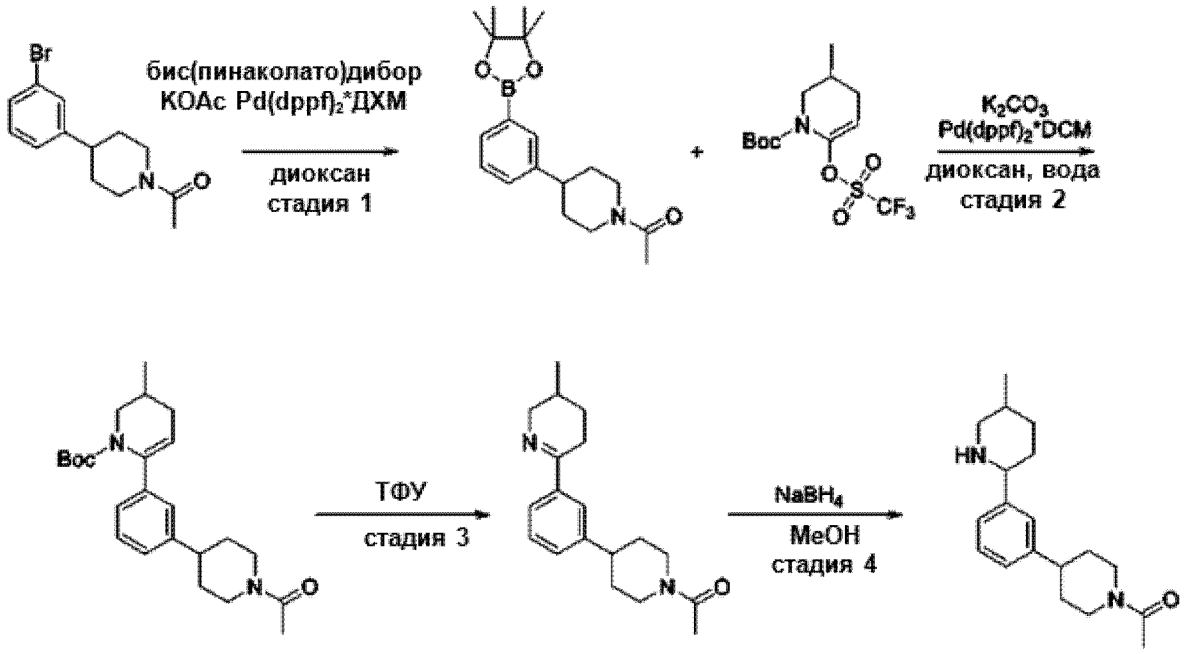
В некоторых вариантах осуществления винилтрифлат может быть получен путем образования основного енолята с последующим гашением источником трифлата. В некоторых вариантах осуществления трифлирование происходит при использовании сильного основания (например, литийорганического основания, *например, н*-BuLi, *трет*-BuLi, диизопропиламида лития (ЛДАА), бис(триметилсилил)амида лития (LiHMDS) и гидридного основания, *например*, NaH или KH). В некоторых вариантах осуществления источник трифлата представляет собой N-фенилтрифламид или Tf_2O. В некоторых вариантах осуществления трифлирование может быть достигнуто под действием LiHMDS на пиперидон в ТГФ с последующим гашением N-фенилтрифламидом.

В некоторых вариантах осуществления замещенный тетрагидропиридин можно получить реакцией кросс-сочетания винилтрифлата с подходящим партнером кросс-сочетания. В некоторых вариантах осуществления подходящий партнер по кросс-сочетанию включает, но не ограничивается этим, борсодержащий партнер по кросс-сочетанию, *например*, $R^6B(OH)_2$, R^6Bpin. В некоторых вариантах осуществления кросс-сочетанию может способствовать металлический катализатор (например, Pd-катализатор). В некоторых вариантах осуществления Pd катализатор представляет собой $Pd(dppf)_2 \cdot ДХМ$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dppf)Cl_2 \cdot ДХМ$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ или $Pd(OAc)_2$. В некоторых вариантах осуществления реакция кросс-сочетания может быть осуществлена за счет использования условий, которые включают $Pd(dppf)Cl_2 \cdot ДХМ$, Na_2CO_3, диоксан и воду. В некоторых вариантах осуществления реакция кросс-сочетания может быть осуществлена за счет использования условий, которые включают $PdCl_2(PPh_3)_2$, Na_2CO_3, диоксан и воду.

Условия удаления защитной группы (PG), *например*, MoM или Boc известны средним специалистам в данной области техники. Условия удаления защитной группы - PG (*например*, -Boc) можно использовать, например, кислые условия (*например*, вода/диоксан, хлористый водород в протонном растворителе (*например*, метаноле), хлористый водород в апротонном растворителе (*например*, диоксане), ТФУ в апротонном растворителе (*например*, дихлорметане, хлороформе, и т. д.)). В некоторых вариантах осуществления на стадии удаления защитной группы используют HCl (4,0M) в диоксане. В некоторых вариантах осуществления на стадии удаления защитной группы используют HCl (4,0M) в ДХМ. В некоторых вариантах осуществления на стадии удаления защитной группы используют ТФУ в ДХМ.

Восстановление циклического имина можно осуществить с помощью восстанавливающего агента, такого как гидридный восстанавливающий агент, *например*, $NaBH_4$ или $LiAlH_4$, кремнийсодержащий восстанавливающий агент, *например,* Cl_3SiH или восстановлением H_2 в присутствии катализатора, *например* катализатора Ir, катализатора Ru, катализатора Pd (*например*, Pd/C, $Pd(OAc)_2$). В некоторых вариантах осуществления восстановление может быть достигнуто, используя условия, включающие $NaBH_4$ в MeOH. В некоторых вариантах осуществления восстановление может быть достигнуто, используя условия, включающие $NaBH_4$ в MeOH и H_2O. В некоторых вариантах осуществления снятие защиты, циклизация и восстановление происходит за одну стадию синтеза. В некоторых вариантах осуществления снятие защиты/циклизация/восстановление может быть осуществлено с использованием условий, включающих, $NaBH_4$, ТФУ, MeOH и H_2O.

6A. **<u>Синтез 1-(4-(3-(5-метилпиперидин-2-ил)фенил)пиперидин-1-ил)этанона</u>**



Стадия 1: Синтез 1-(4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперидин-1-ил)этанона

К раствору 1-[4-(3-бромфенил)-1-пиперидил]этанона (9,1 г, 32,25 ммоль), 4,4,4′,4′,5,5,5′,5′-октаметил-2,2′-би-1,3,2-диоксаборолана (9,01 г, 35,47 ммоль) и ацетата калия (7,91 г, 80,62 ммоль, 5,04 мл) в диоксане (100 мл) добавляли [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (1,32 г, 1,61 ммоль) в атмосфере Ar. Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 12 ч и охлаждали до комнатной температуры. Осадок фильтровали, а растворитель упаривали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (100 мл), полученный раствор промывали солевым раствором (2 * 50 мл), сушили над Na_2SO_4 и растворитель упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (17 г). Неочищенный продукт очищали градиентной хроматографией ($CHCl_3$-CH_3CN) с получением 1-[4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1-пиперидил]этанона (10,2 г, 30,98 ммоль, выход 96,06%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,32 (с, 12H), 1,65 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 2,11 (с, 3H), 2,59 (т, 1H), 2,73 (т, 1H), 3,13 (т, 1H), 3,91 (д, 1H), 4,76 (д, 1H), 7,29 (м, 2H), 7,62 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 329,2; найдено 330,2; Rt=1,553 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-6-(3-(1-ацетилпиперидин-4-ил)фенил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Суспензию 1-[4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1-пиперидил]этанона (6 г, 18,22 ммоль), *трет*-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (6,29 г, 18,22 ммоль) и карбоната натрия (5,79 г, 54,67 ммоль, 2,29 мл) в диоксане (30 мл) и воды (120 мл) дегазировали и повторно заполняли Ar трижды. К данному раствору добавляли [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (744,11

мг, 911,19 мкмоль). Полученную смесь дегазировали, повторно заполняли Ar и перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Осадок отфильтровали, промывали диоксаном (50 мл). Растворитель упаривали в вакууме, а остаток переносили в воду 150 мл и экстрагировали ДХМ (2 * 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением неочищенного продукта (10 г). Неочищенный продукт очищали градиентной хроматографией ($CHCl_3$-ACN) с получением *трет*-бутил-6-[3-(1-ацетил-4-пиперидил)фенил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (3,8 г, 9,53 ммоль, выход 52,32%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,03 (м, 11H), 1,61 (м, 3H), 1,85 (м, 3H), 1,98 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 2,38 (м, 1H), 2,59 (т, 1H), 2,69 (т, 1H), 2,96 (т, 1H), 3,13 (т, 1H), 3,90 (д, 1H), 4,05 (д, 1H), 4,76 (д, 1H), 5,25 (м, 1H), 7,02 (д, 1H), 7,10 (м, 2H), 7,21 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 298,4; найдено 299,2; Rt=1,624 мин.

Стадия 3. Синтез 1-(4-(3-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)фенил)пиперидин-1-ил)этанона

трет-Бутил-6-[3-(1-ацетил-4-пиперидил)фенил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (3,8 г, 9,53 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (22,20 г, 194,70 ммоль, 15 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч (до конца выделения газа), а растворитель удаляли в вакууме. Полученный остаток разбавляли водой. pH раствора доводили до 8 с помощью 10% раствора NaOH и экстрагировали ДХМ (3 * 70 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме с получением 1-[4-[3-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)фенил]-1-пиперидил]этанона (2,8 г, 9,38 ммоль, выход 98,40%). Данное соединение использовали на следующей стадии без очистки.

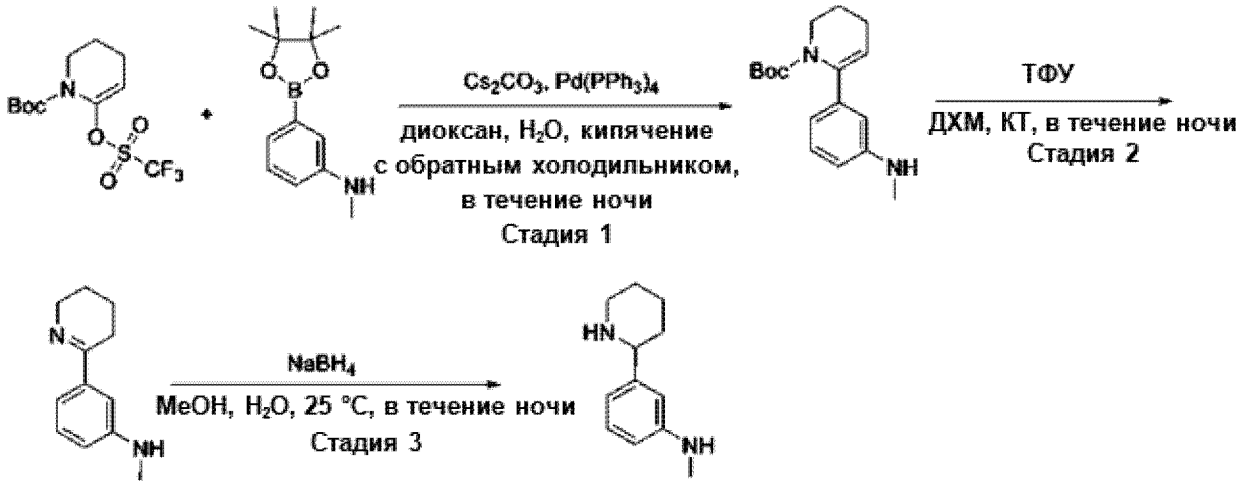
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,97 (д, 3H), 1,37 (м, 1H), 1,64 (м, 3H), 1,88 (м, 3H), 2,11 (с, 3H), 2,58 (м, 2H), 2,74 (м, 2H), 3,13 (м, 1H), 3,24 (м, 1H), 3,95 (м, 2H), 4,75 (д, 1H), 7,18 (м, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,65 (с, 1H).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 298,2; найдено 299,2; Rt=0,812 мин.

Стадия 4: Синтез 1-(4-(3-(5-метилпиперидин-2-ил)фенил)пиперидин-1-ил)этанона

К раствору 1-[4-[3-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)фенил]-1-пиперидил]этанона (2,8 г, 9,38 ммоль) в MeOH (50 мл) порциями добавляли боргидрид натрия (532,46 мг, 14,07 ммоль, 497,62 мкл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, и растворитель упаривали в вакууме, остаток переносили в воду (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3 * 50 мл). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором (2 * 50 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением 1-[4-[3-(5-метил-2-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]этанона (2,3 г, неочищенный). Данное соединение использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,82 (д, 3H), 1,08 (м, 1H), 1,42 (м, 3H), 1,58 (м, 2H), 1,74 (м, 3H), 2,02 (с, 3H), 2,24 (т, 1H), 2,59 (т, 1H), 2,72 (т, 1H), 2,99 (д, 1H), 3,10 (т, 1H), 3,43 (м, 2H), 3,91 (д, 1H), 4,51 (д, 1H), 7,01 (д, 1H), 7,20 (м, 3H).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 300,2; найдено 301,2; Rt=0,975 мин.

6B. **Синтез N-метил-3-(2-пиперидил)анилина**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-6-[3-(метиламино)фенил]-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата

трет-Бутил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (5 г, 15,09 ммоль) и N-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (4,07 г, 15,09 ммоль, HCl) растворяли в диоксане (50 мл). Реакционную смесь тщательно дегазировали с последующим добавлением карбоната цезия (4,92 г, 15,09 ммоль), H_2O (5 мл) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (17,44 г, 15,09 ммоль). Затем полученную реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. После завершения реакции (на основании ЖХМС реакционной смеси), органический растворитель упаривали, а неочищенную смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и H_2O (15 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного трет-бутил-6-[3-(метиламино)фенил]-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (5,5 г, неочищенный). Полученный продукт использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,11 (с, 9Н), 1,85 (м, 2Н), 2,25 (м, 2Н), 2,81 (с, 3Н), 3,69 (м, 2Н), 5,33 (м, 1Н), 6,49 (д, 1Н), 6,54 (с, 1Н), 6,65 (д, 1Н), 7,08 (дд, 1Н), NH не наблюдали.

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-}t\text{-}Bu]^+$ m/z: рассчит. 232,1; найдено 233,2; Rt=1,297 мин.

Стадия 2. Синтез N-метил-3-(2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)анилина

трет-Бутил-6-[3-(метиламино)фенил]-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (2 г, 4,85 ммоль) растворяли в ДХМ с последующим добавлением ТФУ (1,11 г, 9,71 ммоль, 748,03 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. После завершения реакции смесь промывали 10% водн. NaOH, а органический растворитель упаривали с получением N-метил-3-(2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)анилина (1,2 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,65 (м, 2Н), 1,84 (м, 2Н), 2,61 (м, 1Н), 2,79 (с, 3Н), 3,43 (м, 2Н), 3,87 (м, 2Н), 6,59 (м, 1Н), 7,18 (м, 2Н), 7,21 (м, 1Н).

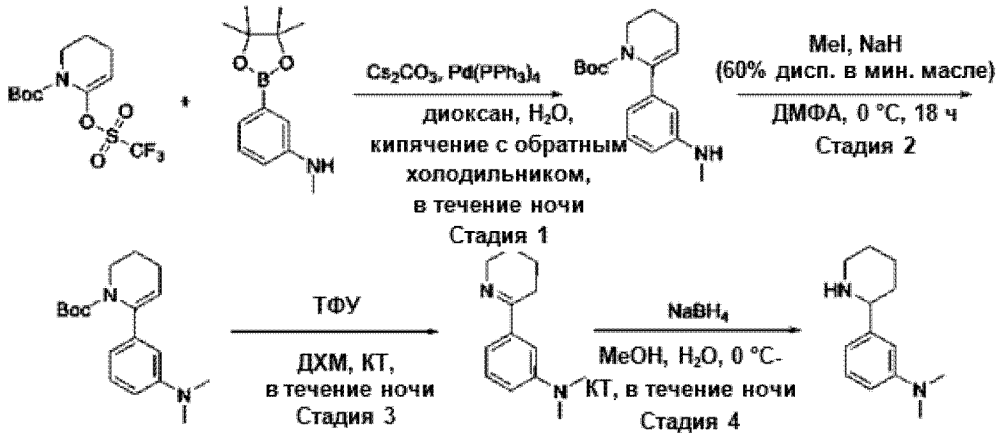
Стадия 3: Синтез N-метил-3-(2-пиперидил)анилина

N-Метил-3-(2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)анилин (1,2 г, 6,37 ммоль) и N-метил-3-(2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)анилин (1,2 г, 6,37 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл) и H_2O (20 мл). Полученную смесь охлаждали до 25°C и порциями добавляли боргидрид натрия (482,28 мг, 12,75 ммоль, 450,73 мкл). Затем реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение ночи. После завершения реакции смесь подкисляли 10% водн. HCl до pH 2. Полученную смесь промывали МТБЭ (2 * 10 мл), подщелачивали 10% водн. NaOH до pH 10 и экстрагировали ДХМ (50 мл). Упаривание растворителя привело к получению чистого N-метил-3-(2-пиперидил)анилина (0,9 г, 4,73 ммоль, выход 74,21%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,74 (м, 8H), 2,82 (м, 4H), 3,12 (м, 1H), 3,51 (м, 1H), 6,47 (д, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,68 (д, 1H), 7,11 (дд, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 190,1; найдено 191,2; Rt=0,539 мин.

6C. **Синтез N, N-диметил-3-(2-пиперидил)анилина**



Стадия 1 является такой же, как и для промежуточного соединения 6B.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-6-[3-(диметиламино)фенил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

трет-Бутил-6-[3-(метиламино)фенил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (1,5 г, 5,20 ммоль) растворяли в ДМФА (10 мл). Полученную смесь охлаждали до 0°C и добавляли гидрид натрия (в масляной дисперсии) 60% дисперсия в минеральном масле (119,58 мг, 5,20 ммоль) с последующим добавлением иодметана (738,28 мг, 5,20 ммоль, 323,81 мкл). После перемешивания в течение 18 ч смесь выливали в конц. водн. NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл). Упаривание органических растворителей приводит к образованию неочищенного трет-бутил-6-[3-(диметиламино)фенил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (1,1 г, 3,64 ммоль, выход 69,93%), который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 302,1; найдено 303,2; Rt=1,256 мин.

Стадия 3. Синтез N, N-диметил-3-(2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)анилина

трет-Бутил-6-[3-(диметиламино)фенил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (1,1 г, 3,64 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл) с последующим добавлением ТФУ (2,07 г, 18,19 ммоль, 1,40 мл) и перемешиванием в течение ночи. После завершения реакции смесь промывали 10% водн. NaOH, а органический растворитель упаривали с получением

N, N-диметил-3-(2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)анилина (0,7 г, 3,46 ммоль, выход 95,13%), который использовали на следующей стадии без очистки.

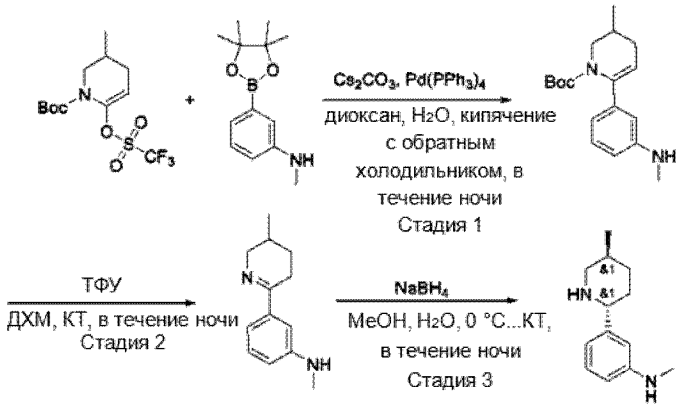
^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,80 (м, 2H), 1,84 (м, 2H), 2,62 (м, 2H), 2,98 (с, 6H), 3,83 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 7,20 (м, 3H)

Стадия 4: Синтез N, N-диметил-3-(2-пиперидил)анилина

N, N-диметил-3-(2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)анилин (0,7 г, 3,46 ммоль), N, N-диметил-3-(2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)анилин (0,7 г, 3,46 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл) и H_2O (2 мл) и охлаждали до 0 °C. Порциями добавляли боргидрид натрия (392,74 мг, 10,38 ммоль, 367,04 мкл) к полученной смеси и дополнительно перемешивали в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь подкисляли 10% водн. HCl до pH 2, промывали МТБЭ (2 * 10 мл), подщелачивали 10% водн. NaOH до pH 10 и экстрагировали ДХМ (20 мл). Упаривание растворителя привело к получению чистого N, N-диметил-3-(2-пиперидил)анилина (0,5 г, 2,45 ммоль, выход 70,72%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,82 (м, 4H), 2,61 (м, 2H), 2,2,90 (с, 6H), 3,42 (м, 2H), 3,61 (м, 1H), 3,84 (м, 1H), 6,69 (м, 1H), 6,72 (м, 1H), 6,81 (м, 1H), 7,30 (м, 1H).

6D. **Синтез N-метил-3-(5-метил-2-пиперидил)анилина**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-3-метил-6-[3-(метиламино)фенил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

трет-Бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (5, 14,48 ммоль) и N-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (3,38 г, 12,52 ммоль, HCl) растворяли в диоксане (50 мл), а реакционную смесь основательно дегазировали с последующим добавлением карбоната цезия (4,72 г, 14,48 ммоль), H_2O (5 мл) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (16,73 г, 14,48 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. После завершения реакции (на основании ЖХМС реакционной смеси) органический растворитель упаривали, а неочищенную смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и H_2O (30 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного трет-бутил-3-метил-6-[3-(метиламино)фенил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (5,5 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 0,98 (д, 3H), 1,15 (с, 9H), 1,79 (м, 1H), 1,97 (м, 2H), 2,38 (м, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,96 (м, 1H), 4,06 (м, 1H), 5,30 (м, 1H), 6,49 (д, 1H), 6,54 (с, 1H), 6,66 (д, 1H), 7,08 (дд, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 302,2; найдено 303,2; Rt=1,406 мин.

Стадия 2. Синтез N-метил-3-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)анилина

трет-Бутил-3-метил-6-[3-(метиламино)фенил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (2, 6,61 ммоль) растворяли в ДХМ (30 мл) с последующим добавлением ТФУ (500,41 мг, 4,39 ммоль, 338,12 мкл) и перемешиванием в течение ночи. После завершения реакции смесь промывали 10% водн. NaOH, а органический растворитель упаривали с получением N-метил-3-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)анилина (1,5 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,02 (м, 3H), 1,42 (м, 1H), 1,73 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 2,52 (м, 1H), 2,73 (м, 1H), 2,89 (с, 3H), 3,20 (м, 1H), 4,01 (м, 1H), 6,64 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,19 (дд, 1H).

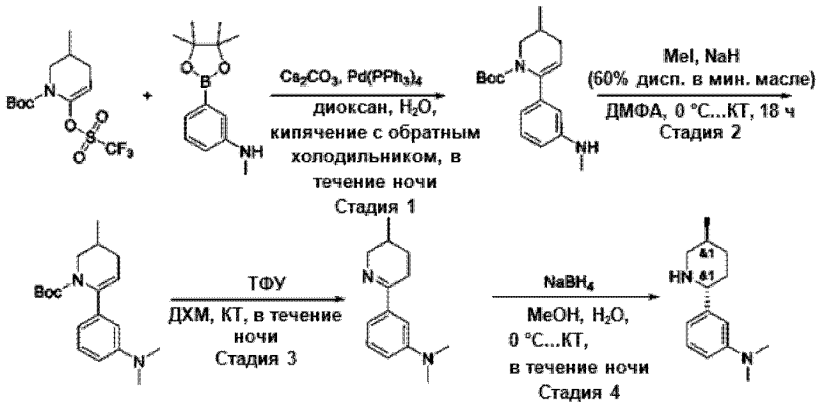
Стадия 3: Синтез N-метил-3-(5-метил-2-пиперидил)анилина

N-Метил-3-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)анилин (1,34 г, 6,61 ммоль), N-метил-3-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)анилин (1,34 г, 6,61 ммоль) растворяли в MeOH (25,00 мл) и H_2O (5,00 мл) и охлаждали до 0 °C. Порциями добавляли боргидрид натрия (500,15 мг, 13,22 ммоль, 467,43 мкл) к полученной смеси и дополнительно перемешивали в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь подкисляли 10% водн. HCl до pH 2, разбавляли водой, промывали МТБЭ (2 * 10 мл), подщелачивали 10% водн. NaOH до pH 10 и экстрагировали ДХМ (30,00 мл). Упаривание растворителя привело к получению чистого N-метил-3-(5-метил-2-пиперидил)анилина (0,92 г, 4,50 ммоль, выход 68,12%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,89 (м, 3H), 1,52 (м, 6H), 2,41 (м, 1H), 2,81 (с, 3H), 3,10 (м, 1H), 3,48 (м, 1H), 3,71 (м, 1H), 6,47 (д, 1H), 6,68 (м, 2H), 7,11 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 204,2; найдено 205,2; Rt=0,579 мин.

6E. **<u>Синтез N, N-диметил-3-(5-метил-2-пиперидил)анилина</u>**



Стадия 1 является такой же, как и для промежуточного соединения 6D.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-6-[3-(диметиламино)фенил]-3-метил-3,4-дигидро-

2H-пиридин-1-карбоксилата

трет-Бутил-3-метил-6-[3-(метиламино)фенил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (1,5 г, 4,96 ммоль) растворяли в ДМФА (10 мл) и охлаждали до 0°C с последующим добавлением гидрида натрия (дисперсия в масле) 60% дисперсия в минеральном масле (114,03 мг, 4,96 ммоль) и иодметана (704,04 мг, 4,96 ммоль, 308,79 мкл). После перемешивания в течение 18 ч смесь выливали в конц. водн. NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл). Упаривание органических растворителей приводит к образованию неочищенного трет-бутил-6-[3-(диметиламино)фенил]-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (1,3 г, 4,11 ммоль, выход 82,83%), который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-}t\text{-}Bu]^+$ m/z: рассчит. 260,2; найдено 260,2; Rt=1,572 мин.

Стадия 3: Синтез N, N-диметил-3-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)анилина

трет-Бутил-6-[3-(диметиламино)фенил]-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (1,3 г, 4,11 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл) с последующим добавлением ТФУ (468,43 мг, 4,11 ммоль, 316,51 мкл) и перемешиванием в течение ночи. После завершения реакции смесь промывали 10% водн. NaOH, а органический растворитель упаривали с получением N, N-диметил-3-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)анилина (0,75 г, 3,47 ммоль, выход 84,39%), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,08 (д, 3H), 1,74 (м, 2H), 1,88 (м, 1H), 2,62 (м, 1H), 2,98 (м, 6H), 3,21 (м, 1H), 4,01 (м, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,20 (м, 3H).

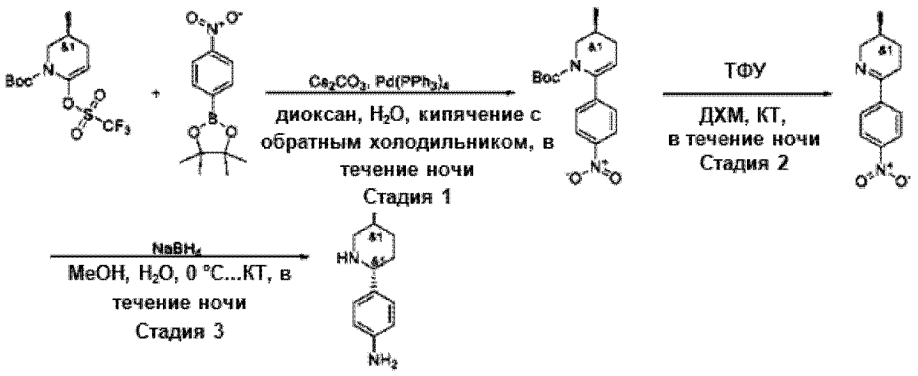
Стадия 4: Синтез N, N-диметил-3-(5-метил-2-пиперидил)анилина

N, N-диметил-3-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)анилин (0,75 г, 3,47 ммоль), N, N-диметил-3-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)анилин (0,75 г, 3,47 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл) и H_2O (2 мл) и охлаждали до 0 °C. Порциями добавляли боргидрид натрия (131,17 мг, 3,47 ммоль, 122,59 мкл) к полученной смеси и дополнительно перемешивали в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь подкисляли 10% водн. HCl до pH 2, промывали МТБЭ (2 * 10 мл), подщелачивали 10% водн. NaOH до pH 10 и экстрагировали ДХМ (20 мл). Упаривание растворителя привело к получению чистого N, N-диметил-3-(5-метил-2-пиперидил)анилина (0,55 г, 2,52 ммоль, выход 72,66%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 0,91 (м, 3H), 1,62 (м, 2H), 1,82 (м, 2H), 2,38 (м, 1H), 2,85 (с, 6H), 3,14 (м, 1H), 3,52 (м, 1H), 6,63 (м, 1H), 6,71 (м, 1H), 6,78 (с, 1H), 7,18 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 218,2; найдено 219,2; Rt=0,823 мин.

6F. **Синтез 4-(5-метил-2-пиперидил)анилина**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-3-метил-6-(4-нитрофенил)-3,4-дигидро-2Н-тиридин-1-карбоксилата

трет-Бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (10,3 г, 29,83 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-нитрофенил)-1,3,2-диоксаборолан (7,43 г, 29,83 ммоль) растворяли в диоксане (50 мл). Реакционную смесь тщательно дегазировали с последующим добавлением карбоната цезия (48,59 г, 149,13 ммоль, 1,01 мл), H_2O (10 мл) и $Pd(PPh_3)_4$ (3,45 г, 2,98 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. После завершения реакции (на основании НЯМР реакционной смеси), органический растворитель упаривали, а неочищенную смесь разделяли между EtOAc (250 мл) и H_2O (200 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-3-метил-6-(4-нитрофенил)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (10 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,37 (м, 11Н), 2,03 (м, 3Н), 2,45 (м, 1Н), 3,00 (м, 1Н), 4,04 (м, 1Н), 5,45 (с, 1Н), 7,43 (м, 2Н), 8,14 (м, 2Н).

Стадия 2. Синтез 3-метил-6-(4-нитрофенил)-2,3,4,5-тетрагидропиридина

трет-Бутил-3-метил-6-(4-нитрофенил)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (10 г, 25,13 ммоль) растворяли в ДХМ (30 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением ТФУ (14,33 г, 125,64 ммоль, 9,68 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи. После завершения реакции смесь промывали 10% водн. NaOH, а органический растворитель упаривали с получением 3-метил-6-(4-нитрофенил)-2,3,4,5-тетрагидропиридина (7 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,01 (д, 3Н), 1,31 (м, 1Н), 1,62 (м, 1Н), 1,92 (м, 1Н), 2,52 (м, 1Н), 2,78 (м, 1Н), 3,25 (м, 1Н), 4,04 (м, 1Н), 7,94 (м, 2Н), 8,20 (м, 2Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 218,1; найдено 219,2; Rt=0,789 мин

Стадия 3: Синтез 4-(5-метил-2-пиперидил)анилина

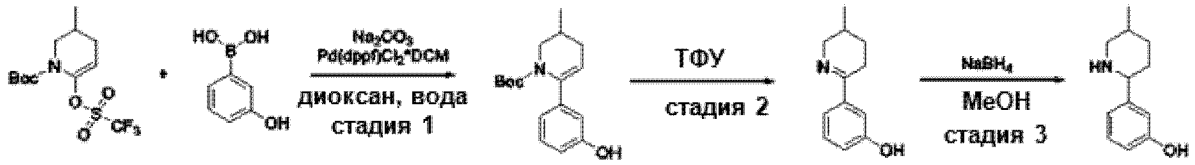
3-Метил-6-(4-нитрофенил)-2,3,4,5-тетрагидропиридин (7 г, 25,66 ммоль), 3-метил-6-(4-нитрофенил)-2,3,4,5-тетрагидропиридин (7 г, 25,66 ммоль) растворяли в смеси MeOH (20 мл) и H_2O (5 мл). Полученную смесь охлаждали до 0°С с последующим добавлением

боргидрида натрия (3,88 г, 102,63 ммоль, 3,63 мл) порциями. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. После завершения реакции смесь подкисляли 10% водн. HCl до pH 2, разбавляли водой, промывали МТБЭ (2 * 10 мл), подщелачивали 10% водн. NaOH до pH 10 и экстрагировали ДХМ (50 мл). Органический слой упаривали при пониженном давлении с получением чистого 4-(5-метил-2-пиперидил)анилина (5,1 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,75 (д, 3H), 1,05 (м, 1H), 1,23 (м, 2H), 1,42 (м, 1H), 1,73 (м, 1H), 1,94 (м, 1H), 2,38 (м, 1H), 3,07 (м, 1H), 3,40 (м, 1H), 3,57 (м, 2H), 6,61 (д, 2H), 7,12 (д, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 190,1; найдено 191,2; Rt=0,413 мин.

6G. **Синтез -(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)фенола**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-6-(3-гидроксифенил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

трет-Бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (7 г, 20,27 ммоль), (3-гидроксифенил)бороновую кислоту (3,63 г, 26,35 ммоль) и карбонат натрия (6,45 г, 60,81 ммоль, 2,55 мл) добавляли к смеси 1,4-диоксана (90 мл) и воды (30 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ ДХМ (661,62 мг, 810,81 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 70°C в течение 12 ч, затем охлаждали и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали 1,4-диоксаном (2 * 20 мл) и отбрасывали. Фильтрат упаривали в вакууме, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент гексан/МТБЭ (0-100% МТБЭ) с получением *трет*-бутил-6-(3-гидроксифенил)-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (2,7 г, 9,33 ммоль, выход 46,03%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,00 (д, 3H), 1,12 (с, 9H), 1,87 (м, 1H), 2,02 (м, 1H), 2,41 (м, 1H), 2,98 (т, 1H), 4,03 (д, 1H), 5,33 (м, 1H), 5,78 (уш. с, 1H), 6,75 (м, 2H), 6,88 (д, 1H), 7,15 (т, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M-Boc]^+$ m/z: рассчит. 189,2; найдено 190,2; Rt=1,473 мин.

Стадия 2: Синтез 3-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)фенола

трет-Бутил-6-(3-гидроксифенил)-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (0,5 г, 1,73 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (3,75 г, 32,89 ммоль, 2,53 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем упаривали в вакууме с получением неочищенного 3-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-

6-ил)фенола (1,1 г, неочищенный) в виде желтой смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,18 (д, 3H), 1,68 (м, 1H), 2,12 (м, 2H), 3,15 (м, 1H), 3,38 (м, 2H), 4,01 (м, 1H), 7,25 (м, 2H), 7,41 (м, 2H), 12,45 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 189,2; найдено 190,2; Rt=0,788 мин.

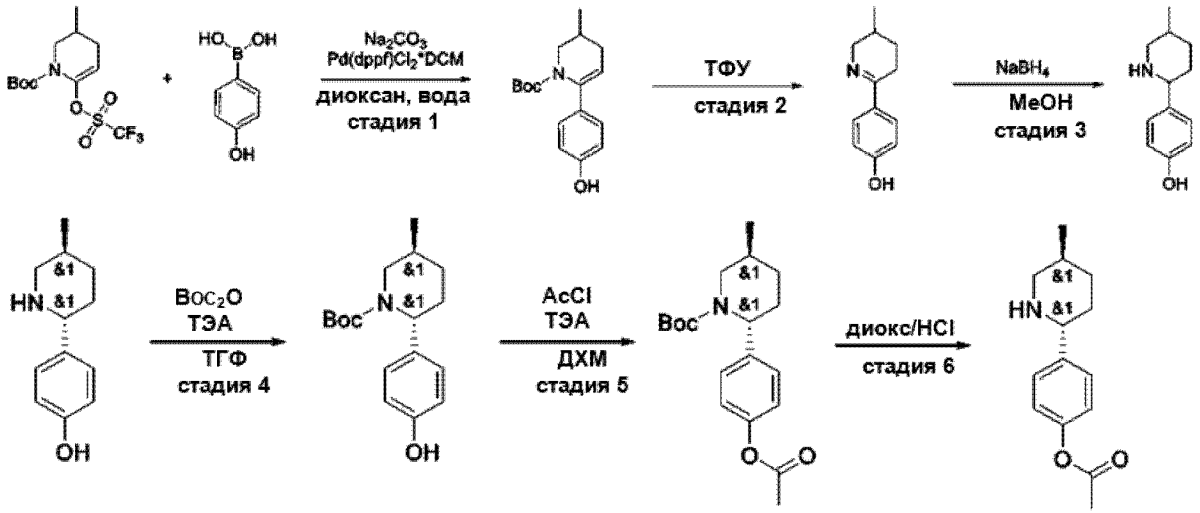
Стадия 3. Синтез 3-(5-метилпиперидин-2-ил)фенола

Боргидрид натрия (1,76 г, 46,50 ммоль, 1,64 мл) добавляли порциями в течение 1 ч к перемешиваемому раствору 3-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)фенола (1,1 г, 5,81 ммоль) в метаноле (30 мл) при 0 °C. Полученную смесь оставляли нагреваться и перемешивали при 25°C в течение 12 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли хлороформом (50 мл), перемешивали в течение 0,1 ч и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали хлороформом (2 * 10 мл) и отбрасывали. Объединенный фильтрат упаривали в вакууме с получением неочищенного 3-(5-метил-2-пиперидил)фенола (0,47 г, 2,46 ммоль, выход 42,28%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,98 (д, 3H), 1,05 (м, 1H), 1,69 (м, 3H), 2,34 (м, 1H), 3,30 (м, 2H), 3,44 (м, 3H), 6,64 (м, 3H), 7,07 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 191,2; найдено 192,2; Rt=0,708 мин.

6H. **Синтез 4-(5-метилпиперидин-2-ил)фенола и *рац*-4-((*2R,5S*)-5-метилпиперидин-2-ил)фенилацетата**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-6-(4-гидроксифенил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

трет-Бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (32 г, 92,66 ммоль), (4-гидроксифенил)бороновую кислоту (15,98 г, 115,83 ммоль) и карбонат натрия (29,46 г, 277,99 ммоль, 11,65 мл) добавляли к смеси 1,4-диоксана (360 мл) и воды (120 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ ДХМ (3,02 г, 3,71 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в

атмосфере аргона при 90°C в течение 18 ч, затем охлаждали и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали 1,4-диоксаном (2 * 20 мл) и отбрасывали. Фильтрат упаривали в вакууме, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент гексан/этилацетат (0-100% этилацетата) с получением *трет*-бутил-6-(4-гидроксифенил)-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (12 г, 41,47 ммоль, выход 44,75%) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,99 (д, 3H), 1,12 (с, 9H), 1,99 (м, 1H), 2,00 (м, 1H), 2,36 (д, 1H), 2,96 (т, 1H), 4,06 (д, 1H), 5,22 (м, 1H), 6,77 (м, 2H), 7,15 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 189,2; найдено 190,2; Rt=1,395 мин

Стадия 2: Синтез 4-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)фенола

трет-Бутил-6-(4-гидроксифенил)-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (12 г, 41,47 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (141,85 г, 1,24 моль, 95,85 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли колотый лед (100 г), а pH доводили до 9 с помощью 10% водного раствора карбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (2 * 300 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)фенола (8,5 г, неочищенный) в виде бежевого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,98 (д, 3H), 1,32 (м, 1H), 1,67 (м, 1H), 1,83 (м, 1H), 2,56 (м, 1H), 2,74 (м, 1H), 3,11 (м, 1H), 3,80 (м, 1H), 6,50 (м, 2H), 7,42 (м, 2H), 10,89 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 189,2; найдено 190,2; Rt=0,730 мин.

Стадия 3: Синтез 4-(5-метилпиперидин-2-ил)фенола

Боргидрид натрия (2 г, 52,87 ммоль, 1,87 мл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)фенола (8,5 г, 44,91 ммоль) в метаноле (100 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (150 мл) и добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (117,81 г, 449,13 ммоль, 112,20 мл, 13,9% чистота). Полученный мутный раствор упаривали в вакууме, остаток разбавляли ТГФ (150 мл) и перемешивали в течение 0,5 ч. Осадок фильтровали, промывали ТГФ (2 * 50 мл) и сушили в вакууме с получением неочищенного, 70% чистоты, загрязненного хлоридом натрия (приблизительно 3 г) 4-(5-метил-2-пиперидил)фенола (10,5 г, неочищенный, HCl) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,92 (д, 3H), 1,28 (м, 1H), 1,95 (м, 3H), 2,11 (м, 1H), 2,65 (м, 1H), 3,12 (м, 1H), 3,99 (м, 1H), 6,81 (м, 2H), 7,40 (м, 2H), 9,30 (м, 1H), 9,70 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 191,2; найдено 192,2; Rt=0,732 мин.

Стадия 4. Синтез рац-(2R,5S)-трет-бутил-2-(4-гидроксифенил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата

4-[(*2S,5R*)-5-Метил-2-пиперидил]фенол (2 г, 10,46 ммоль) и TEA (3,17 г, 31,37 ммоль, 4,37 мл) растворяли в ТГФ (30 мл). Раствор перемешивали в течение 15 мин перед тем, как по каплям добавляли ди-*трет*-бутил-дикарбонат (2,51 г, 11,50 ммоль, 2,64 мл). После этого реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем разбавляли EtOAc, промывали $NaHSO_4$(водн.), солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали в вакууме с получением *трет*-бутил-(*2S,5R*)-2-(4-гидроксифенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (2,86 г, 9,82 ммоль, выход 93,87%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,00 (д, 3H), 1,28 (м, 2H), 1,49 (с, 9H), 1,78 (м, 2H), 2,07 (м, 2H), 2,97 (м, 1H), 3,71 (м, 1H), 5,24 (м, 1H), 6,78 (д, 2H), 7,05 (д, 2H).

Стадия 5: Синтез рац-(2R,5S)-трет-бутил-2-(4-ацетоксифенил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата

трет-Бутил-(*2S,5R*)-2-(4-гидроксифенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (2,86 г, 9,82 ммоль) и ацетилхлорид (847,54 мг, 10,80 ммоль, 657,01 мкл), TEA (2,98 г, 29,45 ммоль, 4,10 мл) растворяли в безводном ДХМ (36 мл) и охлаждали до 0 °C. Ацетилхлорид (847,54 мг, 10,80 ммоль, 657,01 мкл) добавляли по каплям, затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комн. темп. и перемешивали в течение ночи, затем промывали $NaHSO_4$(водн.), $NaHCO_3$(водн.) и солевым раствором. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали в вакууме с получением *трет*-бутил-(*2S,5R*)-2-(4-ацетоксифенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (3,11 г, 9,33 ммоль, выход 95,03%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки *трет*-бутил-(*2S,5R*)-2-(4-ацетоксифенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (3,11 г, 9,33 ммоль, выход 95,03%).

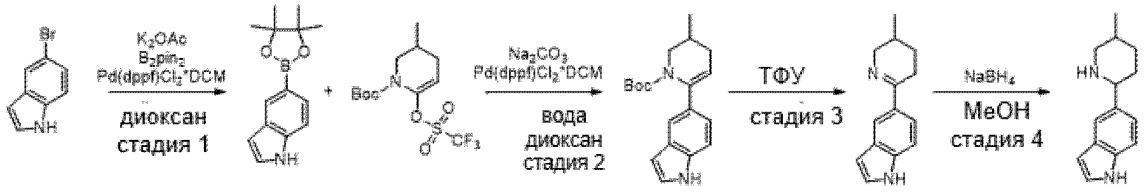
^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,04 (д, 3H), 1,31 (м, 1H), 1,53 (с, 9H), 1,80 (м, 2H), 2,12 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,99 (м, 1H), 3,73 (м, 1H), 5,31 (м, 1H), 7,05 (д, 2H), 7,23 (д, 2H)

Стадия 6. Синтез рац-4-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)фенил ацетата

трет-Бутил-(*2S,5R*)-2-(4-ацетоксифенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (3,11 г, 9,33 ммоль) растворяли в растворе хлористого водорода 4,0М в диоксане (6,80 г, 186,55 ммоль, 8,50 мл) и перемешивали в течение 3 ч при 20 °C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением [4-[(*2S,5R*)-5-метил-2-пиперидил]фенил]ацетата (2,38 г, 8,82 ммоль, выход 94,51%, HCl), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,90 (д, 3H), 1,27 (м, 1H), 2,05 (м, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,63 (м, 2H), 3,17 (м, 1H), 3,96 (м, 1H), 7,16 (д, 2H), 7,62 (д, 2H), 9,26 (м, 1H).

6I. **Синтез *5-(5-метилпиперидин-2-ил)-1H-индола***



Стадия 1: Синтез 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индола

Ацетат калия (15,02 г, 153,03 ммоль, 9,57 мл) добавляли к раствору 5-бром-*1Н*-индола (15 г, 76,51 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (22,34 г, 87,99 ммоль) в диоксане (400 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (3,12 г, 3,83 ммоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 90°С в течение 28 ч в инертной атмосфере. Затем охлаждали, разбавляли МТБЭ (700 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 100 процентов МТБЭ-гексан, с получением 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-*1Н*-индола (7,2 г, 29,62 ммоль, выход 38,71%).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,35 (с, 12Н), 6,55 (д, 1Н), 7,17 (с, 1Н), 7,36 (д, 1Н), 7,63 (д, 1Н), 8,17 (м, 2Н).

ГХМС: рассчит. 243,2; найдено 243,2; Rt=11,341 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-6-(1Н-индол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата

Смесь *трет*-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2Н*-пиридин-1-карбоксилата (4,73 г, 13,70 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-*1Н*-индола (4,16 г, 17,12 ммоль), циклопентил(дифенил)фосфана; дихлорметана; дихлорпалладия; железа (559,27 мг, 684,84 мкмоль) и карбоната натрия (4,36 г, 41,09 ммоль, 1,72 мл) в диоксане (75 мл) и воде (25 мл) перемешивали при 80°С в атмосфере аргона в течение 28 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь отфильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали диоксаном (100 мл) и отбрасывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 100 процентов МТБЭ-гексан, с получением *трет*-бутил-6-(*1Н*-индол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-*2Н*-пиридин-1-карбоксилата (1,2 г, 3,84 ммоль, выход 28,04%).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,87 (с, 9Н), 0,97 (м, 2Н), 1,24 (м, 2Н), 1,85 (м, 2Н), 2,38 (м, 1Н), 3,02 (м, 1Н), 3,92 (д, 1Н), 5,20 (м, 1Н), 6,37 (м, 1Н), 6,99 (д, 1Н), 7,29 (д, 1Н), 7,38 (м, 1Н), 10,97 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 212,2; найдено 213,2; Rt=1,591 мин.

Стадия 3: Синтез 5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)-1Н-индола

Раствор *трет*-бутил-6-(*1Н*-индол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-*2Н*-пиридин-1-карбоксилата (1,2 г, 3,84 ммоль) в ТФУ (7,01 г, 61,46 ммоль, 4,73 мл) перемешивали при

20°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли колотый лед (10 г), а pH доводили до 8 с помощью 10% водного раствора гидроксида натрия. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 * 30 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-*1H*-индола (0,8 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96 (м, 3H), 1,17 (м, 2H), 1,98 (м, 2H), 3,04 (м, 1H), 3,22 (м, 2H), 3,87 (м, 1H), 6,58 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,46 (м, 1H), 8,24 (м, 1H), 11,05 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 212,2; найдено 213,2; Rt=0,940 мин

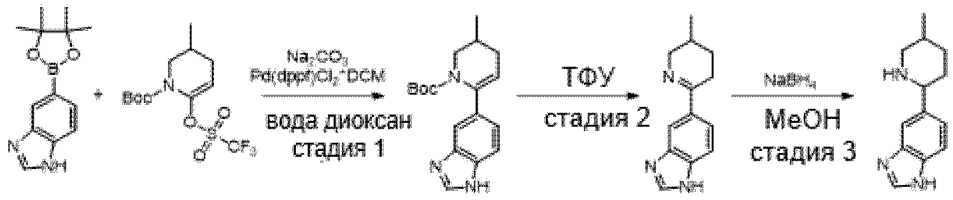
Стадия 4: Синтез 5-(5-метилпиперидин-2-ил)-1H-индола

Боргидрид натрия (285,12 мг, 7,54 ммоль, 266,47 мкл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-*1H*-индола (0,8 г, 3,77 ммоль) в MeOH (20 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 * 20 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 5-(5-метил-2-пиперидил)-*1H*-индола (0,8 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,79 (д, 3H), 1,06 (м, 1H), 1,34 (м, 2H), 1,74 (м, 2H), 2,25 (м, 1H), 2,98 (м, 1H), 3,29 (м, 1H), 5,28 (м, 1H), 6,30 (м, 1H), 7,23 (м, 4H), 10,90 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 214,2; найдено 215,2; Rt=0,950 мин.

6J. **Синтез 5-(5-метилпиперидин-2-ил)-*1H*-бензо[*d*]имидазола**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-6-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Смесь *трет*-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (4 г, 11,58 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-*1H*-бензимидазола (4,06 г, 14,48 ммоль, HCl), $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (472,95 мг, 579,15 мкмоль) и карбоната натрия (4,91 г, 46,33 ммоль, 1,94 мл) в диоксане (75 мл) и воде (25 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере аргона в течение 48 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь отфильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали диоксаном (100 мл) и отбрасывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя

градиентом от 0 до 100 процентов MeCN-$CHCl_3$, с получением *трет*-бутил 6-(*1H*-бензимидазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (1,5 г, 4,79 ммоль, выход 41,32%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,03 (д, 3H), 1,25 (с, 9H), 1,86 (м, 1H), 2,04 (м, 1H), 2,44 (д, 1H), 3,06 (т, 1H), 4,11 (д, 1H), 5,35 (с, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,58 (м, 3H), 8,01 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 313,2; найдено 314,2; Rt=1,015 мин.

Стадия 2. Синтез 5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазола

Раствор *трет*-бутил-6-(*1H*-бензимидазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (1,50 г, 4,79 ммоль) в ТФУ (8,73 г, 76,58 ммоль, 5,90 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли колотый лед (10 г), а pH доводили до 8 с помощью 10% водного раствора гидроксида натрия. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 * 30 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-*1H*-бензимидазола (1 г, неочищенный) в виде коричневой смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96 (д, 3H), 1,37 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 2,75 (м, 1H), 2,99 (м, 1H), 3,23 (м, 1H), 3,93 (м, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,77 (м, 1H), 8,05 (м, 1H), 8,28 (м, 1H), 12,56 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 213,2; найдено 214,2; Rt=0,693 мин.

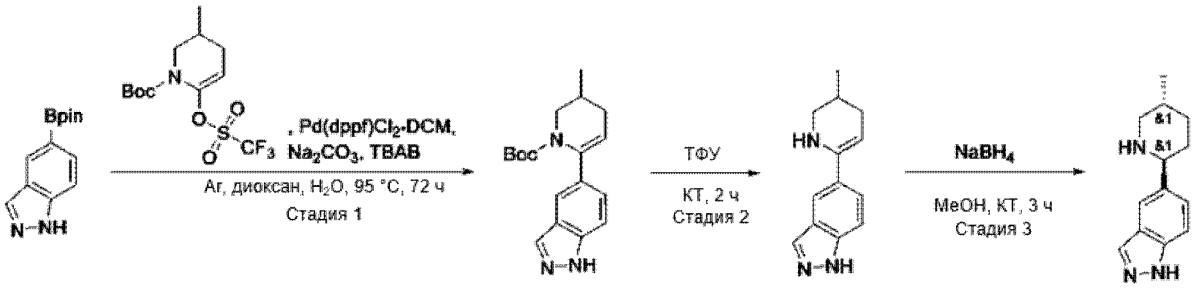
Стадия 3: Синтез 5-(5-метилпиперидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазола

Боргидрид натрия (266,08 мг, 7,03 ммоль, 248,67 мкл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-*1H*-бензимидазола (1,00 г, 4,69 ммоль) в MeOH (20 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 * 20 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 5-(5-метил-2-пиперидил)-*1H*-бензимидазола (0,82 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,84 (м, 3H), 1,11 (м, 1H), 1,53 (м, 2H), 1,79 (м, 2H), 2,31 (м, 1H), 3,02 (м, 1H), 3,56 (м, 1H), 7,17 (м, 1H), 7,49 (м, 3H), 8,13 (м, 1H), 12,36 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 215,2; найдено 216,2; Rt=0,627 мин.

6K. **Синтез 5-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]-1H-индазола**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-6-(1Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата

Суспензию 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазола (3 г, 12,29 ммоль), трет-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (4,24 г, 12,29 ммоль), карбоната натрия (5,21 г, 49,16 ммоль, 2,06 мл) и бромида тетрабутиламмония (198,10 мг, 614,51 мкмоль) в диоксане (60 мл) и диоксане (12 мл) дегазировали и повторно заполняли Ar трижды. К данному раствору добавляли $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (501,83 мг, 614,51 мкмоль). Полученную смесь дегазировали, повторно заполняли Ar и перемешивали при 95°C в течение 72 ч. Осадок отфильтровали, промывали диоксаном (50 мл). Растворитель упаривали в вакууме, а остаток переносили в воду 150 мл и экстрагировали EtOAc (2*100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением неочищенного продукта (7 г). Неочищенный продукт очищали градиентной хроматографией (SiO_2, $CHCl_3$-MeOH) с получением трет-бутил-6-(1Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (1,5 г, 4,79 ммоль, выход 38,94%).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ (м. д.) 0,96 (с, 9Н), 0,97 (д, 3Н), 1,85 (м, 2Н), 2,40 (м, 1Н), 3,02 (м, 1Н), 3,91 (м, 1Н), 5,29 (с, 1Н), 7,24 (д, 1Н), 7,44 (д, 1Н), 7,58 (с, 1Н), 8,01 (с, 1Н), NH не наблюдали.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 313,2; найдено 314,2; Rt=1,321 мин.

Стадия 2. Синтез 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1Н-индазола

трет-Бутил-6-(1Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (1,5 г, 4,79 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (14,80 г, 129,80 ммоль, 10 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч (до конца выделения газа), а растворитель упаривали в вакууме. pH раствора доводили до 8 с помощью 10% раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ (3 * 70 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме с получением 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1Н-индазола (0,8 г, 3,75 ммоль, выход 78,37%). Данное соединение использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ (м. д.) 1,00 (д, 3Н), 1,42 (м, 1Н), 1,74 (м, 1Н), 1,95 (м,1Н), 2,67 (м, 1Н), 2,86 (м, 1Н), 3,29 (м, 1Н), 4,05 (м, 1Н), 7,40 (д, 1Н), 7,96 (д, 1Н), 8,08 (с, 2Н), 10,73 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 213,2; найдено 214,2; Rt=0,727 мин.

Стадия 3: Синтез 5-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]-1Н-индазола

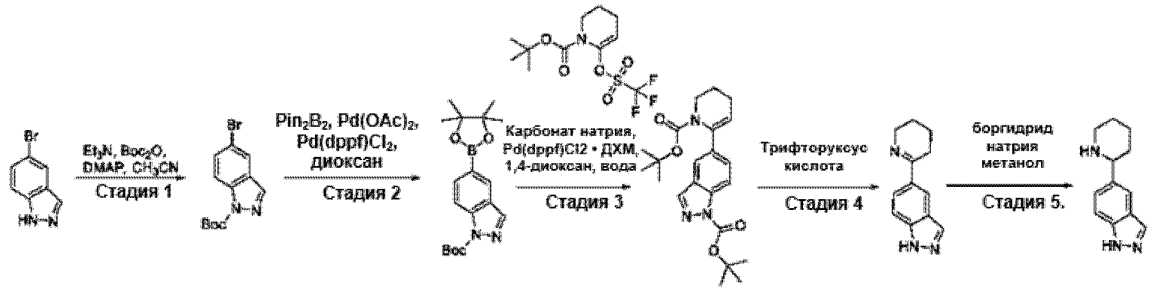
К раствору 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1H-индазола (0,8 г, 3,75 ммоль) в MeOH (20 мл) порциями добавляли боргидрид натрия (283,82 мг, 7,50 ммоль, 265,25 мкл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч, и растворитель упаривали в вакууме, остаток переносили в воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3*30 мл). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором (2*50 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением 5-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]-1H-индазола (0,73 г, 3,39 ммоль, выход 90,40%). Данное соединение использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ (м. д.) 0,80 (д, 3H), 1,07 (м, 2H), 1,35 (м, 1H), 1,49 (м, 1H), 1,73 (м, 2H), 2,25 (м, 1H), 2,96 (м, 1H), 3,50 (м, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 12,89 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 215,1; найдено 216,2; Rt=0,645 мин.

6L. **<u>Синтез 5-(2-пиперидил)-1H-индазола</u>**

[0045]



Стадия 1. Синтез трет-бутил-5-броминдазол-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору 5-бром-1H-индазола (20,5 г, 104,04 ммоль) в ацетонитриле (300 мл) добавляли триэтиламин (10,53 г, 104,04 ммоль, 14,50 мл), ди-трет-бутил-дикарбонат (34,06 г, 156,07 ммоль, 35,82 мл) и DMAP (1,27 г, 10,40 ммоль) при 0 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Через 16 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде темно-оранжевого масла. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (0-100% МТБЭ в гексане) с получением продукта трет-бутил-5-броминдазол-1-карбоксилата (30,0 г, 100,96 ммоль, выход 97,04%) в светло-оранжевой жидкости.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 1,69 (с, 9H), 7,60 (д, 1H), 7,85 (с, 1H), 8,08 (м, 2H).

Стадия 2: Синтез трет-бутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-1-карбоксилата

Суспензию трет-бутил-5-броминдазол-1-карбоксилата (30 г, 100,96 ммоль), 4,4,4′,4′,5,5,5′,5′-октаметил-2,2′-би-1,3,2-диоксаборолана (28,20 г, 111,06 ммоль) и ацетата калия (19,82 г, 201,92 ммоль, 12,62 мл) в диоксане (700 мл) дегазировали и повторно заполняли Ar трижды. К данному раствору добавляли [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (4,12 г,

5,05 ммоль), полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 48 ч, охлаждали, фильтровали, упаривали в вакууме. Остаток (50 г) очищали градиентной хроматографией (гексан-ЕА) с получением трет-бутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-1-карбоксилата (29 г, 84,25 ммоль, выход 83,45%).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 1,35 (м, 12H), 1,71 (с, 9H), 7,92 (д, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,21 (с, 1H).

Стадия 3: Синтез трет-бутил-5-(1-трет-бутоксикарбонил-3,4-дигидро-2H-пиридин-6-ил)индазол-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору трет-бутил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (2,00 г, 5,55 ммоль), трет-бутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-1-карбоксилата (2,12 г, 5,55 ммоль) и карбоната натрия (1,77 г, 16,66 ммоль, 697,99 мкл) в диоксане (24 мл) и воде (8 мл) добавляли Pd(dppf)Cl2•ДХМ (226,77 мг, 277,69 мкмоль) в атмосфере азота при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Через 16 часов, реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали через слой силикагеля. Слой силикагеля промывали этилацетатом (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением темно-коричневого неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% МТБЭ в гексане) с получением продукта трет-бутил-5-(1-трет-бутоксикарбонил-3,4-дигидро-2H-пиридин-6-ил)индазол-1-карбоксилата (550 мг, 1,38 ммоль, выход 24,79%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 0,99 (с, 9H), 1,22 (с, 9H), 1,87 (м, 2H), 2,27 (м, 2H), 5,33 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 8,04 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}+H]^+$ m/z: рассчит. 300,0; найдено 300; Rt=1,369 мин.

Стадия 4: Синтез 5-(2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1H-индазола

трет-Бутил-5-(1-трет-бутоксикарбонил-3,4-дигидро-2H-пиридин-6-ил)индазол-1-карбоксилат (0,53 г, 1,33 ммоль) в трифторуксусной кислоте (3,03 г, 26,53 ммоль, 2,04 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Через 1 час реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением светло-оранжевой смолы неочищенного продукта. Добавляли воду (10 мл) к неочищенному продукту, а водную фазу подщелачивали с помощью 10% раствора NaOH до pH=10. Полученную суспензию экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 5-(2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1H-индазола (300 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,69 (м, 2H), 1,87 (м, 2H), 2,74 (м, 2H), 3,88 (м, 2H), 7,42 (д, 1H), 7,99 (д, 1H), 8,10 (с, 2H), 10,71 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 199,1; найдено 200,2; Rt=0,644 мин.

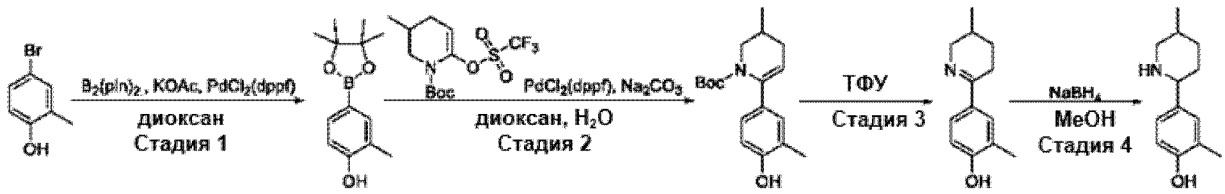
Стадия 5: Синтез 5-(2-пиперидил)-1Н-индазола

К перемешиваемому раствору 5-(2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1Н-индазола (300 мг, 1,51 ммоль) в метаноле (8 мл) добавляли боргидрид натрия (85,44 мг, 2,26 ммоль, 79,85 мкл) при 25 °С. Полученную реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Через 1 час реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а неочищенный продукт гасили водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл), промывали водой (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 5-(2-пиперидил)-1Н-индазола (200 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции.

^{1}Н ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 1,33-1,43 (м, 3Н), 1,55 (м, 1Н), 1,68 (м, 1Н), 1,71 (м, 1Н), 2,27 (м, 1Н), 2,64 (м, 1Н), 3,04 (м, 1Н), 3,60 (м, 1Н), 7,34 (д, 1Н), 7,43 (д, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 7,98 (с, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 201,2; найдено 202,2; Rt=0,668 мин.

6М. **<u>Синтез 2-метил-4-(5-метил-2-пиперидил)фенола</u>**



Стадия 1. Синтез 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола

Перемешиваемый раствор 4-бром-2-метил-фенола (18,8 г, 100,52 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (30,63 г, 120,62 ммоль) и KOAc (29,59 г, 301,55 ммоль, 18,85 мл) в 1,4-диоксане (400 мл) продували аргоном в течение 10 минут. Через 10 минут добавляли $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (1,5 г, 1,84 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 100°С в течение 16 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (SiO_2, элюент: $CHCl_3$:ацетонитрил) с получением 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (11,4 г, 48,70 ммоль, выход 48,45%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 234,2; найдено 235,4; Rt=1,386 мин

Стадия 2. Синтез трет-бутил-6-(4-гидрокси-3-метил-фенил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата

Перемешиваемый раствор *трет*-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2*Н*-пиридин-1-карбоксилата (3,54 г, 10,25 ммоль), 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (3 г, 12,82 ммоль) и карбоната натрия (3,26

г, 30,76 ммоль, 1,29 мл) в 1,4-диоксане (15 мл) и воды (5 мл) продували аргоном. Затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (418,29 мг, 512,60 мкмоль) добавляли в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 75°C в течение 16 часов. Через 16 часов реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали 1,4-диоксаном (10 мл) и отбрасывали. Фильтрат промывали водой и экстрагировали ДХМ. Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (SiO_2; элюент: МТБЭ в гексане) с получением *трет*-бутил-6-(4-гидрокси-3-метил-фенил)-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (2 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 303,2; найдено 304,2; Rt=1,498 мин.

Стадия 3. Синтез 2-метил-4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)фенола

трет-Бутил-6-(4-гидрокси-3-метил-фенил)-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат (2 г, неочищенный) растворяли в трифторуксусной кислоте (29,60 г, 259,60 ммоль, 20 мл) и перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Через 16 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением темно-коричневого масла. Полученный неочищенный продукт обрабатывали МТБЭ, промывали водой и концентрировали в вакууме с получением 2-метил-4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)фенола (2,4 г, неочищенный). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

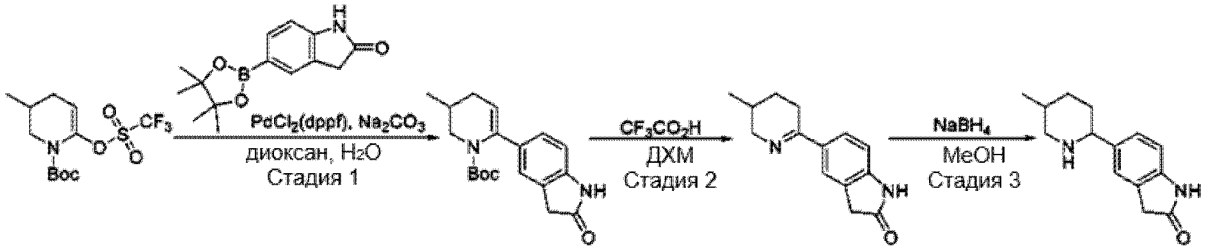
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 203,2; найдено 204,2; Rt=0,680 мин.

Стадия 4: Синтез 2-метил-4-(5-метил-2-пиперидил)фенола

При 0°C боргидрид натрия (446,66 мг, 11,81 ммоль) добавляли порциями к перемешиваемому раствору 2-метил-4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)фенола (2,4 г, 11,81 ммоль) в метаноле (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Через 1 час реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (2×25 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Элюент: 40-70% CH_3CN+муравьиная кислота/H_2O; скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл, CH_3CN; колонка: SunFire 100×19 мм, 5 мкМ) с получением 2-метил-4-(5-метил-2-пиперидил)фенола (0,21 г, 1,02 ммоль, выход 8,66%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 205,2; найдено 206,4; Rt=1,881 мин.

6N. **<u>Синтез *5-(5-метил-2-пиперидил)индолин-2-она*</u>**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-3-метил-6-(2-оксоиндолин-5-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата

Перемешиваемую суспензию *трет*-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2*Н*-пиридин-1-карбоксилата (10 г, 28,96 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она (8,25 г, 31,85 ммоль) и карбоната натрия (6,14 г, 57,91 ммоль) в 1,4-диоксане (90 мл) и воде (30 мл) продували аргоном. Затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (1,18 г, 1,45 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 75°С в течение 18 часов. Через 18 часов реакционную смесь охлаждали и фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, а остаток разбавляли водой (100 мл) и МТБЭ (150 мл). Оба слоя разделяли. Водный слой экстрагировали МТБЭ (100 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали МТБЭ (3×50 мл) и сушили под вакуумом с получением *трет*-бутил-3-метил-6-(2-оксоиндолин-5-ил)-3,4-дигидро-2*Н*-пиридин-1-карбоксилата (7,84 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 328,2; найдено 329,2; Rt=1,336 мин.

Стадия 2. Синтез 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)индолин-2-она

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-3-метил-6-(2-оксоиндолин-5-ил)-3,4-дигидро-2*Н*-пиридин-1-карбоксилата (7,84 г, 23,86 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли CF_3CO_2H (20 мл) по каплям при 0 °С. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 0 °С. Через 1 час реакционную смесь осторожно выливали в раствор K_2CO_3 и экстрагировали ДХМ (2×75 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)индолин-2-она (5,54 г, неочищенный). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

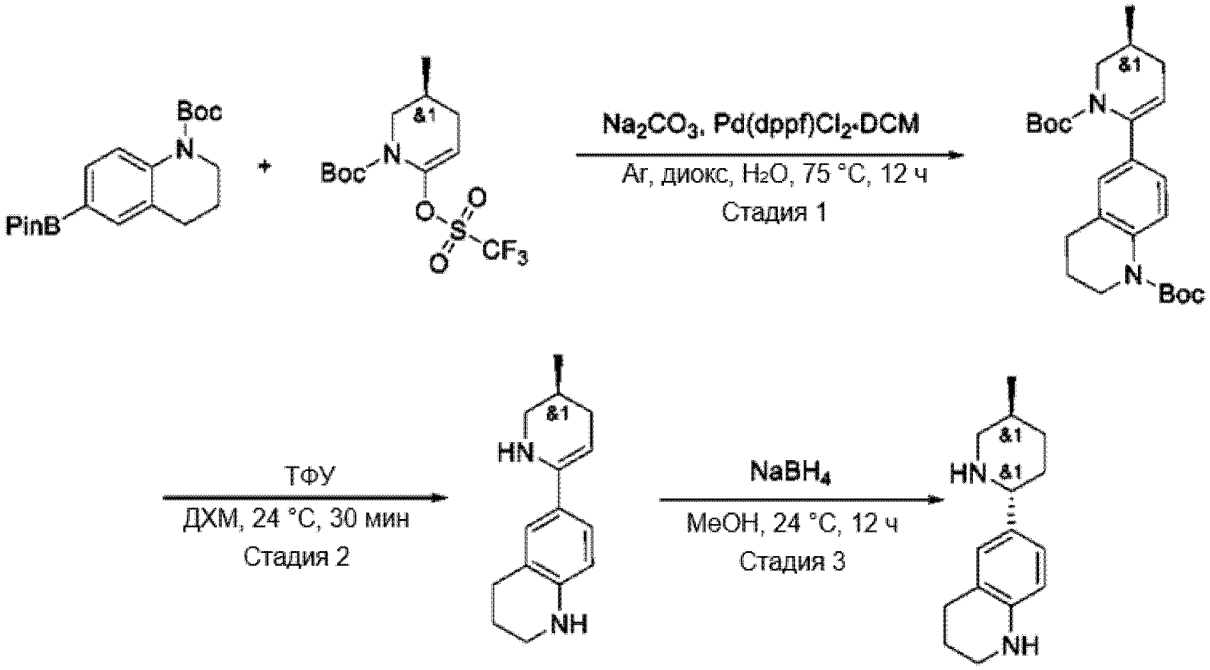
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 228,2; найдено 229,2; Rt=0,727 мин.

Стадия 3: Синтез 5-(5-метил-2-пиперидил)индолин-2-она

При 0°С боргидрид натрия (2,75 г, 72,80 ммоль) добавляли порциями к перемешиваемому раствору 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)индолин-2-она (5,54 г, 24,27 ммоль) в MeOH (120 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°С в течение 18 часов. Через 18 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой (100 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в ДХМ (50 мл) и промывали водным раствором $NaHSO_4$. Водный слой промывали ДХМ (3×50 мл), а затем подщелачивали с помощью K_2CO_3. Полученную смесь снова экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-(5-метил-2-пиперидил)индолин-2-она (2,5 г, 10,86 ммоль, выход 44,73%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 230,1; найдено 231,2; Rt=0,664 мин.

6О. **Синтез 6-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолина**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-6-(1-трет-бутоксикарбонил-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-6-ил)-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоксилата

трет-Бутил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоксилат (2,24 г, 6,23 ммоль), трет-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (1,79 г, 5,20 ммоль), карбонат натрия (1,65 г, 15,59 ммоль, 653,00 мкл) и $Pd(dppf)Cl_2$ ДХМ (169,74 мг, 207,83 мкмоль) добавляли к смеси 1,4-диоксана (15 мл) и воды (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в инертной атмосфере при 75°С в течение 12 ч, затем охлаждали до комн. темп. и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали диоксаном и отбрасывали. Фильтрат упаривали в вакууме, а остаток очищали колоночной хроматографией с получением трет-бутил-6-(1-трет-бутоксикарбонил-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-6-ил)-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоксилата (0,9 г, 2,10 ммоль, выход 40,42%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 428,2; найдено 429,2; Rt=1,835 мин.

Стадия 2: Синтез 6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина

трет-Бутил-6-(1-трет-бутоксикарбонил-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-6-ил)-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоксилат (0,9 г, 2,10 ммоль) растворяли в смеси ТФУ (2,96 г, 25,96 ммоль, 2 мл) и ДХМ (2 мл) и перемешивали при 24°С в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционная смесь упаривали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (5 мл) и промывали водой (3*5 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме с получением 6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (0,38 г, 1,66 ммоль, выход 79,25%).

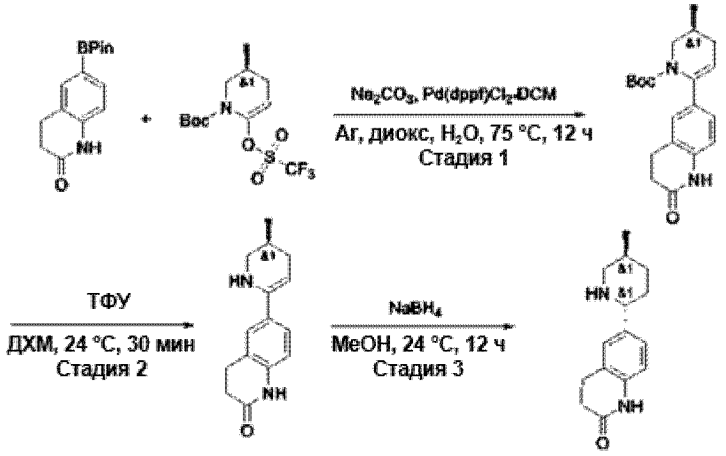
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 228,2; найдено 229,2; Rt=0,878 мин.

Стадия 3: Синтез 6-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолина

6-(3-Метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (0,38 г, 1,66 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл) и одной порцией добавляли боргидрид натрия (75,56 мг, 2,00 ммоль, 70,61 мкл) при перемешивании. Через 12 ч реакционную смесь упаривали. Остаток растворяли в ДХМ (5 мл) и промывали водой (2 * 5 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением 6-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (0,2 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 230,2; найдено 231,2; Rt=0,73 мин.

6Р. **Синтез 6-(5-метил-2-пиперидил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-3-метил-6-(2-оксо-3,4-дигидро-1Н-хинолин-6-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата

6-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (2,5 г, 9,15 ммоль), трет-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (2,63 г, 7,63 ммоль), карбонат натрия (2,43 г, 22,88 ммоль, 958,62 мкл) и $Pd(dppf)Cl_2$ ДХМ (249,18 мг, 305,10 мкмоль) добавляли к смеси 1,4-диоксана (15 мл) и воды (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в инертной атмосфере при 75°С в течение 12 ч, затем охлаждали до комн. темп. и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали диоксаном и отбрасывали. Фильтрат упаривали в вакууме, а остаток очищали колоночной хроматографией с получением трет-бутил-3-метил-6-(2-оксо-3,4-дигидро-1Н-хинолин-6-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (1 г, 2,92 ммоль, выход 38,29%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 342,2; найдено 343,2; Rt=1,405 мин.

Стадия 2: Синтез 6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она

трет-Бутил-3-метил-6-(2-оксо-3,4-дигидро-1Н-хинолин-6-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (1 г, 2,92 ммоль) растворяли в смеси ТФУ (4,12 г, 36,10 ммоль, 2,78 мл) и ДХМ (2 мл) и перемешивали при 24°С в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционная смесь упаривали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (25 мл) и промывали водой (3*5 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме

с получением 6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она (0,67 г, неочищенный).

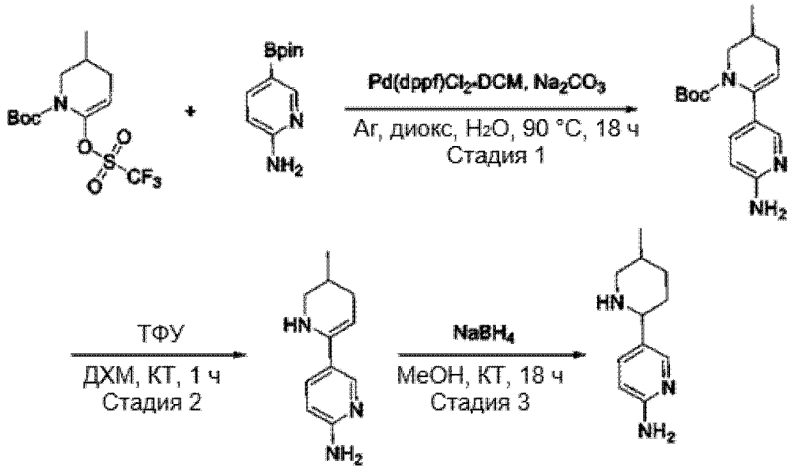
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 242,2; найдено 243,2; Rt=0,751 мин.

Стадия 3: Синтез 6-(5-метил-2-пиперидил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она

6-(3-Метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он (0,7 г, 2,89 ммоль) растворяли в метаноле (8 мл), и при перемешивании одной порцией добавляли боргидрид натрия (131,14 мг, 3.47 ммоль, 122,56 мкл). Через 12 ч реакционную смесь упаривали. Остаток растворяли в растворе HCl/диоксан и упаривали с получением 6-(5-метил-2-пиперидил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она (0,9 г, неочищенный, HCl), который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 230,2; найдено 231,2; Rt=0,730 мин.

6Q. **5-(5-Метилпиперидин-2-ил)пиридин-2-амин**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-6-(6-амино-3-пиридил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата

трет-Бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (4 г, 11,58 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин (2,55 г, 11,58 ммоль) и карбонат натрия (2,46 г, 23,17 ммоль, 970,50 мкл) смешивали в смеси диоксана (48 мл) и воды (16 мл). Полученную смесь вакуумировали и повторно заполняли трижды аргоном и к ней добавляли [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (945,91 мг, 1,16 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (100 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3∗150 мл), и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, гексан-МТБЭ-MeOH в качестве подвижной фазы) с получением трет-бутил-6-(6-амино-3-пиридил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (1,98 г, 6,83 ммоль, выход 58,95%).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,02 (д, 3Н), 1,18 (с, 9Н), 1,81 (м, 1Н), 1,86 (м, 1Н), 2,36 (м, 1Н), 2,97 (т, 1Н), 4,07 (м, 1Н), 4,47 (м, 2Н), 5,21 (с, 1Н), 6,46 (д, 1Н), 7,37 (д, 1Н), 8,02

(с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 289,2; найдено 290,2; Rt=0,957 мин.

Стадия 2. Синтез 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)пиридин-2-амина

трет-Бутил-6-(6-амино-3-пиридил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (1,98 г, 6,84 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл) и добавляли CF_3COOH (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь осторожно выливали в водный раствор K_2CO_3 (20 г), а полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 * 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, отфильтровали и упаривали с получением 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)пиридин-2-амина (1,28 г, 6,75 ммоль, выход 98,69%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,00 (д, 3H), 1,37 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,92 (м, 1H), 2,55 (м, 1H), 2,72 (м, 1H), 3,22 (м, 1H), 3,93 (м, 1H), 4,60 (с, 2H), 6,49 (д, 1H), 7,98 (д, 1H), 8,44 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 189,2; найдено 190,2; Rt=0,669 мин.

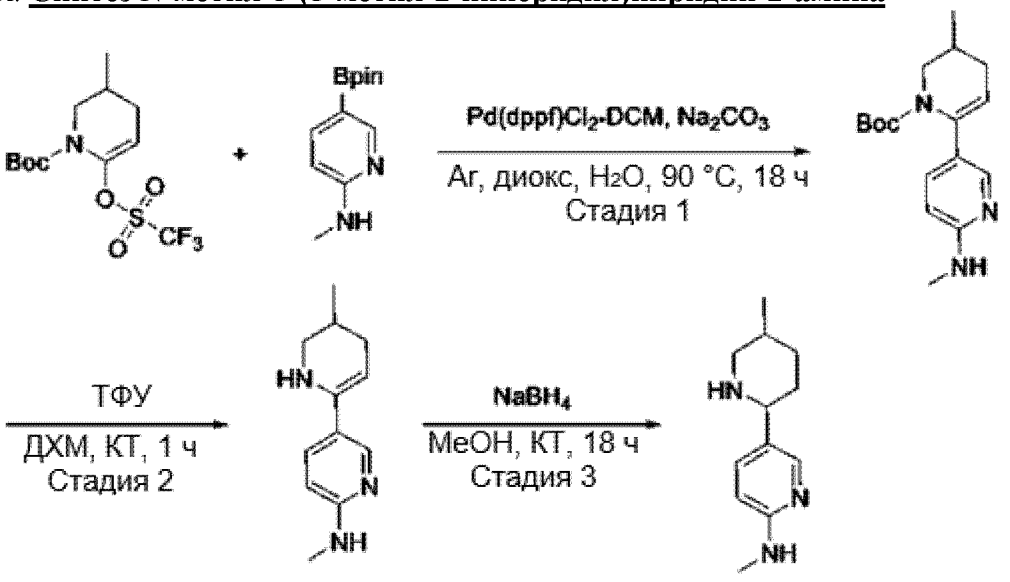
Стадия 3. Синтез 5-(5-метилпиперидин-2-ил)пиридин-2-амина

5-(3-Метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)пиридин-2-амин (1,28 г, 6,76 ммоль) растворяли в MeOH (25 мл) и порциями добавляли боргидрид натрия (767,62 мг, 20,29 ммоль, 717,40 мкл). Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли воду (20 мл). Полученную суспензию экстрагировали ДХМ (2 * 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, отфильтровали и упаривали с получением $C_{11}H_{17}N_3$ (1,23 г, 6,43 ммоль, выход 95,08%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,86 (д, 3H), 1,09 (м, 1H), 1,61 (м, 5H), 2,36 (т, 1H), 3,07 (м, 1H), 3,40 (м, 1H), 4,33 (с, 2H), 6,46 (д, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,99 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 191,2; найдено 192,2; Rt=0,299 мин.

6R. **Синтез N-метил-5-(5-метил-2-пиперидил)пиридин-2-амина**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-3-метил-6-[6-(метиламино)-3-пиридил]-3,4-

дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

трет-Бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (1,95 г, 5,64 ммоль), N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин (1,68 г, 6,21 ммоль, HCl) и карбонат натрия (1,79 г, 16,93 ммоль, 709,44 мкл) смешивали вместе с смеси диоксана (24 мл) и воды (8 мл). Полученную смесь вакуумировали и повторно заполняли трижды аргоном и к ней добавляли [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (460,97 мг, 564,48 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 18 ч.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (50 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3∗100 мл), и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, гексан-МТБЭ в качестве подвижной фазы) с получением трет-бутил-3-метил-6-[6-(метиламино)-3-пиридил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (1,28 г, 4,22 ммоль, выход 74,68%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,02 (д, 3H), 1,18 (с, 9H), 1,82 (м, 1H), 2,01 (м, 1H), 2,37 (м, 1H), 2,93 (д, 3H), 2,97 (м, 1H), 4,07 (м, 1H), 4,62 (м, 1H), 5,20 (м, 1H), 6,37 (д, 1H), 7,41 (д, 1H), 8,05 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 303,2; найдено 304,2; Rt=0,988 мин.

Стадия 2. Синтез N-метил-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)пиридин-2-амина

трет-Бутил-3-метил-6-[6-(метиламино)-3-пиридил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (1,28 г, 4,22 ммоль) растворяли в ДХМ (6,5 мл) и добавляли CF_3COOH (6,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в водный раствор K_2CO_3 (12 г), а полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 ∗ 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, отфильтровали и упаривали с получением N-метил-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)пиридин-2-амина (0,883 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 0,99 (д, 3H), 1,38 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,92 (м, 2H), 2,53 (м, 1H), 2,73 (м, 1H), 2,97 (д, 3H), 3,21 (м, 1H), 4,76 (м, 1H), 6,39 (д, 1H), 8,00 (д, 1H), 8,46 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 203,2; найдено 204,2; Rt=0,785 мин.

Стадия 3: Синтез N-метил-5-(5-метил-2-пиперидил)пиридин-2-амина

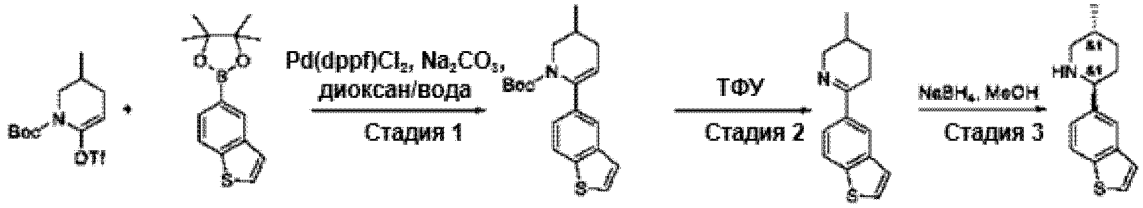
N-Метил-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)пиридин-2-амин (0,883 г, 4,34 ммоль) растворяли в MeOH (15 мл) и порциями добавляли боргидрид натрия (493,00 мг, 13,03 ммоль, 460,75 мкл). Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а к остатку добавляли воду (10 мл). Полученную суспензию экстрагировали ДХМ (2∗40 мл), а объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением N-метил-5-(5-метил-2-пиперидил)пиридин-2-амина (0,957 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,86 (д, 3H), 1,10 (м, 1H), 1,62 (м, 4H), 2,38 (м, 1H), 2,88

(м, 4H), 3,07 (м, 1H), 3,39 (м, 1H), 4,44 (м, 1H), 6,33 (д, 1H), 7,49 (д, 1H), 8,00 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 205,2; найдено 206,2; Rt=0,448 мин.

6S. **Синтез (2S,5R)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-пиперидина**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-6-(бензотиофен-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Суспензию 2-(бензотиофен-5-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (5,3 г, 20,37 ммоль), трет-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (7,74 г, 22,41 ммоль) и карбоната натрия (6,48 г, 61,12 ммоль, 2,56 мл) в диоксане (60 мл) и воде (20 мл) дегазировали и повторно заполняли Ar трижды. К данному раствору добавляли [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (831,83 мг, 1,02 ммоль). Полученную смесь дегазировали, повторно заполняли Ar и перемешивали при 65°C в течение 12 ч. Осадок отфильтровали, промывали диоксаном (50 мл). Растворитель упаривали в вакууме, а остаток переносили в воду 150 мл и экстрагировали EtOAc (2 * 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением неочищенного продукта (7,5 г). Неочищенный продукт очищали градиентной хроматографией (гексан-МТБЭ) с получением трет-бутил-6-(бензотиофен-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (4,1 г, 12,44 ммоль, выход 61,09%).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 0,885 (с, 9H), 0,929 (м, 3H), 1,838 (м, 2H), 2,33 (м, 1H), 3,00 (м, 1H), 3,86 (д, 1H), 5,34 (м, 1H), 7,21 (м, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,68 (м, 2H), 7,88 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}+1]^+$ m/z: рассчит. 329,2; найдено 231,0; Rt=1,774 мин.

Стадия 2. Синтез 6-(бензотиофен-5-ил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина

трет-Бутил 6-(бензотиофен-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (4,1 г, 12,44 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (29,60 г, 259,60 ммоль, 20 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч (до конца выделения газа). pH раствора доводили до 8 с помощью 10% раствора NaOH и экстрагировали ДХМ (3 * 70 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме с получением 6-(бензотиофен-5-ил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (2,5 г, 10,90 ммоль, выход 87,59%).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ 1,03 (д, 3H), 1,44 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 2,67 (м, 1H), 2,88 (дд, 1H), 3,29 (дд, 1H), 4,03 (д, 1H), 7,36 (д, 1H)м 7,45 (д, 1H), 7,86 (м, 2H), 8,21 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 229,2; найдено 230,0; Rt=0,923 мин.

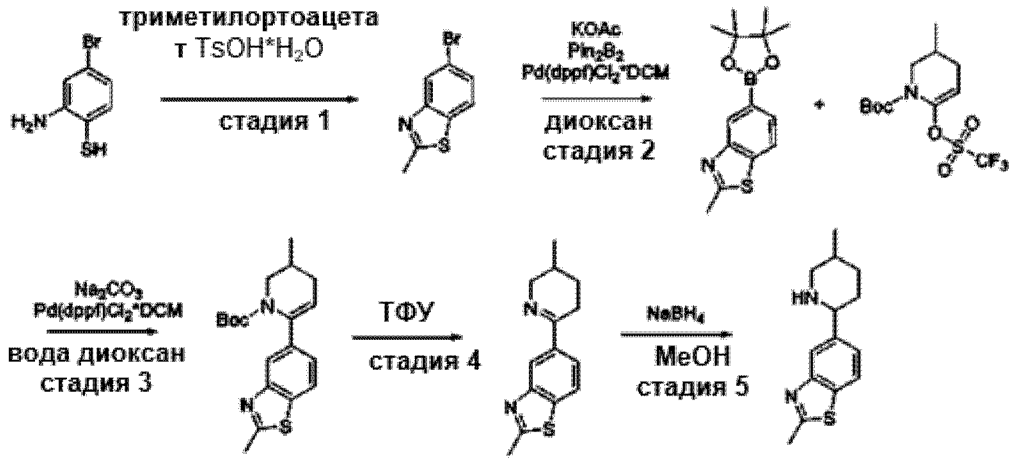
Стадия 3: Синтез (2S,5R)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-пиперидина

К раствору 6-(бензотиофен-5-ил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (2,5 г, 10,90 ммоль) в MeOH (50 мл) порциями добавляли боргидрид натрия (824,81 мг, 21,80 ммоль, 770,85 мкл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, и растворитель упаривали в вакууме, остаток переносили в воду (30 мл) и экстрагировали ДХМ (3 * 30 мл). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором (2 * 50 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением рац-(2S,5R)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-пиперидина (2,1 г, 9,08 ммоль, выход 83,27%).

^{1}H ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 0,82 (д, 3H), 1,07 (м, 1H), 1,36 (дд, 1H), 1,51 (м, 1H), 1,68-1,72 (м, 2H), 2,25 (дд, 1H), 2,97 (д, 1H), 3,25 (шир с, 1H), 3,54 (д, 1H), 7,33-7,37 (м, 2H), 7,66 (д, 1H), 7,81-7,85 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 231,1; найдено 232,0; Rt=0,790 мин.

6Т. **Синтез 2-метил-5-(5-метилпиперидин-2-ил)бензо[*d*]тиазола**



Стадия 1. Синтез 5-бром-2-метилбензо[*d*]тиазола

2-Амино-4-бром-бензолтиол (19 г, 93,10 ммоль) и 4-метилбензолсульфоновую кислоту; гидрат (106,25 мг, 558,58 мкмоль, 85,69 мкл) растворяли в триметил-ортоацетате (38,03 г, 316,53 ммоль, 3,49 мл). Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение дополнительных 6 ч. Затем смесь концентрировали непосредственно с получением желаемого продукта 5-бром-2-метил-1,3-бензотиазола (20 г, 87,68 ммоль, выход 94,18%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 2,79 (с, 3H), 7,55 (д, 1H), 8,00 (д, 1H), 8,11 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 228,2; найдено 229,2; Rt=1,267 мин.

Стадия 2: Синтез 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола

Ацетат калия (18,93 г, 192,89 ммоль, 12,06 мл) добавляли к раствору 5-бром-2-метил-1,3-бензотиазола (22 г, 96,45 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (28,16 г, 110,91 ммоль) в ДМСО (200 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли $PddppfCl_2$*ДХМ (3,94 г, 4,82 ммоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 28 ч в инертной атмосфере. Затем охлаждали,

разбавляли ЕА (400 мл) и промывали водой (2×200 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 100 процентов гексан-ЕА, с получением 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (22 г, 79,95 ммоль, выход 82,90%).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,35 (с, 12Н), 2,81 (с, 3Н), 7,78 (м, 2Н), 8,36 (с, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 275,2; найдено 276,2; Rt=1,531 мин.

Стадия 3. Синтез трет-бутил-3-метил-6-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата

Смесь *трет*-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2Н*-пиридин-1-карбоксилата (16,73 г, 48,45 ммоль), 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (16 г, 58,15 ммоль), [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), комплекса с ДХМ (1,98 г, 2,42 ммоль) и карбоната натрия (15,41 г, 145,36 ммоль, 6,09 мл) в диоксане (300 мл) и воде (100 мл) перемешивали при 80°С в атмосфере аргона в течение 18 ч. После охлаждения до комн. темп. реакционную смесь отфильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали диоксаном (500 мл) и отбрасывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиент от 0 до 100 процентов МТБЭ-гексан, с получением *трет*-бутил-3-метил-6-(2-метил-1,3-бензотиазол-5-ил)-3,4-дигидро-*2Н*-пиридин-1-карбоксилата (12 г, 34,84 ммоль, выход 71,89%).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,01 (с, 12Н), 1,85 (м, 1Н), 2,02 (м, 1Н), 2,43 (м, 1Н), 2,80 (с, 3Н), 3,01 (т, 1Н), 4,10 (д, 1Н), 5,36 (м, 1Н), 7,29 (д, 1Н), 7,69 (д, 1Н), 7,86 (с, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 344,2; найдено 345,2; Rt=1,654 мин.

Стадия 4. Синтез 2-метил-5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазола

Раствор *трет*-бутил 3-метил-6-(2-метил-1,3-бензотиазол-5-ил)-3,4-дигидро-*2Н*-пиридин-1-карбоксилата (12,51 г, 36,31 ммоль) в ТФУ (66,25 г, 581,04 ммоль, 44,76 мл) перемешивали при 20°С в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли колотый лед (50 г), а pH доводили до 8 с помощью 10% водного раствора гидроксида натрия. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 * 100 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 2-метил-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1,3-бензотиазола (8,8 г, 36,01 ммоль, выход 99,17%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,92 (д, 3Н), 1,33 (м, 1Н), 1,63 (м, 1Н), 1,86 (м, 1Н), 2,48 (м, 1Н), 2,81 (с, 3Н), 3,19 (м, 1Н), 3,92 (м, 1Н), 7,88 (д, 1Н), 7,97 (д, 1Н), 8,23 (с, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 244,2; найдено 245,2; Rt=0,871 мин.

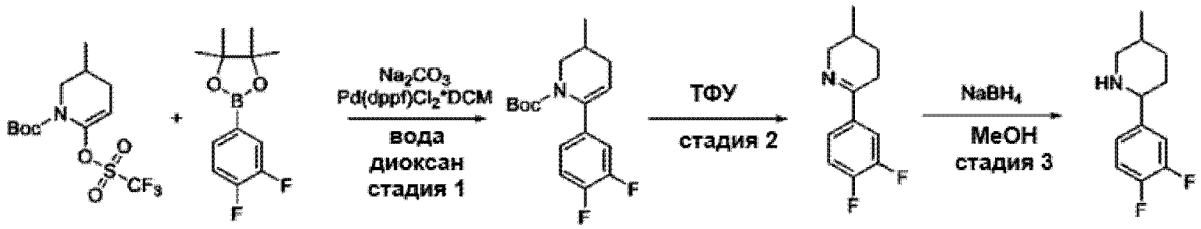
Стадия 5: Синтез 2-метил-5-(5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазола

Боргидрид натрия (2,04 г, 54,02 ммоль, 1,91 мл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 2-метил-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1,3-бензотиазола (8,8 г, 36,01 ммоль) в MeOH (200 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 * 150 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 2-метил-5-(5-метил-2-пиперидил)-1,3-бензотиазола (8 г, 32,47 ммоль, выход 90,17%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,83 (д, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,36 (м, 1H), 1,52 (м, 1H), 1,75 (м, 2H), 2,26 (м, 1H), 2,38 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 3,01 (м, 1H), 3,55 (м, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,89 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 246,2; найдено 247,2; Rt=0,696 мин.

6U. **<u>Синтез 2-(3,4-дифторфенил)-5-метилпиперидина</u>**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-6-(3,4-дифторфенил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

трет-Бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (5 г, 14,48 ммоль), (3,4-дифторфенил)бороновую кислоту (2,29 г, 14,48 ммоль) и карбонат натрия (4,60 г, 43,44 ммоль, 1,82 мл) добавляли к смеси диоксана (45 мл) и воды (15 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли $Pd(dppf)_2Cl_2$*ДХМ (723,93 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 70°C в течение 14 ч, затем охлаждали и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали 1,4-диоксаном (2 * 20 мл) и отбрасывали. Фильтрат упаривали в вакууме с получением *трет*-бутил-6-(3,4-дифторфенил)-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (4 г, 12,93 ммоль, выход 89,31%) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.)

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 209,2; найдено 210,2; Rt=0,683 мин.

Стадия 2. Синтез 6-(3,4-дифторфенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина

Раствор *трет*-бутил-6-(3,4-дифторфенил)-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (4 г, 12,93 ммоль) в трифторуксусной кислоте (29,49 г, 258,61 ммоль, 19,92 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли колотый лед (15 г), а pH доводили до 10 с помощью 10% водного раствора

гидроксида натрия. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 * 30 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 6-(3,4-дифторфенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (2 г, 9,56 ммоль, выход 73,92%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 209,2; найдено 210,2; Rt=0,671 мин.

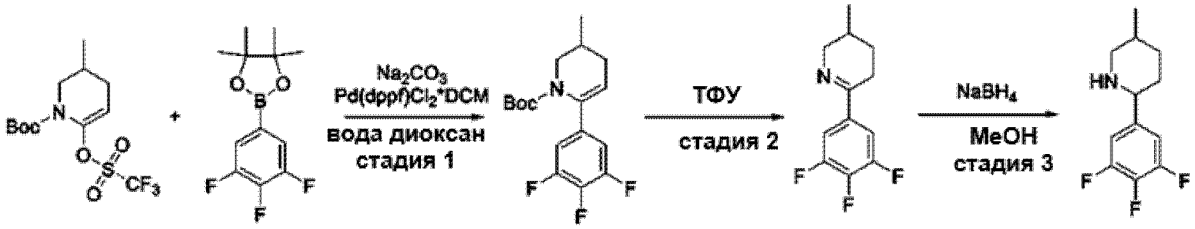
Стадия 3: Синтез 2-(3,4-дифторфенил)-5-метилпиперидина

Боргидрид натрия (723,26 мг, 19,12 ммоль, 675,94 мкл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 6-(3,4-дифторфенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (2 г, 9,56 ммоль) в MeOH (50 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2 * 40 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Полученное масло подвергли СС с получением 2-(3,4-дифторфенил)-5-метил-пиперидина (0,528 г, 2,50 ммоль, выход 26,15%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,86 (д, 3H), 1,24 (м, 1H), 1,86 (м, 3H), 2,08 (м, 1H), 2,48 (м, 1H), 2,58 (м, 1H), 3,18 (м, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,84 (с, 1H), 9,61 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 211,2; найдено 212,2; Rt=0,969 мин.

6V. **Синтез 5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)пиперидина**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-3-метил-6-(3,4,5-трифторфенил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

трет-Бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (5 г, 14,48 ммоль), (3,4,5-трифторфенил)бороновую кислоту (2,55 г, 14,48 ммоль) и карбонат натрия (4,60 г, 43,44 ммоль, 1,82 мл) добавляли к смеси диоксана (45 мл) и воды (15 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли $Pd(dppf)_2Cl_2$*ДХМ (723,94 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 70°C в течение 12 ч, затем охлаждали и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали 1,4-диоксаном (2 * 20 мл) и отбрасывали. Фильтрат упаривали в вакууме с получением *трет*-бутил-3-метил-6-(3,4,5-трифторфенил)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (4,5 г, 13,75 ммоль, выход 94,95%) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 227,2; найдено 228,2; Rt=1,586 мин.

Стадия 2. Синтез 3-метил-6-(3,4,5-трифторфенил)-2,3,4,5-тетрагидропиридина

Раствор *трет*-бутил 3-метил-6-(3,4,5-трифторфенил)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (4,5 г, 13,75 ммоль) в трифторуксусной кислоте (31,35 г, 274,94 ммоль, 21,18 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли колотый лед (15 г), а pH доводили до 10 с помощью 10% водного раствора гидроксида натрия. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 * 30 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 3-метил-6-(3,4,5-трифторфенил)-2,3,4,5-тетрагидропиридина (2,5 г, 11,00 ммоль, выход 80,03%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 227,2; найдено 228,2; Rt=0,887 мин.

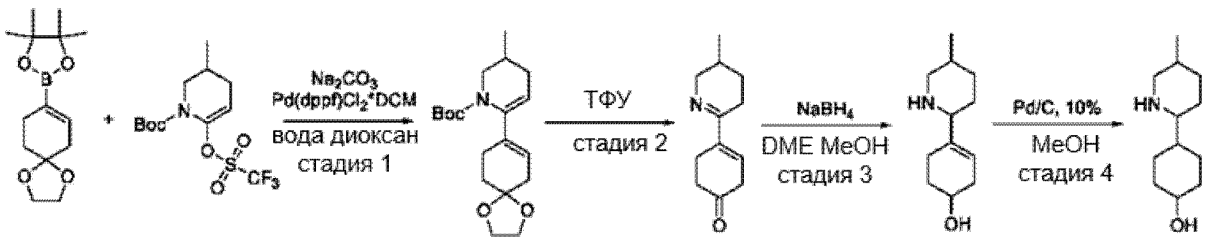
Стадия 3: Синтез 5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)пиперидина

Боргидрид натрия (832,49 мг, 22,00 ммоль, 778,03 мкл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 3-метил-6-(3,4,5-трифторфенил)-2,3,4,5-тетрагидропиридина (2,5 г, 11,00 ммоль) в MeOH (50 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 * 40 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Полученное масло подвергли СС с получением 5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)пиперидина (0,45 г, 1,96 ммоль, выход 17,84%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,86 (д, 3H), 1,12 (м, 1H), 1,28 (м, 1H), 1,46 (м, 1H), 1,63 (м, 1H), 1,82 (м, 2H), 2,36 (м, 1H), 3,18 (м, 1H), 3,48 (м, 1H), 7,02 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 229,2; найдено 230,2; Rt=0,773 мин.

6W. **<u>Синтез 4-(5-метилпиперидин-2-ил)циклогексанола</u>**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-3-метил-6-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

трет-Бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (7,22 г, 18,82 ммоль), 2-(1,4-диоксаспиро[*4.5*]*дец*-7-ен-8-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (5,01 г, 18,82 ммоль) и карбонат натрия (5,98 г, 56,45 ммоль) добавляли к смеси диоксана (120 мл) и воды (40 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (688,40 мг, 940,83 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 90°C в течение 16 ч, затем охлаждали и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали этилацетатом (200 мл) и

отбрасывали. Фильтрат упаривали в вакууме, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент гексан/МТБЭ (0-100% МТБЭ), с получением *трет*-бутил-6-(1,4-диоксаспиро[*4.5*]*дец*-7-ен-8-ил)-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (2,00 г, 5,96 ммоль, выход 31,69%) в виде светло-желтой смолы.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,96 (д, 3H), 1,48 (с, 9H), 1,68 (м, 1H), 1,82 (м, 2H), 1,96 (м, 1H), 2,26 (м, 2H), 2,38 (м, 3H), 2,76 (м, 1H), 3,82 (м, 1H), 3,96 (д, 4H), 5,21 (м, 1H), 5,68 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 235,2; найдено 236,2; Rt=1,392 мин.

Стадия 2. Синтез 4-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)циклогекс-3-енона

Трифторуксусную кислоту (40,79 г, 357,74 ммоль, 27,56 мл) добавляли к *трет*-бутил-6-(1,4-диоксаспиро[*4.5*]*дец*-7-ен-8-ил)-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилату (1,2 г, 3,58 ммоль) при 25 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч, затем упаривали в вакууме с получением неочищенного 4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)циклогекс-3-ен-1-она (3 г, неочищенный) в виде оранжевой смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,08 (д, 3H), 1,56 (м, 1H), 2,12 (м, 2H), 2,62 (м, 2H), 2,89 (м, 2H), 3,32 (м, 3H), 4,02 (м, 1H), 4,66 (м, 2H), 7,27 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 191,2; найдено 192,2; Rt=1,648 мин.

Стадия 3. Синтез 4-(5-метилпиперидин-2-ил)циклогекс-3-енола

Боргидрид натрия (2,5 г, 66,09 ммоль, 2,34 мл) добавляли порциями в течение 0,2 ч к перемешиваемому раствору 4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)циклогекс-3-ен-1-она (3 г, 15,68 ммоль) в DME (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем MeOH (50 мл) добавляли при 0°C чтобы медленно погасить реакционную смесь (образование пены!). Полученную смесь оставляли нагреваться до 25 °C, перемешивали в течение 0,5 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (50 мл), а pH доводили до 10 с помощью 10% водного раствора гидроксида натрия. Полученный мутный раствор экстрагировали дихлорметаном (2 * 70 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением неочищенного 4-(5-метил-2-пиперидил)циклогекс-3-ен-1-ола (0,65 г, 3,33 ммоль, выход 21,22%) в виде светло-желтой смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,96 (д, 3H), 1,22 (м, 1H), 1,96 (м, 8H), 2,36 (м, 3H), 2,86 (м, 1H), 3,42 (м, 1H), 3,52 (м, 1H), 3,85 (м, 1H), 3,96 (м, 1H), 5,57 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 195,2; найдено 196,2; Rt=0,598 мин.

Стадия 4: Синтез 4-(5-метилпиперидин-2-ил)циклогексанола

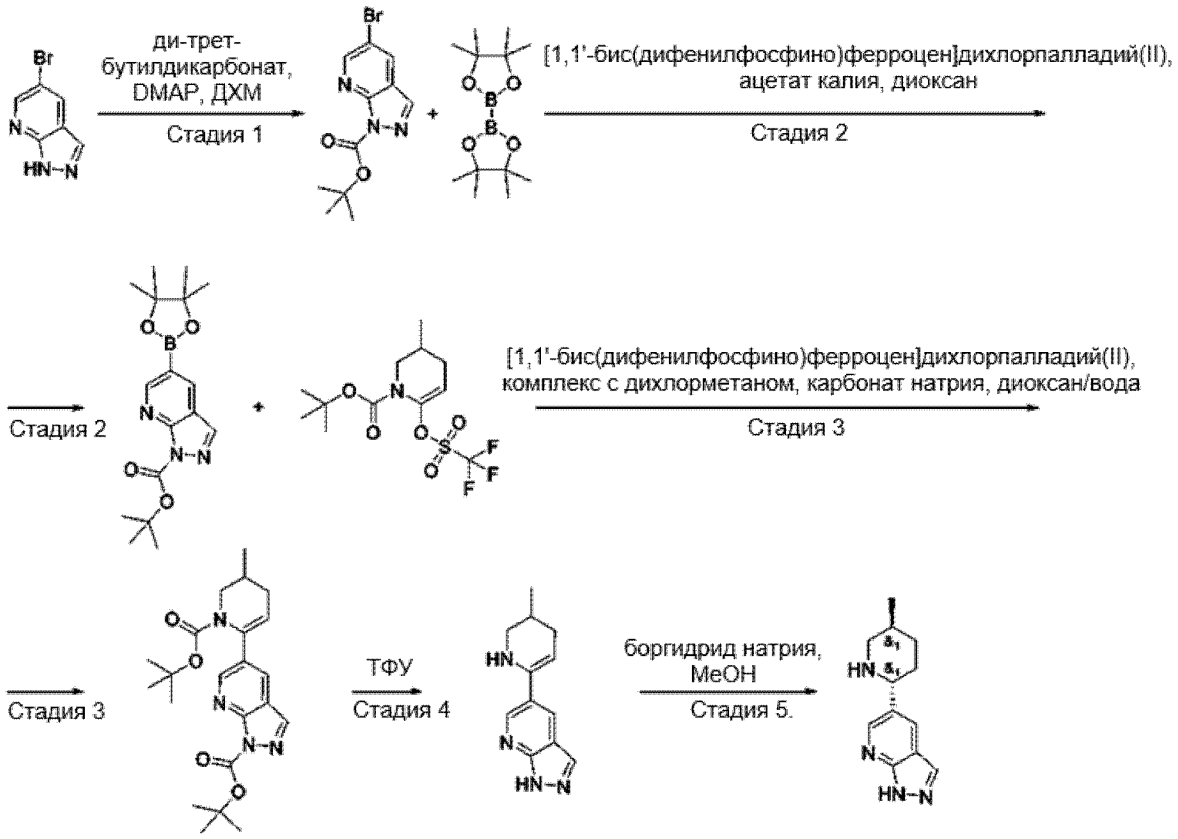
Смесь 4-(5-метил-2-пиперидил)циклогекс-3-ен-1-ола (0,65 г, 3,33 ммоль) и палладия, 10% на угле (0,5 г, 3,33 ммоль) в MeOH (40 мл) перемешивали в атмосфере водорода при 45°C в течение 12 ч. Катализатор отфильтровали, фильтрат упаривали в вакууме с получением 4-(5-метил-2-пиперидил)циклогексанола (0,4 г, 2,03 ммоль, выход

60,91%) в виде светло-желтой смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,86 (д, 3H), 1,12 (м, 2H), 1,36 (м, 2H), 1,54 (м, 5H), 1,86 (м, 4H), 2,08 (м, 2H), 2,28 (м, 2H), 3,12 (м, 1H), 3,55 (м, 1H), 4,02 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 197,2; найдено 198,2; Rt=0,719 мин.

6X. **<u>Синтез 5-(5-метил-2-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина</u>**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-5-бромпиразоло[3,4-b]пиридин-1-карбоксилата

ди-трет-Бутил-дикарбонат (8,99 г, 41,21 ммоль, 9,46 мл) добавляли по каплям к перемешиваемой суспензии 5-бром-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (8 г, 40,40 ммоль) и DMAP (49,36 мг, 404,00 мкмоль) в ДХМ (80 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, затем упаривали в вакууме, выливали в воду (100 мл) и экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2 * 30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением продукта трет-бутил-5-бромпиразоло[3,4-b]пиридин-1-карбоксилата (9,3 г, 31,19 ммоль, выход 77,21%)

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): 1,73 (с, 9H), 8,13 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,78 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc+H}]^+$ m/z: рассчит. 298,1; найдено 200,0; Rt=1,243 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[3,4-b]пиридин-1-карбоксилата (P1) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (P2)

трет-бутил-5-бромпиразоло[3,4-b]пиридин-1-карбоксилат (9,3 г, 31,19 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан

(7,92 г, 31,19 ммоль) смешивали вместе в диоксане (100 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (1,14 г, 1,56 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 100°C в течение 8 ч, затем охлаждали и упаривали в вакууме выливали в воду (150 мл) и экстрагировали EtOAc (2×80 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2 * 40 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 13 г неочищенного продукта, 13 г из которых очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент гексан/МТБЭ (10-100% МТБЭ), с получением трет-бутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[3,4-b]пиридин-1-карбоксилата (2,5 г, 7,24 ммоль, выход 23,22%) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (2 г, 8,16 ммоль, выход 26,16%)

P1-1: ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): 1,36 (с, 12H), 1,73 (с, 9H), 8,15 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 9,07 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc+H}]^+$ m/z: рассчит. 345,2; найдено 246,2; Rt=0,940 мин.

P1-2: ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): 1,32 (с, 12H), 8,13 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), NH не наблюдали.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]+ m/z: рассчит. 245,1; найдено 246,2; Rt=0,555 мин.

Стадия 3. Синтез трет-бутил-5-(1-трет-бутоксикарбонил-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-6-ил)пиразоло[3,4-b]пиридин-1-карбоксилата

трет-Бутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[3,4-b]пиридин-1-карбоксилат (4 г, 11,59 ммоль) и трет-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (4,00 г, 11,59 ммоль) смешивали вместе в воде (8 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли карбонат натрия (2,46 г, 23,17 ммоль, 970,88 мкл) в воде (8 мл) и [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (473,14 мг, 579,37 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 80°C в течение 12 ч, затем охлаждали и упаривали в вакууме выливали в воду (120 мл) и экстрагировали EtOAc (2×60 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2 * 40 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 3,6 г неочищенного продукта, 3,6 г из которых очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент гексан/МТБЭ (10-100% МТБЭ), с получением продукта трет-бутил-5-(1-трет-бутоксикарбонил-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-6-ил)пиразоло[3,4-b]пиридин-1-карбоксилата (2,4 г, 5,79 ммоль, выход 49,97%).

^{1}H ЯМР (ДМСО, 400 МГц): 1,04 (с, 9H), 1,91 (м, 6H), 3,05 (м, 1H), 4,07 (м, 1H), 5,33 (м, 1H), 7,97 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 11,78 (с, 1H) (только одна Boc-группа присутствует в структуре)

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc+H}]^+$ m/z: рассчит. 414,5; найдено 315,2; Rt=1,367 мин.

Стадия 4: Синтез 5-(3-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-

b]пиридин

Раствор трет-бутил-3-метил-6-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (2,4 г, 7,63 ммоль) в ТФУ (26,11 г, 229,02 ммоль, 17,64 мл) перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли колотый лед (20 г), а pH доводили до 8 с помощью 10% водного раствора гидрокарбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 * 40 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 5-(3-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (1,3 г, 6,07 ммоль, выход 79,48%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 1,03 (д, 3H), 1,46 (м, 1H), 1,61 (м, 1H), 1,77 (м, 1H), 2,82 (м, 1H), 2,86 (м, 1H), 3,32 (м, 1H), 4,07 (м, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 11,35 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 214,27; найдено 215,2; Rt=0,722 мин.

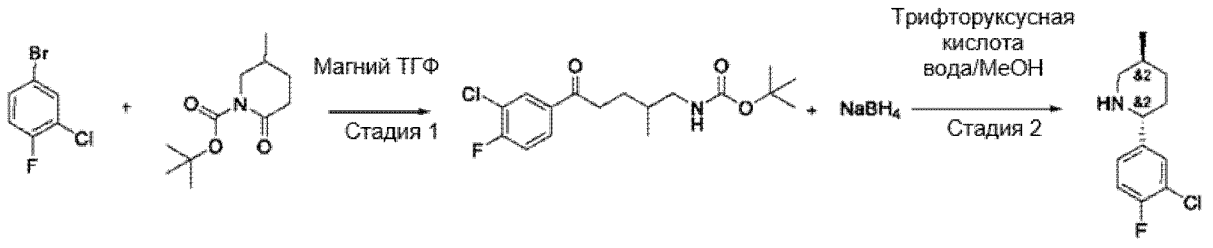
Стадия 5: Синтез 5-(5-метил-2-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина

Боргидрид натрия (344,31 мг, 9,10 ммоль, 321,78 мкл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 5-(3-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (1.3 г, 6,07 ммоль) в MeOH (25 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 * 30 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 5-(5-метил-2-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (1,2 г, 5,55 ммоль, выход 91,45% выход) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 1,08 (д, 3H), 1,62 (м, 2H), 1,73 (м, 2H), 1,93 (м, 2H), 2,48 (т, 1H), 3,18 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 11,78 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 216,2; найдено 217,2; Rt=0,728 мин.

6Y. **<u>Синтез 2-(3-хлор-4-фтор-фенил)-5-метил-пиперидина</u>**



Стадия 1: Синтез трет-бутил N-[5-(3-хлор-4-фтор-фенил)-2-метил-5-оксо-пентил]карбамата

В сухую 2-х горлую колбу добавляли магний (1,16 г, 47,75 ммоль, 666,93 мкл), сухой ТГФ (75 мл) и 4-бром-2-хлор-1-фтор-бензол (10 г, 47,75 ммоль, 5,78 мл) при перемешивании в атмосфере Ar. Смесь щадяще нагревали до тех пор, пока поддерживалось ее собственное кипение. Когда кипение прекратилось, применяли

внешнее нагревание, чтобы поддерживать кипение еще в течение 1 часа. трет-Бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (7,83 г, 36,73 ммоль) добавляли в сухую 3-х горлую круглодонную колбу с термометром. Добавляли сухой ТГФ (75 мл) при перемешивании в атмосфере Ar, а раствор охлаждали до -78 °C. Реагент Гриньяра добавляли к трет-Boc-лактаму в течение 1 часа, поддерживая внутреннюю температуру ниже -70 °C. Раствор нагревали до комнатной температуры и добавляли насыщ. NH_4Cl. Водный слой экстрагировали 3×50 мл ДХМ, а органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. трет-Бутил-N-[5-(3-хлор-4-фтор-фенил)-2-метил-5-оксо-пентил]карбамат (13 г, неочищенный) получали в виде светло-желтого масла и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ 0,95 (д, 3H), 1,44 (с, 9H), 1,71-1,80 (м, 4H), 2,98 (т, 2H), 4,02 (т, 1H), 4,68 (шир с, 1H), 7,20 (т, 1H), 7,87 (дд, 1H), 8,03 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+Na]^+$ m/z: рассчит. 343,2; найдено 366,2; Rt=1,622 мин.

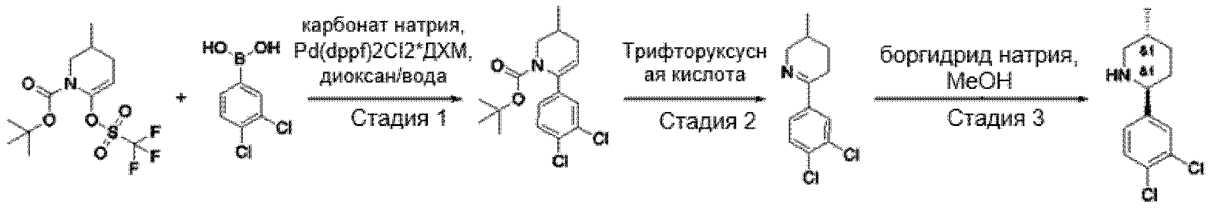
Стадия 2: Синтез 2-(3-хлор-4-фтор-фенил)-5-метил-пиперидина

трет-Бутил-N-[5-(3-хлор-4-фтор-фенил)-2-метил-5-оксо-пентил]карбамат (13 г, 37,81 ммоль) перемешивали в трифторуксусной кислоте (17,25 г, 151,24 ммоль, 11,65 мл) в течение 1 ч. ТСХ использовали для контроля за ходом реакции. Добавляли 50% масс./об. раствор NaOH к смеси до pH 13-14. Продукт экстрагировали 4×20 мл ДХМ, а органические слои объединяли, сушили MgSO4 и упаривали. Продукт растворяли в смеси вода (25 мл) / MeOH (150 мл) и добавляли в колбу с последующим добавлением боргидрида натрия (1,43 г, 37,81 ммоль, 1,34 мл). Смесь перемешивали в атмосфере Ar в течение ночи. Смесь подкисляли 1-2M HCl до pH 1-3 и оставляли перемешиваться в течение 30 минут. Затем добавляли раствор NaOH до pH 13-14, а продукт экстрагировали ДХМ (4×100 мл), органические слои объединяли, сушили Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали CC (Companion combiflash; 120 г SiO_2; хлороформ/ацетонитрил с ацетонитрилом от 0 до 17%, скорость потока=85 мл/мин, Rv=7-11 cv.) с получением 2-(3-хлор-4-фтор-фенил)-5-метил-пиперидина (2,2 г, 9,66 ммоль, выход 25,55%) в виде светло-желтого масла.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 0,86 (д, 3H), 1,12 (м, 1H), 1,42 (м, 1H), 1,61-1,84 (м, 4H), 2,37 (т, 1H), 3,10 (д, 1H), 3,48 (д, 1H), 7,04 (т, 1H), 7,18 (дд, 1H), 7,42 (д, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 227,1; найдено 228,2; Rt=0,895 мин.

6Z. **<u>Синтез 2-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-пиперидина</u>**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-6-(3,4-дихлорфенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-тиридин-1-карбоксилата

трет-Бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (5 г, 14,48 ммоль), (3,4-дихлорфенил)бороновую кислоту (2,76 г, 14,48 ммоль) и карбонат натрия (4,60 г, 43,44 ммоль, 1,82 мл) добавляли к смеси диоксана (45 мл) и воды (15 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли Pd(dppf)2Cl2*ДХМ (723,93 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 70°C в течение 15 ч, затем охлаждали и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали 1,4-диоксаном (2 * 20 мл) и отбрасывали. Фильтрат упаривали в вакууме с получением трет-бутил-6-(3,4-дихлорфенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (4,5 г, 13,15 ммоль, выход 90,81%) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 2. Синтез 6-(3,4-дихлорфенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина

Раствор трет-бутил-6-(3,4-дихлорфенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (4,5 г, 13,15 ммоль) в трифторуксусной кислоте (29,98 г, 262,96 ммоль, 20,26 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли колотый лед (15 г), а pH доводили до 10 с помощью 10% водного раствора гидроксида натрия. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (2 * 30 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 6-(3,4-дихлорфенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (3 г, 12,39 ммоль, выход 94,23%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 241,1; найдено 242,2; Rt=0,793 мин.

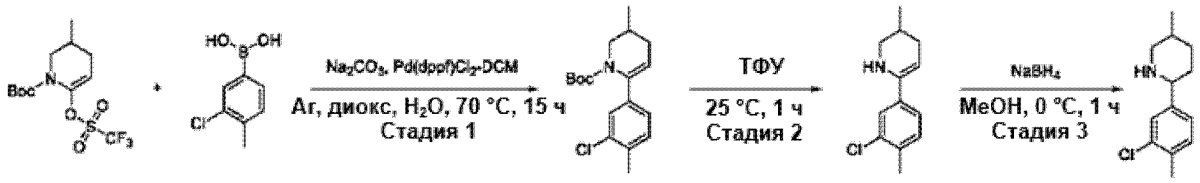
Стадия 3: Синтез 2-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-пиперидина

Боргидрид натрия (937,44 мг, 24,78 ммоль, 876,11 мкл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 6-(3,4-дихлорфенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (3 г, 12,39 ммоль) в MeOH (50 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 * 40 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Полученное масло подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин 50-70% ACN+HCL/H_2O 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл ACN+HCL, колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением 2-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-пиперидина (1,43 г, 5,86 ммоль, выход 47,27%).

^{1}H ЯМР(ДМСО, 400 МГц): 0,88 (д, 3H), 1,22 (м, 1H), 1,85 (м, 2H), 2,05 (м, 1H), 2,67 (м, 1H), 4,22 (м, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,69 (д, 1H), 8,02 (с, 1H), 9,62 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 243,1; найдено 244,2; Rt=2,063 мин.

6AA. **Синтез 2-(3-хлор-4-метил-фенил)-5-метил-пиперидина**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-6-(3-хлор-4-метил-фенил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата

трет-Бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (5 г, 14,48 ммоль), (3-хлор-4-метил-фенил)бороновую кислоту (2,47 г, 14,48 ммоль) и карбонат натрия (4,60 г, 43,44 ммоль, 1,82 мл) добавляли к смеси диоксана (45 мл) и воды (15 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли $Pd(dppf)_2Cl_2$*ДХМ (723,93 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 70°С в течение 15 ч, затем охлаждали и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали 1,4-диоксаном (2 * 20 мл) и отбрасывали. Фильтрат упаривали в вакууме с получением трет-бутил-6-(3-хлор-4-метил-фенил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (4 г, 12,43 ммоль, выход 85,84%) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-}tBu]^+$ m/z: рассчит. 265,1; найдено 266,2; Rt=1,827 мин.

Стадия 2: Синтез 6-(3-хлор-4-метил-фенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина

Раствор трет-бутил-6-(3-хлор-4-метил-фенил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (4 г, 12,43 ммоль) в трифторуксусной кислоте (28,34 г, 248,57 ммоль, 19,15 мл) перемешивали при 25°С в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли колотый лед (15 г), а pH доводили до 10 с помощью 10% водного раствора гидроксида натрия. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (2 * 30 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 6-(3-хлор-4-метил-фенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (2 г, 9,02 ммоль, выход 72,58%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

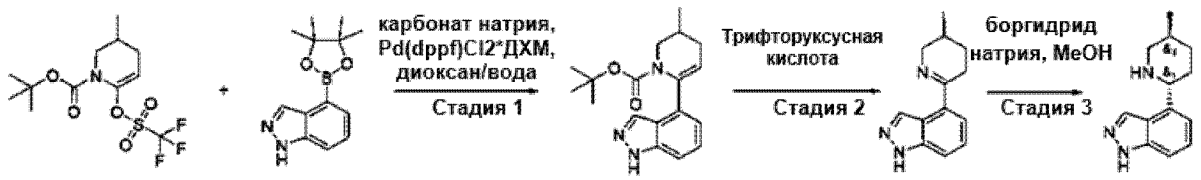
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 221,1; найдено 222,0; Rt=0,999 мин.

Стадия 3: Синтез 2-(3-хлор-4-метил-фенил)-5-метил-пиперидина

Боргидрид натрия (682,51 мг, 18,04 ммоль, 637,86 мкл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 6-(3-хлор-4-метил-фенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (2 г, 9,02 ммоль) в MeOH (50 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 0°С в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 * 40 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Полученное масло подвергли очистке ВЭЖХ (колонка Waters SunFire C18 19*100 мм 5 мкм, гексан-MeOH 50-50 в качестве подвижной фазы, скорость потока 12 мл/мин) с получением 2-(3-хлор-4-метил-фенил)-5-метил-пиперидина (513,6 мг, 2,30 ммоль, выход 25,45%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 223,1; найдено 224,4; Rt=2,606 мин.

6BB. **Синтез 4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]-1H-индазола**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-6-(1H-индазол-4-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Карбонат натрия (7,82 г, 73,74 ммоль, 3,09 мл) добавляли к раствору трет-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (9,34 г, 27,04 ммоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (6 г, 24,58 ммоль) в диоксане (90 мл) и воде (30 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли Pd(dppf)Cl2*ДХМ (1,00 г, 1,23 ммоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 14 ч в инертной атмосфере. Реакционную смесь упаривали с получением неочищенного продукта (25 г), который очищали градиентной колоночной хроматографией с получением трет-бутил-6-(1H-индазол-4-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (4,2 г, 13,40 ммоль, выход 54,52%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 313,2; найдено 314,2; Rt=1,337 мин.

Стадия 2: Синтез 4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1H-индазола

К трет-бутил-6-(1H-индазол-4-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (2 г, 6,38 ммоль)трифторуксусной кислоте (7,28 г, 63,82 ммоль, 4,92 мл) добавляли, а реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ТФУ упаривали. Остаток разбавляли хлороформом и упаривали досуха с получением 4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1H-индазола (0,9 г, 4,22 ммоль, выход 66,12%) 1 ч.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): 1,53 (д, 3H), 1,73 (м, 1H), 2,22 (м, 2H), 3,45 (м, 1H), 3,49 (м, 2H), 4,14 (м, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,65 (дд, 1H), 7,90 (д, 1H), 8,35 (с, 1H), 12,55 (с, 1H).

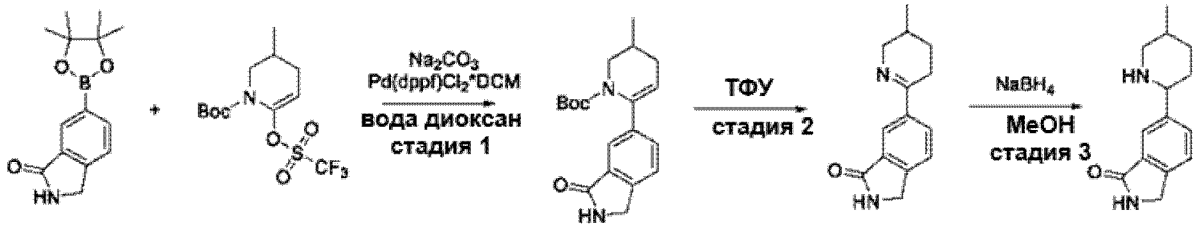
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 213,2; найдено 214,2; Rt=0,608 мин.

Стадия 3: Синтез 4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]-1H-индазола

К предварительно охлажденному раствору (0 °C) 4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1H-индазола (0,9 г, 4,22 ммоль) в MeOH (10 мл) порциями добавляли боргидрид натрия (191,56 мг, 5,06 ммоль, 179,03 мкл). Реакционную смесь затем перемешивали при 25°C в течение 1 ч. MeOH упаривали, остаток растворяли в MeOH (5 мл) и добавляли диоксан*HCl (5 мл). Смесь перемешивали в течение 15 мин. Растворители упаривали с получением неочищенного твердого продукта, который промывали ТГФ (2 * 10 мл), сушили в вакууме с получением 4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]-1H-индазола (1,7 г, неочищенный, HCl).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 215,2; найдено 216,0; Rt=0,773 мин.

6CC. **Синтез 6-(5-метилпиперидин-2-ил)изоиндолин-1-она**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-3-метил-6-(3-оксоизоиндолин-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

трет-Бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (10,00 г, 28,96 ммоль), 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-он (7,50 г, 28,96 ммоль) и карбонат натрия (9,21 г, 86,87 ммоль, 3,64 мл) добавляли к смеси диоксана (90 мл) и воды (30 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ ДХМ (1,18 г, 1,45 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 70°C в течение 12 ч, затем охлаждали и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали 1,4-диоксаном (2 * 20 мл) и отбрасывали. Фильтрат упаривали в вакууме с получением *трет*-бутил-3-метил-6-(3-оксоизоиндолин-5-ил)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (9 г, 27,41 ммоль, выход 94,64%) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96 (д, 3H), 1,12 (с, 9H), 1,42 (м, 1H), 1,96 (м, 2H), 2,48 (м, 1H), 3,06 (м, 1H), 3,54 (с, 2H), 5,38 (м, 1H), 7,49 (м, 2H), 8,51 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 228,2; найдено 229,2; Rt=1,375 мин.

Стадия 2. Синтез 6-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)изоиндолин-1-она

Раствор *трет*-бутил-3-метил-6-(3-оксоизоиндолин-5-ил)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (9 г, 27,41 ммоль) в ТФУ (31,25 г, 274,05 ммоль, 21,11 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли колотый лед (15 г), а pH доводили до 10 с помощью 10% водного раствора гидроксида натрия. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 * 30 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)изоиндолин-1-она (6 г, 26,28 ммоль, выход 95,90%) в виде коричневого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,97 (д, 3H), 1,31 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,72 (м, 1H), 2,96 (м, 1H), 3,33 (м, 2H), 3,92 (м, 1H), 4,42 (с, 2H), 6,98 (д, 1H), 7,12 (д, 1H), 8,07 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 228,2; найдено 229,2; Rt=0,514 мин.

Стадия 3: Синтез 6-(5-метилпиперидин-2-ил)изоиндолин-1-она

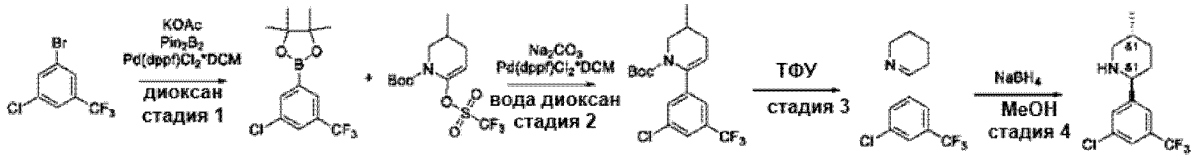
Боргидрид натрия (1,99 г, 52,56 ммоль, 1,86 мл) порциями добавляли к перемешиваемому раствору 6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)изоиндолин-1-она

(6 г, 26,28 ммоль) в MeOH (60 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем раствор нагревали до комн. темп. Через 10 ч упаривали в вакууме. К остатку добавляли воду (20 мл) и фильтровали. Полученный 6-(5-метил-2-пиперидил)изоиндолин-1-он (1 г, 4,34 ммоль, выход 16,52%) в виде серого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,86 (д,3H), 1,12 (м, 1H), 1,32 (м, 1H), 1,56 (м, 1H), 1,74 (м, 2H), 2,22 (м, 1H), 2,38 (м, 1H), 3,01 (м, 1H), 3,58 (м, 1H), 4,38 (с, 2H), 7,48 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,67 (с, 1H), 8,49 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 230,2; найдено 231,2; Rt=0,761 мин.

6DD. **Синтез *рац-(2R,5S)*-2-(3-хлор-5-(трифторметил)фенил)-5-метилпиперидина**



Стадия 1. Синтез 2-(3-хлор-5-(трифторметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана

Смесь 1-бром-3-хлор-5-(трифторметил)бензола (19,9 г, 76,70 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (29,22 г, 115,05 ммоль) и KOAc (22,58 г, 230,10 ммоль, 14,38 мл) в диоксане (300 мл) дегазировали аргоном в течение 10 мин. Далее добавляли Pd(dppf)Cl_2*ДХМ (1 г, 1,22 ммоль), а реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп., фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали гексан, фильтровали через тонкий слой SiO_2 и упаривали досуха. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на SiO_2 (гексан:$CHCl_3$) с получением 2-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (8,1 г, 26,43 ммоль, выход 34,45%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,12 (с, 12H), 7,92 (м, 3H).

ГХМС: рассчит. 306,2; найдено 306,2; Rt=7,597 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-6-(3-хлор-5-(трифторметил)фенил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

трет-Бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (6,76 г, 19,57 ммоль), 2-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (7,5 г, 24,47 ммоль) и карбонат натрия (6,22 г, 58,72 ммоль, 2,46 мл) добавляли к смеси 1,4-диоксана (22,5 мл) и воды (7,5 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, затем добавляли Pd(dppf)Cl_2*ДХМ (798,65 мг, 978,74 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 16 ч, затем обрабатывали водой, а требуемый продукт экстрагировали ДХМ, затем упаривали. Получали *трет*-бутил-6-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (7 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,93 (д, 3H), 1,01 (с, 9H), 1,36 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 2,36 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 3,87 (м, 1H), 5,58 (м, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,72 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 275,2; найдено 276,2; Rt=1,752 мин.

Стадия 3: Синтез 6-(3-хлор-5-(трифторметил)фенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина

трет-Бутил-6-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (7 г, 18,63 ммоль)(неочищенный продукт из предыдущей стадии) растворяли в трифторуксусной кислоте, 99% (22,20 г, 194,70 ммоль, 15 мл) и перемешивали в течение 1 ч, а затем упаривали досуха с получением 6-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (10 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,06 (д, 3H), 1,53 (м, 1H), 1,98 (м, 2H), 3,36 (м, 3H), 3,95 (м, 1H), 8,25 (м, 3H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 275,2; найдено 276,2; Rt=0,958 мин.

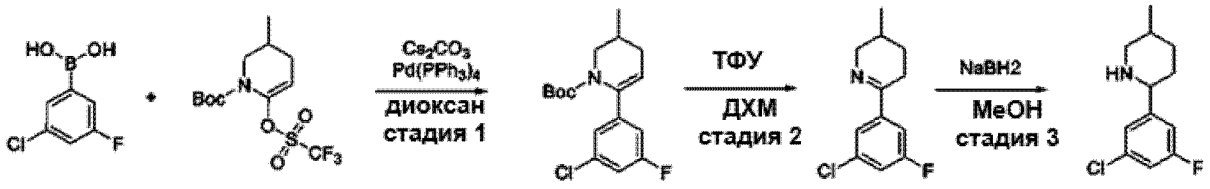
Стадия 4: Синтез рац-(2R,5S)-2-(3-хлор-5-(трифторметил)фенил)-5-метилпиперидина

6-[3-Хлор-5-(трифторметил)фенил]-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин (10 г, 36,27 ммоль) растворяли в метаноле (20 мл), а затем добавляли боргидрид натрия (2,5 г, 66,08 ммоль, 2,34 мл). После 1 ч интенсивного перемешивания (pH > 7) растворитель упаривали, неочищенный продукт обрабатывали водой, затем экстрагировали ДХМ (2 * 75 мл) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле ($CHCl_3$:MeOH, градиент). Получали (*2R,5S*)-2-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-5-метил-пиперидин (1 г, 3,60 ммоль, выход 9,93%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,88 (д, 3H), 1,12 (м, 1H), 1,32 (м, 1H), 1,55 (м, 1H), 1,81 (м, 2H), 2,28 (т, 1H), 3,02 (д, 1H), 3,57 (д, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,66 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 277,2; найдено 278,2; Rt=0,929 мин.

6EE. **Синтез *2-(3-хлор-5-фторфенил)-5-метилпиперидина***



Стадия 1: Синтез трет-бутил-6-(3-хлор-5-фторфенил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

(3-Хлор-5-фтор-фенил)бороновой кислоты (3 г, 17,21 ммоль) и *трет*-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (5,94 г, 17,21 ммоль) растворяли в диоксан (30 мл), а реакционную смесь тщательно дегазировали с последующим добавлением карбоната цезия (22,42 г, 68,82 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (198,82 мг, 172,05 мкмоль). Полученную

реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи; после того, как реакция завершилась органический растворитель упаривали при пониженном давлении, а неочищенную смесь разделяли между EtOAc и H_2O. Водный слой дополнительно дважды экстрагировали EtOAc; объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением *трет*-бутил-6-(3-хлор-5-фтор-фенил)-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (7 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,96 (д, 3H), 1,25 (с, 9H), 1,95 (м, 2H), 2,38 (м, 1H), 2,93 (т, 1H), 4,01 (д, 1H), 5,32 (м, 1H), 6,88 (с, 2H), 7,05 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 325,2; найдено 326,2; Rt=1,815 мин.

Стадия 2. Синтез 6-(3-хлор-5-фторфенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина

трет-Бутил-6-(3-хлор-5-фтор-фенил)-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (7 г, 17,19 ммоль) растворяли в ДХМ (50 мл) с последующим добавлением ТФУ (9,80 г, 85,94 ммоль, 6,62 мл) и перемешиванием в течение ночи. После завершения реакции смесь промывали 10% водн. NaOH, а органический растворитель упаривали с получением 6-(3-хлор-5-фтор-фенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (3,5 г, 15,51 ммоль, выход 90,22%), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,96 (д, 3H), 1,36 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 2,50 (м, 1H), 2,68 (м, 1H), 3,24 (м, 1H), 3,96 (м, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,54 (с, 1H).

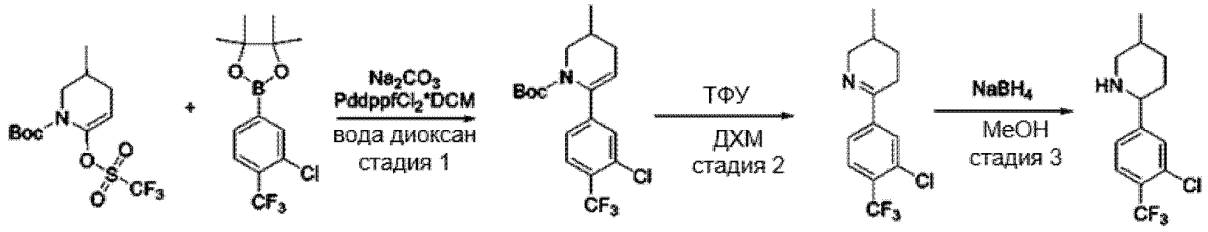
Стадия 3: Синтез 2-(3-хлор-5-фторфенил)-5-метилпиперидина

6-(3-Хлор-5-фтор-фенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин (3,5 г, 15,51 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл) и охлаждали до 0 °C. Порциями добавляли боргидрид натрия (1,17 г, 31,02 ммоль, 1,10 мл) к полученной смеси и дополнительно перемешивали в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь подкисляли 10% водн. HCl до pH=2, промывали МТБЭ (2 * 10 мл), подщелачивали 10% водн. NaOH до pH=10 и экстрагировали ДХМ (40 мл). Упаривание растворителя привело к получению чистого (*2R,5S*)-2-(3-хлор-5-фтор-фенил)-5-метил-пиперидина.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,88 (д, 3H), 1,12 (м, 1H), 1,48 (м, 1H), 1,86 (м, 4H), 2,39 (м, 1H), 3,12 (м, 1H), 3,52 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 7,16 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 227,2; найдено 228,2; Rt=0,752 мин.

6FF. **<u>Синтез 2-(3-хлор-4-(трифторметил)фенил)-5-метилпиперидина</u>**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-6-(3-хлор-4-(трифторметил)фенил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

2-[3-Хлор-4-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (9 г, 29,36 ммоль), *трет*-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (8,11 г, 23,49 ммоль), карбонат натрия (9,34 г, 88,09 ммоль, 3,69 мл) и $Pd(dppf)Cl_2$ ДХМ (23,98 г, 29,36 ммоль) добавляли к смеси 1,4-диоксана (100 мл) и воды (50 мл), а реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 80°C в течение 15 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении и подвергли флэш-хроматографии (гексан-МТБЭ в качестве элюирующей смеси) с получением *трет*-бутил-6-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (5 г, неочищенный), который не был высокочистым, но был использован на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98 (д, 3H), 1,12 (с, 9H), 1,98 (м, 2H), 2,41 (м, 1H), 3,02 (м, 1H), 3,98 (м, 1H), 5,42 (м, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,76 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 275,2; найдено 276,2; Rt=1,826 мин.

Стадия 2. Синтез 6-(3-хлор-4-(трифторметил)фенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина

К перемешиваемому раствору неочищенного *трет*-бутил 6-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (2 г, 5,32 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (7,40 г, 64,90 ммоль, 5 мл) при комн. темп. Полученную реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток обрабатывали раствором NaOH и экстрагировали ДХМ. Объединенную органическую фазу промывали водой, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 6-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (1,4 г, неочищенный), который использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

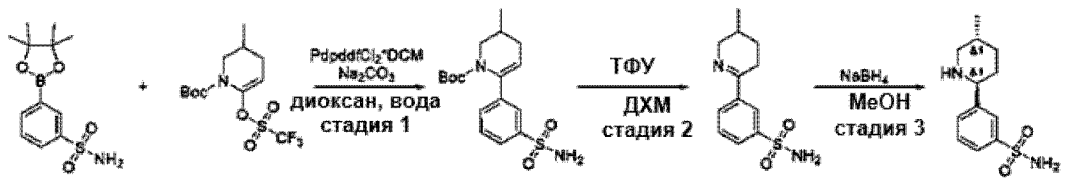
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 275,2; найдено 276,2; Rt=0,953 мин.

Стадия 3: Синтез 2-(3-хлор-4-(трифторметил)фенил)-5-метилпиперидина

К перемешиваемому раствору 6-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (1,4 г, 4,72 ммоль) в MeOH (15 мл) 3 порциями добавляли боргидрид натрия (232,27 мг, 6,14 ммоль, 217,07 мкл) при комн. темп. Полученную реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 12 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (15 мл) промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали роторном испарителе с получением 2-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-5-метил-пиперидина (1,8 г, неочищенный), который использовали на следующих стадиях без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 277,2; найдено 278,2; Rt=0,748 мин.

6GG. **Синтез *рац*-3-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензолсульфонамида**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-3-метил-6-(3-сульфамоилфенил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Карбонат натрия (1,87 г, 17,66 ммоль, 739,77 мкл) добавляли к раствору 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида (2 г, 7,06 ммоль) и *трет*-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (2,56 г, 7,42 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (7,5 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли $PdCl_2$dppf*ДХМ (230,73 мг, 282,53 мкмоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 15 ч в инертной атмосфере. Затем концентрировали при пониженном давлении, а остаток экстрагировали этилацетатом (50 мл). Полученный раствор фильтровали через небольшой слой силикагеля и упаривали при пониженном давлении, получая *трет*-бутил-3-метил-6-(3-сульфамоилфенил)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (4,58 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,91 (д, 3H), 1,44 (с, 9H), 1,87 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 3,04 (м, 1H), 3,88 (м, 1H), 5,40 (м, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,58 (м, 2H), 7,68 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 252,4; найдено 253,2; Rt=1,354 мин.

Стадия 2. Синтез 3-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензолсульфонамида

Трифторуксусную кислоту (22,20 г, 194,70 ммоль, 15 мл) добавляли к раствору *трет*-бутил-3-метил-6-(3-сульфамоилфенил)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (4,58 г, 12,99 ммоль) в ДХМ (30 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении, остаток разбавляли водой (40 мл). Нерастворимую смолу отфильтровали через подушечку из ваты. Фильтрат подщелачивали до pH ≈ 10-11 с помощью 20% водн. раствора K_2CO_3. Выпавшее в осадок белое твердое вещество фильтровали и сушили, получая 3-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)бензолсульфонамид (968 мг, 3,84 ммоль, выход 29,52%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,95 (д, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 2,58 (м, 1H), 2,79 (м, 1H), 3,22 (м, 1H), 3,94 (м, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,58 (т, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,96 (д, 1H), 8,31 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 252,4; найдено 253,2; Rt=0,593 мин.

Стадия 3: Синтез рац-3-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензолсульфонамида

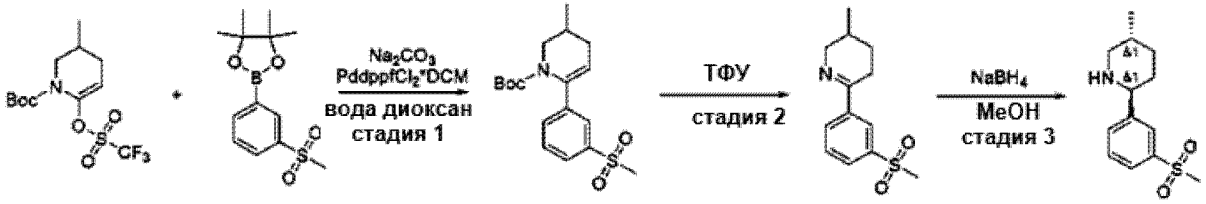
Боргидрид натрия (217,69 мг, 5,75 ммоль, 203,44 мкл) добавляли порциями к раствору 3-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)бензолсульфонамида (968 мг, 3,84 ммоль) в MeOH (20 мл) в течение 15 минут. Полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток разделяли между водой (20 мл) и этилацетатом (40 мл). Органический слой отделяли, сушили над

Na_2SO_4 и упаривали в вакууме, получая 3-[(*2S,5R*)-5-метил-2-пиперидил]бензолсульфонамид (980 мг, неочищенный).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,85 (д, 3H), 1,12 (м, 2H), 1,31 (м, 1H), 1,53 (м, 1H), 1,77 (м, 2H), 2,26 (м, 1H), 3,01 (м, 1H), 3,54 (т, 1H), 7,30 (м, 2H), 7,47 (т, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,85 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 254,4; найдено 255,2; Rt=0,766 мин.

6НН. **Синтез *рац*-(2R,5*S*)-5-метил-2-(3-(метилсульфонил)фенил)пиперидина**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-3-метил-6-(3-(метилсульфонил)фенил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

трет-Бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (18 г, 52,12 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(3-метилсульфонилфенил)-1,3,2-диоксаборолан (15 г, 53,16 ммоль) и карбонат натрия (17 г, 160,39 ммоль, 6,72 мл) добавляли к смеси 1,4-диоксана (270 мл) и воды (90 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (2,13 г, 2,61 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 90°C в течение 18 ч, затем охлаждали и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали диоксаном (2 * 50 мл) и отбрасывали. Фильтрат упаривали в вакууме, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент хлороформ/этилацетат (0-100% этилацетат) с получением *трет*-бутил-3-метил-6-(3-метилсульфонилфенил)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (8,5 г, 24,18 ммоль, выход 46,40%) в виде желтой смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,02 (д, 3H), 1,03 (м, 1H), 1,09 (с, 9H), 1,89 (д, 1H), 2,04 (м, 2H), 2,44 (д, 1H), 3,02 (с, 3H), 4,12 (м, 1H), 7,49 (т, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,86 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 251,4; найдено 252,2; Rt=1,360 мин.

Стадия 2. Синтез 3-метил-6-(3-(метилсульфонил)фенил)-2,3,4,5-тетрагидропиридина

Раствор *трет*-бутил-3-метил-6-(3-метилсульфонилфенил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (3 г, 8,54 ммоль) в трифторуксусной кислоте (29,20 г, 256,08 ммоль, 19,73 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Через 1 час реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли ледяной водой (50 мл) и нейтрализовали водным 10% раствором NaOH до pH=10. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с

получением 3-метил-6-(3-метилсульфонилфенил)-2,3,4,5-тетрагидропиридина (2 г, 7,96 ммоль, выход 93,22%) в виде светло-желтой смолы.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,02 (д, 3H), 1,46 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,94 (м, 1H), 2,59 (м, 1H), 2,79 (м, 1H), 3,06 (с, 3H), 3,27 (м, 1H), 4,04 (д, 1H), 7,58 (т, 1H), 7,93 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 8,32 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 251,4; найдено 252,2; Rt=0,584 мин.

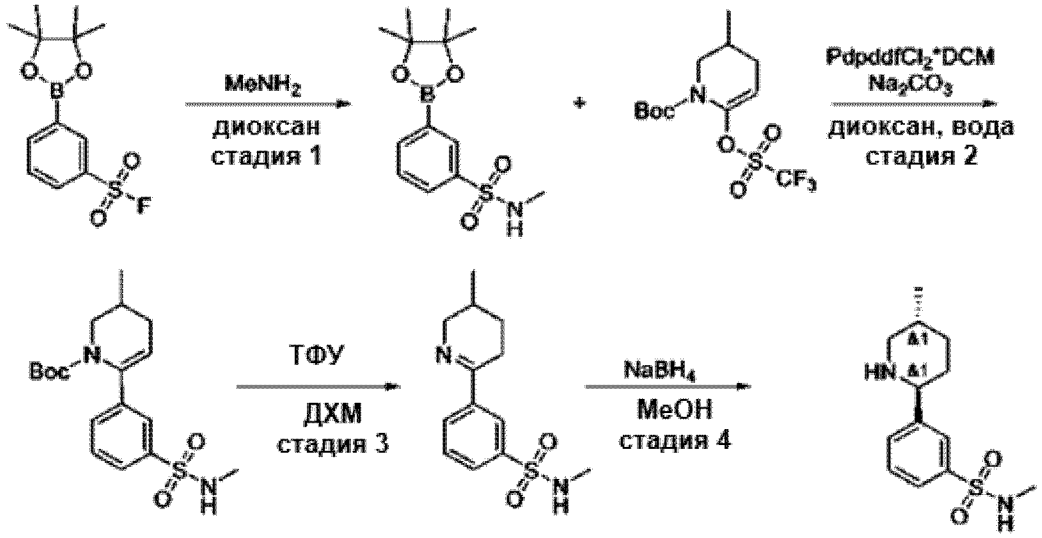
Стадия 3: Синтез рац-(2R,5S)-5-метил-2-(3-(метилсульфонил)фенил)пиперидина

К перемешиваемому раствору 3-метил-6-(3-метилсульфонилфенил)-2,3,4,5-тетрагидропиридина (2 г, 7,96 ммоль) в MeOH (50 мл) порциями добавляли боргидрид натрия (0,9 г, 23,79 ммоль, 841,12 мкл) при 0 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем оставляли нагреваться до 25°C и перемешивали в течение 12 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта (*2R,5S*)-5-метил-2-(3-метилсульфонилфенил)пиперидина (1,8 г, 7,10 ммоль, выход 89,28%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,98 (д, 3H), 1,07 (м, 1H), 1,87 (м, 5H), 2,39 (м, 1H), 3,06 (с, 3H), 3,17 (д, 1H), 3,67 (д, 1H), 7,53 (т, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,95 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 253,4; найдено 254,2; Rt=0,626 мин.

6II. **Синтез рац-*N*-метил-3-((*2R,5S*)-5-метилпиперидин-2-ил)бензолсульфонамида**



Стадия 1. Синтез N-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида

Метиламин, 40% масс./масс. водн. раств. (2,71 г, 34,95 ммоль, 3,02 мл, 40% чистота) добавляли к раствору 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонилфторида (2 г, 6,99 ммоль) в диоксане (10 мл). Полученную смесь

перемешивали при 20°C в течение 15 ч. Затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении, остаток разбавляли водой (15 мл). Полученный белый осадок собирали фильтрацией и сушили, получая *N*-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамид (1,75 г, 5,89 ммоль, выход 84,25%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,32 (с, 12H), 2,62 (д, 3H), 4,48 (м, 1H), 7,51 (т, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,96 (д, 1H), 8,25 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 297,4; найдено 298,2; Rt=1,323 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-3-метил-6-(3-(N-метилсульфамоил)фенил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Карбонат натрия (1,56 г, 14,72 ммоль, 616,74 мкл) добавляли к раствору *N*-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида (1,75 г, 5,89 ммоль) и *трет*-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (2,14 г, 6,18 ммоль) в диоксане (17 мл) и воде (6,5 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли $PdCl_2$dppf*ДХМ (192,36 мг, 235,55 мкмоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 15 ч в инертной атмосфере. Затем концентрировали при пониженном давлении, а остаток экстрагировали этилацетатом (50 мл). Полученный раствор фильтровали через небольшой слой силикагеля и упаривали при пониженном давлении, получая *трет*-бутил-3-метил-6-[3-(метилсульфамоил)фенил]-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (3,98 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,89 (д, 3H), 1,01 (с, 9H), 1,36 (м, 2H), 1,91 (м, 1H), 2,38 (д, 3H), 3,07 (м, 1H), 3,56 (м, 2H), 3,92 (м, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,64 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 266,4; найдено 267,2; Rt=1,302 мин.

Стадия 3: Синтез N-метил-3-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензолсульфонамида

Трифторуксусной кислоте (22,20 г, 194,70 ммоль, 15 мл) добавляли к раствору *трет*-бутил-3-метил-6-[3-(метилсульфамоил)фенил]-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (3,97 г, 10,83 ммоль) в ДХМ (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении, остаток разбавляли водой (40 мл). Нерастворимую смолу отфильтровали через подушечку из ваты. Фильтрат подщелачивали до pH ≈ 10-11 с помощью 20% водн. раствора K_2CO_3 и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая *N*-метил-3-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)бензолсульфонамид (1,34 г, 5,03 ммоль, выход 46,44%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,92 (д, 3H), 1,31 (м, 1H), 1,53 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 2,38 (д, 3H), 2,56 (м, 1H), 2,78 (м, 1H), 3,20 (м, 1H), 3,88 (м, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,61 (т, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,99 (д, 1H), 8,23 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 266,4; найдено 267,2; Rt=0,693 мин.

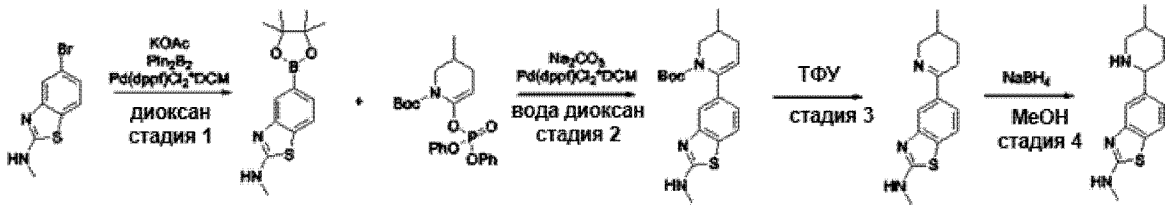
Стадия 4: Синтез рац-N-метил-3-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензолсульфонамида

Боргидрид натрия (285,49 мг, 7,55 ммоль, 266,82 мкл) порциями добавляли к раствору *N*-метил-3-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)бензолсульфонамида (1,34 г, 5,03 ммоль) в MeOH (20 мл) в течение 15 минут. Полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток разделяли между водой (20 мл) и этилацетатом (40 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме, получая *N*-метил-3-[(*2S,5R*)-5-метил-2-пиперидил]бензолсульфонамид (1,07 г, 3,99 ммоль, выход 79,25%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,85 (д, 3H), 1,17 (м, 2H), 1,32 (м, 1H), 1,52 (м, 1H), 1,77 (м, 2H), 2,26 (м, 1H), 2,38 (д, 3H), 3,01 (м, 1H), 3,55 (т, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,49 (т, 1H), 7,61 (м, 2H), 7,79 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 268,4; найдено 269,2; Rt=0,848 мин.

6JJ. **Синтез *N*-метил-5-(5-метилпиперидин-2-ил)бензо[*d*]тиазол-2-амина**



Стадия 1. Синтез N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-амина

Ацетат калия (8,88 г, 90,49 ммоль, 5,66 мл) добавляли к раствору 5-бром-*N*-метил-1,3-бензотиазол-2-амин (11 г, 45,24 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (13,21 г, 52,03 ммоль) в диоксане (150 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли Pd(dppf)Cl_2*ДХМ (1,85 г, 2,26 ммоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 28 ч в инертной атмосфере. Затем охлаждали, разбавляли диоксаном (700 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 100 процентов МТБЭ-хлороформ, с получением *N*-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-амина (3,5 г, 12,06 ммоль, выход 26,66%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,29 (с, 12H), 2,96 (д, 3H), 7,32 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,89 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 290,2; найдено 291,2; Rt=1,201 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-3-метил-6-(2-(метиламино)бензо[d]тиазол-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Смесь *трет*-бутил-6-дифеноксифосфорилокси-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (4,76 г, 9,09 ммоль), *N*-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-амина (2,9 г, 9,99 ммоль), циклопентил(дифенил)фосфана; дихлорметана; дихлорпалладия; железа (370,96 мг, 454,25 мкмоль) и карбоната натрия (2,89 г, 27,26 ммоль, 1,14 мл) в диоксане (45 мл) и воде (15 мл) перемешивали при 90°C в

атмосфере аргона в течение 24 ч. После охлаждения до комн. темп. реакционную смесь отфильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали диоксаном (300 мл) и отбрасывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 100 процентов МТБЭ-гексан, с получением *трет*-бутил-3-метил-6-[2-(метиламино)-1,3-бензотиазол-5-ил]-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (1,5 г, 4,17 ммоль, выход 45,93%).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02 (с, 9Н), 1,12 (д, 3Н), 1,78 (м, 1Н), 1,94 (м, 1Н), 2,32 (м, 1Н), 2,96 (д, 3Н), 3,11 (м, 1Н), 3,91 (д, 1Н), 5,22 (м, 1Н), 6,88 (д, 1Н), 7,18 (с, 1Н), 7,42 (д, 1Н), 7,76 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 359,2; найдено 360,2; Rt=1,341 мин.

Стадия 3: Синтез N-метил-5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-амина

Раствор *трет*-бутил-3-метил-6-[2-(метиламино)-1,3-бензотиазол-5-ил]-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (2 г, 5,56 ммоль) в ТФУ (10,15 г, 89,02 ммоль, 6,86 мл) перемешивали при 20°С в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли колотый лед (20 г), а pH доводили до 8 с помощью 10% водного раствора гидроксида натрия. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 * 30 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением *N*-метил-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1,3-бензотиазол-2-амина (1,5 г, неочищенный) в виде желтой смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,94 (д, 3Н), 1,32 (м, 1Н), 1,62 (м, 1Н), 1,85 (м, 1Н), 2,49 (м, 1Н), 2,74 (м, 1Н), 2,94 (д, 3Н), 3,33 (м, 1Н), 4,02 (м, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,64 (д, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,96 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 259,2; найдено 260,2; Rt=0,803 мин.

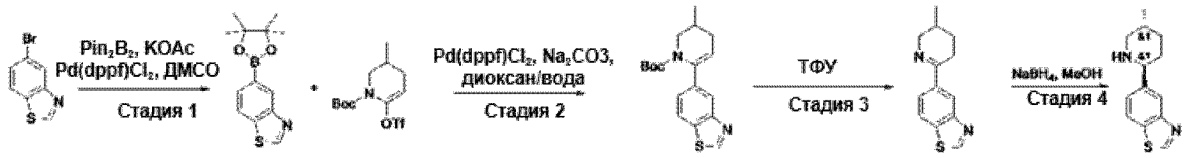
Стадия 4: Синтез N-метил-5-(5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-амина

Боргидрид натрия (328,17 мг, 8,67 ммоль, 306,70 мкл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору *N*-метил-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1,3-бензотиазол-2-амина (1,5 г, 5,78 ммоль) в MeOH (40 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 0°С в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2 * 30 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением *N*-метил-5-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазол-2-амина (1,5 г, 5,74 ммоль, выход 99,23%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,84 (д, 3Н), 1,07 (м, 2Н), 1,34 (м, 1Н), 1,51 (м, 1Н), 1,70 (м, 2Н), 2,26 (м, 1Н), 2,91 (д, 3Н), 3,00 (м, 1Н), 3,47 (д, 1Н), 7,00 (д, 1Н), 7,36 (с, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,85 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 261,2; найдено 262,2; Rt=0,787 мин.

6KK. **Синтез 5-(5-метил-2-пиперидил)-1,3-бензотиазола**



Стадия 1: Синтез 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола

Ацетат калия (13,75 г, 140,13 ммоль, 8,76 мл) добавляли к раствору 5-бром-1,3-бензотиазола (15 г, 70,07 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (20,46 г, 80,58 ммоль) в ДМСО (100 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли PdCl2DPPF*CH2Cl2 (2,86 г, 3,50 ммоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 28 ч в инертной атмосфере. Затем охлаждали, разбавляли МТБЭ (100 мл) и промывали водой (2×40 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 100 процентов $CHCl_3$-EA, с получением 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (8,6 г, 32,93 ммоль, выход 47,00%).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 1,36 (с, 12H), 7,82 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,98 (с, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 261,1; найдено 261,2; Rt=1,375 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-5-(1,3-бензотиазол-6-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Смесь трет-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (7,72 г, 22,36 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (7,3 г, 27,95 ммоль), [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), комплекса с дихлорметаном (913,12 мг, 1,12 ммоль) и карбоната натрия (7,11 г, 67,09 ммоль, 2,81 мл) в диоксане (120 мл) и воде (40 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере аргона в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь отфильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали диоксаном (500 мл) и отбрасывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 100 процентов МТБЭ-гексан, с получением трет-бутил-6-(1,3-бензотиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (5,9 г, 17,85 ммоль, выход 79,84%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 500 МГц): δ 0,95-1,03 (м, 12H), 1,86 (м, 1H), 1,90 (с, 1H), 2,50 (м, 1H), 3,0 (т, 1H), 3,97 (д, 1H), 5,41 (с, 1H). 7,37 (д, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,99 (д, 1H), 9,27 (с, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 330,2; найдено 331,2; Rt=1,435 мин.

Стадия 3. Синтез 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1,3-бензотиазола

Раствор трет-бутил-6-(1,3-бензотиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (5,9 г, 17,85 ммоль) в ТФУ (32,57 г, 285,68 ммоль, 22,01 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли колотый лед (10 г), а pH доводили до 8 с помощью 10% водного раствора гидроксида натрия. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 * 30 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1,3-бензотиазола (4,1 г, 17,80 ммоль, выход 99,70%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 500 МГц): δ 0,95 (м, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,67 (м, 1H), 2,87 (д, 1H), 3,19 (т, 1H). 3,95 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 8,43 (с, 1H), 9,41 (с, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 230,1; найдено 231,2; Rt=0,828 мин.

Стадия 4: Синтез 5-(5-метил-2-пиперидил)-1,3-бензотиазола

Боргидрид натрия (1,01 г, 26,70 ммоль, 944,02 мкл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1,3-бензотиазола (4,1 г, 17,80 ммоль) в метаноле (90 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 * 75 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 5-(5-метил-2-пиперидил)-1,3-бензотиазола (4,1 г, 17,65 ммоль, выход 99,13%) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц): δ 0,82(д, 3H), 1,05 (м, 1H), 1,34 (м, 1H), 1,52 (м, 1H), 1,75 (м, 2H), 2,26 (т, 1H), 3,00 (д, 1H). 3,61 (д, 1H), 7,46 (д, 1H), 8,03 (м, 2H), 9,31 (с, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 232,1; найдено 233,0; Rt=0,691 мин.

6LL. **<u>Синтез 5-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола</u>**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(3S)-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Бис(триметилсилил)амид лития (102,00 г, 121,91 ммоль, 113,33 мл, 20% чистота) (1,08 М в ТГФ/этилбензол) добавляли в течение 0,5 ч по каплям в атмосфере аргона к

охлажденному до -78°C раствору трет-бутил-(5S)-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (20 г, 93,78 ммоль) в ТГФ (200 мл). Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 1,5 ч, затем одной порцией добавляли 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамид (41,88 г, 117,22 ммоль). Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться (охлаждающую баню не удаляли!) до 25°C и перемешивали в течение 12 ч, затем разбавляли водой (50 мл) и МТБЭ (250 мл). Органический слой отделяли, водный слой дополнительно экстрагировали МТБЭ (50 мл). Объединенные экстракты промывали 10% водным раствором гидроксида натрия (3 * 15 мл), сушили над карбонатом калия и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли смесью гексан/МТБЭ (3/1200 мл, повторяли 8 раз) и перемешивали в течение 0,5 ч. Полученный мутный раствор декантировали от маслянистого остатка, фильтровали через небольшой слой силикагеля (40 мл сухого силикагеля) и упаривали в вакууме с получением неочищенного трет-бутил-(3S)-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (32 г, 92,66 ммоль, выход 98,81%) в виде светло-желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,99 (д, 1H), 1,49 (с, 9H), 1,80-1,90 (м, 2H), 2,40 (м, 1H), 2,99 (дд, 1H), 3,88 (д, 1H), 5,25 (т, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-}tBu]^+$ m/z: рассчит. 345,0; найдено 290,0; Rt=1,710 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-(3S)-6-(1,3-бензотиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Смесь трет-бутил-(3S)-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (32 г, 83,40 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (23,96 г, 91,74 ммоль), циклопентил(дифенил)фосфана; дихлорметана; дихлорпалладия; железа (3,41 г, 4,17 ммоль) и карбоната натрия (26,52 г, 250,19 ммоль, 10,48 мл) в диоксане (525 мл) и воде (175 мл) перемешивали при 90°C в атмосфере аргона в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь отфильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали диоксаном (300 мл) и отбрасывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 100 процентов гексан-МТБЭ, с получением трет-бутил-(3S)-6-(1,3-бензотиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (14 г, 42,37 ммоль, выход 50,80%).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ 1,03 (с, 9H), 1,35 (м, 1H), 1,92 (м, 1H), 2,05 (м, 1H), 2,42 (м, 1H), 3,03 (т, 1H), 4,13 (д, 1H). 5,42 (с, 1H), 7,26 (д, 1H), 7,42 (д, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,98 (с, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 330,1; найдено 331,2; Rt=1,596 мин.

Стадия 3. Синтез 5-[(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]-1,3-бензотиазола

Раствор трет-бутил-(3S)-6-(1,3-бензотиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (14,35 г, 43,43 ммоль) в ТФУ (79,22 г, 694,82 ммоль, 53,53 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли

колотый лед (70 г), а pH доводили до 8 с помощью 10% водного раствора гидроксида натрия. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 * 100 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 5-[(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]-1,3-бензотиазола (10 г, 43,42 ммоль, выход 99,98%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 500 МГц): δ 0,95 (м, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,67 (м, 1H), 2,87 (д, 1H), 3,19 (т, 1H). 3,95 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 8,43 (с, 1H), 9,41 (с, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 230,1; найдено 231,2; Rt=0,828 мин.

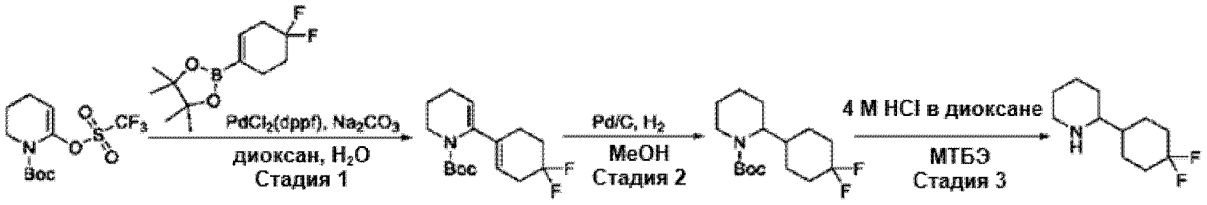
Стадия 4. Синтез 5-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола

Боргидрид натрия (2,46 г, 65,12 ммоль, 2,30 мл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 5-[(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]-1,3-бензотиазола (10,00 г, 43,42 ммоль) в метаноле (200 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 * 80 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 5-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола (10 г, 43,04 ммоль, выход 99,13%) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц): δ 0,91 (д, 3H), 1,18 (м, 1H), 1,30-1,60 (м, 6H), 2,47 (т, 1H), 3,17 (д, 1H), 3,73 (д, 1H), 7,52 (д, 1H). 7,88 (д, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,98 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 232,1; найдено 233,0; Rt=0,691 мин.

6ММ. **<u>Синтез 2-(4,4-дифторциклогексил)пиперидина</u>**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-6-(4,4-дифторциклогексен-1-ил)-3,4-дигидро-2H-тиридин-1-карбоксилата

Перемешиваемый раствор *трет*-бутил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (8 г, 24,15 ммоль), 2-(4,4-дифторциклогексен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (6,48 г, 26,56 ммоль) и карбоната натрия (5,12 г, 48,29 ммоль, 2,02 мл) в 1,4-диоксане (75 мл) и воде (25 мл) продували аргоном. Затем $Pd(dppf)Cl_2$ (985,95 мг, 1,21 ммоль) добавляли в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 75°C в течение 18 часов. Через 18 часов реакционную смесь фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали 1,4-диоксаном (2×25 мл) и отбрасывали. Фильтрат упаривали в вакууме, а остаток переносили в смесь воды (100 мл) и МТБЭ (150 мл). Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали МТБЭ (100 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4,

фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением *трет*-бутил-6-(4,4-дифторциклогексен-1-ил)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (3,40 г, 11,36 ммоль, выход 47,04%) в виде желтого масла.

ЖХМС (ИЭР): $[M+Boc]^+$ m/z: рассчит. 299,2; найдено 244,0 (масса продукта с отщепленным *трет*-Bu); Rt=1,668 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-2-(4,4-дифторциклогексил)пиперидин-1-карбоксилата

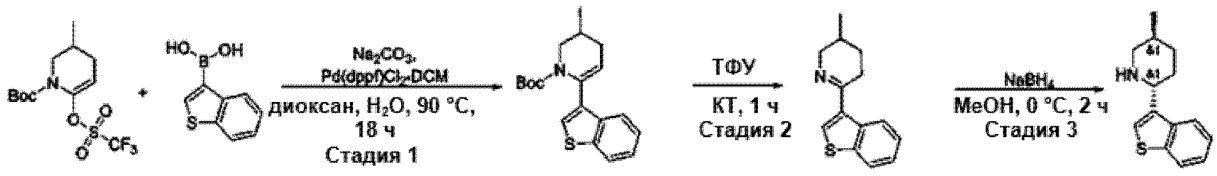
Раствор *трет*-бутил-6-(4,4-дифторциклогексен-1-ил)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (3,40 г, 11,36 ммоль) в метаноле (120 мл) гидрировали на палладии, 10% на угле, тип 487 (483,48 мг, 4,54 ммоль) в атмосфере водорода (30 атм.) при комнатной температуре в течение 48 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали, а фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-2-(4,4-дифторциклогексил)пиперидин-1-карбоксилата (2,83 г, 9,33 ммоль, выход 82,13%) в виде светло-желтой смолы. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

2. ГХМС: m/z: рассчит. 303,2; найдено 246,1; Rt=9,752 мин

Стадия 3: Синтез 2-(4,4-дифторциклогексил)пиперидина

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-2-(4,4-дифторциклогексил)пиперидин-1-карбоксилата (2,83 г, 9,33 ммоль) в МТБЭ (50 мл) добавляли 4,0М HCl в диоксане (1,36 г, 37,31 ммоль, 1,70 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Потом реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. ЖХ-МС показала отсутствие прогресса реакции. Остаток растворяли в MeOH (15 мл) и добавляли 4,0М HCl в диоксане (15 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4,4-дифторциклогексил)пиперидина (2,6 г, неочищенный, HCl) в виде красной смолы. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

6NN. **<u>Синтез 2-(бензотиофен-3-ил)-5-метил-пиперидина</u>**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-6-(бензотиофен-3-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

трет-Бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (8 г, 20,85 ммоль), бензотиофен-3-илбороновую кислоту (4,45 г, 25,02 ммоль) и карбонат натрия (7,29 г, 68,80 ммоль, 2,88 мл) добавляли к смеси 1,4-диоксана (100 мл) и воды (30 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (851,32 мг, 1,04

ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 90°C в течение 18 ч, затем охлаждали и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали диоксаном (2*30 мл) и отбрасывали. Фильтрат упаривали в вакууме, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент гексан/МТБЭ (0-100% МТБЭ), с получением трет-бутил-6-(бензотиофен-3-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (4,2 г, 12,75 ммоль, выход 61,14%) в виде красной смолы.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 0,87 (с, 9Н), 1,22 (м, 3Н), 1,90 (м, 1Н), 2,10 (м, 1Н), 2,44 (м, 1Н), 3,13 (м, 1Н), 4,19 (м, 1Н), 5,38 (м, 1Н), 7,22 (с, 1Н), 7,35 (м, 2Н), 7,80 (м, 2Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-}t\text{-}Bu]^+$ m/z: рассчит. 273,0; найдено 274,1; Rt=1,608 мин.

Стадия 2. Синтез 6-(бензотиофен-3-ил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина

Смесь трет-бутил-6-(бензотиофен-3-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (4,20 г, 12,75 ммоль) в трифторуксусной кислоте (29,60 г, 259,60 ммоль, 20 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Через 1 час реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли ледяной водой (50 мл) и нейтрализовали водным 10% раствором NaOH до pH 10. Полученную суспензию экстрагировали дихлорметаном (3*30 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта 6-(бензотиофен-3-ил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (2,20 г, 9,59 ммоль, выход 75,25%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,04 (м, 3Н), 1,44 (м, 1Н), 1,79 (м, 1Н), 1,95 (м, 1Н), 2,68 (м, 1Н), 2,85 (м, 1Н), 3,36 (м, 1Н), 4,10 (д, 1Н), 7,40 (м, 2Н), 7,71 (с, 1Н), 7,84 (д, 1Н), 8,80 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 229,1; найдено 230,2; Rt=0,839 мин.

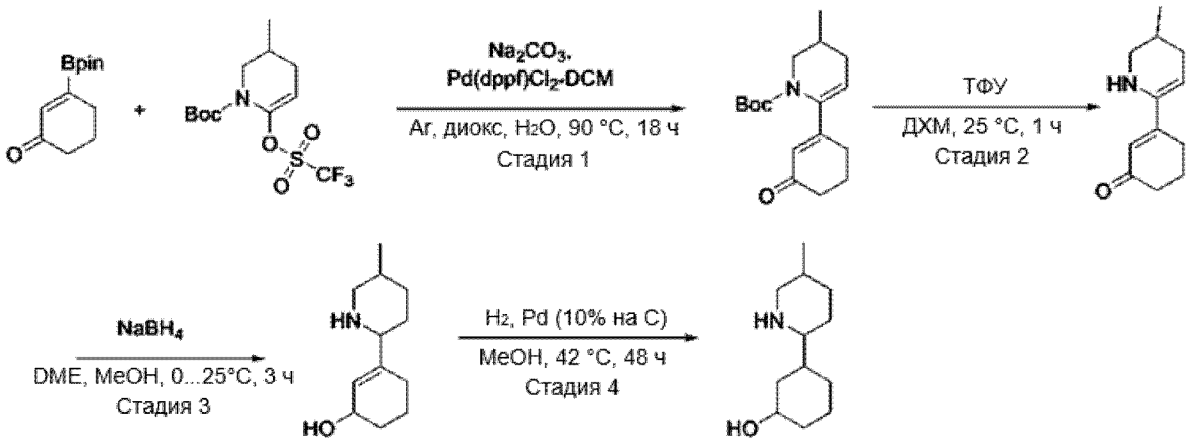
Стадия 3: Синтез 2-(бензотиофен-3-ил)-5-метил-пиперидина

К перемешиваемому раствору 6-(бензотиофен-3-ил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (2,20 г, 9,59 ммоль) в метаноле (60 мл) порциями добавляли боргидрид натрия (544,38 мг, 14,39 ммоль) при 0 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка из красной смолы. Полученный остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3*30 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта 2-(бензотиофен-3-ил)-5-метил-пиперидина (2,20 г, неочищенный) в виде красной смолы. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции. Неочищенный продукт содержит ~ 10-11% цис-примеси.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,94 (м, 3Н), 1,30 (м, 1Н), 1,69 (м, 2Н), 1,73 (м, 2Н), 2,01 (м, 1Н), 2,61 (м, 1Н), 3,21 (м, 1Н), 3,98 (м, 1Н), 7,36 (м, 3Н), 7,87 (м, 2Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 231,1; найдено 232,2; Rt=0,977 мин

6OO. **Синтез 3-(5-метил-2-пиперидил)циклогексанола**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-3-метил-6-(3-оксоциклогексен-1-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

трет-Бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (16,5 г, 47,78 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-2-ен-1-он (10,61 г, 47,78 ммоль) и карбонат натрия (15,19 г, 143,34 ммоль, 6,00 мл) добавляли к смеси 1,4-диоксана (180 мл) и воды (60 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (1,56 г, 1,91 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 90°C в течение 18 ч, затем охлаждали и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали 1,4-диоксаном (2 * 20 мл) и отбрасывали. Фильтрат упаривали в вакууме, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент гексан/МТБЭ (5-100% МТБЭ) с получением трет-бутил-3-метил-6-(3-оксоциклогексен-1-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (9 г, 30,89 ммоль, выход 64,64%) в виде светло-желтой смолы.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,99 (д, 3H), 1,42 (с, 9H), 1,80 (м, 1H), 2,02 (м, 3H), 2,39 (м, 2H), 2,86 (м, 3H), 2,89 (м, 1H), 3,92 (м, 1H), 5,51 (м, 1H), 6,06 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-}tBu]^+$ m/z: рассчит. 235,2; найдено 236,2; Rt=1,358 мин.

Стадия 2. Синтез 3-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)циклогекс-2-ен-1-она

Трифторуксусную кислоту (150 г, 1,32 моль, 101,35 мл) добавляли к трет-бутил-3-метил-6-(3-оксоциклогексен-1-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилату (9 г, 30,89 ммоль) при 25 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем упаривали в вакууме с получением неочищенного 3-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)циклогекс-2-ен-1-она (15 г, неочищенный) в виде оранжевой смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,11 (с, 3H), 1,56 (м, 1H), 2,11 (м, 4H), 3,16 (м, 4H), 3,36 (м, 1H), 3,38 (м, 1H), 3,40 (м, 1H), 4,01 (м, 1H), 6,73 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 191,1; найдено 192,2; Rt=0,535 мин.

Стадия 3. Синтез 3-(5-метил-2-пиперидил)циклогекс-2-ен-1-ола

Боргидрид натрия (6 г, 158,60 ммоль, 5,61 мл) добавляли порциями в течение 0,2 ч к перемешиваемому раствору 3-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)циклогекс-2-ен-1-она (15 г, 78,42 ммоль) в DME (300 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем метанол (100 мл) добавляли при 0°C чтобы медленно погасить реакционную смесь (образование пены!). Полученную смесь оставляли нагреваться до 25 °C, перемешивали в течение 0,5 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (200 мл), а pH доводили до 10 с помощью 10% водного раствора гидроксида натрия. Полученный мутный раствор экстрагировали дихлорметаном (2 * 150 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток повторно упаривали с 100 мл МТБЭ с получением неочищенного 3-(5-метил-2-пиперидил)циклогекс-2-ен-1-ола (4,5 г, 23,04 ммоль, выход 29,38%) в виде светло-желтой пены, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,91 (м, 3H), 1,77 (м, 10H), 1,79 (м, 1H), 2,35 (м, 1H), 3,29 (м, 1H), 4,16 (м, 1H), 5,71 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 195,2; найдено 196,2; Rt=0,327 мин.

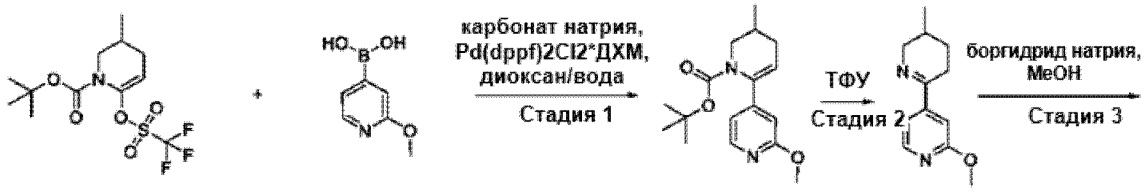
Стадия 4: Синтез 3-(5-метил-2-пиперидил)циклогексанола

Смесь 3-(5-метил-2-пиперидил)циклогекс-2-ен-1-ола (4,5 г, 23,04 ммоль) и палладия, 10% на угле (0,5 г, 23,04 ммоль) в метаноле (100 мл) перемешивали в атмосфере водорода при 42°C в течение 48 ч. Катализатор отфильтровали, фильтрат упаривали в вакууме с получением 3-(5-метил-2-пиперидил)циклогексанола (4 г, 20,27 ммоль, выход 87,98%) в виде светло-желтой смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,95 (д, 3H), 1,14 (м, 6H), 1,68 (м, 5H), 1,93 (м, 2H), 2,21 (м, 2H), 3,01 (м, 1H), 3,54 (м, 1H), 4,08 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 197,2; найдено 198,2; Rt=0,512 мин.

6РР. **<u>Синтез 2-метокси-4-(5-метил-2-пиперидил)пиридина</u>**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-6-(2-метокси-4-пиридил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

трет-Бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (5 г, 14,48 ммоль), (2-метокси-4-пиридил)бороновой кислоты (2,21 г, 14,48 ммоль) и карбонат натрия (4,60 г, 43,44 ммоль, 1,82 мл) добавляли к смеси воды (15 мл) и диоксана (45 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем Pd(dppf)2Cl2*ДХМ (723,93 мкмоль)

добавляли в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 70°C в течение 16 ч, затем охлаждали и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали 1,4-диоксаном (2 * 20 мл) и отбрасывали. Фильтрат упаривали в вакууме с получением трет-бутил-6-(2-метокси-4-пиридил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (3 г, 9,86 ммоль, выход 68,07%) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 304,2; найдено 305,2; Rt=1,437 мин.

Стадия 2. Синтез 2-метокси-4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)пиридина

Раствор трет-бутил-6-(2-метокси-4-пиридил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (3 г, 9,86 ммоль) в ТФУ (11,24 г, 98,56 ммоль, 7,59 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли колотый лед (15 г), а pH доводили до 10 с помощью 10% водного раствора гидроксида натрия. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (2 * 30 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 2-метокси-4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)пиридина (2 г, 9,79 ммоль, выход 99,34%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

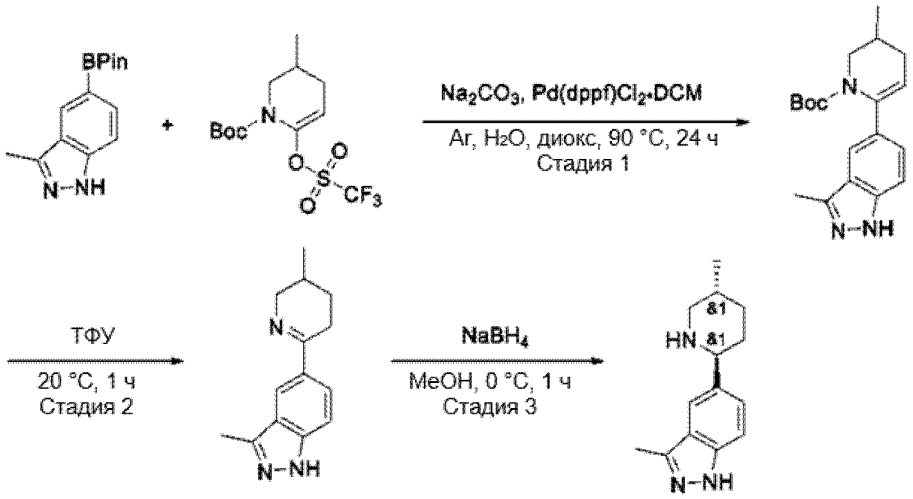
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 206,2; найдено 207,2; Rt=0,628 мин.

Стадия 3: Синтез 2-метокси-4-(5-метил-2-пиперидил)пиридина

Боргидрид натрия (740,84 мг, 19,58 ммоль, 692,38 мкл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 2-метокси-4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)пиридина (2 г, 9,79 ммоль) в MeOH (50 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 * 40 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Полученное масло подвергли очистке ВЭЖХ с получением 2-метокси-4-(5-метил-2-пиперидил)пиридина (720,2 мг, 3,49 ммоль, выход 35,66%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 206,2; найдено 207,4; Rt=1,697 мин.

6QQ. **<u>Синтез рац-3-метил-5-(5-метил-2-пиперидил)-1H-индазола</u>**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-3-метил-6-(3-метил-1H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Смесь трет-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (9,86 г, 28,55 ммоль), $C_{14}H_{19}BN_2O_2 \cdot HCl$ (9,25 г, 31,40 ммоль, HCl), [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), комплекса с дихлорметаном (1,17 г, 1,43 ммоль) и карбоната натрия (9,08 г, 85,64 ммоль, 3,59 мл) в диоксане (150 мл) и воды (50 мл) перемешивали при 90°C в атмосфере аргона в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь отфильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали диоксаном (400 мл) и отбрасывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 100 процентов $CHCl_3$-EtOAc, с получением трет-бутил-3-метил-6-(3-метил-1H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (10 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 327,2; найдено 328,2; Rt=1,133 мин.

Стадия 2. Синтез 3-метил-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1H-индазола

Раствор трет-бутил-3-метил-6-(3-метил-1H-индазол-5-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (10 г, 30,54 ммоль) в ТФУ (55,72 г, 488,67 ммоль, 37,65 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли колотый лед (10 г), а pH доводили до 8 с помощью 10% водного раствора гидроксида натрия. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 * 40 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 3-метил-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1H-индазола (8 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,89 (д, 3H), 1,26 (м, 2H), 1,32 (м, 1H), 1,46 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,67 (м, 1H), 2,93 (м, 1H), 3,72 (м, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,90 (д, 1H), 8,04 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 227,2; найдено 228,2; Rt=0,801 мин.

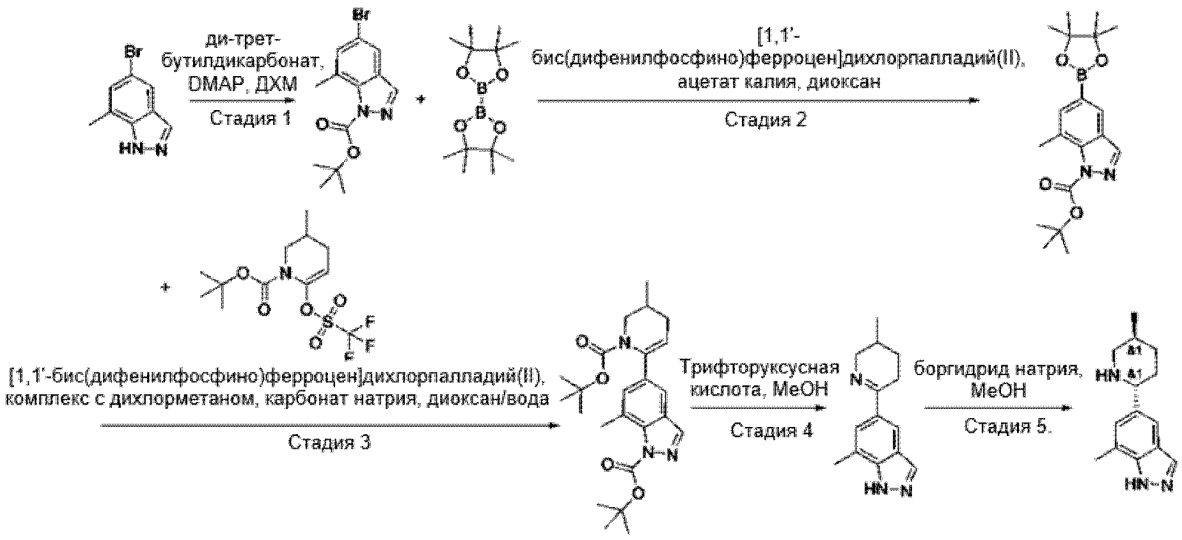
Стадия 3: Синтез рац-3-метил-5-(5-метил-2-пиперидил)-1H-индазола

Боргидрид натрия (2,00 г, 52,79 ммоль, 1,87 мл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 3-метил-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1H-индазола (8 г, 35,20 ммоль) в метаноле (200 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 * 30 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением рац-3-метил-5-(5-метил-2-пиперидил)-1H-индазола (4 г, 17,44 ммоль, выход 49,56%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,84 (д, 3H), 1,07 (м, 2H), 1,41 (м, 2H), 1,77 (м, 1H), 2,27 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 3,00 (м, 1H), 3,53 (м, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 12,47 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 229,2; найдено 230,2; Rt=0,830 мин.

6RR. **Синтез 7-метил-5-(5-метил-2-пиперидил)-1H-индазола**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-5-бром-7-метил-индазол-1-карбоксилата

ди-трет-Бутил-дикарбонат (8,99 г, 41,21 ммоль, 9,46 мл) добавляли по каплям к перемешиваемой суспензии 5-бром-7-метил-1H-индазола (8,53 г, 40,40 ммоль) и DMAP (49,36 мг, 404,00 мкмоль) в ДХМ (100 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, затем упаривали в вакууме, выливали в воду (100 мл) и экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2 * 30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением продукта трет-бутил-5-бром-7-метил-индазол-1-карбоксилата (12 г, 38,56 ммоль, выход 95,45%)

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): 1,69 (с, 9H), 2,59 (с, 3H), 7,12 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 8,46 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc+H}]^+$ m/z: рассчит. 311,2; найдено 211,0; Rt=1,487 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-1-карбоксилата

трет-Бутил-5-бром-7-метил-индазол-1-карбоксилат (10,3 г, 33,10 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (8,41 г, 33,10 ммоль) смешивали вместе в диоксане (150 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (1,35 г, 1,66 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 100°C в течение 17 ч, затем охлаждали и упаривали в вакууме выливали в воду (150 мл) и экстрагировали EtOAc (2×80 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2 * 40 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 13 г неочищенного продукта, 13 г который очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент гексан/EtOAc (10-100% EtOAc), с получением продукта трет-бутил-7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-1-карбоксилата (4,3 г, 12,00 ммоль, выход 36,26%)

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): 1,34 (с, 12H), 1,70 (с, 9H), 2,60 (с, 3H), 7,40 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,54 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M-C_4H_8]^+$ m/z: рассчит. 358,2; найдено 302,2; Rt=1,727 мин.

Стадия 3: Синтез трет-бутил-5-(1-трет-бутоксикарбонил-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-6-ил)-7-метил-индазол-1-карбоксилата

трет-Бутил-7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-1-карбоксилат (4,3 г, 12,00 ммоль) и трет-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (4,15 г, 12,00 ммоль) смешивали вместе в воде (1 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли карбонат натрия (1,27 г, 12,00 ммоль, 502,85 мкл) в воде (1 мл) и [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (439,14 мг, 600,16 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 100°C в течение 80 ч, затем охлаждали и упаривали в вакууме выливали в воду (120 мл) и экстрагировали EtOAc (2×90 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2 * 40 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 8 г неочищенного продукта, 8 г из которых очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент гексан/ИПС (10-100% ИПС), с получением продукта трет-бутил-5-(1-трет-бутоксикарбонил-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-6-ил)-7-метил-индазол-1-карбоксилата (3,4 г, 7,95 ммоль, выход 66,25%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 427,5; найдено 328,2; Rt=1,478 мин.

Стадия 4. Синтез 7-метил-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1H-индазола

Раствор трет-бутил-5-(1-трет-бутоксикарбонил-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-6-ил)-7-метил-индазол-1-карбоксилата (3 г, 7,02 ммоль) в MeOH (30 мл) и трифторуксусной кислоты (24,00 г, 210,51 ммоль, 16,22 мл) перемешивали при 25°C в течение 8 ч, а затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли колотый лед (20 г), а pH доводили до 8 с помощью 10% водного раствора гидрокарбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 * 60 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 7-метил-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1H-индазола (1 г, 4,40 ммоль, выход 62,70%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

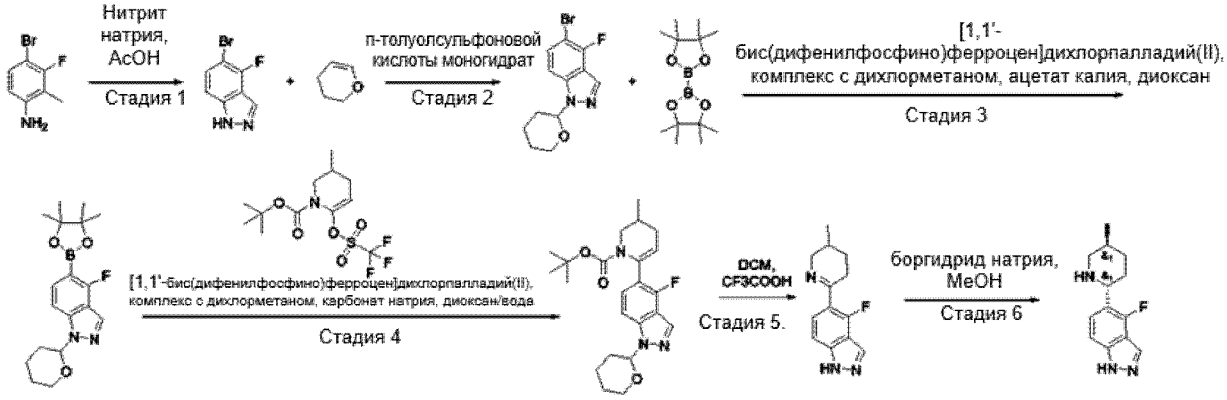
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 227,3; найдено 228,2; Rt=1,207 мин.

Стадия 5: Синтез 7-метил-5-(5-метил-2-пиперидил)-1H-индазола

Боргидрид натрия (366,17 мг, 9,68 ммоль, 342,21 мкл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 7-метил-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1H-индазола (1,1 г, 4,84 ммоль) в MeOH (20 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 * 50 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 7-метил-5-(5-метил-2-пиперидил)-1H-индазола (0,7 г, 3,05 ммоль, выход 63,08%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 229,3; найдено 230,2; Rt=1,263 мин.

6SS. **Синтез 4-фтор-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1H-индазола**



Стадия 1: Синтез 5-бром-4-фтор-1H-индазола

4-Бром-3-фтор-2-метил-анилин (10 г, 49,01 ммоль) растворяли в AcOH (200 мл) и порциями добавляли нитрит натрия (4,06 г, 58,81 ммоль, 1,87 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в воду (500 мл), а образовавшийся осадок отфильтровали, промывали водой (2 * 200 мл). Осадок растворяли в ДХМ (400 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением 5-бром-4-фтор-1H-индазола (8,54 г, 39,71 ммоль, выход 81,02%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 213,9; найдено 215,0; Rt=1,086 мин.

Стадия 2: Синтез 5-бром-4-фтор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола

5-Бром-4-фтор-1H-индазол (8,54 г, 39,72 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пиран (4,18 г, 49,65 ммоль, 4,51 мл) растворяли в ДХМ (170 мл) и добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (377,74 мг, 1,99 ммоль, 304,63 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч. Реакционную смесь выливали в водный раствор $NaHCO_3$(конц.), а органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением 5-бром-4-фтор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (11,76 г, 39,30 ммоль, выход 98,95%).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): 1,43 (м, 2H), 1,53 (м, 1H), 1,69 (м, 2H), 1,96 (м, 1H), 3,70 (м, 1H), 3,81 (м, 1H), 5,85 (м, 1H), 7,56 (м, 2H), 8,23 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+2H]+ m/z: рассчит. 298,03; найдено 300,8; Rt=1,244 мин.

Стадия 3: Синтез 4-фтор-1-тетрагидропиран-2-ил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола

5-Бром-4-фтор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол (11,25 г, 37,62 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (9,55 г, 37,62 ммоль) и ацетат калия (7,38 г, 75,24 ммоль, 4,70 мл) смешивали вместе в диоксане (225 мл), а полученную смесь вакуумировали и повторно заполняли трижды аргоном. К ней добавляли [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (1,54 г, 1,88 ммоль), а реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией с получением 4-фтор-1-тетрагидропиран-2-ил-5-

(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (9,22 г, 26,63 ммоль, выход 70,79%).

^{1}H ЯМР (ДМСО, 500 МГц): 1,31 (с, 12H), 1,60 (м, 2H), 1,74 (м, 1H), 1,95 (м, 1H), 2,04 (м, 1H), 2,38 (м, 1H), 3,72 (м, 1H), 3,85 (м, 1H), 5,81 (м, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 8,11 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 346,2; найдено 347,0; Rt=1,505 мин.

Стадия 4: Синтез трет-бутил-6-(4-фтор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

трет-Бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (5,02 г, 14,55 ммоль), 4-фтор-1-тетрагидропиран-2-ил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол (5,54 г, 16,00 ммоль) и карбонат натрия (3,08 г, 29,09 ммоль, 1,22 мл) смешивали вместе в смеси диоксана (60 мл) и воды (20 мл). Полученную смесь вакуумировали и повторно заполняли трижды аргоном и добавляли к ней [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (594,00 мг, 727,37 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли водой (120 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 * 100 мл), а объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением трет-бутил-6-(4-фтор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (7,92 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 0,92 (м, 12H), 1,54 (м, 3H), 1,94 (м, 2H), 2,35 (м, 3H), 3,03 (м, 1H), 3,69 (м, 2H), 3,85 (м, 2H), 5,21 (м, 1H), 5,82 (м, 1H), 7,23 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 8,14 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 415,3; найдено 416,2; Rt=1,745 мин.

Стадия 5: Синтез 4-фтор-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1H-индазола

трет-Бутил-6-(4-фтор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (7,92 г, 19,06 ммоль) растворяли в ДХМ (30 мл) и добавляли к нему CF_3COOH (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь упаривали досуха, а остаток подщелачивали водн. раствором K_2CO_3. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3 * 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением 4-фтор-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1H-индазола (6,75 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 0,94 (д, 3H), 1,81 (м, 2H), 2,70 (м, 2H), 3,16 (м, 1H), 3,87 (м, 2H), 7,31 (д, 1H), 7,67 (д, 1H), 8,19 (с, 1H), 13,42 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 231,1; найдено 232,2; Rt=0,482 мин.

Стадия 6: Синтез 4-фтор-5-(5-метил-2-пиперидил)-1H-индазола

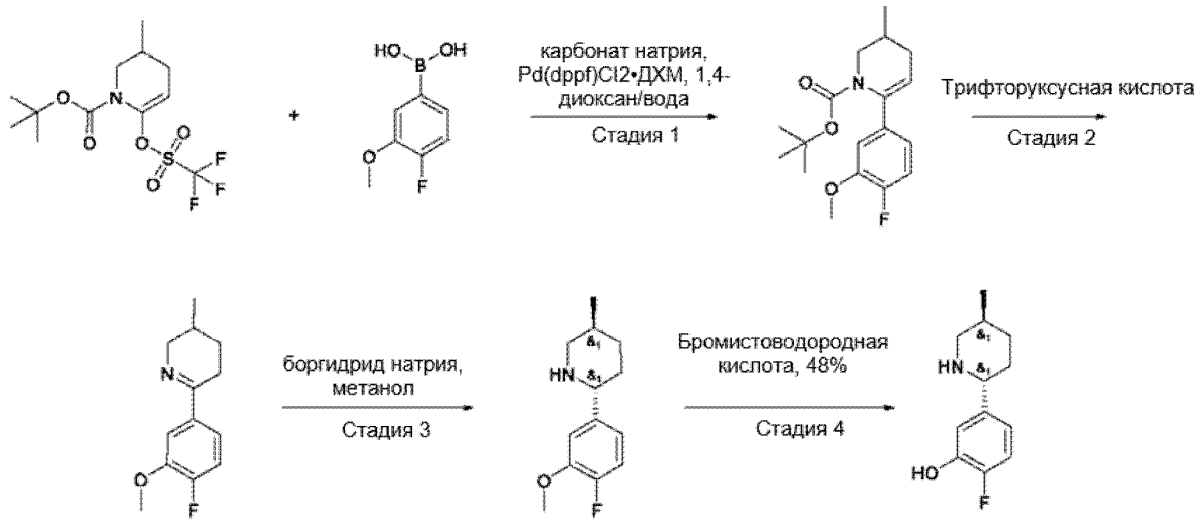
4-Фтор-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1H-индазол (6,75 г, 29,19 ммоль) растворяли в MeOH (50 мл) и порциями добавляли боргидрид натрия (3,31 г, 87,56 ммоль, 3,10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь

выпаривали досуха. Остаток растворяли в ДХМ (100 мл), а полученную смесь экстрагировали водн. раствором $NaHSO_4$ (2*50 мл). Объединенные водные слои промывали ДХМ (3 * 100 мл), а затем подщелачивали K_2CO_3. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 * 100 мл), а объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением 4-фтор-5-(5-метил-2-пиперидил)-1Н-индазола (2,13 г, 9,13 ммоль, выход 31,28%).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) 0,81 (д, 3Н), 1,12 (м, 2Н), 1,39 (м, 1Н), 1,51 (м, 1Н), 1,62 (м, 1Н), 1,77 (м, 1Н), 2,25 (м, 1Н), 2,97 (м, 1Н), 3,85 (м, 1Н), 7,26 (д, 1Н), 7,47 (д, 1Н), 8,06 (с, 1Н), 13,23 (с, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 233,2; найдено 234,2; Rt=0,642 мин.

6ТТ. **Синтез 2-фтор-5-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенола**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-6-(4-фтор-3-метокси-фенил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата

трет-Бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (20 г, 52,12 ммоль), (4-фтор-3-метокси-фенил)бороновую кислоту (9,74 г, 57,34 ммоль) и карбонат натрия (18,23 г, 172,01 ммоль, 7,21 мл) добавляли к смеси 1,4-диоксана (240 мл) и воды (80 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли Pd(dppf)Cl2 ДХМ (2,13 г, 2,61 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 90°С в течение 18 ч, затем охлаждали и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали диоксаном (2 * 50 мл) и отбрасывали. Фильтрат упаривали в вакууме, а остаток дважды очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент гексан/МТБЭ (0-100% МТБЭ) для первой очистки, и градиент гексан/хлорформ (5-100% хлорформ) для второй очистки с получением трет-бутил-6-(4-фтор-3-метокси-фенил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (6,2 г, 19,29 ммоль, выход 37,01%) в виде светло-желтой смолы.

^{1}Н ЯМР($CDCl_3$, 400 МГц): 0,92 (д, 3Н), 1,10 (с, 9Н), 1,81 (м, 1Н), 2,01 (м, 1Н), 2,41 (м, 1Н), 2,99 (м, 1Н), 3,87 (с, 3Н), 4,07 (м, 1Н), 5,28 (с, 1Н), 6,84 (м, 1Н), 6,89 (д, 1Н), 7,00

(дд, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+Na]^+$ m/z: рассчит. 321,4; найдено 344,0; Rt=1,659 мин.

Стадия 2. Синтез 6-(4-фтор-3-метокси-фенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина

Раствор трет-бутил-6-(4-фтор-3-метокси-фенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (6,2 г, 19,29 ммоль) в трифторуксусной кислоте (65,99 г, 578,74 ммоль, 44,59 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Через 1 час реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли ледяной водой (50 мл) и нейтрализовали водным 10% раствором NaOH до pH=10. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта 6-(4-фтор-3-метокси-фенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (3,5 г, 15,82 ммоль, выход 81,99%) в виде светло-желтой смолы.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): 1,10 (д, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,92 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 2,55 (м, 1H), 2,78 (м, 1H), 3,25 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 4,01 (м, 1H), 7,05 (дд, 1H), 7,21 (м, 1H), 7,56 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 221,3; найдено 222,0; Rt=0,699 мин.

Стадия 3. Синтез (2R,5S)-2-(4-фтор-3-метокси-фенил)-5-метил-пиперидина

К перемешиваемому раствору 6-(4-фтор-3-метокси-фенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (3,5 г, 15,82 ммоль) в метаноле (60 мл) порциями добавляли боргидрид натрия (897,58 мг, 23,73 ммоль, 838,86 мкл) при 0 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта (2R,5S)-2-(4-фтор-3-метокси-фенил)-5-метил-пиперидина (3,3 г, 14,78 ммоль, выход 93,43%) в виде светло-желтой смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): 0,92 (д, 3H), 1,14 (м, 1H), 1,50 (м, 1H), 1,77 (м, 4H), 2,42 (м, 1H), 3,13 (м, 1H), 3,50 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 6,85 (м, 1H), 7,00 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 223,3; найдено 224,2; Rt=0,687 мин.

Стадия 4: Синтез 2-фтор-5-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенола

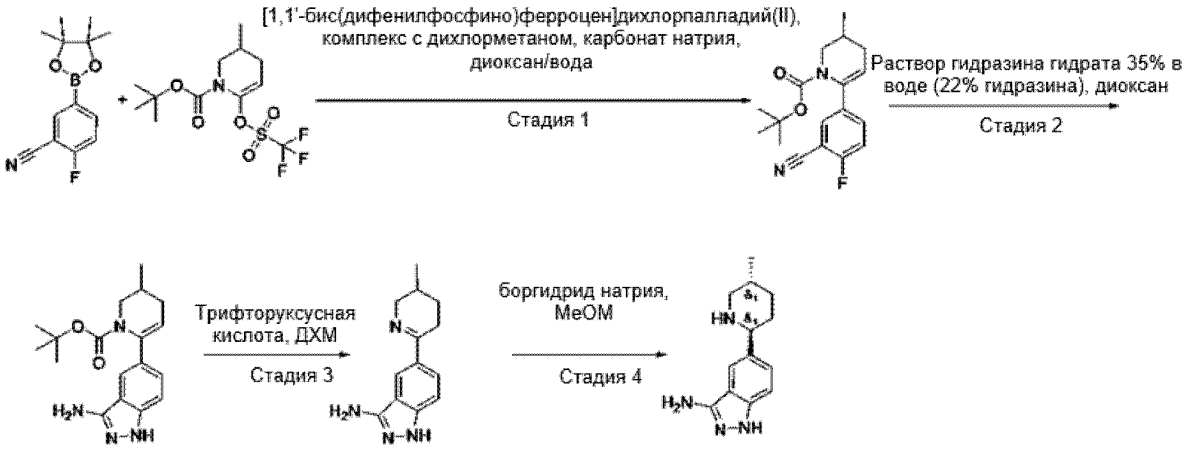
Раствор (2R,5S)-2-(4-фтор-3-метокси-фенил)-5-метил-пиперидина (1,60 г, 7,17 ммоль) в бромистоводородной кислоте, 48% (35 г, 432,57 ммоль, 23,49 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником при 110°C в течение 48 ч, затем охлаждали и упаривали в вакууме. Остаток дополнительно сушили в вакууме (1 мм. Hg) с получением 2-фтор-5-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенола (2,2 г, неочищенный, HBr) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 0,92 (д, 3H), 1,32 (м, 1H), 1,90 (м, 4H), 2,70 (м, 1H), 3,23

(м, 1H), 4,11 (м, 1H), 6,95 (м, 1H), 7,07 (д, 1H), 7,21 (дд, 1H), 9,00 (м, 2H), 10,09 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 209,2; найдено 210,2; Rt=0,783 мин.

6UU. **Синтез 5-(5-метил-2-пиперидил)-1H-индазол-3-амина**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-6-(3-циано-4-фтор-фенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

2-Фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил (5 г, 20,24 ммоль) и трет-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (8,39 г, 24,28 ммоль) смешивали вместе в воде (5 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли карбонат натрия (4,29 г, 40,47 ммоль, 1,70 мл) в воде (5 мл) и [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (826,31 мг, 1,01 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 90°C в течение 48 ч, затем охлаждали и упаривали в вакууме выливали в воду (120 мл) и экстрагировали EtOAc (2×60 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2 * 40 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 6 г неочищенного продукта, 6 из которых очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент гексан/МТБЭ (10-100% МТБЭ), с получением продукта трет-бутил-6-(3-циано-4-фтор-фенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (5,7 г, 18,02 ммоль, выход 89,03%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 316,4; найдено 317,2; Rt=1,586 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-6-(3-амино-1H-индазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Раствор гидризин-гидрата 35% в воде (22% гидразина) (2,56 г, 51,21 ммоль, 2,49 мл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-6-(3-циано-4-фтор-фенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (2,7 г, 8,53 ммоль) в диоксане (50 мл) при 100 °C. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 48 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 * 40 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и

упаривали в вакууме с получением трет-бутил-6-(3-амино-1H-индазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (2 г, 6,09 ммоль, выход 71,36%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 328,4; найдено 329,2; Rt=1,262 мин.

Стадия 3. Синтез 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1H-индазол-3-амина

Раствор трет-бутил-6-(3-амино-1H-индазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (0,7 г, 2,13 ммоль) в ДХМ (10 мл) и трифторуксусной кислоте (10 г, 87,70 ммоль, 6,76 мл) перемешивали при 0°C в течение 5 ч, а затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли колотый лед (30 г), а pH доводили до 8 с помощью 10% водного раствора гидрокарбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 * 50 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1H-индазол-3-амина (0,3 г, 1,31 ммоль, выход 61,65%).

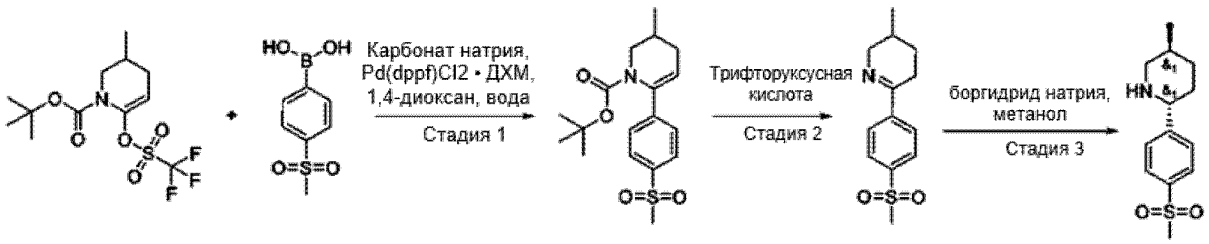
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 228,3; найдено 229,2; Rt=0,528 мин.

Стадия 4: Синтез 5-(5-метил-2-пиперидил)-1H-индазол-3-амина

Боргидрид натрия (139,20 мг, 3,68 ммоль, 130,10 мкл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1H-индазол-3-амина (0,42 г, 1,84 ммоль) в MeOH (20 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 6 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 * 50 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 5-(5-метил-2-пиперидил)-1H-индазол-3-амина (0,34 г, 1,48 ммоль, выход 80,24%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 230,3; найдено 231,0; Rt=0,776 мин.

6VV. **<u>Синтез (2R,5S)-5-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)пиперидина</u>**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-3-метил-6-(4-метилсульфонилфенил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

трет-Бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (20 г, 57,91 ммоль), (4-метилсульфонилфенил)бороновую кислоту (15,8 г, 78,99 ммоль) и карбонат натрия (24,55 г, 231,66 ммоль, 9,70 мл) добавляли к смеси 1,4-диоксана (350 мл) и воды (110 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли Pd(dppf)Cl2 ДХМ (2,36 г, 2,90 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 90°C в течение 18 ч, затем охлаждали и фильтровали. Фильтр-

прессную лепешку промывали диоксаном (2 * 50 мл) и отбрасывали. Фильтрат упаривали в вакууме, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент хлороформ/этилацетат (0-100% этилацетат) с получением трет-бутил-3-метил-6-(4-метилсульфонилфенил)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (11,3 г, 32,15 ммоль, выход 55,52%) в виде бежевого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): 0,92 (д, 3Н), 1,18 (м, 9Н), 1,93 (м, 1Н), 2,02 (м, 1Н), 2,46 (м, 1Н), 3,05 (м, 4Н), 4,05 (м, 1Н), 5,44 (с, 1Н), 7,49 (д, 2Н), 7,87 (д, 2Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+Na]^+$ m/z: рассчит. 351,5; найдено 374,2; Rt=1,345 мин.

Стадия 2. Синтез 3-метил-6-(4-метилсульфонилфенил)-2,3,4,5-тетрагидропиридина

Раствор трет-бутил-3-метил-6-(4-метилсульфонилфенил)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (3 г, 8,54 ммоль) в трифторуксусной кислоте (29,20 г, 256,08 ммоль, 19,73 мл) перемешивали при 25°С в течение 1 ч. Через 1 час реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли ледяной водой (50 мл) и нейтрализовали водным 10% раствором NaOH до pH 10. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-метил-6-(4-метилсульфонилфенил)-2,3,4,5-тетрагидропиридина (2,05 г, 8,16 ммоль, выход 95,55%) в виде белого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР($CDCl_3$, 500 МГц): 1,01 (д, 3Н), 1,42 (м, 1Н), 1,62 (м, 1Н), 1,97 (м, 1Н), 2,60 (м, 1Н), 2,75 (м, 1Н), 2,80 (с, 3Н), 3,30 (м, 1Н), 4,08 (м, 1Н), 7,95 (м, 4Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 251,3; найдено 252,0; Rt=0,746 мин.

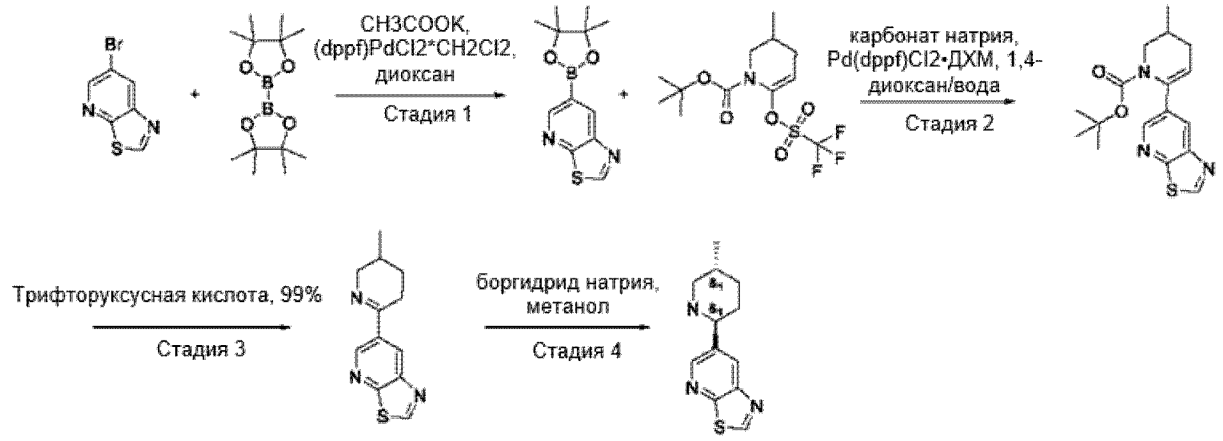
Стадия 3: Синтез (2R,5S)-5-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)пиперидина

К перемешиваемой суспензии 3-метил-6-(4-метилсульфонилфенил)-2,3,4,5-тетрагидропиридина (2,05 г, 8,16 ммоль) в метаноле (50 мл) порциями добавляли боргидрид натрия (900 мг, 23,79 ммоль, 841,12 мкл) при 0 °С. Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 1 ч, затем оставляли нагреваться до 25°С и перемешивали в течение 12 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта (2R,5S)-5-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)пиперидина (1,9 г, 7,50 ммоль, выход 91,95%) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): 1,01 (д, 3Н), 1,42 (м, 1Н), 1,62 (м, 1Н), 1,87 (м, 2Н), 1,90 (м, 2Н), 2,40 (м, 1Н), 3,05 (с, 3Н), 3,15 (м, 1Н), 3,66 (м, 1Н), 7,58 (д, 2Н), 7,88 (д, 2Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 253,4; найдено 254,0; Rt=0,610 мин.

6WW. **Синтез 6-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]тиазоло[5,4-b]пиридина**



Стадия 1. Синтез 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазоло[5,4-b]пиридина

Смесь 6-бромтиазоло[5,4-b]пиридина (3 г, 13,95 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (5,31 г, 20,92 ммоль) и CH3COOK (4,11 г, 41,85 ммоль, 2,62 мл) в диоксане (10 мл) дегазировали аргоном в течение 10 мин. (dppf)PdCl2*CH2Cl2 (1,14 г, 1,39 ммоль), затем добавляли и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп., фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на SiO2 (градиент $CHCl_3$:ацетонитрил) с получением 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазоло[5,4-b]пиридина (2,6 г, 9,92 ммоль, выход 71,11%).

ЖХМС (ИЭР): $[M-4Me]^+$ m/z: рассчит. 180,2; найдено 181,2; Rt=0,698 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-3-метил-6-тиазоло[5,4-b]пиридин-6-ил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

трет-Бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (2,54 г, 7,35 ммоль), 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазоло[5,4-b]пиридин (2,41 г, 9,19 ммоль) и карбонат натрия (2,34 г, 22,06 ммоль, 924,02 мкл) добавляли к смеси 1,4-диоксана (30 мл) и воды (10 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, затем добавляли Pd(dppf)Cl2 ДХМ (299,97 мг, 367,61 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 75°C в течение 16 ч, затем обрабатывали водой, а требуемый продукт экстрагировали ДХМ, затем упаривали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на SiO2 (градиент МТБЭ:метанол) с получением трет-бутил-3-метил-6-тиазоло[5,4-b]пиридин-6-ил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (1,55 г, 4,68 ммоль, выход 63,61%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 500 МГц): 0,96 (с, 11H), 1,85 (м, 2H), 3,10 (м, 2H), 3,90 (м, 2H), 5,56 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 9,52 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 331,2; найдено 332,2; Rt=1,493 мин.

Стадия 3. Синтез 6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)тиазоло[5,4-b]пиридина

трет-Бутил-3-метил-6-тиазоло[5,4-b]пиридин-6-ил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (1,55 г, 4,68 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте, 99% (22,20 г, 194,70 ммоль, 15 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали досуха, остаток растворяли в 40 мл ДХМ, промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением 6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)тиазоло[5,4-b]пиридина (0,8 г, 3,46 ммоль, выход 73,95%).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): 1,01 (д, 3H), 1,44 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,97 (м, 1H), 2,68 (м, 1H), 2,87 (м, 1H), 3,29 (м, 1H), 4,06 (м, 1H), 8,65 (с, 1H), 9,11 (с, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 231,1; найдено 232,2; Rt=0,582 мин.

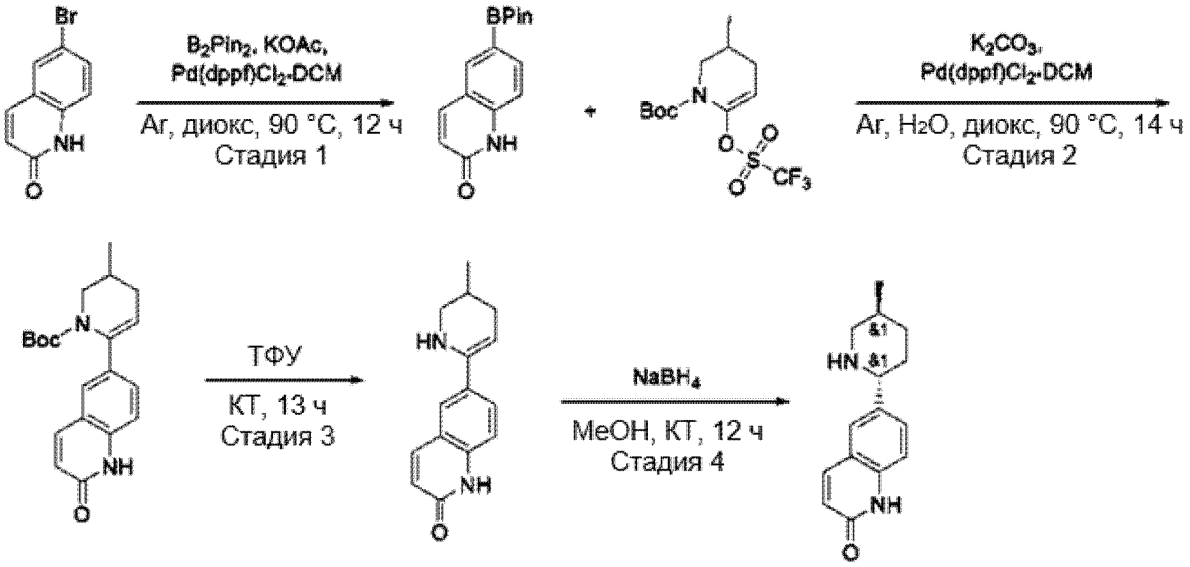
Стадия 4: Синтез 6-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]тиазоло[5,4-b]пиридина

6-(3-Метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)тиазоло[5,4-b]пиридин (0,8 г, 3,46 ммоль) растворяли в метаноле (20 мл) и несколькими порциями добавляли боргидрид натрия (196,26 мг, 5,19 ммоль, 183,42 мкл). Через 1 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем растворяли в ДХМ, промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением 6-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]тиазоло[5,4-b]пиридина (0,65 г, 2,79 ммоль, выход 80,55%)

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) 0,93 (д, 3H), 1,18 (м, 1H), 1,59 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 1,90 (м, 3H), 2,47 (м, 1H), 3,19 (м, 1H), 3,77 (м, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 9,10 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 233,1; найдено 234,2; Rt=0,561 мин.

6XX. **<u>Синтез рац-6-(5-метил-2-пиперидил)-1H-хинолин-2-она</u>**



Стадия 1. Синтез 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-хинолин-2-она

Ацетат калия (7,88 г, 80,34 ммоль, 5,02 мл) добавляли раствор 6-бром-1H-хинолин-2-она (9 г, 40,17 ммоль) в диоксане (200 мл) с последующим добавлением 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (10,20 г, 40,17 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (1,64 г, 2,01 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере Ar. Полученную смесь концентрировали под вакуумом,

разбавляли EtOAc, фильтровали и упаривали. Полученный неочищенный осадок очищали колоночной хроматографией (гексан/МТБЭ) с получением 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-хинолин-2-она (10,54 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,30 (с, 12H), 6,48 (д, 1H), 7,27 (д, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,99 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 271,2; найдено 272,2; Rt=1,106 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-3-метил-6-(2-оксо-1H-хинолин-6-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

К раствору карбоната калия (7,65 г, 55,33 ммоль, 3,34 мл), Pd(dppf)Cl_2*ДХМ (753,02 мг, 922,11 мкмоль) в воде (5 мл) добавляли раствор 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-хинолин-2-она (5 г, 18,44 ммоль) в диоксане (5 мл) с последующим добавлением трет-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (7,01 г, 20,29 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2*ДХМ (753,02 мг, 922,11 мкмоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере Ar. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, разбавляли EtOAc и промывали водой (2×40 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением трет-бутил-3-метил-6-(2-оксо-1H-хинолин-6-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (8,3 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 340,2; найдено 341,2; Rt=1,239 мин.

Стадия 3. Синтез 6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1H-хинолин-2-она

Раствор трет-бутил-3-метил-6-(2-оксо-1H-хинолин-6-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (8,3 г, 24,38 ммоль) в ТФУ (40 мл) перемешивали при 25°C в течение 13 ч. Насыщенный водн. раствор карбоната калия добавляли к раствору (50 мл), а затем экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, отфильтровали и упаривали с получением 6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1H-хинолин-2-она (6,3 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 240,2; найдено 241,2; Rt=0,593 мин.

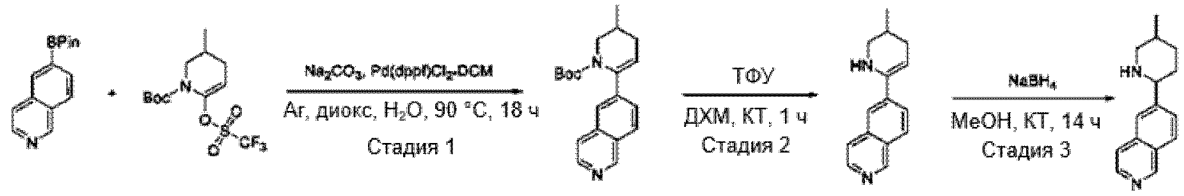
Стадия 4: Синтез рац-6-(5-метил-2-пиперидил)-1H-хинолин-2-она

Боргидрид натрия (1,98 г, 52,43 ммоль, 1,85 мл) добавляли порциями к раствору 6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1H-хинолин-2-она (6,3 г, 26,22 ммоль) в метаноле (100 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 12 ч. Добавляли воду (50 мл), а полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Полученный неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением рац-6-(5-метил-2-пиперидил)-1H-хинолин-2-она (1,1 г, 4,54 ммоль, выход 17,32%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,89 (д, 3H), 1,16 (м, 2H), 1,63 (м, 2H), 1,82 (м, 1H), 2,38 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 3,63 (м, 2H), 6,44 (д, 1H), 7,24 (д, 1H), 7,30 (д, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,78 (д, 1H), 11,64 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 242,2; найдено 243,0; Rt=0,714 мин.

6YY. **Синтез 6-(5-метил-2-пиперидил)изохинолина**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-6-(6-изохинолил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата

6-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин (5,3 г, 20,77 ммоль), трет-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (7,17 г, 20,77 ммоль) и карбонат натрия (2,20 г, 20,77 ммоль, 870,32 мкл) смешивали вместе в диоксане (45 мл) и к ним добавляли H_2O (15 мл). Полученную смесь вакуумировали и трижды повторно заполняли аргоном. К предыдущей смеси добавляли Pd(dppf)Cl2 ДХМ (20,77 ммоль), а полученную смесь нагревали при 90°С в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли водой (150 мл). Полученную смесь фильтровали и ополаскивали водой (100 мл) и EtOAc (200 мл). Фильтрат переносили в делительную воронку, а органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (2 * 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением неочищенного продукта, который очищали СС с получением трет-бутил-6-(6-изохинолил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (5,3 г, 16,34 ммоль, выход 78,64%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 324,2; найдено 325,4; Rt=1,189 мин.

Стадия 2. Синтез 6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)изохинолина

трет-Бутил-6-(6-изохинолил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (5,3 г, 16,34 ммоль) и трифторуксусную кислоту (18,63 г, 163,37 ммоль, 12,59 мл) растворяли в ДХМ (18 мл) и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, а затем упаривали в вакууме. Остаток растворяли в водном Na_2CO_3 и добавляли ДХМ. Отделяли водную фазу, промывали солевым раствором, сушили и упаривали с получением 6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)изохинолина (2,3 г, 10,25 ммоль, выход 62,77%).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,02 (д, 3Н), 1,43 (м, 1Н), 1,78 (м, 1Н), 1,97 (м, 1Н), 2,69 (м, 1Н), 2,88 (м, 1Н), 3,30 (м, 1Н), 4,06 (м, 1Н), 7,67 (д, 1Н), 7,95 (д, 1Н), 8,10 (с, 1Н), 8,12 (д, 1Н), 8,51 (д, 1Н), 9,23 (с, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 224,2; найдено 225,2; Rt=0,676 мин.

Стадия 3: Синтез 6-(5-метил-2-пиперидил)изохинолина

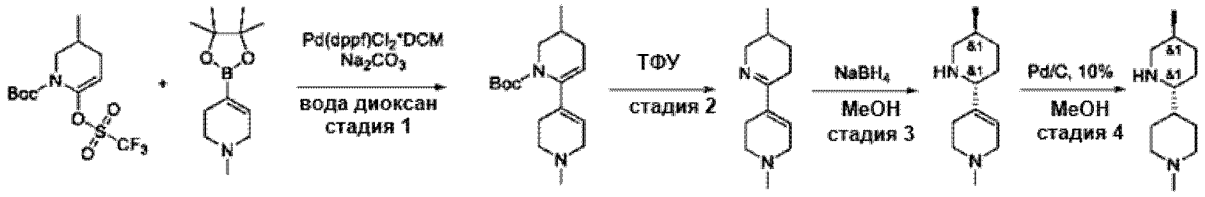
6-(3-Метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)изохинолин (2,3 г, 10,25 ммоль) растворяли в метаноле (25 мл) и по каплям добавляли боргидрид натрия (775,88 мг, 20,51 ммоль, 725,12 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выпаривали досуха. Остаток растворяли в ДХМ (150 мл), а полученную смесь экстрагировали раствором лимонной кислоты (2 * 100 мл). Объединенные водные слои промывали ДХМ (3 * 50 мл), а затем подщелачивали K_2CO_3.

Полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 * 200 мл), а объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,89 (д, 3H), 1,18 (м, 2H), 1,71 (м, 1H), 1,88 (м, 2H), 2,12 (м, 1H), 2,45 (м, 1H), 3,18 (м, 1H), 3,73 (м, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,81 (с, 1H), 7,88 (д, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,18 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 226,2; найдено 227,2; Rt=0,607 мин.

6ZZ. **Синтез *рац*-(*2R,5S*)-1',5-диметил-2,4'-бипиперидина**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-1',5-диметил-1',2',3',5,6,6'-гексагидро-[2,4'-бипиридин]-1(4H)-карбоксилата

Смесь *трет*-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (22,17 г, 54,56 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-*2H*-пиридина (14 г, 62,75 ммоль), [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), комплекса с ДХМ (2,23 г, 2,73 ммоль) и карбоната натрия (17,35 г, 163,69 ммоль, 6,86 мл) в диоксане (225 мл) и воде (75 мл) перемешивали при 90°C в атмосфере аргона в течение 28 ч. После охлаждения до комн. темп. реакционную смесь отфильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали диоксаном (500 мл) и отбрасывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 100 процентов MeOH-МТБЭ, с получением *трет*-бутил-3-метил-6-(1-метил-3,6-дигидро-*2H*-пиридин-4-ил)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (6 г, 20,52 ммоль, выход 37,61%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,85 (д, 3H), 1,31 (с, 9H), 1,73 (м, 2H), 2,01 (м, 1H), 2,10 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 2,46 (м, 2H), 2,75 (м, 1H), 2,83 (м, 2H), 3,69 (м, 1H), 5,09 (м, 1H), 5,48 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 292,2; найдено 293,2; Rt=1,118 мин.

Стадия 2: Синтез 1',5-диметил-1',2',3,3',4,5,6,6'-октагидро-2,4'-бипиридина

Раствор *трет*-бутил-3-метил-6-(1-метил-3,6-дигидро-*2H*-пиридин-4-ил)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (6 г, 20,52 ммоль) в ТФУ (37,43 г, 328,30 ммоль, 25,29 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли колотый лед (10 г), а pH доводили до 10 с помощью 10% водного раствора гидроксида натрия. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 * 30 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 1-метил-4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-3,6-дигидро-*2H*-пиридина (3 г, 15,60 ммоль, выход 76,03%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,85 (д, 3H), 1,15 (м, 2H), 1,71 (м, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,37 (м, 2H), 2,48 (м, 2H), 2,94 (м, 3H), 3,72 (м, 1H), 3,90 (м, 1H), 6,19 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 192,2; найдено 193,2; Rt=0,198 мин.

Стадия 3. Синтез рац-1-метил-4-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина

Боргидрид натрия (885,26 мг, 23,40 ммоль, 827,34 мкл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 1-метил-4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-3,6-дигидро-*2H*-пиридина (3 г, 15,60 ммоль) в MeOH (90 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (2 * 200 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 1-метил-4-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]-3,6-дигидро-*2H*-пиридина (2,6 г, 13,38 ммоль, выход 85,77%) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,75 (д, 3H), 1,06 (м, 4H), 1,37 (м, 1H), 1,54 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 2,09 (м, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,36 (м, 2H), 2,75 (м, 2H), 2,86 (м, 1H), 5,47 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 194,2; найдено 195,2; Rt=0,151 мин.

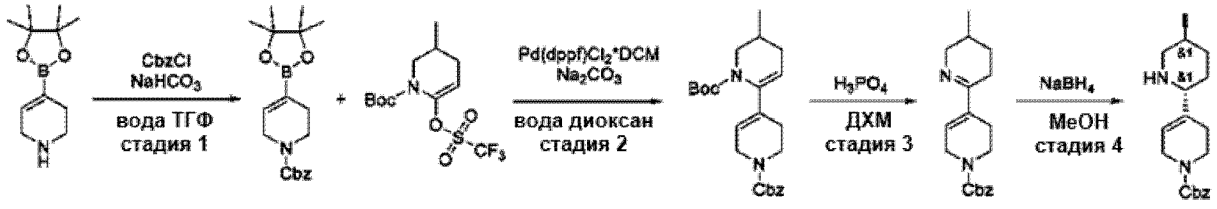
Стадия 4: Синтез рац-(2R,5S)-1',5-диметил-2,4'-бипиперидина

К раствору 1-метил-4-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]-3,6-дигидро-*2H*-пиридина (2,60 г, 13,38 ммоль) в MeOH (300 мл) добавляли палладий, 10% на угле (1,42 г, 13,38 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу водорода (1 бар) и интенсивно перемешивали при 45 °C. Через 24 ч катализатор удаляли фильтрацией, а фильтрат концентрировали в вакууме с получением 1-метил-4-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]пиперидина (2,6 г, 13,24 ммоль, выход 98,97%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,73 (д, 3H), 0,78 (м, 1H), 0,89 (м, 1H), 1,15 (м, 3H), 1,32 (м, 2H), 1,71 (м, 7H), 2,09 (с, 3H), 2,27 (м, 1H), 2,72 (м, 2H), 2,86 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 196,2; найдено 197,2; Rt=0,112 мин.

6AAA. **Синтез *рац*-бензил-4-((*2R,5S*)-5-метилпиперидин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(*2H*)-карбоксилата**



Стадия 1: Синтез бензил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

К раствору 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (36 г, 146,61 ммоль, HCl) и гидрокарбоната натрия (30,79 г, 366,53 ммоль, 14,26 мл) в ТГФ (700 мл) и воде (350 мл) по каплям добавляли

бензилкарбонохлоридат (32,51 г, 190,59 ммоль) при 10 °C. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 12 ч, а растворители упаривали в вакууме. Остаток обрабатывали водой (300 мл) и экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением продукта бензил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (45 г, 131,11 ммоль, выход 89,43%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,15 (с, 12H), 2,06 (м, 2H), 3,36 (м, 2H), 3,92 (м, 2H), 5,04 (с, 2H), 6,35 (м, 1H), 7,32 (м, 5H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 343,2; найдено 344,2; Rt=1,676 мин.

Стадия 2: Синтез 1'-бензил-1-трет-бутил-5-метил-5,5',6,6'-тетрагидро-[2,4'-битиридин]-1,1'(2'H,4H)-дикарбоксилата

Смесь *трет*-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (30,79 г, 89,15 ммоль), бензил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (45 г, 111,44 ммоль), [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), комплекса с ДХМ (3,64 г, 4,46 ммоль) и карбоната натрия (28,35 г, 267,46 ммоль, 11,20 мл) в диоксане (420 мл) и воде (140 мл) перемешивали при 90°C в атмосфере аргона в течение 28 ч. После охлаждения до комн. темп. реакционную смесь отфильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали диоксаном (600 мл) и отбрасывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 100 процентов EtOAc-гексан, с получением *трет*-бутил-6-(1-бензилоксикарбонил-3,6-дигидро-*2H*-пиридин-4-ил)-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (9,1 г, 22,06 ммоль, выход 24,74%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,94 (д, 3H), 1,26 (м, 2H), 1,42 (с, 9H), 1,71 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,27 (м, 2H), 2,83 (м, 1H), 3,70 (м, 2H), 3,88 (м, 1H), 4,03 (м, 2H), 5,16 (с, 2H), 5,67 (м, 1H), 7,35 (м, 5H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 312,2; найдено 313,2; Rt=1,634 мин.

Стадия 3: Синтез бензил-5-метил-3,4,5,5',6,6'-гексагидро-[2,4'-битиридин]-1'(2'H)-карбоксилата

Фосфорную кислоту (21,38 г, 218,17 ммоль, 12,58 мл) осторожно добавляли при комн. темп. к раствору *трет*-бутил-6-(1-бензилоксикарбонил-3,6-дигидро-*2H*-пиридин-4-ил)-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (9 г, 21,82 ммоль) в ДХМ (100 мл). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 12 ч при комн. темп. Колотый лед (25 г) добавляли к остатку, а pH доводили до 8 с помощью 5% водного раствора Na_2CO_3. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 * 150 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением бензил-4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-3,6-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (7 г, неочищенный) в виде коричневого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,84 (д, 3H), 1,29 (м, 5H), 2,12 (м, 4H), 2,86

(м, 2H), 3,48 (м, 1H), 4,12 (м, 2H), 5,05 (с, 2H), 7,29 (м, 5H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 312,2; найдено 313,2; Rt=1,039 мин.

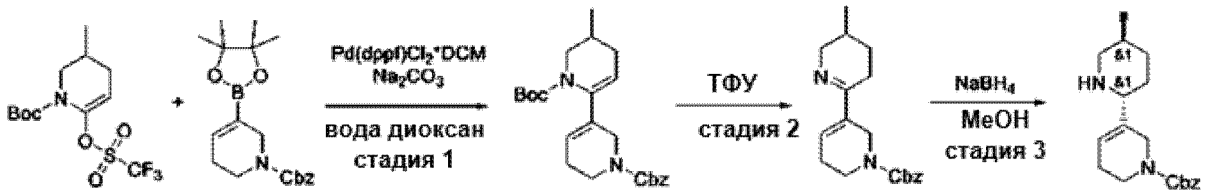
Стадия 4: Синтез рац-бензил-4-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Боргидрид натрия (1,27 г, 33,61 ммоль, 1,19 мл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору бензил-4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-3,6-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (7 г, 22,41 ммоль) в MeOH (150 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали ДХМ (2*200 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением бензил 4-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]-3,6-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (7 г, неочищенный) в виде коричневого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,74 (д, 3H), 0,96 (м, 1H), 1,06 (м, 5H), 1,56 (м, 2H), 2,12 (м, 3H), 2,86 (м, 2H), 3,29 (м, 1H), 4,12 (м, 1H), 4,46 (м, 1H), 5,04 (с, 2H), 7,29 (м, 5H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 314,2; найдено 315,2; Rt=1,076 мин.

6BBB. **Синтез *рац*-бензил-3-((*2R,5S*)-5-метилпиперидин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(*2H*)-карбоксилата**



Стадия 1: Синтез 1'-бензил-1-трет-бутил-5-метил-5,5',6,6'-тетрагидро-[2,3'-битиридин]-1,1'(2'H,4H)-дикарбоксилата

Раствор бензил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (12 г, 34,96 ммоль), *трет*-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (14,49 г, 41,96 ммоль), карбоната натрия (11,12 г, 104,89 ммоль, 4,39 мл) в диоксане (100 мл) и воде (30 мл) вакуумировали и повторно заполняли Ar трижды. К данной смеси добавляли [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с ДХМ (1,43 г, 1,75 ммоль), а полученную смесь перемешивали при 95°C в течение 12 ч, охлаждали, фильтровали и упаривали. Остаток переносили в воду (200 мл) и экстрагировали МТБЭ (3 * 200 мл). Органический слой промывали солевым раствором (150 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали через тонкий слой SiO_2 и упаривали в вакууме с получением *трет*-бутил-6-(1-бензилоксикарбонил-3,6-дигидро-*2H*-пиридин-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (15 г, неочищенный). Данное соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,93 (д, 3H), 1,21 (с, 9H), 2,16 (м, 4H), 2,77 (м, 1H), 3,48 (м, 3H), 3,86 (м, 2H), 4,06 (м, 1H), 4,25 (м, 1H), 5,11 (с, 2H), 5,77 (м, 1H), 7,32 (м, 5H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 312,2; найдено 313,2; Rt=1,749 мин.

Стадия 2: Синтез бензил-5-метил-3,4,5,5',6,6'-гексагидро-[2,3'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата

Раствор *трет*-бутил-6-(1-бензилоксикарбонил-3,6-дигидро-*2H*-пиридин-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (15 г, 36,36 ммоль) в ТФУ (62,19 г, 545,43 ммоль, 42,02 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч, а растворитель удаляли в вакууме. Остаток переносили в воду (150 мл), а pH доводили до 8-9 с помощью раствора NaOH, экстрагировали ДХМ (3 * 100). Органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, а растворитель удаляли в вакууме с получением бензил-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-3,6-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (11 г, неочищенный) в виде коричневой смолы. Данное соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,88 (д, 3H), 1,23 (м, 2H), 1,68 (м, 2H), 1,96 (м, 2H), 2,24 (м, 4H), 2,78 (м, 1H), 3,54 (м, 1H), 4,25 (м, 1H), 4,57 (м, 1H), 5,15 (с, 2H), 7,35 (м, 5H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 312,2; найдено 313,2; Rt=0,901 мин.

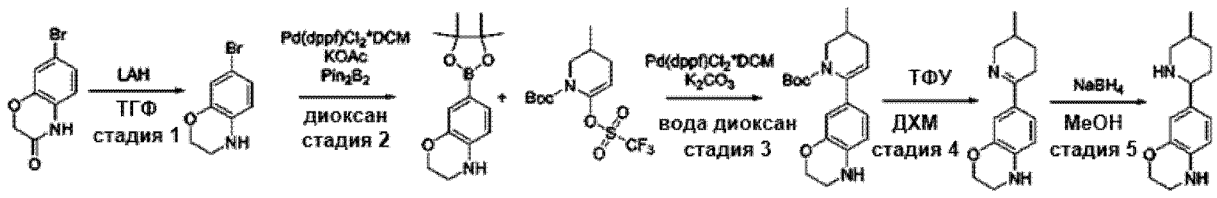
Стадия 3: Синтез рац-бензил-3-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

К раствору бензил-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-3,6-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (11 г, 35,21 ммоль) в MeOH (100 мл) порциями добавляли боргидрид натрия (2,00 г, 52,82 ммоль, 1,87 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч, а растворитель упаривали в вакууме и остаток переносили в воду (150 мл) и экстрагировали ДХМ (3*100 мл), промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме с получением неочищенного бензил-5-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]-3,6-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (10 г, неочищенный). Данное соединение использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,82 (м, 1H), 0,98 (д, 3H), 1,69 (м, 3H), 1,95 (м, 1H), 2,10 (м, 2H), 2,62 (м, 2H), 3,17 (м, 2H), 3,54 (м, 1H), 3,95 (м, 2H), 4,55 (м, 1H), 4,78 (м, 1H), 5,12 (с, 2H), 7,33 (м, 5H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 314,2; найдено 315,2; Rt=0,941 мин.

6ССС. **Синтез 7-(5-метилпиперидин-2-ил)-3,4-дигидро-*2H*-бензо[*b*][*1,4*]оксазина**



Стадия 1: Синтез 7-бром-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазина

К суспензии LAH (1,21 г, 31,85 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям осторожно добавляли 7-бром-*4H*-1,4-бензоксазин-3-он (6,05 г, 26,54 ммоль) в ТГФ (100 мл) в атмосфере аргона. Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 12 ч. После охлаждения до комн. темп. по каплям добавляли 1 мл 50% раствора KOH в воде. Полученный осадок фильтровали, промывали ТГФ (2×5 мл) и отбрасывали. Полученные растворители объединяли, сушили сульфатом натрия и упаривали с получением 7-бром-3,4-дигидро-*2H*-1,4-бензоксазина (5,9 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 3,38 (т, 2H), 4,22 (т, 2H), 5,28 (м, 1H), 6,46 (д, 1H), 6,82 (д, 1H), 6,89 (с, 1H).

ГХМС: рассчит. 214,2; найдено 214,2; Rt=9,248 мин.

Стадия 2: Синтез 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазина

Ацетат калия (3,97 г, 40,46 ммоль, 2,53 мл) добавляли раствор 7-бром-3,4-дигидро-*2H*-1,4-бензоксазина (3,94 г, 18,39 ммоль) в диоксане (40 мл), с последующим добавлением *бис(пинаколато)дибора* (4,67 г, 18,39 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (672,76 мг, 919,44 мкмоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере Ar. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, разбавляли EtOAc, фильтровали и упаривали. Полученный неочищенный осадок очищали колоночной хроматографией (гексан/МТБЭ) с получением 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-*2H*-1,4-бензоксазина (710 мг, 2,72 ммоль, выход 14,79%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,29 (с, 12), 3,42 (т, 2H), 4,20 (т, 2H), 6,52 (д, 1H), 7,21 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 261,2; найдено 262,2; Rt=1,369 мин.

Стадия 3. Синтез трет-бутил-6-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Раствор карбоната калия (1,13 г, 8,16 ммоль, 492,31 мкл) в воде (10 мл) добавляли к раствору 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-*2H*-1,4-бензоксазина (710 мг, 2,72 ммоль) в диоксане (10 мл) с последующим добавлением *трет*-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (1,03 г, 2,99 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (99,48 мг, 135,95 мкмоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере Ar. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, разбавляли EtOAc и промывали водой (2×40 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением *трет*-бутил-6-(3,4-дигидро-*2H*-1,4-бензоксазин-7-ил)-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (900 мг, неочищенный).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,01 (д, 3H), 1,17 (м, 3H), 1,29 (с, 9H), 1,81 (м, 1H), 1,99 (м, 1H), 2,38 (м, 1H), 2,93 (м, 1H), 3,43 (м, 2H), 3,98 (м, 1H), 4,24 (м, 1H), 6,64 (м, 3H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 330,2; найдено 331,2; Rt=1,394 мин.

Стадия 4: Синтез 7-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазина

Раствор *трет*-бутил-6-(3,4-дигидро-*2H*-1,4-бензоксазин-7-ил)-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (1,25 г, 3,78 ммоль) в ТФУ (5 мл) и ДХМ (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Насыщенный водн. раствор карбоната калия добавляли к раствору (50 мл), а затем экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением 7-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-3,4-дигидро-*2H*-1,4-бензоксазина (882 мг, неочищенный).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,94 (д, 3H), 1,72 (м, 4H), 2,49 (м, 1H), 3,02 (м, 1H), 3,22 (м, 1H), 3,40 (м, 2H), 3,89 (м, 1H), 4,21 (м, 1H), 6,58 (м, 2H), 6,74 (м, 1H), 6,98 (м, 1H).

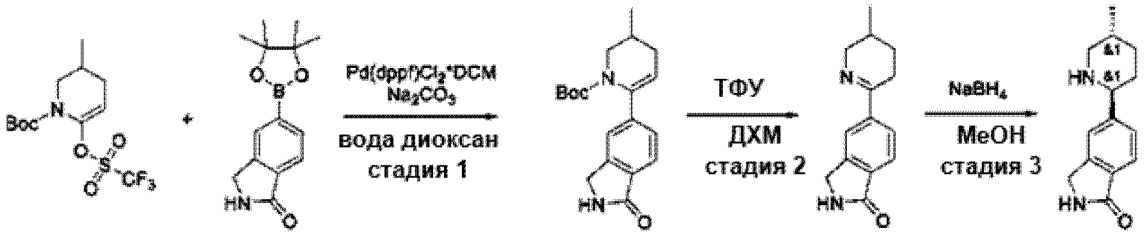
Стадия 5: Синтез 7-(5-метилпиперидин-2-ил)-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазина

Боргидрид натрия (173,87 мг, 4,60 ммоль, 162,49 мкл) добавляли порциями к раствору 7-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-3,4-дигидро-*2H*-1,4-бензоксазина (882 мг, 3,83 ммоль) в MeOH (10 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Добавляли воду (50 мл), а полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением 7-(5-метил-2-пиперидил)-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазина (0,68 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,84 (д, 3H), 1,48 (м, 2H), 1,76 (м, 5H), 2,36 (м, 1H), 3,09 (м, 1H), 3,40 (м, 2H), 4,22 (м, 2H), 6,58 (м, 2H), 6,75 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 232,2; найдено 233,2; Rt=0,789 мин.

6DDD. **Синтез *рац*-5-((*2R,5S*)-5-метилпиперидин-2-ил)изоиндолин-1-она**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-3-метил-6-(1-оксоизоиндолин-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-он (4 г, 15,44 ммоль), *трет*-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (5,86 г, 16,98 ммоль) и карбонат натрия (3,27 г, 30,88 ммоль, 1,29 мл) смешивали вместе в смеси диоксана (60 мл) и воды (20 мл). Колбу вакуумировали и повторно заполняли трижды аргоном и добавляли в нее дихлор(1,1'-*бис(дифенилфосфанил)ферроцен)палладий*(II)*ДХМ (630,12 мг, 771,88 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли

EtOAc, образовавшееся твердое вещество отфильтровали, промывали добавлением EtOAc и сушили в вакууме с получением *трет*-бутил-3-метил-6-(1-оксоизоиндолин-5-ил)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (3,7 г, 11,27 ммоль, выход 72,98%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98 (с, 12H), 1,87 (м, 2H), 2,41 (м, 1H), 3,03 (м, 1H), 3,88 (м, 1H), 4,32 (м, 2H), 5,43 (м, 1H), 7,42 (м, 3H), 8,46 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 328,2; найдено 329,2; Rt=3,610 мин.

Стадия 2. Синтез 5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)изоиндолин-1-она

трет-Бутил-3-метил-6-(1-оксоизоиндолин-5-ил)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (3,67 г, 11,18 ммоль) растворяли в смесь ДХМ (11 мл) и ТФУ (11 мл), затем перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали с помощью 20% водн. раствора NaOH, полученный раствор разбавляли ДХМ, органическую фазу отделяли, а водный слой промывали дополнительной порцией ДХМ. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)изоиндолин-1-она (1,77 г, 7,73 ммоль, выход 69,18%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,03 (д, 3H), 1,41 (м, 1H), 1,75 (м, 2H), 1,97 (м, 1H), 2,65 (м, 1H), 2,83 (м, 1H), 3,31 (м, 1H), 4,07 (м, 1H), 4,46 (м, 1H), 6,88 (м, 1H), 7,88 (м, 3H).

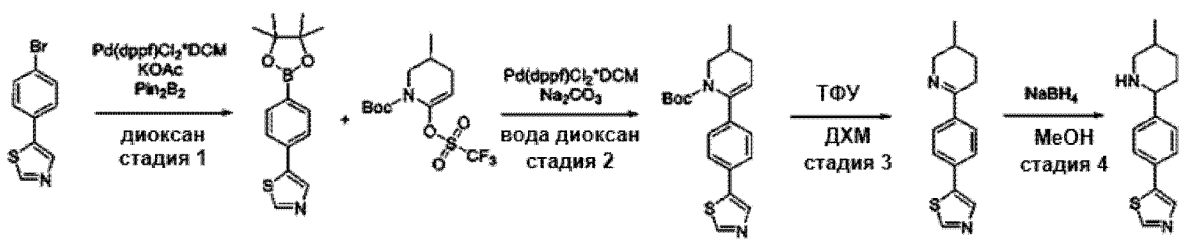
Стадия 3: Синтез рац-5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)изоиндолин-1-она

5-(3-Метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)изоиндолин-1-он (1,77 г, 7,73 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл) и порциями добавляли боргидрид натрия (877,50 мг, 23,19 ммоль, 820,09 мкл) при охлаждении ледяной водой. Реакционную смесь нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 12 ч. Добавляли NH_4Cl (водн.), MeOH упаривали, водный слой экстрагировали ДХМ (3 * 30 мл) и объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали в вакууме при 45°C с получением 5-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]изоиндолин-1-она (1,24 г, 5,38 ммоль, выход 69,64%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. 5-[(*2R,5S*)-5-Метил-2-пиперидил]изоиндолин-1-он (1,24 г, 5,38 ммоль, выход 69,64%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,89 (д, 3H), 1,17 (м, 2H), 1,85 (м, 4H), 2,42 (м, 1H), 3,15 (м, 1H), 3,64 (м, 1H), 4,40 (м, 2H), 6,96 (м, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,78 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 230,2; найдено 231,2; Rt=0,889 мин.

6EEE. **Синтез 5-(4-(5-метилпиперидин-2-ил)фенил)тиазола**



Стадия 1: Синтез 5-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)тиазола

Ацетат калия (11,44 г, 116,61 ммоль, 7,29 мл) добавляли к раствору 5-(4-бромфенил)тиазола (14 г, 58,30 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (16,29 г, 64,13 ммоль) в диоксане (150 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили Ar 3 раза. Затем добавляли Pd(dppf)Cl_2*ДХМ (2,38 г, 2,92 ммоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 14 ч в инертной атмосфере. Затем охлаждали, разбавляли EtOAc (400 мл) и промывали водой (2×200 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 100 процентов гексан-МТБЭ, с получением 5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]тиазола (10 г, 34,82 ммоль, выход 59,72%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,32 (с, 12H), 7,58 (д, 2H), 7,68 (д, 2H), 8,12 (с, 1H), 8,82 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 287,2; найдено 288,2; Rt=1,546 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-3-метил-6-(4-(тиазол-5-ил)фенил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

трет-Бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (4,81 г, 13,93 ммоль), 5-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]тиазол (4 г, 13,93 ммоль) и карбонат натрия (4,43 г, 41,79 ммоль, 1,75 мл) добавляли к смеси воды (15 мл) и диоксана (45 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли Pd(dppf)Cl_2 ДХМ (568,72 мг, 696,42 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 70°C в течение 14 ч, затем охлаждали и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали 1,4-диоксаном (2 * 20 мл) и отбрасывали. Фильтрат упаривали в вакууме с получением *трет*-бутил-3-метил-6-(4-тиазол-5-илфенил)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (4 г, 11,22 ммоль, выход 80,56%) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,95 (д, 3H), 1,06 (с, 9H), 1,86 (м, 1H), 2,46 (м, 1H), 3,12 (м, 1H), 3,26 (м, 1H), 4,42 (м, 1H), 5,72 (м, 1H), 7,28 (д, 2H), 7,67 (д, 2H), 8,29 (с, 1H), 9,06 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 356,2; найдено 357,2; Rt=1,654 мин.

Стадия 3. Синтез 5-(4-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)фенил)тиазола

Раствор *трет*-бутил-3-метил-6-(4-тиазол-5-илфенил)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (4 г, 11,22 ммоль) в ТФУ (19,19 г, 168,31 ммоль, 12,97 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли колотый лед (15 г), а pH доводили до 10 с помощью 10% водного раствора гидроксида натрия. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 * 30 мл). Объединенные экстракты сушили

над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 5-[4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)фенил]тиазола (2,8 г, 10,92 ммоль, выход 97,34%) в виде коричневого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,89 (д, 3Н), 1,28 (м, 1Н), 1,58 (м, 1Н), 1,82 (м, 1Н), 2,71 (м, 1Н), 3,15 (м, 1Н), 3,86 (м, 1Н), 4,30 (м, 1Н), 7,41 (д, 2Н), 7,64 (д, 2Н), 8,32 (с, 1Н), 9,05 (с, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 256,2; найдено 257,2; Rt=0,945 мин.

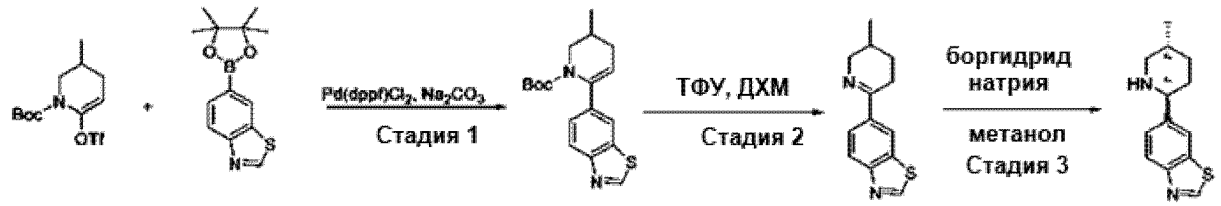
Стадия 4: Синтез 5-(4-(5-метилпиперидин-2-ил)фенил)тиазола

Боргидрид натрия (826,41 мг, 21,84 ммоль, 772,34 мкл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 5-[4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)фенил]тиазола (2,8 г, 10,92 ммоль) в MeOH (50 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2 * 40 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Полученное масло подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 19 * 100 5 мкм и MeOH в качестве элюирующей смеси) с получением 5-[4-(5-метил-2-пиперидил)фенил]тиазола (0,37 г, 1,43 ммоль, выход 13,11%).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,81 (д, 3Н), 1,08 (м, 1Н), 1,22 (м, 1Н), 1,48 (м, 1Н), 1,71 (м, 2Н), 2,22 (м, 1Н), 2,96 (м, 1Н), 3,46 (м, 1Н), 4,36 (м, 1Н), 7,39 (д, 2Н), 7,54 (д, 2Н), 8,28 (с, 1Н), 9,05 (с, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 258,2; найдено 259,2; Rt=1,410 мин.

6FFF. **<u>Синтез 6-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола</u>**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата

Карбонат натрия (4,06 г, 38,29 ммоль, 1,60 мл) добавляли к раствору 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (5 г, 19,15 ммоль) и трет-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (7,27 г, 21,06 ммоль) в диоксане (60 мл) и воде (20 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли дихлор(1,1'-бис(дифенилфосфанил)ферроцен)палладий(II)*CH2Cl2 (781,50 мг, 957,32 мкмоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч в инертной атмосфере. Растворители удаляли при пониженном давлении, а остаток перерастворяли в ЕА. Нерастворимые твердые вещества отфильтровали через небольшой слой силикагеля, а фильтрат концентрировали в вакууме, получая трет-бутил-6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (6,11 г, 18,49 ммоль, выход 96,57%) .

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,99 (м, 13H), 1,46 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 2,02 (м, 1H), 2,40 (м, 1H), 3,04 (м, 1H), 4,07 (м, 1H), 5,37 (м, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,99 (д, 1H), 8,92 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 330,2; найдено 331,0; Rt=1,542 мин.

Стадия 2. Синтез 6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1,3-бензотиазола

трет-бутил-6-(1,3-бензотиазол-6-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (6,11 г, 18,49 ммоль) растворяли в смеси ДХМ (18 мл) и ТФУ (18 мл), затем перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали с помощью 20% водн. раствора NaOH, полученный раствор разбавляли ДХМ, органическую фазу отделяли, а водный слой промывали дополнительной порцией ДХМ. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1,3-бензотиазола (4,1 г, 17,80 ммоль, выход 96,27%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,00 (м, 3H), 1,42 (м, 1H), 1,74 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 2,65 (м, 1H), 2,84 (м, 1H), 3,29 (м, 1H), 4,02 (д, 1H), 7,96 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 8,39 (с, 1H), 9,01 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 230,1; найдено 231,2; Rt=0,581 мин.

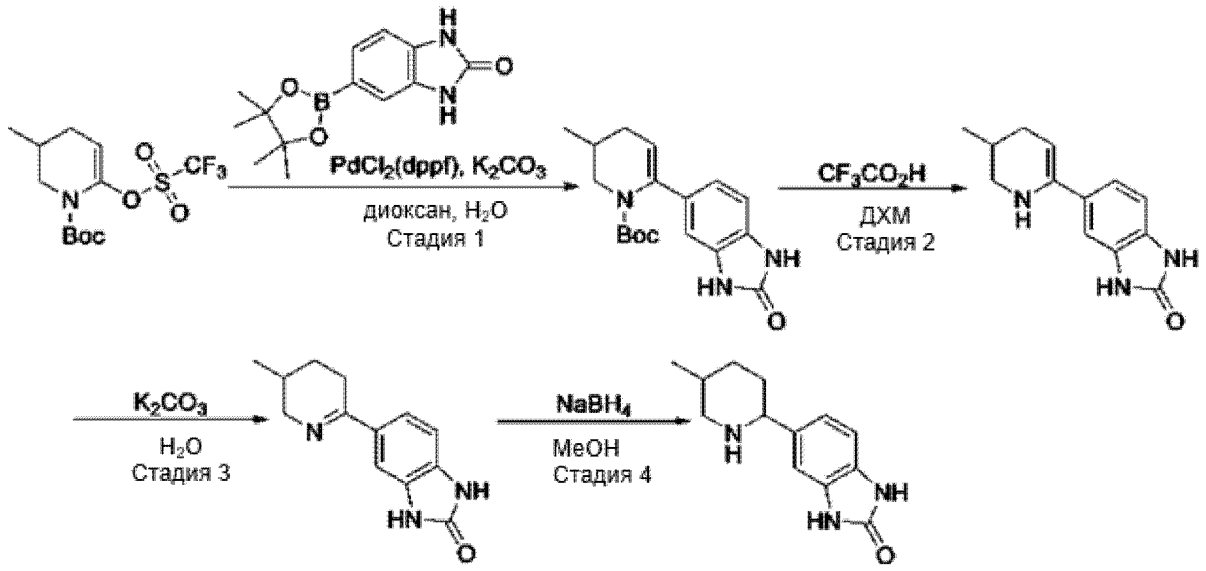
Стадия 3. Синтез 6-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола

6-(3-Метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1,3-бензотиазол (4,1 г, 17,80 ммоль) растворяли в метаноле (40 мл) и порциями добавляли боргидрид натрия (2,02 г, 53,40 ммоль, 1,89 мл) при охлаждении ледяной водой. Реакционную смесь нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 12 ч. Добавляли NH_4Cl (водн.), а метанол упаривали, водный слой экстрагировали ДХМ (3 * 30 мл) и объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали в вакууме при 45°C с получением 6-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола (4 г, 17,22 ммоль, выход 96,71%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,90 (м, 3H), 1,16 (м, 2H), 1,57-1,65 (м, 3H), 1,85 (м, 2H), 2,43 (т, 1H), 3,15 (д, 1H), 3,67 (д, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,02 (д, 1H), 8,92 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР) :$[M+1]^+$ m/z: рассчит 232,1; найдено 233,2; Rt=0,837 мин.

6GGG. **Синтез *рац*- 5-[(2*S*,5*R*)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-дигидробензимидазол-2-она**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-3-метил-6-(2-оксо-1,3-дигидробензимидазол-5-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Перемешиваемую суспензию *трет*-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (3,98 г, 11,53 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-дигидробензимидазол-2-она (3 г, 11,53 ммоль) и карбоната калия (4,78 г, 34,60 ммоль, 2,09 мл) в 1,4-диоксане (50 мл) и воде (50 мл) продували аргоном. Затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (421,98 мг, 576,71 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 90°C в течение 12 часов. Через 12 часов реакционную смесь охлаждали и фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, а остаток разбавляли водой (80 мл) и EtOAc. Оба слоя разделяли. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-3-метил-6-(2-оксо-1,3-дигидробензимидазол-5-ил)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (2,01 г, неочищенный) в виде черной смолы.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 329,2; найдено 330,2; Rt=1,231 мин.

Стадия 2: Синтез 5-(3-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-ил)-1,3-дигидробензимидазол-2-она

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-3-метил-6-(2-оксо-1,3-дигидробензимидазол-5-ил)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (1,8 г, 5,46 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли CF_3CO_2H (20 мл) по каплям при 0 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 25 °C. Через 2 часа реакционную смесь осторожно выливали в раствор K_2CO_3 (50 мл) и экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-(3-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-ил)-1,3-дигидробензимидазол-2-она (1,92 г, неочищенный). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 229,1; найдено 230,2; Rt=0,697 мин.

Стадия 3: Синтез 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1,3-дигидробензимидазол-2-она

Раствор карбоната калия (1,74 г, 12,56 ммоль) в воде (40 мл) добавляли к 5-(3-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-ил)-1,3-дигидробензимидазол-2-ону (1,92 г, 8,37 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут, а затем упаривали досуха. Добавляли ДХМ (50 мл), а полученную смесь фильтровали. Полученный остаток промывали ДХМ и сушили под вакуумом с получением 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1,3-дигидробензимидазол-2-она (1,8 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества.

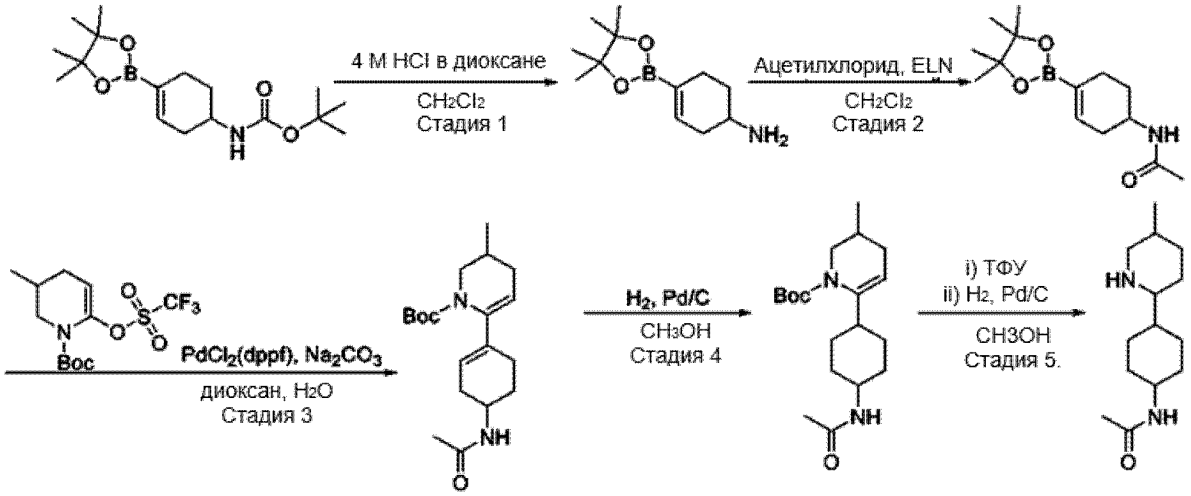
3. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 0,92 (с, 3H), 1,26 (м, 1H), 1,60 (м, 1H), 1,83 (м, 1H), 2,70 (м, 1H), 3,14 (м, 2H), 3,82 (м, 1H), 6,91 (м, 2H), 7,41 (м, 2H).

Стадия 4: Синтез рац- 5-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-дигидробензимидазол-2-она

Порциями добавляли боргидрид натрия (593,99 мг, 15,70 ммоль) при 0°C к перемешиваемому раствору 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1,3-дигидробензимидазол-2-она (1,8 г, 7,85 ммоль) в MeOH (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 часов. Через 3 часа реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой (50 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением *рац-* 5-[(*2S*,*5R*)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-дигидробензимидазол-2-она (50,4 мг, 217,91 мкмоль, выход 2,78%) в виде белого твердого вещества.

4. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 231,2; найдено 232,2; Rt=0,754 мин.

6HHH. **<u>Синтез N-[4-(5-метил-2-пиперидил)циклогексил]ацетамида</u>**



Стадия 1. Синтез 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-амина

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил]карбамата (7,5 г, 23,20 ммоль) в ДХМ (50 мл)

добавляли 4,0М раствор хлористого водорода в диоксане (8,00 г, 219,41 ммоль, 10 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°С в течение 12 часов. Через 12 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-амина (5,9 г, 22,73 ммоль, выход 97,96%, соль HCl) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 223,2; найдено 224,2; Rt=0,840 мин.

Стадия 2: Синтез N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил]ацетамида

К перемешиваемой суспензии 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-амина (5,9 г, 22,73 ммоль, соль HCl) и триэтиламин (6,90 г, 68,19 ммоль, 9,50 мл) в ДХМ (100 мл) по каплям добавляли ацетилхлорид (2,14 г, 27,27 ммоль, 1,66 мл) при 0 °С. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Через 3 часов добавляли воду (50 мл). Оба слоя разделяли. Органический слой промывали солевым раствором (2×40 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил]ацетамида (5,5 г, 20,74 ммоль, выход 91,26%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 265,2; найдено 266,2; Rt=1,109 мин.

Стадия 3: Синтез трет-бутил-6-(4-ацетамидоциклогексен-1-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата

Перемешиваемую суспензию *N*-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил]ацетамида (5,5 г, 20,74 ммоль), *трет*-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (7,16 г, 20,74 ммоль) и карбоната натрия (6,60 г, 62,23 ммоль, 2,61 мл) в диоксане (100 мл) и воде (20 мл) продували аргоном в течение 10 минут. Через 10 минут добавляли [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (846,96 мг, 1,04 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 55°С в течение 12 часов. Через 12 часов реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали диоксаном (50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли воду (150 мл), экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (9 г), который очищали колоночной хроматографией с получением *трет*-бутил-6-(4-ацетамидоциклогексен-1-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (2,4 г, 7,18 ммоль, выход 34,60%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+Boc]^+$ m/z: рассчит. 334,2; найдено 279,4 (масса продукта с отщепленным *трет*-Bu); Rt=1,374 мин.

Стадия 4. Синтез трет-бутил-2-(4-ацетамидоциклогексил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

Раствор *трет*-бутил-6-(4-ацетамидоциклогексен-1-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (2,4 г, 7,18 ммоль) в MeOH (60 мл) гидрировали на палладии, 10% на угле, тип 487, сухой (305,46 мг, 2,87 ммоль) в атмосфере водорода при 25°C в течение 120 часов. Через 120 часов реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-2-(4-ацетамидоциклогексил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (2,3 г, 6,80 ммоль, выход 94,69%) в виде белого твердого вещества. Продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

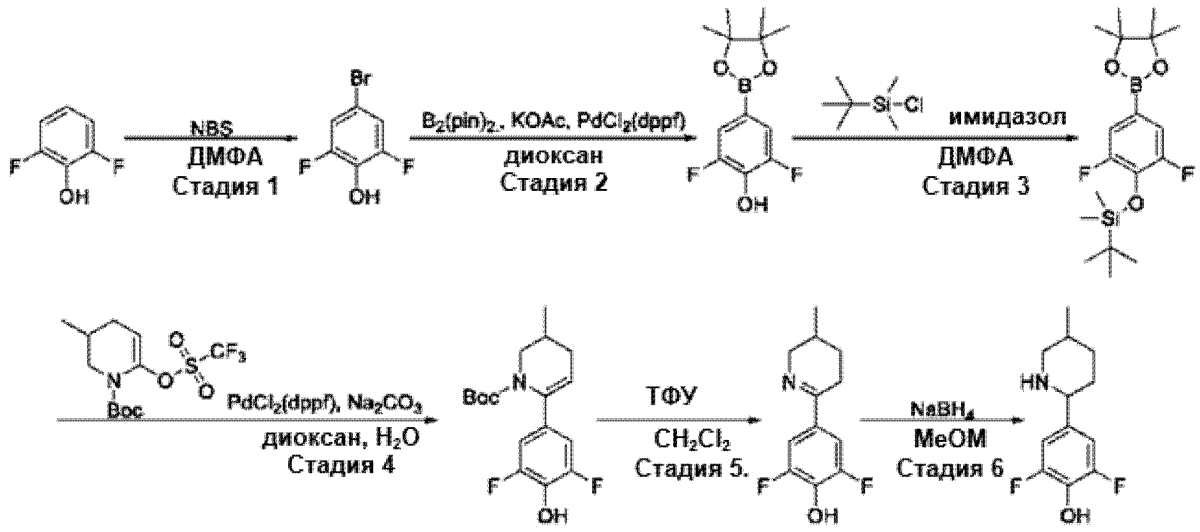
ЖХМС (ИЭР): $[M+Boc]^+$ m/z: рассчит. 336,2; найдено 337,2; Rt=1,346 мин.

Стадия 5: Синтез N-[4-(5-метил-2-пиперидил)циклогексил]ацетамида

трет-Бутил-2-(4-ацетамидоциклогексил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (2,3 г, 6,80 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (14,80 г, 129,80 ммоль, 10 мл) и перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Через 2 часа к реакционной смеси добавляли раствор NaOH для доведения до pH=9, затем экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Полученный неочищенный продукт растворяли в MeOH (50 мл), а полученный раствор гидрировали на палладии, 10% на угле, тип 487, сухой (144,63 мг, 1,36 ммоль), в атмосфере водорода при 25°C в течение дополнительных 24 часов. Реакционную смесь затем фильтровали, а фильтрат упаривали в вакууме с получением *N*-[4-(5-метил-2-пиперидил)циклогексил]ацетамида (0,9 г, 3,78 ммоль, выход 55,57%) в виде белого твердого вещества.

ГХМС: m/z: рассчит. 238,2; найдено 238,2; Rt=10,371 мин.

6III. **Синтез *рац*-2,6-дифтор-4-[(2*R*,5*S*)-5-метил-2-пиперидил]фенола**



Стадия 1: Синтез 4-бром-2,6-дифтор-фенола

К перемешиваемому раствору 2,6-дифторфенола (10 г, 76,87 ммоль) в ДМФА (60 мл) добавляли NBS (13,68 г, 76,87 ммоль, 6,51 мл) при 0 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Полученную

реакционную смесь концентрировали в вакууме, к полученному остатку добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-бром-2,6-дифтор-фенола (13 г, 62,20 ммоль, выход 80,92%) в виде желтого твердого вещества.

5. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ (м. д.) 7,32 (с, 2H), 10,41 (с, 1H).

Стадия 2: Синтез 2,6-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола

Перемешиваемый раствор 4-бром-2,6-дифтор-фенола (9 г, 43,06 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (12,03 г, 47,37 ммоль) и KOAc (16,91 г, 172,26 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) продували аргоном в течение 10 минут. Через 10 минут добавляли $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (1,78 г, 2,15 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 80°C в течение 24 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с получением 2,6-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (4 г, 15,62 ммоль, выход 36,28%) в виде белого твердого вещества.

6. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,25 (с, 12H), 7,20 (с, 2H), 10,30 (с, 1H).

Стадия 3: Синтез трет-бутил-[2,6-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]-диметил-силана

К перемешиваемому раствору 2,6-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (2,88 г, 11,25 ммоль) и имидазола (1,44 г, 21,15 ммоль) в ДМФА (42 мл) порциями добавляли *трет*-бутил-хлор-диметилсилан (2 г, 13,27 ммоль, 2,47 мл) при 0 °C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при той же температуре в течение 18 часов. Через 18 часов реакционную смесь концентрировали в вакууме, а полученный остаток разделяли между водой (100 мл) и ДХМ (100 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-[2,6-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]-диметил-силана (2,4 г, неочищенный). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

7. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 0,16 (с, 6H), 0,96 (с, 9H), 1,27 (с, 12H), 7,24 (с, 2H).

Стадия 4. Синтез трет-бутил-6-(3,5-дифтор-4-гидрокси-фенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Перемешиваемый раствор *трет*-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (2,01 г, 5,83 ммоль), *трет*-бутил-[2,6-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]-диметил-силана (2,4 г, 6,48 ммоль) и карбоната натрия (2,06 г, 19,44 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (10 мл) продували аргоном. Затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (267,90 мг, 324,05 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 75°C в течение 14

часов. Через 14 часов реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (SiO_2, элюент: 0-100% $CHCl_3$ в метаноле) с получением *трет*-бутил-6-(3,5-дифтор-4-гидрокси-фенил)-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (1,15 г, 3,53 ммоль, выход 54,54%).

Стадия 5. Синтез 2,6-дифтор-4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)фенола

ТФУ (2,98 г, 26,14 ммоль, 2 мл) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-6-(3,5-дифтор-4-гидрокси-фенил)-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (0,65 г, 2,00 ммоль) в ДХМ (2 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, а затем концентрировали в вакууме с получением 2,6-дифтор-4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)фенола (0,2 г, неочищенный) в виде коричневого масла. Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

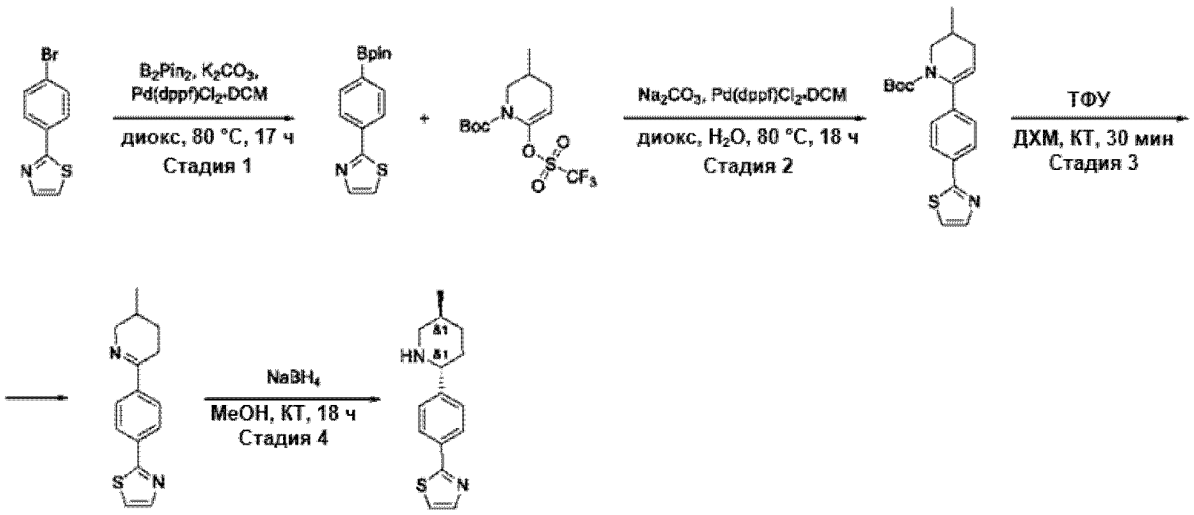
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 225,1; найдено 226,2; Rt=0,741 мин.

Стадия 6: Синтез рац-2,6-дифтор-4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенола

Боргидрид натрия (24,02 мг, 634,90 мкмоль) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 2,6-дифтор-4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)фенола (0,2 г, 488,38 мкмоль) в метаноле (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Через 14 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Элюент: 2-10 мин, 80-95% вода - MeOH+NH_3; скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл/мин, MeOH+NH_3; колонка: TRIART C18, 100×20 мм, 5 мкм) с получением *рац*-2,6-дифтор-4-[(2*R*,5*S*)-5-метил-2-пиперидил]фенола (0,05 г, 220,02 мкмоль, выход 45,05%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 227,1; найдено 228,2; Rt=0,849 мин.

6JJJ. **<u>Синтез рац-2-[4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенил]тиазола</u>**



Стадия 1: Синтез 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]тиазола

2-(4-Бромфенил)тиазол (10 г, 41,65 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (11,32 г, 44,56 ммоль), ацетат калия (16,35 г, 166,58 ммоль, 10,41 мл) и Pd(dppf)Cl2 ДХМ (1,70 г, 2,08 ммоль) смешивали в 1,4-диоксане (300 мл), а смесь перемешивали при 80°C в течение 17 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ несколько раз. Объединенные экстракты концентрировали при пониженном давлении, а остаток подвергли колоночной флэш-хроматографии с получением 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]тиазола (10 г, 34,82 ммоль, выход 83,61%).

Данные хроматографии: 120 г SiO_2,$CHCl_3$ - MeCN от 0~100%, скорость потока=100 мл/мин, cv=7

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 287,2; найдено 288,2; Rt=1,585 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-3-метил-6-(4-тиазол-2-илфенил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

2-[4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]тиазол (9 г, 31,34 ммоль), трет-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (8,66 г, 25,07 ммоль), Pd(dppf)Cl2 ДХМ (1,02 г, 1,25 ммоль) и карбонат натрия (9,96 г, 94,02 ммоль, 3,94 мл) добавляли к смеси 1,4-диоксана (105 мл) и воды (35 мл), а полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 15 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли колоночной флэш-хроматографии с получением трет-бутил-3-метил-6-(4-тиазол-2-илфенил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (5,5 г, 15,43 ммоль, выход 49,23%).

Данные хроматографии: Companion combiflash; 120 г SiO_2, гексан-МТБЭ от 0~100%, скорость потока=85 мл/мин, cv=7

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 356,2; найдено 357,2; Rt=1,673 мин.

Стадия 3. Синтез 2-[4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)фенил]тиазола

К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-метил-6-(4-тиазол-2-илфенил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (5,5 г, 15,43 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли ТФУ (10 г, 87,70 ммоль, 6,76 мл) при комн. темп. Полученную реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, обрабатывали водным раствором NaOH и экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)фенил]тиазола (3,9 г, неочищенный), который использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 256,2; найдено 257,0; Rt=0,961 мин.

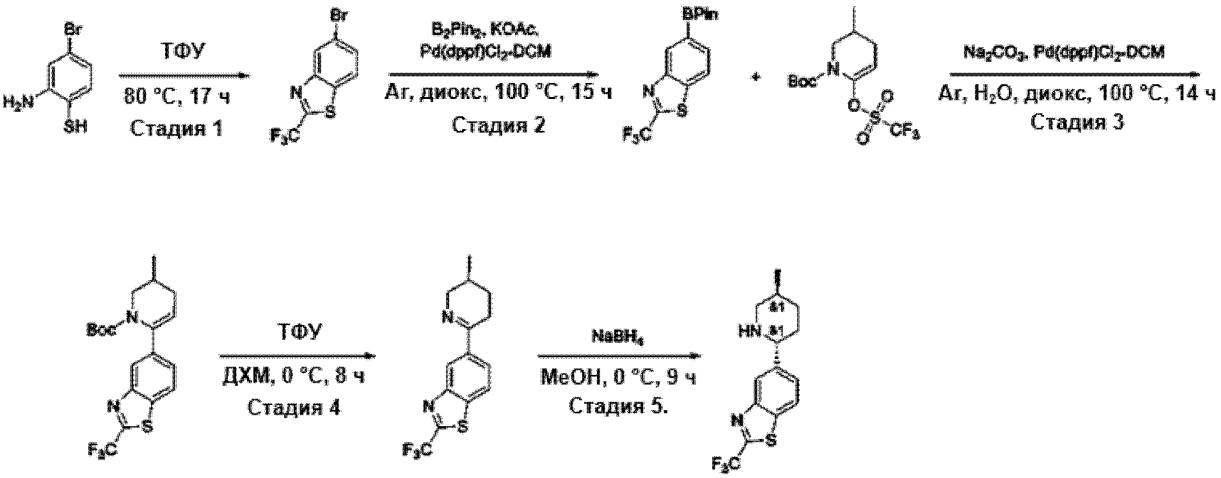
Стадия 4: Синтез рац-2-[4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенил]тиазола

2-[4-(3-Метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)фенил]тиазол (3,9 г, 15,21 ммоль) растворяли в метаноле (50 мл) и одной порцией добавляли боргидрид натрия (805,75 мг,

21,30 ммоль, 753,04 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ, промывали водным раствором NaOH, солевым раствором и концентрировали на роторном испарителе с получением 2-[4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенил]тиазола (2 г, неочищенный), который использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 258,2; найдено 259,2; Rt=0,874 мин.

6KKK. **Синтез рац-5-(5-метил-2-пиперидил)-2-(трифторметил)-1,3-бензотиазола**



Стадия 1: Синтез 5-бром-2-(трифторметил)-1,3-бензотиазола

2-Амино-4-бром-бензолтиол (9,5 г, 46,55 ммоль) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору трифторуксусной кислоте (70 г, 613,93 ммоль, 47,30 мл) при 80 °C. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 17 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2 * 90 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 5-бром-2-(трифторметил)-1,3-бензотиазола (9 г, 31,91 ммоль, выход 68,54%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,66 (д, 1H), 7,84 (д, 1H), 8,35 (с, 1H).

Стадия 2. Синтез 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)-1,3-бензотиазола

Ацетат калия (6,26 г, 63,81 ммоль, 3,99 мл) добавляли к раствору 5-бром-2-(трифторметил)-1,3-бензотиазола (9 г, 31,91 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (9,72 г, 38,29 ммоль) в диоксане (250 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли Pd(dppf)Cl2*ДХМ (1,30 г, 1,60 ммоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 ч в инертной атмосфере. Затем охлаждали, разбавляли МТБЭ (600 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 14,5 г неочищенного продукта, 14,5 г из которых очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент гексан/МТБЭ (10-100%

МТБЭ), с получением продукта 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)-1,3-бензотиазола (7,5 г, 22,79 ммоль, выход 71,42%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,38 (с, 12H), 7,96 (м, 2H), 8,67 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 329,0; найдено 330,0; Rt=1,609 мин.

Стадия 3. Синтез трет-бутил-3-метил-6-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол (4,52 г, 13,73 ммоль) и трет-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (5,69 г, 16,48 ммоль) смешивали вместе в воде (2 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли карбонат натрия (2,91 г, 27,47 ммоль, 1,15 мл) в воде (2 мл) и [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (502,41 мг, 686,63 мкмоль), в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 100°C в течение 14 ч, затем охлаждали и упаривали в вакууме выливали в воду (120 мл) и экстрагировали EtOAc (2×90 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2 * 40 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 8 г неочищенного продукта, 8 г из которых очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент гексан/МТБЭ (10-100% МТБЭ), с получением продукта трет-бутил-3-метил-6-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (4 г, 10,04 ммоль, выход 73,10%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,02 (с, 9H), 1,54 (д, 3H), 2,01 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 3,02 (м, 1H), 4,07 (м, 1H), 5,42 (м, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,86 (д, 1H), 8,11 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-}tBu]^+$ m/z: рассчит. 342,2; найдено 343,0; Rt=1,685 мин.

Стадия 4. Синтез 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-2-(трифторметил)-1,3-бензотиазола

Раствор трет-бутил-3-метил-6-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (4 г, 10,04 ммоль) в ДХМ (20 мл) и трифторуксусной кислоте (22,89 г, 200,78 ммоль, 15,47 мл) перемешивали при 0°C в течение 8 ч, а затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли колотый лед (50 г), а pH доводили до 8 с помощью 10% водного раствора гидрокарбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 * 50 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-2-(трифторметил)-1,3-бензотиазола (2,3 г, 7,71 ммоль, выход 76,80%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,02 (д, 3H), 1,24 (м, 1H), 1,48 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 2,90 (м, 2H), 3,33 (м, 1H), 4,04 (м, 1H), 7,96 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,47 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 298,2; найдено 299,2; Rt=0,965 мин.

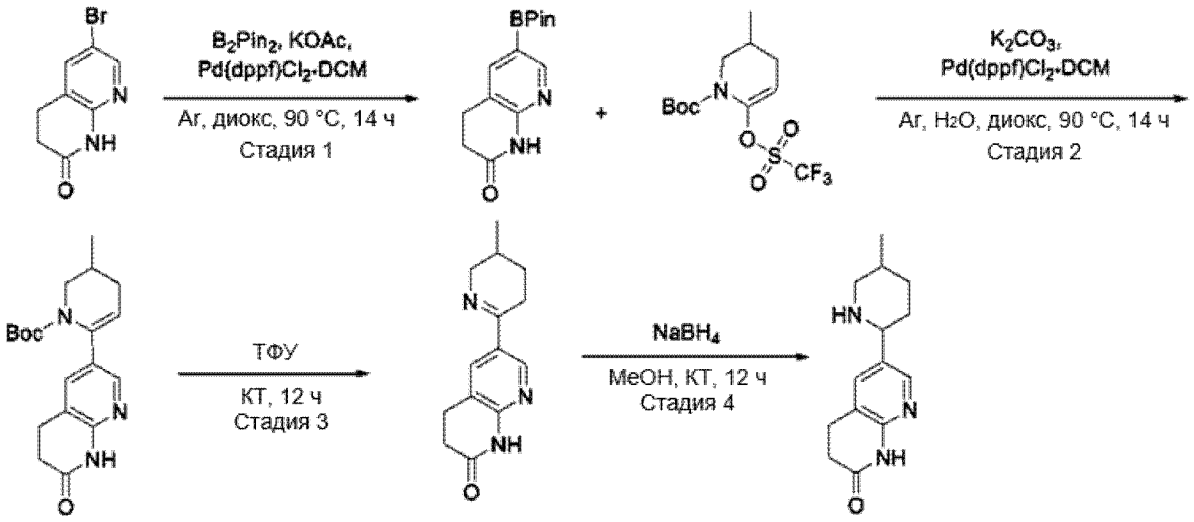
Стадия 5: Синтез рац-5-(5-метил-2-пиперидил)-2-(трифторметил)-1,3-бензотиазола

Боргидрид натрия (583,35 мг, 15,42 ммоль, 545,19 мкл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-2-(трифторметил)-1,3-бензотиазола (2,3 г, 7,71 ммоль) в MeOH (30 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 9 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 * 50 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением рац-5-(5-метил-2-пиперидил)-2-(трифторметил)-1,3-бензотиазола (1,8 г, 5,99 ммоль, выход 77,74%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,01 (д, 3H), 1,14 (м, 2H), 1,68 (м, 3H), 2,45 (м, 1H), 3,19 (м, 1H), 3,73 (м, 1H), 5,28 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,90 (д, 1H), 8,16 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 300,2; найдено 301,2; Rt=0,977 мин.

6LLL. **Синтез рац-6-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]-3,4-дигидро-1H-1,8-нафтиридин-2-она**



Стадия 1. Синтез 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-1,8-нафтиридин-2-она

Ацетат калия (12,53 г, 127,72 ммоль, 7,98 мл) добавляли к раствору 6-бром-3,4-дигидро-1H-1,8-нафтиридин-2-она (14,5 г, 63,86 ммоль) в диоксане (250 мл) с последующим добавлением бис(пинаколато)дибора (17,84 г, 70,25 ммоль) и Pd(dppf)Cl2•ДХМ (2,61 г, 3,19 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере Ar. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, разбавляли EtOAc, фильтровали и упаривали. Полученный осадок кристаллизовали в МТБЭ с получением 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-1,8-нафтиридин-2-она (14,7 г, 53,63 ммоль, выход 83,97%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 1,33 (с, 12H), 2,67 (т, 2H), 2,94 (t 2H), 7,84 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 9,16 (с, 1H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил-3-метил-6-(7-оксо-6,8-дигидро-5H-1,8-нафтиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-тиридин-1-карбоксилата

К раствору трет-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (9,70 г, 28,09 ммоль) в диоксане (200 мл) добавляли раствор карбонат натрия (8,12 г, 76,61 ммоль, 3,21 мл) в воде (50 мл) с последующим добавлением 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-1,8-нафтиридин-2-она (7 г, 25,54 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2*ДХМ (1,04 г, 1,28 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 90°С в атмосфере Ar. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, разбавляли EtOAc и промывали водой (2×40 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением трет-бутил-3-метил-6-(7-оксо-6,8-дигидро-5Н-1,8-нафтиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (9,5 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 343,2; найдено 344,2; Rt=1,231 мин.

Стадия 3. Синтез 6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-3,4-дигидро-1Н-1,8-нафтиридин-2-она

Раствор трет-бутил-3-метил-6-(7-оксо-6,8-дигидро-5Н-1,8-нафтиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (9,5 г, 27,66 ммоль) в ТФУ (50 мл) перемешивали при 25°С в течение 12 ч. Насыщенный водн. раствор карбоната калия добавляли к раствору (200 мл), а затем экстрагировали ДХМ (2×300 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением 6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-3,4-дигидро-1Н-1,8-нафтиридин-2-она (7,1. г, неочищенный).

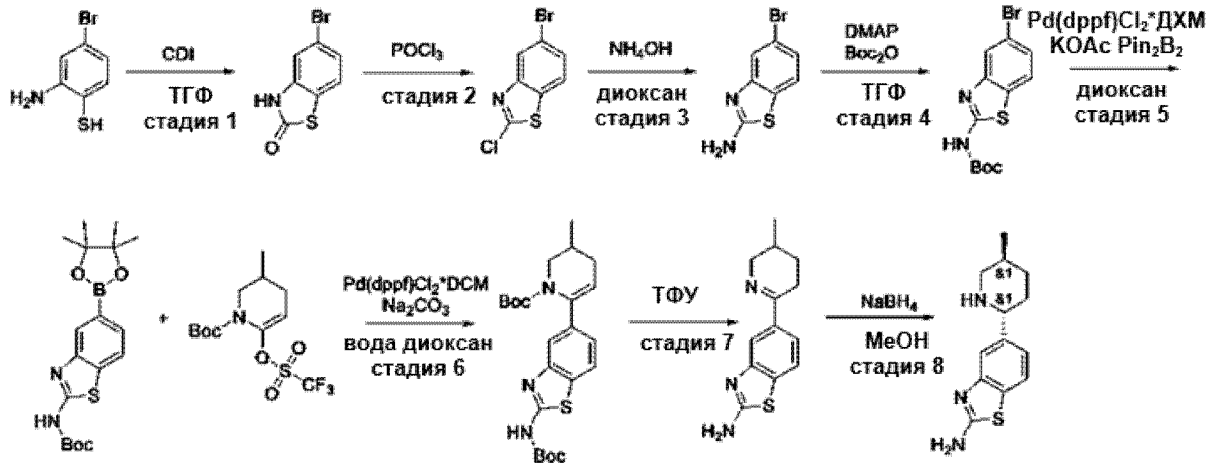
^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,94 (д, 3Н), 1,01 (м, 2Н), 1,32 (м, 2Н), 2,02 (м, 2Н), 2,62 (м, 2Н), 2,94 (м, 2Н), 4,05 (м, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 8,21 (с, 1Н), 9,12 (с, 1Н).

Стадия 4: Синтез рац-6-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]-3,4-дигидро-1Н-1,8-нафтиридин-2-она

Боргидрид натрия (2,21 г, 58,36 ммоль, 2,06 мл) порциями добавляли к раствору 6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-3,4-дигидро-1Н-1,8-нафтиридин-2-она (7,1 г, 29,18 ммоль) в метаноле (100 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 12 ч. Добавляли воду (50 мл), а полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Полученный неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением 6-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]-3,4-дигидро-1Н-1,8-нафтиридин-2-она (1,2 г, 4,89 ммоль, выход 16,76%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 245,2; найдено 246,2; Rt=0,791 мин.

6ММММ. **Синтез *рац*-5-((*2R,5S*)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[*d*]тиазол-2-амина**



Стадия 1. Синтез 5-бромбензо[d]тиазол-2(3H)-она

2-Амино-4-бром-бензолтиол (30 г, 147,00 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (500 мл) в атмосфере аргона. К указанному выше раствору одной порцией добавляли ди(имидазол-1-ил)метанон (26,5 г, 163,43 ммоль) в атмосфере аргона, а реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 25°C в течение 1 ч (наблюдали небольшую экзотермическую реакцию). Затем реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч (после прохождения экзотермической реакции), а затем охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (300 мл), осадок фильтровали, промывали водой (3 * 50 мл) и сушили в вакууме с получением 5-бром-*3H*-1,3-бензотиазол-2-она (33,5 г, 145,60 ммоль, выход 99,05%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 7,23 (с, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,55 (с, 1H), 12,05 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 230,2; найдено 231,2; Rt=1,083 мин.

Стадия 2: Синтез 5-бром-2-хлорбензо[d]тиазола

Суспензию 5-бром-*3H*-1,3-бензотиазол-2-она (33,5 г, 145,60 ммоль) в фосфорилхлориде (431,84 г, 2,82 моль, 261,72 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником при 110°C в течение 32 ч (через 8 ч образовался прозрачный раствор). Реакционную смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. К остатку добавляли колотый лед (300 г), а осадок фильтровали, промывали водой (4 * 50 мл) и сушили на воздухе с получением 5-бром-2-хлор-1,3-бензотиазола (34 г, 136,81 ммоль, выход 93,96%) в виде бежевого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 7,68 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 8,20 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 248,2; найдено 249,2; Rt=1,159 мин.

Стадия 3: Синтез 5-бромбензо[d]тиазол-2-амина

Смесь 5-бром-2-хлор-1,3-бензотиазола (30 г, 120,71 ммоль) и гидроксида аммония, 25% NH_3 (136,50 г, 150 мл) в 1,4-диоксане (150 мл) перемешивали при 135 °C (внутренняя температура реакционной смеси) в течение 40 ч в автоклаве. После охлаждения автоклав открывали, а полученную суспензию концентрировали досуха в вакууме. Остаток

разбавляли водой (250 мл), осадок фильтровали, последовательно промывали водой (3 * 50 мл), 50% водным этанолом (20 мл) и гексаном (3 * 50 мл), а затем сушили в вакууме с получением 5-бром-1,3-бензотиазол-2-амина (25 г, 109,12 ммоль, выход 90,40%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 7,12 (д, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,69 (с, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 229,2; найдено 230,2; Rt=1,023 мин.

Стадия 4: Синтез трет-бутил-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)карбамата

ди-*трет*-Бутил-дикарбонат (5,24 г, 24,01 ммоль, 5,51 мл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 5-бром-1,3-бензотиазол-2-амина (5 г, 21,82 ммоль) и *N, N*-диметилпиридин-4-амина (266,63 мг, 2,18 ммоль) в ТГФ (75 мл) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Полученную суспензию концентрировали в вакууме до приблизительно 20 мл, а затем разбавляли гексаном (50 мл). Осадок фильтровали, промывали гексаном (2 * 20 мл) и сушили на воздухе с получением неочищенного *трет*-бутил-N-(5-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)карбамата (6,2 г, 18,83 ммоль, выход 86,29%) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,51 (с, 9H), 7,42 (д, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,91 (д, 1H), 12,02 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 229,2; найдено 230,2; Rt=1,588 мин.

Стадия 5: Синтез трет-бутил-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)карбамата

Смесь *трет*-бутил-N-(5-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)карбамата (6,2 г, 18,83 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (5,26 г, 20,72 ммоль) и ацетата калия (3,70 г, 37,67 ммоль, 2,35 мл) в 1,4-диоксане (120 мл) вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном. Данную операцию повторяли два раза, затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (1,54 г, 1,88 ммоль), а реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 90°C в течение 48 ч, затем охлаждали, разбавляли МТБЭ (120 мл) и фильтровали через небольшой слой силикагеля. Фильтр-прессную лепешку промывали МТБЭ (2 * 50 мл) и отбрасывали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного *трет*-бутил-N-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамата (12 г, неочищенный) в виде коричневой смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,12 (с, 12H), 1,46 (с, 9H), 7,48 (д, 1H), 7,93 (м, 3H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 376,2; найдено 377,2; Rt=1,601 мин.

Стадия 6: Синтез трет-бутил-6-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)бензо[d]тиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

трет-Бутил-*N*-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамат (12 г, 19,13 ммоль), *трет*-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (6,5 г, 18,82 ммоль) и карбонат натрия (6,08 г, 57,40 ммоль, 2,40 мл) добавляли к смеси 1,4-диоксана (100 мл) и воды (25 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (781,31 мг, 956,74 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 90°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали через небольшой слой силикагеля. Фильтр-прессную лепешку дополнительно промывали 1,4-диоксаном (2 * 25 мл) и отбрасывали. Фильтрат концентрировали в вакууме, а остаток (16 г) очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент гексан/МТБЭ (0-100% МТБЭ), с получением *трет*-бутил-6-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-1,3-бензотиазол-5-ил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (1,8 г, 4,04 ммоль, выход 21,11%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,02 (д, 3H), 1,12 (с, 9H), 1,51 (с, 9H), 1,98 (м, 1H), 2,04 (м, 1H), 2,42 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 4,08 (д, 1H), 5,37 (м, 1H), 7,23 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,77 (с, 1H), 10,25 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 445,2; найдено 446,2; Rt=1,714 мин.

Стадия 7: Синтез 5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-амина

Раствор *трет*-бутил-6-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-1,3-бензотиазол-5-ил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (1,8 г, 4,04 ммоль) в трифторуксусной кислоте (44,40 г, 389,41 ммоль, 30 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Через 1 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли ледяной водой (30 мл) и нейтрализовали водным 10% раствором NaOH до pH=10. Осадок фильтровали, промывали водой (2 * 10 мл) и сушили на воздухе с получением 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1,3-бензотиазол-2-амина (0,8 г, 3,26 ммоль, выход 80,72%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96 (д, 3H), 1,36 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 2,78 (м, 3H), 3,17 (м, 1H), 3,87 (м, 1H), 7,47 (м, 2H), 7,61 (д, 1H), 7,71 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 245,2; найдено 246,2; Rt=0,734 мин.

Стадия 8: Синтез рац-5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-амина

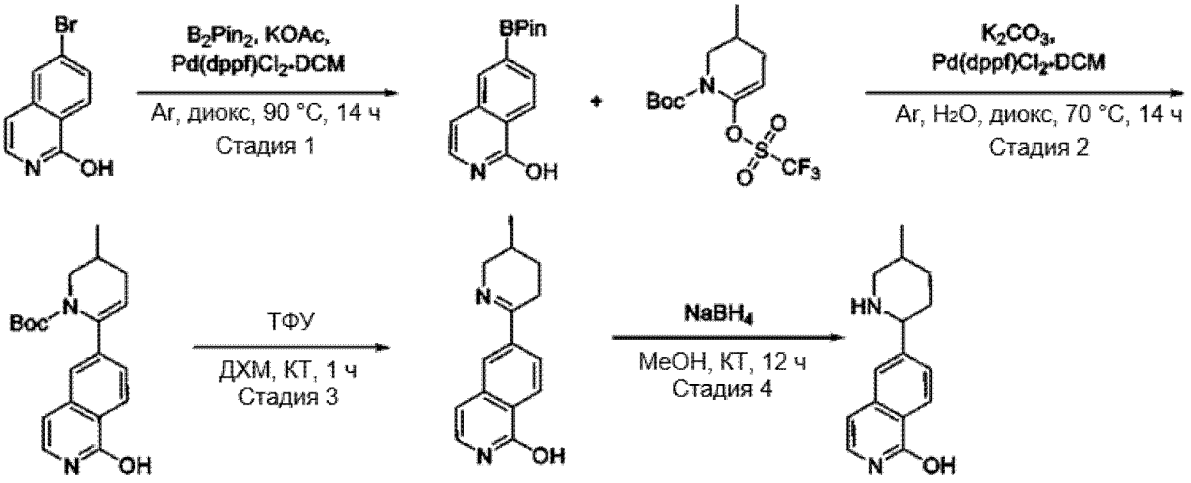
К перемешиваемой суспензии 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1,3-бензотиазол-2-амина (0,8 г, 3,26 ммоль) в MeOH (30 мл) порциями добавляли боргидрид натрия (370,06 мг, 9,78 ммоль, 345,85 мкл) при 0 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем оставляли нагреваться до 25°C и перемешивали в течение 12 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (80 мл). Органический экстракт сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с

получением неочищенного продукта 5-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазол-2-амина (700 мг, 2,83 ммоль, выход 86,79%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,86 (д, 3H), 1,22 (м, 2H), 1,86 (м, 4H), 2,44 (м, 1H), 3,16 (м, 1H), 3,62 (м, 1H), 5,28 (с, 2H), 7,18 (д, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,53 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 247,2; найдено 248,2; Rt=0,766 мин.

6NNN. **<u>Синтез 6-(5-метил-2-пиперидил)изохинолин-1-ола</u>**



Стадия 1: Синтез 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-ола

Ацетат калия (8,76 г, 89,26 ммоль, 5,58 мл) добавляли к раствору 6-бромизохинолин-1-ола (10 г, 44,63 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (12,47 г, 49,10 ммоль) в диоксане (150 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили Ar 3 раза. Затем добавляли Pd(dppf)Cl2·ДХМ (1,82 г, 2,23 ммоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 14 ч в инертной атмосфере. Затем охлаждали, разбавляли EtOAc (400 мл) и промывали водой (2×200 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя системой $CHCl_3$-MeCN с получением 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-ола (9,3 г, 34,30 ммоль, выход 76,86%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 271,2; найдено 272,2; Rt=1,133 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-6-(1-гидрокси-6-изохинолил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

трет-Бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (1,66 г, 4,79 ммоль), 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-ол (1,3 г, 4,79 ммоль) и карбонат натрия (1,52 г, 14,38 ммоль, 602,62 мкл) добавляли к смеси воды (5 мл) и диоксана (15 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем

добавляли Pd(dppf)Cl2 ДХМ (195,79 мг, 239,75 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 70°C в течение 14 ч, затем охлаждали и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали 1,4-диоксаном (2 * 20 мл) и отбрасывали. Фильтрат упаривали в вакууме с получением трет-бутил-6-(1-гидрокси-6-изохинолил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (0,5 г, 1,47 ммоль, выход 30,63%) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 340,2; найдено 341,2; Rt=1,377 мин.

Стадия 3. Синтез 6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)изохинолин-1-ола

Раствор трет-бутил-6-(1-гидрокси-6-изохинолил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (0,5 г, 1,47 ммоль) в ТФУ (2,51 г, 22,03 ммоль, 1,70 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли колотый лед (15 г), а pH доводили до 10 с помощью 10% водного раствора гидроксида натрия. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (2 * 30 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)изохинолин-1-ола (0,35 г, 1,46 ммоль, выход 99,16%) в виде коричневого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

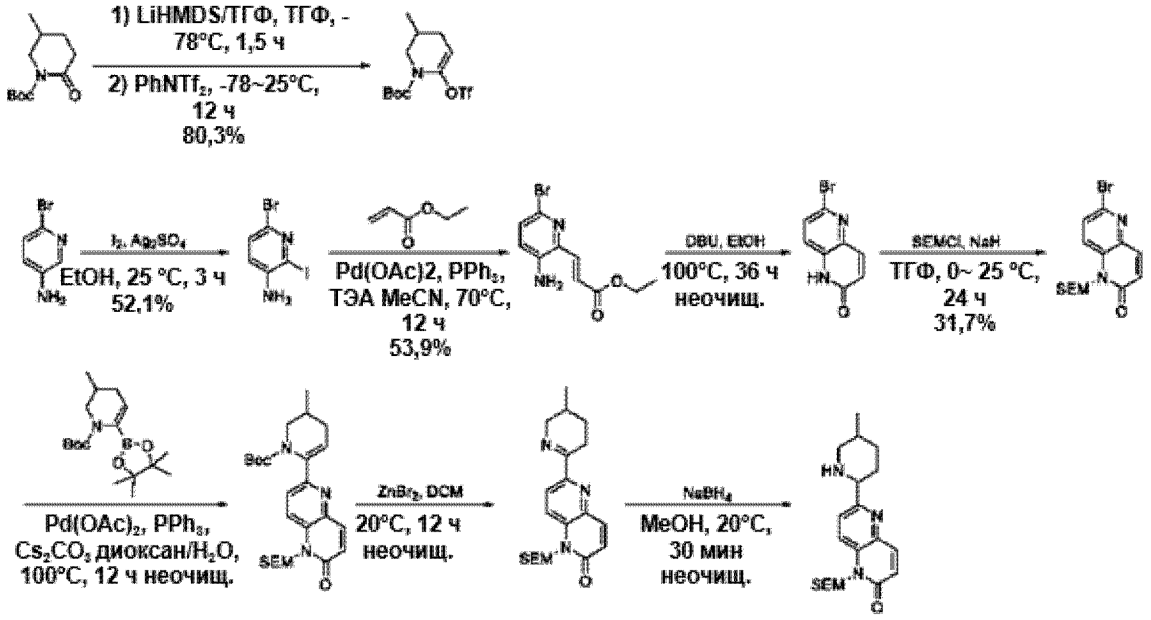
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 240,2; найдено 241,2; Rt=0,684 мин.

Стадия 4: Синтез 6-(5-метил-2-пиперидил)изохинолин-1-ола

Боргидрид натрия (110,21 мг, 2,91 ммоль, 103,00 мкл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)изохинолин-1-ола (0,35 г, 1,46 ммоль) в MeOH (15 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 * 40 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Полученное масло подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 19*100 5 мкм и MeOH в качестве элюирующей смеси) с получением 6-(5-метил-2-пиперидил)изохинолин-1-ола (0,1 г, 412,68 мкмоль, выход 28,33%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 242,2; найдено 243,2; Rt=0,988 мин.

6ООО. **Синтез 6-(5-метил-2-пиперидил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,5-нафтиридин-2-она**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата

К смеси трет-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (10 г, 46,9 ммоль) в ТГФ (200 мл) герметично закрывали и дегазировали под вакуумом и продували азотом трижды, а затем по каплям добавляли 1М LiHMDS/ТГФ (85 мл, 85 ммоль) при -78 °С, смесь перемешивали 1,5 часов при -78 °С, затем добавляли раствор $PhNTf_2$ (26 г, 72,8 ммоль) в ТГФ (50 мл). Раствор перемешивали при 25°С в течение 12 часов. Полученную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл), солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 80 г AgelaFlash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~1%, скорость потока=60 мл/мин, I_2) с получением трет-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (13 г, выход 80,3%) в виде желтого масла. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) *δ* м. д. 5,25 (т, *J*=3,8 Гц, 1Н), 3,87 (дд, *J*=12,7, 3,2 Гц, 1Н), 3,00 (дд, *J*=12,8, 9,1 Гц, 1Н), 2,29-2,49 (м, 1Н), 1,77-2,00 (м, 2Н), 1,49 (с, 9Н), 0,99 (д, *J*=6,6 Гц, 3Н); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 346,1, найдено 290,0 (масса трет-Bu-отщепленного продукта).

Стадия 2: Синтез 6-бром-2-иод-пиридин-3-амина

К раствору 6-бромпиридин-3-амина (10 г, 57,8 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли Ag_2SO_4 (18 г, 57,7 ммоль) и I_2 (16 г, 63,0 ммоль). Затем смесь перемешивали при 25°С в течение 3 часов. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления EtOH, затем неочищенный гасили добавлением воды (100 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл * 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 40 г AgelaFlash®

Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~20%, скорость потока=30 мл/мин, 254 нм) с получением 6-бром-2-иод-пиридин-3-амина (9 г, выход 52,1%) в виде красного твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м. д. 7,18 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 6,82 (д, *J*=8,3 Гц, 1H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 298,9, найдено 298,8.

Стадия 3: Синтез этил-(E)-3-(3-амино-6-бром-2-пиридил)проп-2-еноата

К раствору 6-бром-2-иод-пиридин-3-амина (9 г, 30,1 ммоль) в MeCN (100 мл) добавляли $Pd(OAc)_2$ (1,3 г, 5,79 ммоль), TEA (16,5 мл, 0,118 моль), PPh_3 (1,50 г, 5,72 ммоль) и этил-проп-2-еноат (3,2 мл, 29,5 ммоль). Полученную смесь герметично закрывали и дегазировали под вакуумом и продували азотом трижды, а затем перемешивали при 70°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 40 г AgelaFlash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~20%, скорость потока=30 мл/мин, 254 нм) с получением этил-(E)-3-(3-амино-6-бром-2-пиридил)проп-2-еноата (4,4 г, выход 53,9%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м. д. 7,67 (д, *J*=15,1 Гц, 1H), 7,21 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 6,86-7,03 (м, 2H), 4,27 (к, *J*=7,0 Гц, 2H), 1,33 (т, *J*=7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 273,0, найдено 273,0.

Стадия 4: Синтез 6-бром-1H-1,5-нафтиридин-2-она

К раствору этил-(E)-3-(3-амино-6-бром-2-пиридил)проп-2-еноата (2,2 г, 8,11 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли раствор DBU (6,1 мл, 40,9 ммоль) в EtOH (5 мл) при 20 °C. Затем смесь перемешивали при 100°C в течение 36 часов в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 40 г AgelaFlash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~100%, скорость потока=50 мл/мин, 254 нм) с получением 6-бром-1H-1,5-нафтиридин-2-она (2 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$m/z: рассчит. 225,0, найдено 225,0.

Стадия 6: Синтез трет-бутил-3-метил-6-[6-оксо-5-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

К смеси 6-бром-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,5-нафтиридин-2-она (900 мг, 2,53 ммоль) и трет-бутил-3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (1,3 г, 4,02 ммоль) в диоксане (10 мл) и H_2O (1 мл) добавляли $Pd(OAc)_2$ (114 мг, 0,508 ммоль), PPh_3 (265 мг, 1,01 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,6 г, 4,91 ммоль). Полученную смесь герметично закрывали и дегазировали под вакуумом и продували азотом трижды, а затем перемешивали при 100°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Полученную смесь гасили добавлением воды (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл * 2), солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали

флэш-хроматографией (ISCO®; колонка 25 г AgelaFlash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~20%, скорость потока=30 мл/мин, 254 нм) с получением трет-бутил-3-метил-6-[6-оксо-5-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (800 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$m/z: рассчит. 472,3, найдено 472,2.

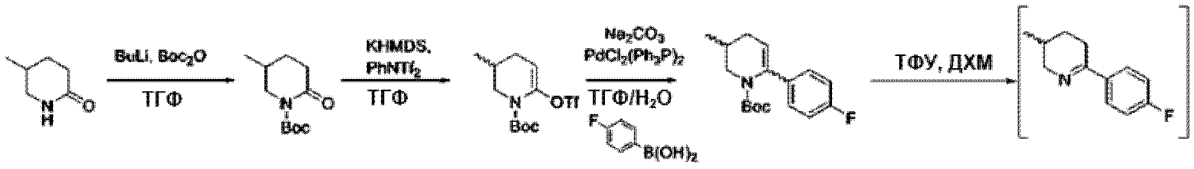
Стадия 7: Синтез 6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,5-нафтиридин-2-она

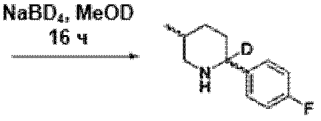
К раствору трет-бутил-3-метил-6-[6-оксо-5-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (800 мг, 1,70 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли $ZnBr_2$ (764 мг, 3,39 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Полученную смесь гасили добавлением воды (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл * 2), солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (ISCO®; колонка 25 г AgelaFlash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~50%, скорость потока=30 мл/мин, 245 нм) с получением 6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,5-нафтиридин-2-она (600 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$m/z: рассчит. 372,3, найдено 372,2.

Стадия 8: Синтез 6-(5-метил-2-пиперидил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,5-нафтиридин-2-она

К раствору 6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,5-нафтиридин-2-она (600 мг, 1,61 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли $NaBH_4$ (93,0 мг, 2,46 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 30 минут. Полученную смесь гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл * 3). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-(5-метил-2-пиперидил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,5-нафтиридин-2-она (800 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

6PPP. **<u>Синтез 2-(4-фторфенил)-5-метилпиперидина-2-d</u>**





Стадия 1: трет-бутил-5-метил-2-оксопиперидин-1-карбоксилата

5-Метилпиперидин-2-он (**1**) (3,0 г, 26,51 ммоль) растворяли в ТГФ (75 мл) и добавляли н-BuLi (17,7 мл 1,5 М раствор в смеси гексанов, 26,51 ммоль) при -78 С. После перемешивания в течение 30 мин добавляли по каплям ТГФ (37,5 мл) раствор Boc_2O (8,7 г, 9,14 ммоль), а полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (30 мл) и EtOAc (30 мл). Слои разделяли, а водный слой промывали CH_2Cl_2 (2 * 30 мл). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 10/0 циклогексан/этилацетат до 95/5) с получением бензил-6- трет-бутил-5-метил-2-оксопиперидин-1-карбоксилата (**2**) в виде бесцветного масла (3,20 мг, 56%)

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 3,72 (ддд, *J*=1,9, 4,7, 12,6 Гц, 1H), 3,04 (дд, *J*=10,4, 12,6 Гц, 1H), 2,54-2,35 (м, 2H), 1,97-1,76 (м, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,40-1,31 (м, 1H) 0,97 (д, *J*=6,6 Гц, 2,8H), 0,83 (д, *J*=6,6 Гц, 0,2H)

Стадия 2: Синтез трет-бутил-3-метил-6-(((трифторметил)сульфонил)окси)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Раствор трет-бутил-5-метил-2-оксопиперидин-1-карбоксилата (**2**) (660 мг, 3,09 ммоль) в безводном ТГФ (23 мл) охлаждали до -78 °С. 1 М раствор KHMDS (4,64 мл 1 М раствора в ТГФ, 4,64 ммоль) добавляли в течение 5 мин, а смесь перемешивали в течение 70 мин. Затем добавляли безводный ТГФ (6,8 мл) раствор $PhNTf_2$ (1,1 г, 3,09 ммоль), а смесь перемешивали при -78 °С (2 ч). Добавляли насыщенный водный раствор Na_2CO_3 (30 мл) и CH_2Cl_2 (30 мл), а слои разделяли. Водный слой промывали CH_2Cl_2 (2 * 30 мл). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 10/0 циклогексан/этилацетат до 85/15) с получением трет-бутил-3-метил-6-(((трифторметил)сульфонил)окси)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (**3**) в виде бесцветного масла ().

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 5,27 (т, *J*=3,8 Гц, 1H), 3,87 (дд, *J*=3,3, 12,7 Гц, 1H), 3,00 (дд, *J*=9,2, 12,7 Гц, 1H), 2,39 (ддд, *J*=3,7, 6,1, 18,0 Гц, 1H), 1,98-1,78 (м, 2H), 1,49 (с, 9H), 0,99 (д, *J*=6,6 Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез трет-бутил-6-(4-фторфенил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

К раствору трет-бутил-3-метил-6-(((трифторметил)сульфонил)окси)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (400 мг, 1,16 ммоль) в ТГФ (11,6 мл) добавляли, в атмосфере азота, $(Ph_3P)_2PdCl_2$ (41 мг, 57,9 мкмоль), (4-фторфенил)бороновую кислоту (243 мг, 1,74 ммоль) и 2 М водный раствор Na_2CO_3 (9,3 мл). Смесь перемешивали в течение 16 ч при 40 °С. Затем добавляли воду (10 мл), а смесь экстрагировали диэтиловым эфиром и сушили (Na_2SO_4). Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 10/0 циклогексан/этилацетат до 1/9) с получением трет-бутил-6-(4-фторфенил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (**4**) в виде бесцветного масла (200 мг, 60%)

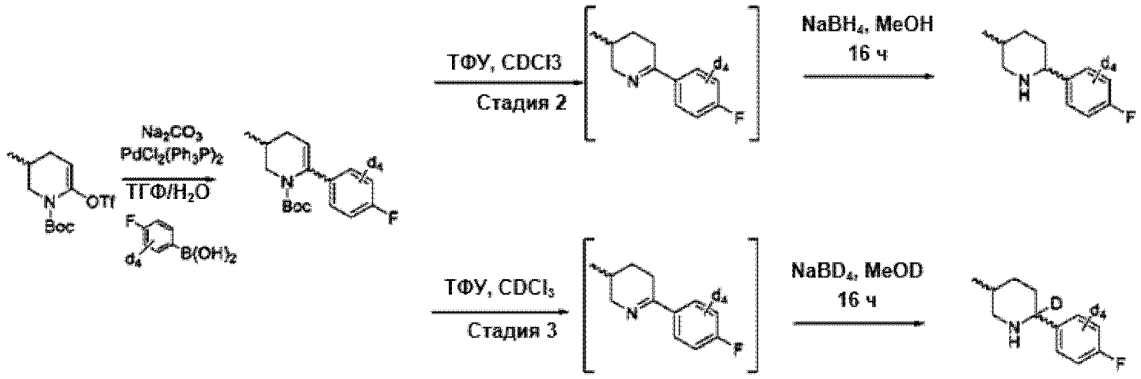
^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7,28-7,23 (м, 2H), 6,97 (д, *J*=8,7 Гц, 2H), 5,24 (т, *J*=3,7 Гц, 1H), 4,06 (дд, *J*=3,4, 12,7 Гц, 1H), 3,00 (дд, *J*=9,2, 12,7 Гц, 1H), 2,39 (ддд, *J*=3,8, 6,4, 18,6 Гц, 1H), 2,05-1,94 (м, 1H), 1,84 (ддд, *J*=3,7, 8,6, 18,6 Гц, 1H), 1,10 (с, 9H), 1,01 (д, *J*=6,6 Гц, 3H).

Стадия 4: Синтез 2-(4-фторфенил)-5-метилпиперидина-2-d

ТФУ (0,86 мл) добавляли к CH_2Cl_2 (0,86 мл) раствору трет-бутил-6-(4-фторфенил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (50 мг, 0,17 ммоль). Раствор перемешивали 1 ч при комнатной температуре и концентрировали под вакуумом. Добавляли насыщенный водный раствор Na_2CO_3 (3 мл) и CH_2Cl_2 (3 мл), а слои разделяли. Водный слой промывали CH_2Cl_2 (2×5 мл) Все органические слои объединяли, сушили и концентрировали под вакуумом. Метанол-d_4 (1,7 мл) добавляли к остатку с последующим добавлением $NaBD_4$ (11 мг, 0,26 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Летучие вещества упаривали и добавляли воду. Водный слой промывали CH_2Cl_2 (3×5 мл). Все органические слои объединяли, сушили и концентрировали под вакуумом с получением 2-(4-фторфенил)-5-метилпиперидина-2-d в виде белого твердого вещества (23 мг, 69%)

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7,35-7,29 (м, 2H), 6,98 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 3,15-3,08 (м, 1H), 2,40 (т, *J*=11,3 Гц, 1H), 1,90-1,46 (м, 3H), 1,14 (д, *J*=7,1 Гц, 1H), 0,89 (д, *J*=6,6 Гц, 3H).

6QQQ. **Синтез 2-(4-фторфенил-2,3,5,6-d4)-5-метилпиперидина-2-d и 2-(4-фторфенил-2,3,5,6-d4)-5-метилпиперидина-2-d**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-6-(4-фторфенил-2,3,5,6-d4)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (5)

К раствору трет-бутил-3-метил-6-(((трифторметил)сульфонил)окси)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (200 мг, 0,58 ммоль) в ТГФ (3,9 мл) добавляли, в атмосфере азота, $(Ph_3P)_2PdCl_2$ (20 мг, 29,0 мкмоль), (4-фторфенил-2,3,5,6-d4)бороновую кислоту (243 мг, 0,58 ммоль) и 2 М водный раствор Na_2CO_3 (2,3 мл). Смесь перемешивали в течение 16 ч при 80 °C. Затем добавляли воду (10 мл), а смесь экстрагировали диэтиловым эфиром и сушили (Na_2SO_4). Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 10/0 циклогексан/этилацетат до 1/9) с получением трет-бутил-6-(4-

фторфенил-2,3,5,6-d4)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (**5**) в виде желтого масла (80 мг, 47%)

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) 5,24 (т, *J*=3,8 Гц, 1H), 4,06 (дд, *J*=3,4, 12,6 Гц, 1H), 2,97 (дд, *J*=9,4, 12,2 Гц, 1H), 2,39 (ддд, *J*=3,9, 6,4, 18,6 Гц, 1H), 2,06-1,95 (м, 1H), 1,84 (ддд, *J*=3,7, 8,6, 18,6 Гц, 1H), 1,10 (с, 9H), 1,01 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез 2-(4-фторфенил-2,3,5,6-d4)-5-метилпиперидина-2-d

ТФУ (0,4 мл) добавляли к CH_2Cl_2 (0,4 мл) раствору трет-бутил-6-(4-фторфенил-2,3,5,6-d4)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (**5**) (23 мг, 78 *мкл*моль). Раствор перемешивали 1 ч при комнатной температуре и концентрировали под вакуумом. Добавляли насыщенный водный раствор Na_2CO_3 (2 мл) и CH_2Cl_2 (2 мл), а слои разделяли. Водный слой промывали CH_2Cl_2 (2×2 мл) Все органические слои объединяли, сушили и концентрировали под вакуумом. К остатку добавляли метанол (0,4 мл) с последующим добавлением $NaBH_4$ (4 мг, 0,1 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Летучие вещества упаривали и добавляли воду. Водный слой промывали CH_2Cl_2 (3×5 мл). Все органические слои объединяли, сушили и концентрировали под вакуумом с получением 2-(4-фторфенил-2,3,5,6-d4)-5-метилпиперидина в виде белого твердого вещества (15 мг, 100%)

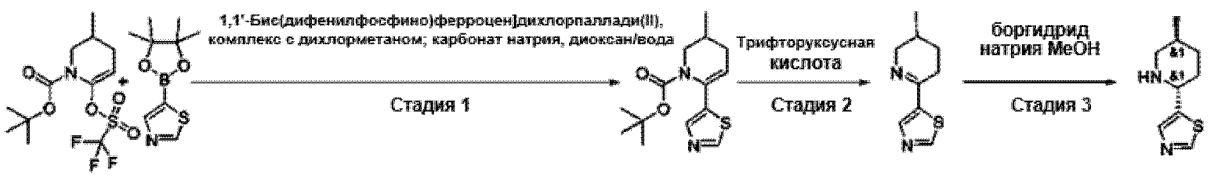
^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 3,53 (дд, *J*=2,2, 11,3 Гц, 1H), 3,13 (ддд, *J*=1,9, 3,9, 11,5 Гц, 1H), 2,41 (т, *J*=11,2 Гц, 1H), 1,90-1,46 (м, 3H), 1,16-1,12 (м, 1H), 0,90 (д, *J*=6,6 Гц, 3H).

Стадия 3: Синтез 2-(4-фторфенил-2,3,5,6-d4)-5-метилпиперидина-2-d

ТФУ (2,0 мл) добавляли к CH_2Cl_2 (2,0 мл) раствору трет-бутил-6-(4-фторфенил-2,3,5,6-d4)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (**5**) (120 мг, 0,41 ммоль). Раствор перемешивали 1 ч при комнатной температуре и концентрировали под вакуумом. Добавляли насыщенный водный раствор Na_2CO_3 (10 мл) и CH_2Cl_2 (10 мл), а слои разделяли. Водный слой промывали CH_2Cl_2 (2×10 мл). Все органические слои объединяли, сушили и концентрировали под вакуумом. К остатку добавляли метанол-d_4 (2,0 мл) с последующим добавлением $NaBD_4$ (22 мг, 0,53 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Летучие вещества упаривали и добавляли воду. Водный слой промывали CH_2Cl_2 (3×5 мл). Все органические слои объединяли, сушили и концентрировали под вакуумом с получением 2-(4-фторфенил-2,3,5,6-d4)-5-метилпиперидина-2-d в виде белого твердого вещества (81 мг, 100%)

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 3,13 (ддд, *J*=2,0, 3,9, 11,5 Гц, 1H), 2,40 (т, *J*=11,2 Гц, 1H), 1,90-1,46 (м, 3H), 1,19-1,12 (м, 1H), 0,90 (д, *J*=6,6 Гц, 3H).

6RRR. **<u>Синтез 5-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]тиазола</u>**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-3-метил-6-тиазол-5-ил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-

карбоксилата

К раствору трет-бутил-3-метил-6-тиазол-5-ил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (14,61 г, 52,11 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазола (10 г, 47,37 ммоль), карбоната натрия (15,06 г, 142,12 ммоль, 5,95 мл) в диоксане (150 мл) и воде (50 мл) добавляли 1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (1,55 г, 1,89 ммоль), в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 48 ч, охлаждали, фильтровали и упаривали. Остаток растворяли в EtOAc и сушили над Na_2SO_4, упаривали в вакууме и очищали градиентной хроматографией (гексан-МТБЭ) с получением трет-бутил-3-метил-6-тиазол-5-ил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (0,4 г, 1,43 ммоль, выход 3,01%).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 1,01 (д, 3H), 1,19 (с, 9H), 1,41 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,97 (м, 1H), 2,37 (д, 1H), 2,96 (дд, 1H), 4,01 (д, 1H), 5,47 (т, 1H), 7,74 (с, 1H), 8,63 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 280,15; найдено 281,2; Rt=1,29 мин.

Стадия 2. Синтез 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)тиазола

Раствор трет-бутил-3-метил-6-тиазол-5-ил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (0,4 г, 1,43 ммоль) в трифторуксусной кислоте (8 г, 70,16 ммоль, 5,41 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч и упаривали в вакууме. Остаток разбавляли насыщенным раствором $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали ДХМ (3 * 30 мл), промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме с получением 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)тиазола (0,25 г, 1,39 ммоль, выход 97,21%).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ 1,00 (д, 3H), 1,41 (м, 1H), 1,73 (м, 1H), 1,93 (м, 1H), 2,59 (м, 1H), 2,80 (дд, 1H), 3,23 (м, 1H), 3,94 (д, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,77 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 180,1; найдено 181,2; Rt=0,466 мин.

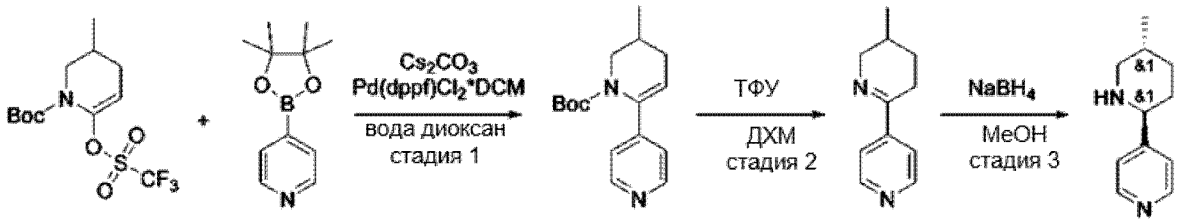
Стадия 3: Синтез 5-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]тиазола

К раствору 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)тиазола (0,25 г, 1,39 ммоль) в MeOH (30 мл), боргидрида натрия (104,93 мг, 2,77 ммоль, 98,07 мкл) добавляли при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч и упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (3 * 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме с получением 5-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]тиазола (0,25 г, 1,37 ммоль, выход 98,89%) .

^{1}H ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ 0,87 (д, 3H), 1,13-1,20 (м, 2H), 1,55-1,60 (м, 2H), 1,60-1,84 (м, 2H), 1,87 (д, 1H), 1,97 (д, 1H), 2,42 (т, 1H), 3,11 (д, 1H), 3,93 (д, 1H), 7,72 (с, 1H), 8,67 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 182,1; найдено 183,0; Rt=0,684 мин.

6SSS. **Синтез рац-4-((*2R,5S*)-5-метилпиперидин-2-ил)пиридина**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-5-метил-5,6-дигидро-[2,4'-битиридин]-1(4H)-карбоксилата

трет-Бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (5,62 г, 16,27 ммоль) и 4-пиридилбороновую кислоту (2 г, 16,27 ммоль) растворяли в диоксане, а реакционную смесь основательно дегазировали с последующим добавлением карбоната цезия (26,51 г, 81,36 ммоль), H_2O и $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ(1,63 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи; после того, как реакция завершилась растворитель упаривали при пониженном давлении, а неочищенную смесь разделяли между EtOAc и H_2O. Водный слой дополнительно дважды экстрагировали EtOAc; объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением *трет*-бутил-3-метил-6-(4-пиридил)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (7 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96 (д, 3H), 1,08 (с, 9H), 1,85 (м, 2H), 2,32 (м, 1H), 2,98 (м, 1H), 3,83 (д, 1H), 5,52 (м, 1H), 7,18 (д, 2H), 8,42 (д, 2H).

Стадия 2: Синтез 5-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2,4'-битиридина

трет-Бутил-3-метил-6-(4-пиридил)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (7 г, 25,51 ммоль) растворяли в ДХМ (200 мл) с последующим добавлением ТФУ (2,91 г, 25,51 ммоль, 1,97 мл) и перемешиванием в течение ночи. После завершения реакции смесь промывали 10% водн. NaOH, а органический растворитель упаривали с получением 4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)пиридина (3,5 г, 20,09 ммоль, выход 78,73%), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,02 (д, 3H), 1,22 (м, 1H), 1,73 (м, 1H), 1,98 (м, 1H), 2,45 (м, 1H), 2,77 (м, 1H), 3,27 (м, 1H), 4,03 (м, 1H), 7,62 (д, 2H), 8,64 (д, 2H).

Стадия 3: Синтез рац-4-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)пиридина

4-(3-Метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)пиридин (3,5 г, 20,09 ммоль) растворяли в MeOH (50 мл) и H_2O (10 мл) и охлаждали до 0 °C. Порциями добавляли боргидрид натрия (759,89 мг, 20,09 ммоль, 710,18 мкл) к полученной смеси и дополнительно перемешивали в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь подкисляли 10% водн. HCl до pH=2, промывали МТБЭ (2 * 10 мл), подщелачивали 10% водн. NaOH до pH=10 и экстрагировали ДХМ (50 мл). Упаривание растворителя привело к получению чистого 4-[(*2S,5R*)-5-метил-2-пиперидил]пиридина (2,5 г, 14,18 ммоль, выход 70,61%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,86 (д, 3H), 1,18 (м, 2H), 1,75 (м, 4H), 2,40 (м,

1H), 3,14 (м, 1H), 3,56 (м, 1H), 7,28 (д, 2H), 8,53 (д, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 176,2; найдено 177,2; Rt=0,226 мин.

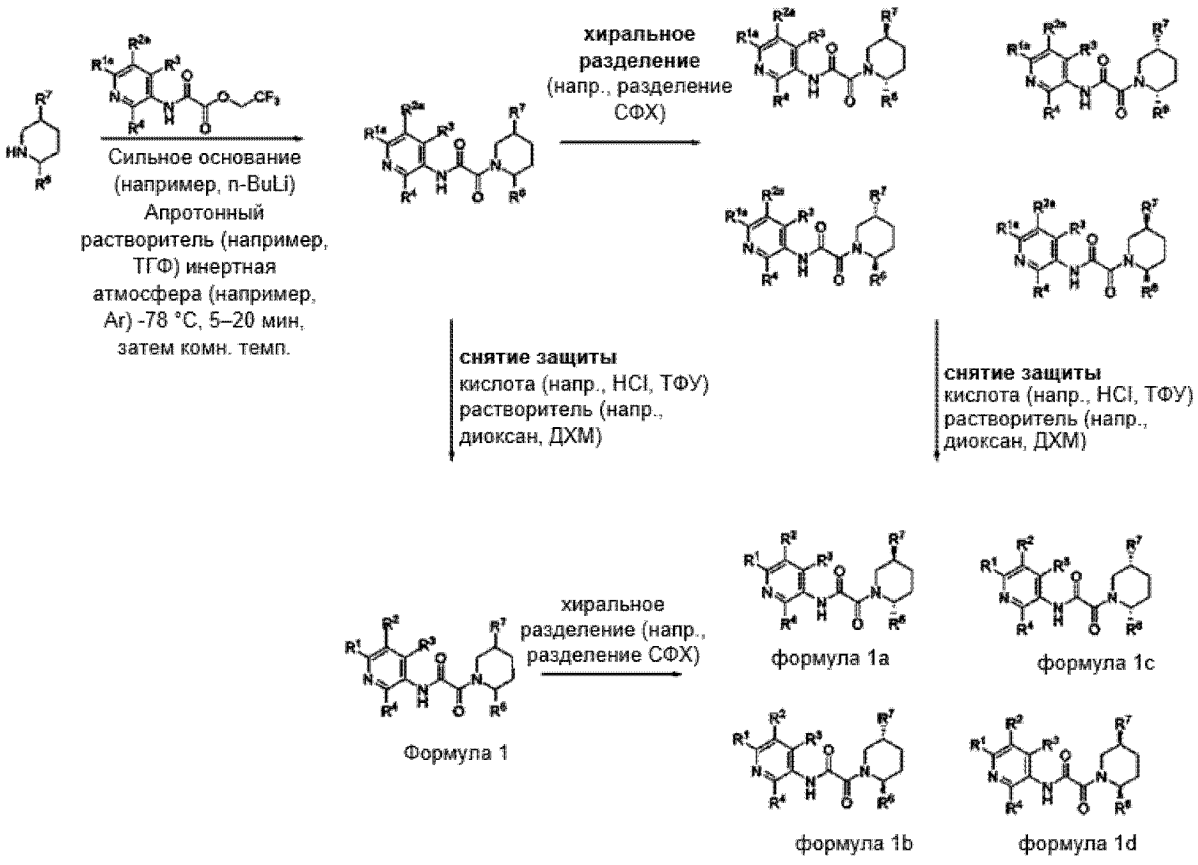
[0046] *Схема А. Синтез соединений формулы 1*

Соединения формулы 1, 1a, 1b, 1c и 1d представляют собой соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id), где $R^{1,}$ R^2 R^3, $R^{4,}$ R^6, R^7 и R^8 являются такими, как определено в данном документе, и по меньшей мере один из R^1 или R^2 представляет собой $-NH_2$,

R^{1a} представляет собой R^1 или -NH-PG, R^{2a} представляет собой R^2 или -NH-PG. PG представляет собой азотзащитные группы, как описано в данном документе (*например*, -Boc).

[0047] **Общая методика 1**

[0048]



Обратите внимание, что в определенных случаях исходный пиперидин уже находится в цис- или транс-конфигурации. В данных случаях стадия хирального разделения приводит только к двум из четырех изображенных энантиомеров.

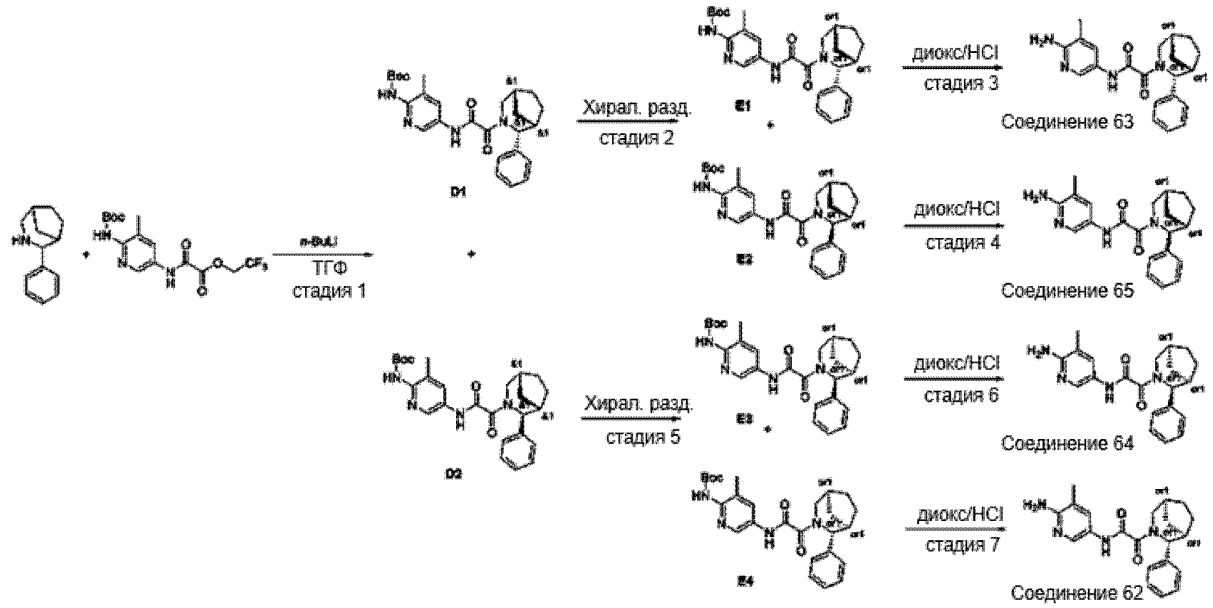
Как проиллюстрировано на Схеме А соединения формулы (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) могут быть отделены от смеси соединений формулы (I), где R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, $R^{7,}$ R^8 и n являются такими, как описано в данном документе. Альтернативно соединения формулы (Ia), (Ib), (Ic) и (Id) могут быть получены из их защищенных предшественников. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} выбирают из R^1 и -NH-PG, а R^{2a} выбирают из R^2 и -NH-PG, где PG представляет собой азотзащитную группу, как определено в данном документе

(*например*, -Boc). В определенных вариантах осуществления (*например*, когда R^{1a} представляет собой NH-PG, а R^1 представляет собой $-NH_2$ или R^{2a} представляет собой NH-PG и R^2 представляет собой $-NH_2$), стадию снятия защиты используют для превращения R^{1a} в R^1 или R^{2a} в R^2. В некоторых вариантах осуществления снятие защиты может происходить до или после хирального разделения. Условия удаления защитной группы -PG (*например*, -Boc) можно использовать, например, кислые условия (*например*, вода/диоксан, хлористый водород в протонном растворителе (*например*, метаноле), хлористый водород в апротонном растворителе (*например*, диоксане), ТФУ в апротонном растворителе (*например*, дихлорметане, хлороформе, и т. д.)). В некоторых вариантах осуществления на стадии удаления защитной группы используют HCl (4,0M) в диоксане. В некоторых вариантах осуществления на стадии удаления защитной группы используют HCl (4,0M) в ДХМ.

Способы хирального разделения известны специалистам в данной области. Например, в некоторых вариантах осуществления хиральное разделение можно осуществить с помощью очистки хиральной ВЭЖХ (Колонка: AD-H III (250 * 20 мм, 5 мкм). Иллюстративные примеры элюентов включают, но не ограничиваются ими, гексан, ИПС, MeOH, MeCN и H_2O и их смеси.

Как проиллюстрировано на Схеме А получение описанных в данном документе соединений может включать стадию конденсации с образованием амидной связи. В некоторых вариантах осуществления конденсация с образованием амидной связи включает конденсацию пиперидина с 2,2,2-трифторэтиловым эфиром в присутствии сильного основания (*например*, алкиллитиевого основания) в апротонном растворителе (*например*, ТГФ) в инертной атмосфере (*например*, в атмосфере аргона). В некоторых вариантах осуществления реакция происходит при температуре между -100°C и -60 °C. В некоторых вариантах осуществления реакция происходит при температуре около -78 °C. В некоторых вариантах осуществления конденсация с образованием амидной связи включает использование *н*-BuLi в ТГФ при -78 °C.

Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-2-(2-фенил-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)ацетамида (соединение 63, соединение 62, соединение 64, соединение 65)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(3-метил-5-(2-оксо-2-(2-фенил-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)ацетамидо)пиридин-2-ил)карбамата

К раствору 4-фенил-3-азабицикло[*3.2.1*]октана (0,5 г, 2,67 ммоль) и 2,2,2-трифторэтил-2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетата (1,01 г, 2,67 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли *н-бутиллитий* (2,60 г, 9,34 ммоль, 3,76 мл, 23% чистота) при -78°C в атмосфере Ar. Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин и нагревали до комн. темп., гасили водн. раствором NH_4Cl, экстрагировали EtOAc, сушили над Na_2SO_4, упаривали и подвергли ВЭЖХ (LC 11 60-60-70% 0-1-6 мин вода-метанол, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол), масса целевого пика 464 колонка: SunFire C18 100×19 мм, 5 мкм). После очистки наблюдали 3 фракции: 1-я (пара диастереомеров): 181 мг, 2-я (смесь): 127 мг, 3-я (пара диастереомеров): 65 мг. Конфигурацию присваивали произвольно. Фракции 1 и 3 подвергли хиральному разделению. **D1:** ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 464,5; найдено 465,2; Rt=4,122 мин. **D2:** ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 464,5; найдено 465,2; Rt=4,326 мин.

Стадия 2: Хиральное разделение (E1 и E2)

Очистка на хиральной колонке проводили в системе гексан-ИПС-MeOH, 80-10-10, 12 мл/мин. Число вводимых проб: 1, объем вводимой пробы: 700 мкл. Из 181 мг рацемата получали 79 мг и 76 мг индивидуальных энантиомеров.

E1: время удерживания: 33,56 мин. ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 364,5; найдено 365,2; Rt=5,463 мин.

E2: Время удерживания: 18,49 мин. ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 364,5; найдено 365,2; Rt=5,462 мин.

Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(1S,4R,5R)-4-фенил-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]ацетамида ***(Соединение 63)***

трет-Бутил-*N*-[3-метил-5-[[2-оксо-2-[(*1S,4R,5R*)-4-фенил-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]ацетил] амино]-2-пиридил]карбамат (79 мг, 170,06 мкмоль) растворяли в растворе хлористого водорода 4,0М в диоксане (1,60 г, 43,88 ммоль, 2 мл), перемешивали при 25°С в течение 12 ч, упаривали и сушили с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ (LC 11 40-40-70% 0-1-6 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол), масса целевого пика 364, колонка: YMC Actus Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*1S,4R,5R*)-4-фенил-3-азабицикло[*3.2.1*]октан-3-ил]ацетамида (23 мг, 63,11 мкмоль, выход 37,11%). ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 364,4; найдено 365,2; Rt=2,661 мин.

Стадия 4: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(1S,4S,5R)-4-фенил-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]ацетамида ***(Соединение 65)***

трет-Бутил-*N*-[3-метил-5-[[2-оксо-2-[(*1S,4S,5R*)-4-фенил-3-азабицикло[*3.2.1*]октан-3-ил]ацетил] амино]-2-пиридил]карбамат (76 мг, 163,60 мкмоль) растворяли в растворе хлористого водорода 4,0М в диоксане (1,60 г, 43,88 ммоль, 2 мл), перемешивали при 25°С в течение 12 ч, упаривали и сушили с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ (LC 11 40-40-70% 0-1-6 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол), масса целевого пика 364, колонка: YMC Actus Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*1S,4S,5R*)-4-фенил-3-азабицикло[*3,2,1*]октан-3-ил]ацетамида (21 мг, 57,62 ммоль, выход 35,22%). ^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,36 (м, 1Н), 1,62 (м, 3Н), 1,76 (м, 2Н), 1,95 (м, 1Н), 2,15 (м, 3Н), 2,30 (м, 1Н), 2,78 (м, 1Н), 3,38 (м, 1Н), 4,47 (м, 1Н), 4,81 (м, 2Н), 5,88 (м, 1Н), 7,21 (м, 2Н), 7,35 (м, 2Н), 7,72 (м, 1Н), 8,06 (м, 1Н), 8,97 (м, 1Н). ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 364,4; найдено 365,2; Rt=2,640 мин.

Стадия 5: Хиральное разделение (Е3 и Е4)

Очистку на хиральной колонке проводили в системе гексан-ИПС-МеОН, 60-20-20, 12 мл/мин. Число вводимых проб: 1, объем вводимой пробы: 40 мкл. Из 65 мг рацемата получали 14 мг и 12 мг индивидуальных энантиомеров.

Е3: время удерживания: 27,78 мин. ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 364,5; найдено 365,2; Rt=5,640 мин.

Е4: Время удерживания: 14,46 мин. ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 364,5; найдено 365,2; Rt=5,753 мин.

Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(1R,4S,5S)-4-фенил-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]ацетамида ***(Соединение 64)***

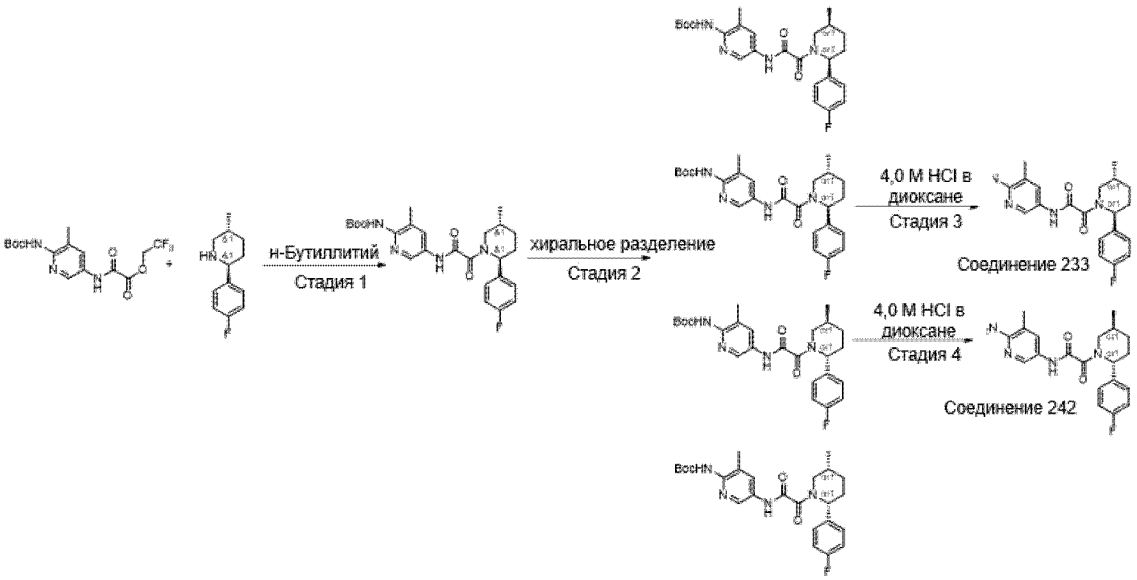
трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-оксо-2-[(*1R,4S,5S*)-4-фенил-3-азабицикло[*3.2.1*]октан-3-ил]ацетил] амино]-2-пиридил]карбамат (14 мг, 30,14 мкмоль) растворяли в растворе хлористого водорода 4,0М в диоксане (800,00 мг, 21,94 ммоль, 1 мл), перемешивали при 25°С в течение 12 ч, упаривали и сушили с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ (LC 11 40-40-70% 0-1-6 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4

мл/мин, метанол), масса целевого пика 364, колонка: YMC Actus Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*1R,4S,5S*)-4-фенил-3-азабицикло[*3.2.1*]октан-3-ил]ацетамида (8 мг, 21,95 мкмоль, выход 72,84%). ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 364,4; найдено 365,2; Rt=2,619 мин

Стадия 7: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(1R,4R,5S)-4-фенил-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]ацетамида ***(Соединение 62)***

трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-оксо-2-[(*1R,4R,5S*)-4-фенил-3-азабицикло[*3.2.1*]октан-3-ил]ацетил] амино]-2-пиридил]карбамат (12 мг, 25,83 мкмоль) растворяли в растворе хлористого водорода 4,0М в диоксане (800,00 мг, 21,94 ммоль, 1 мл), перемешивали при 25°C в течение 12 ч, упаривали и сушили с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ (LC 11 40-40-70% 0-1-6 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол), масса целевого пика 364, колонка: YMC Actus Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*1R,4R,5S*)-4-фенил-3-азабицикло[*3.2.1*]октан-3-ил]ацетамида (7 мг, 19,21 мкмоль, выход 74,36%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,36 (м, 1H), 1,64 (д, 2H), 1,75 (д, 3H), 1,93 (д, 1H), 2,16 (м, 3H), 2,27 (м, 1H), 2,78 (м, 1H), 3,31 (м, 1H), 4,54 (м, 1H), 5,03 (м, 2H), 5,87 (м, 1H), 7,22 (м, 2H), 7,36 (м, 2H), 7,77 (м, 1H), 8,08 (м, 1H), 9,00 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 364,4; найдено 365,2; Rt=2,608 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 233) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 242)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

К раствору 2,2,2-трифторэтил-2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетата (585,71 мг, 1,55 ммоль), 2-(4-фторфенил)-5-метил-пиперидина (0,3 г, 1,55 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли н-бутиллитий (1,30 г, 4,66 ммоль, 1,87 мл, 23% чистота) при -78°C в атмосфере Ar. Через 15 мин одной порцией добавляли 2,2,2-трифторэтил-2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетат (585,71 мг, 1,55 ммоль). Полученную смесь нагревали до комн. темп., гасили водн. раствором NH_4Cl, экстрагировали EtOAc, сушили над Na_2SO_4, упаривали и подвергли ВЭЖХ (50-75% ACN, 30 мл/мин, sunfire C18 19*100, 5uM). трет-Бутил-N-[5-[[2-[2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (181,7 мг, 386,16 мкмоль, выход 24,88%) получали в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,07 (д, 3H), 1,39 (м, 1H), 1,48 (с, 9H), 1,65-1,97 (м, 4H), 2,17-2,31 (м, 4H), 2,92-3,33 (м, 1H, два отдельных сигнала ротамеров), 4,19-4,76 (м, 1H, два отдельных сигнала ротамеров), 5,73-6,39 (м, 1H, два отдельных сигнала ротамеров), 6,83 (шир с, 1H), 7,04 (м, 2H), 8,05 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,40 (м, 1H), 9,39 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 470,5; найдено 471,2; Rt=1,495 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5S)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата, трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата, трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5R)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата и трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

Смесь стереоизомеров разделяли в следующих условиях: IC (250 * 30, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 13 мл/мин.

RT для трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата, пика 1 (P1)=23,601 мин

RT для трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата, пика 2 (P2)=30,270 мин

Побочные цис-фракции имеют RT 20,5 мин и 28,5 мин.

трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат пик 1(P1) использовали для получения **соединения 242**. Аналитические данные для данной фракции приведены ниже:

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 470,5; найдено 472,0; Rt=5,536 мин.

RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин)=27,123 мин

трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат, пик 2(P2) использовали для получения **соединения 233**

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 470,5; найдено 472,0; Rt=5,529 мин.

RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин)=36,392 мин

*Стадия 3. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 233**)*

К раствору трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (32,43 мг, 68,92 мкмоль) в диоксане (1 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (12,56 мг, 344,61 мкмоль, 15,71 мкл) при 21 °C. Полученную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Полученную смесь упаривали досуха и подвергли ВЭЖХ (C18, H_2O-ACN, 33-50% ACN, 30 мл/мин).N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (13,7 мг, 36,99 мкмоль, выход 53,66%) получали в виде бежевого твердого вещества.

^{1}ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,97-1,04 (м, 3H), 1,24-1,37 (м, 1H), 1,58-1,71 (м, 1H), 1,82-1,91 (м, 1H), 1,95-2,03 (м, 4H), 2,12-2,26 (м, 1H), 2,67-3,19 (м, 1H), 3,41-4,02 (м, 1H), 5,10-5,56 (м, 1H), 5,57-5,65 (м, 2H), 7,17-7,22 (м, 2H), 7,30-7,39 (м, 2H), 7,43-7,51 (м, 1H), 7,92-8,04 (м, 1H), 10,43-10,53 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 370,2; найдено 371,2; Rt=2,774 мин.

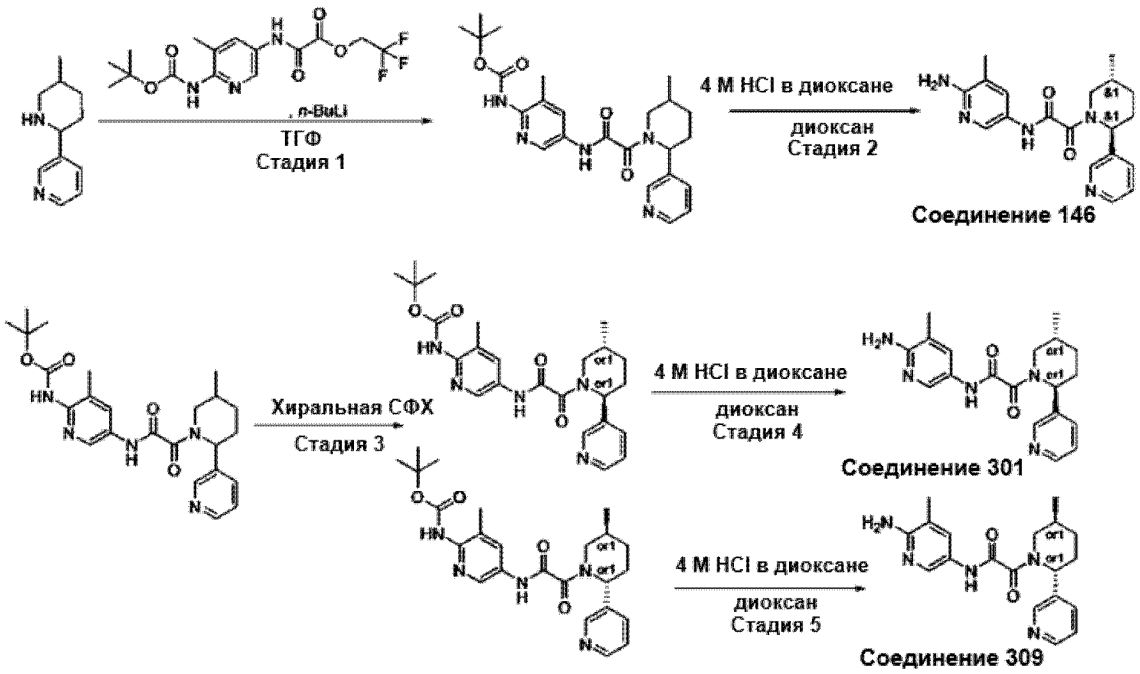
*Стадия 3. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 242**)*

К раствору трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (34,38 мг, 73,07 мкмоль) в диоксане (1 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (13,32 мг, 365,33 мкмоль, 16,65 мкл) при 21 °C. Полученную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Полученную смесь упаривали досуха и подвергли ВЭЖХ (C18, H_2O-ACN, 34-51% ACN, 30 мл/мин). N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (16,5 мг, 44,54 мкмоль, выход 60,96%) получали в виде бежевого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,92-1,05 (м, 3H), 1,26-1,38 (м, 1H), 1,60-1,69 (м, 1H), 1,80-1,90 (м, 1H), 1,95-2,10 (м, 4H), 2,12-2,25 (м, 1H), 2,66-3,18 (м, 1H), 3,41-4,03 (м, 1H), 5,05-5,56 (м, 1H), 5,57-6,08 (м, 2H), 6,94-7,24 (м, 2H), 7,28-7,40 (м, 2H), 7,42-7,50 (м, 1H), 7,62-8,08 (м, 1H), 9,69-10,55 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 368,4; найдено 369,2; Rt=2,787 мин.

Синтез 2-(5,5-диметил-2-фенил-1-пиперидил)-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 146), *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*S*,5*R*)-5-метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 301) и Стадия 5: Синтез *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*S*,5*R*)-5-метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 309)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

К раствору 3-(5-метил-2-пиперидил)пиридина (0,2 г, 1,13 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли н-бутиллитий (948,04 мг, 3,40 ммоль, 1,37 мл, 23% чистота) при -78°C в атмосфере Ar. Через 15 мин одной порцией добавляли 2,2,2-трифторэтил-2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетат (428,14 мг, 1,13 ммоль). Полученную смесь нагревали до комн. темп., гасили водн. раствором NH_4Cl, экстрагировали EtOAc, сушили над Na_2SO_4, упаривали и подвергли ВЭЖХ (2-7 30-55% ACN, 30 мл/мин; SUNFIRE C18, 100 * 19). трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (0,1277 г, 281,57 мкмоль, выход 24,81%) получали в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 453,2; найдено 454,2; Rt=1,063 мин.

*Стадия 2: Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (**Соединение 146**)*

К раствору трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (97,7 мг, 215,42 мкмоль) в диоксане (1 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (78,54 мг, 2,15 ммоль, 98,18 мкл) при 21 °C. Полученную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью Н ЯМР.Осадок отфильтровали, промывали МТБЭ и сушили в высоком вакууме (0,3 мбар) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (8 мг, 22,64 мкмоль, выход 10,51%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (Хлороформ-d, 400 МГц): δ (м. д.) 0,84 (м, 1Н), 1,08 (м, 3Н), 1,42 (м, 1Н),

1,79 (м, 2H), 2,00 (м, 1H), 2,11 (м, 3H), 2,19 (м, 1H), 3,10 (дд, 1H), 4,60 (м, 3H), 6,15 (м, 1H), 7,29 (м, 1H), 7,60 (дд, 1H), 7,71 (с, 1H), 8,03 (м, 1H), 8,51 (м, 1H), 8,57 (м, 1H), 9,18 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 353,4; найдено 354,4; Rt=0,710 мин.

Стадия 3: Хиральное разделение трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата и трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (**Соединение 146**, 75,8 мг) подвергли хиральной ВЭЖХ (Колонка: AD, 250×30 мм, 20 мкм; элюент: MeOH; скорость потока: 32 мл/мин) с получением *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (17,25 мг) и *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (17,9 мг) в виде белых твердых веществ.

***трет*-бутил-*N*-[3-метил-5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат**

ЖХМС (ИЭР): $[M+Boc]^+$ m/z: рассчит. 453,2; найдено 354,2; Rt=3,905 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=10,33 мин (Колонка: IC; элюент: CO_2/MeOH, 60/40; скорость потока: 2 мл/мин).

***трет*-бутил-*N*-[3-метил-5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат**

ЖХМС (ИЭР): $[M+Boc]^+$ m/z: рассчит. 453,2; найдено 354,2; Rt=3,908 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=12,42 мин (Колонка: IC; элюент: CO_2/MeOH, 60/40; скорость потока: 2 мл/мин).

*Стадия 4: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 301**)*

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (17,25 мг, 38,03 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавляли 4М раствор хлористого водорода в диоксане (6,93 мг, 190,17 мкмоль, 8,67 мкл) при 21 °C. Полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться при той же температуре в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Элюент: 30-80%, вода - MeOH (NH_3); скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл/мин, MeOH; колонка: X-Bridge 19*100 мм, 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*S*,5*R*)-5-метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 301**, 6,9 мг, 19,52 мкмоль, выход 51,33%) в виде бежевого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 0,98-1,10 (м, 3H), 1,29-1,40 (м, 1H), 1,62-1,72 (м, 1H), 1,85-1,96 (м, 1H), 1,98-2,05 (м, 3H), 2,05-2,17 (м, 1H), 2,17-2,32 (м, 1H), 2,73-3,25 (м, 1H), 3,48-4,08 (м, 1H), 5,22-5,68 (м, 3H), 7,38-7,52 (м, 2H), 7,66-7,81 (м, 1H), 7,95-8,09

(м, 1H), 8,46-8,53 (м, 1H), 8,53-8,61 (м, 1H), 10,48-10,61 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 353,2; найдено 354,2; Rt=0,783 мин.

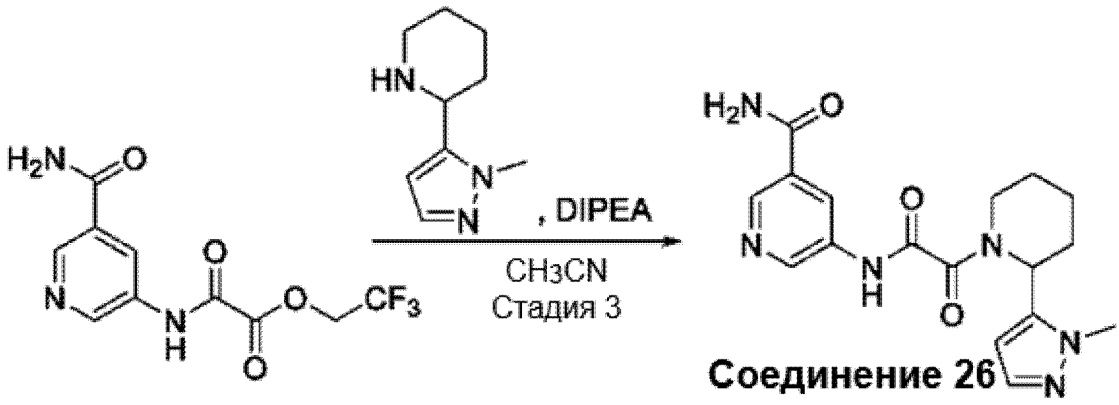
*Стадия 5: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 309**)*

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (17,9 мг, 39,47 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавляли 4М хлористый водород в диоксане (7,20 мг, 197,34 мкмоль, 8,99 мкл) при 21 °C. Полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться при той же температуре в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Элюент: 30-80%, вода - MeOH (NH_3); скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл/мин, MeOH; колонка: X-Bridge 19*100 мм, 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*S*,5*R*)-5-метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 309**, 6,8 мг, 19,24 мкмоль, выход 48,75%) в виде бежевого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,01-1,05 (м, 3H), 1,31-1,40 (м, 1H), 1,62-1,70 (м, 1H), 1,84-1,91 (м, 1H), 1,99-2,05 (м, 3H), 2,13-2,32 (м, 2H), 2,72-3,20 (м, 1H), 3,38-4,10 (м, 1H), 5,24-5,67 (м, 3H), 7,38-7,44 (м, 1H), 7,44-7,52 (м, 1H), 7,69-7,78 (м, 1H), 7,95-8,06 (м, 1H), 8,46-8,53 (м, 1H), 8,53-8,60 (м, 1H), 10,40-10,60 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 353,2; найдено 354,2; Rt=0,783 мин.

Синтез 5-[[2-[2-(2-метилпиразол-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 26)



*Стадия 1: Синтез 5-[[2-[2-(2-метилпиразол-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 26**)*

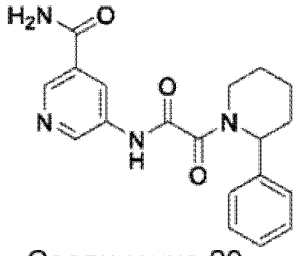
2,2,2-Трифторэтил-2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетат (0,2 г, 549,48 мкмоль), 2-(2-метилпиразол-3-ил)пиперидин (55,41 мг, 274,74 мкмоль, HCl) и DIPEA (53,26 мг, 412,11 мкмоль, 71,78 мкл) смешивали вместе в CH_3CN (2 мл). Полученную реакционную смесь нагревали в герметично закрытой пробирке при 100°C в течение 12 часов. Через 12 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а полученный неочищенный продукт очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Элюент: CH_3CN

10-30%, 0-5 мин, вода-CH_3CN, скорость потока: 30 мл/мин, загрузочный насос: 4 мл/мин CH_3CN; колонка: SunFire C18 100 * 19 мм, 5 мкм) и подвергли лиофильной сушке с получением чистого продукта 5-[[2-[2-(2-метилпиразол-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (3,9 мг, 10,94 мкмоль, выход 3,98%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ (м. д.) 1,82 (м, 3H), 2,03 (м, 2H), 2,20 (м, 1H), 3,03 (м, 1H), 3,85 (м, 3H), 4,68 (м, 1H), 5,94 (м, 2H), 6,34 (м, 2H), 7,43 (м, 1H), 8,62 (м, 1H), 8,81 (м, 1H), 8,97 (м, 1H), 9,69 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 356,2; найдено 357,2; Rt=0,858 мин.

Синтез 5-[[2-оксо-2-(2-фенил-1-пиперидил)ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 29)



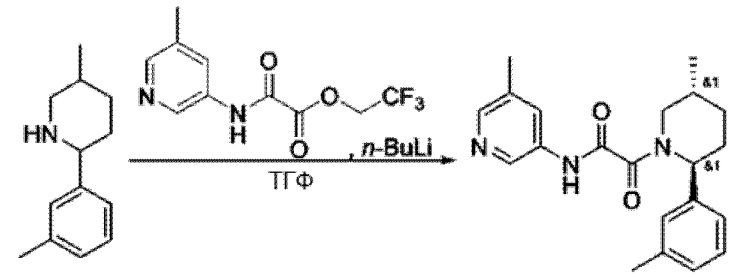
Соединение 29

Соединение получали способом, аналогичным Примеру 4.

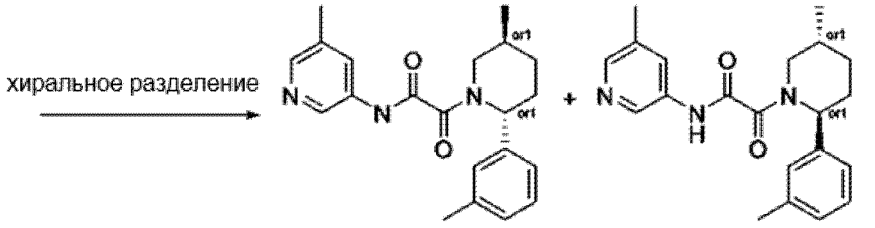
^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,44 (м, 2H), 1,61 (м, 2H), 1,86 (м, 1H), 2,47 (м, 1H), 2,89 (м, 1H), 4,06 (м, 1H), 5,48 (м, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,39 (м, 2H), 7,59 (м, 1H), 8,15 (м, 1H), 8,49 (м, 1H), 8,76 (м, 1H), 8,87 (м, 1H), 11,26 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 352,3; найдено 353,2; Rt=1,147 мин.

Синтез *рац*-2-[(2*R*,5S)-5-метил-2-(м-толил)-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 8) и разделение на 2-[(2*S*,5*R*)-5-метил-2-(*м-толил*)-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид (Соединение 11) и 2-[(2*R*,5*S*)-5-метил-2-(м-толил)-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид Соединение 10)



Соединение 8



Соединение 11 Соединение 10

*Стадия 1. Синтез рац- 2-[(2R,5S)-5-метил-2-(м-толил)-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 8**)*

К перемешиваемому раствору 5-метил-2-(*м-толил*)пиперидина (0,2 г, 1,06 ммоль) в ТГФ (20 мл) при - 78°С по каплям добавляли *н-бутиллитий* (2,5М в гексане, 135,35 мг, 2,11 ммоль, 0,84 мл) в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при той же температуре в течение 5 минут. Через 5 минут 2,2,2-трифторэтил-2-[(5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетат (277,01 мг, 1,06 ммоль) добавляли в данному раствору одной порцией. Полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов при той же температуре. Через 12 часов реакционную смесь гасили насыщенным водн. раствором NH_4Cl Полученную смесь упаривали досуха. Полученный остаток (0,8 г) очищали с помощью ВЭЖХ с получением *рац-* 2-[(2*R*,5S)-5-метил-2-(м-толил)-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 8**, 0,045 г, 128,04 мкмоль, выход 12,12%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ (м. д.) 1,21 (м, 3Н), 1,46 (м, 1Н), 1,63 (м, 2Н), 1,87 (м, 1Н), 2,26 (с, 1Н), 2,31 (с, 2Н), 2,62 (м, 7,6Н), 2,98 (т, 0,4Н), 3,63 (д, 0,6Н), 4,30 (д, 0,4Н), 5,10 (с, 0,4Н), 5,64 (с, 0,6Н), 7,24 (м, 4Н), 7,89 (с, 0,4Н), 7,97 (с, 0,6Н), 8,15 (с, 0,4Н), 8,20 (с, 0,6Н), 8,55 (с, 0,4Н), 8,64 (с, 0,6Н), 11,06 (с, 0,4Н), 11,08 (с, 0,6Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 351,2; найдено 352,4; Rt=3,361 мин.

*Стадия 2. Хиральное разделение 2-[(2S,5R)-5-метил-2-(м-толил)-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида и 2-[(2R,5S)-5-метил-2-(м-толил)-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**соединение 11** и **соединение 10**)*

рац-2-[(2*R*,5S)-5-Метил-2-(м-толил)-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид (**Соединение 8**) подвергли хиральной хроматографии (Колонка: OJ-H 250*20 мм, 5 мкм, элюент: гексан-МеОН-ИПС, 70-15-15, скорость потока: 12 мл/мин) с получением 2-[(2*S*,5*R*)-5-метил-2-(*m*-толил)-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-

ацетамида (**соединение 11**) и 2-[(2*R*,5*S*)-5-метил-2-(m-толил)-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**соединение 10**) в виде желтого твердого вещества.

2-[(2*S*,5*R*)-5-метил-2-(*м-толил*)-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид (Соединение 11)

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ (м. д.) 1,10 (м, 3H), 1,41 (т, 1H), 1,77 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 2,13 (м, 1H), 2,22 (м, 1H), 2,35 (м, 6H), 2,82 (д, 0,35H), 3,29 (д, 0,65H), 3,60 (д, 0,65H), 4,09 (д, 0,35H), 5,21 (с, 0,35H), 5,65 (с, 0,65H), 7,03 (м, 1H), 7,10 (м, 2H), 7,23 (м, 1H), 7,94 (с, 0,35H), 7,99 (с, 0,65H), 8,05 (с, 0,35H), 8,09 (с, 0,65H), 8,52 (с, 0,35H), 8,59 (с, 0,65H), 10,86 (с, 0,35H), 10,91 (с, 0,65H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 351,2; найдено 352,0; Rt=4,962 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=23,37 мин (Колонка: OJ-H; элюент: гексан-MeOH-ИПС, 70-15-15; скорость потока: 0,6 мл/мин).

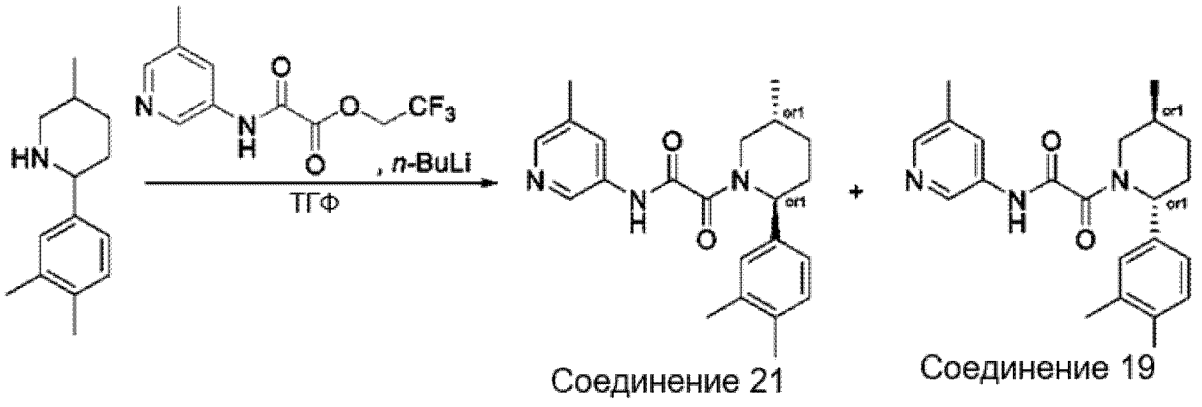
2-[(2*R*,5*S*)-5-метил-2-(м-толил)-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид (Соединение 10)

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ (м. д.) 1,11 (м, 3H), 1,44 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 2,11 (м, 1H), 2,22 (м, 1H), 2,35 (м, 6H), 2,83 (д, 0,35H), 3,28 (д, 0,65H), 3,60 (д, 0,65H), 4,10 (д, 0,35H), 5,21 (с, 0,35H), 5,65 (с, 0,65H), 7,03 (м, 1H), 7,10 (м, 2H), 7,23 (м, 1H), 7,94 (с, 0,35H), 7,99 (с, 0,65H), 8,05 (с, 0,35H), 8,09 (с, 0,65H), 8,52 (с, 0,35H), 8,59 (с, 0,65H), 10,86 (с, 0,35H), 10,91 (с, 0,65H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 351,2; найдено 352,0; Rt=4,966 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=9,77 мин (Колонка: OJ-H; элюент: гексан-MeOH-ИПС, 70-15-15; скорость потока: 0,6 мл/мин).

Синтез 2-[(2*S*,5*R*)-2-(3,4-диметилфенил)-5-метил-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида и 2-[(2*R*,5*S*)-2-(3,4-диметилфенил)-5-метил-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (соединение 21 и соединение 19)



К перемешиваемому раствору 2-(3,4-диметилфенил)-5-метил-пиперидина (0,7 г, 3,44 ммоль) в ТГФ (10 мл) при - 78°C добавляли *н-бутиллитий* (2,5M в гексане 661,59 мг, 10,33 ммоль, 4,13 мл) в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 5 минут. Через 5 минут 2,2,2-трифторэтил-2-[(5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетат (902,65 мг, 3,44 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли к

реакционной смеси. Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи при той же температуре. После завершения реакции добавляли MeOH (5 мл), а реакционную смесь упаривали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (50%, вода-ацетонитрил, 0,5-6,5 мин; скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл/мин ацетонитрил; колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) и хиральной колоночной хроматографией (Колонка: OJ-H 250 * 20 мм, 5 мкм, элюент: гексан-MeOH-ИПС, 70-15-15, скорость потока: 15 мл/мин) с получением 2-[(2*S*,5*R*)-2-(3,4-диметилфенил)-5-метил-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 21**, 48 мг, 131,34 мкмоль, выход 3,81%) и 2-[(2*R*,5*S*)-2-(3,4-диметилфенил)-5-метил-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 19,** 55 мг, 150,49 мкмоль, выход 4,37%) в виде желтого твердого вещества.

[(2*S*,5*R*)-2-(3,4-диметилфенил)-5-метил-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид (Соединение 21:

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ (м. д.) 1,07 (м, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,89 (м, 2H), 2,15 (м, 2H), 2,22 (м, 6H), 2,29 (м, 3H), 3,20 (м, 1H), 4,62 (м, 1H), 5,95 (м, 1H), 7,00 (м, 2H), 7,09 (м, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,19 (м, 1H), 8,49 (м, 1H), 9,65 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 365,2; найдено 366,2; Rt=1,397 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=6,57 мин (Колонка: OJ-3; элюент: гексан-MeOH-ИПС, 70-15-15; скорость потока: 0,155 мл/мин).

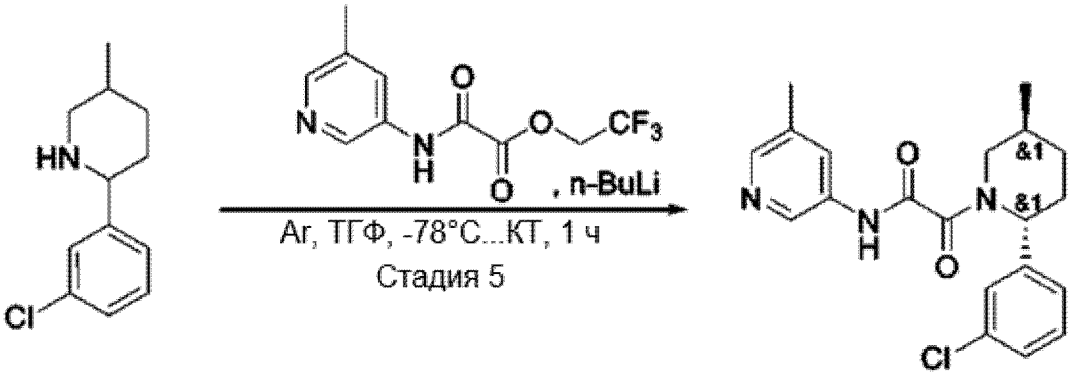
2-[(2*R*,5*S*)-2-(3,4-диметилфенил)-5-метил-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид Соединение 19:

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ (м. д.) 1,07 (м, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,88 (м, 2H), 2,15 (м, 2H), 2,22 (м, 6H), 2,30 (м, 3H), 3,24 (м, 1H), 4,40 (м, 1H), 5,95 (м, 1H), 7,00 (м, 2H), 7,09 (м, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,19 (м, 1H), 8,50 (м, 1H), 9,65 (м, 1H).

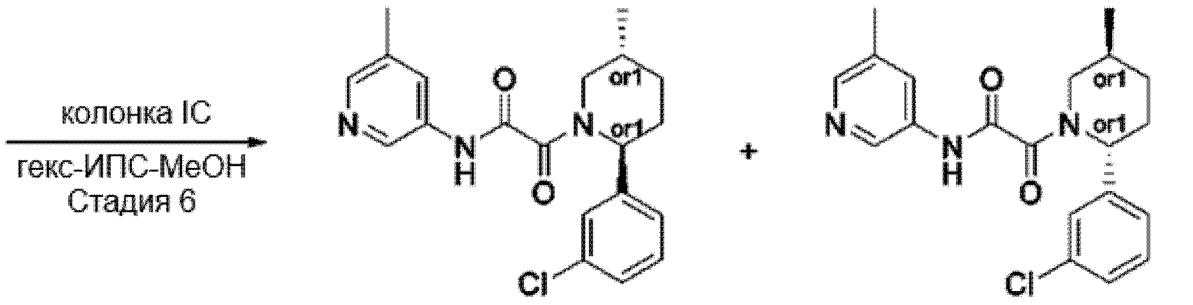
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 365,2; найдено 366,2; Rt=1,397 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=33,27 мин (Колонка: OJ-3; элюент: гексан-MeOH-ИПС, 70-15-15; скорость потока: 0,155 мл/мин

Синтез 2-[(2R,5S)-2-(3-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 13), 2-((2R,5S)-2-(3-хлорфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-N-(5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 90) и 2-((2S,5R)-2-(3-хлорфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-N-(5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 87)



Соединение 13



Соединение 87 Соединение 90

К раствору 2,2,2-трифторэтил-[(5-метилпиридин-3-ил)амино](оксо)ацетата (625,10 мг, 2,38 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли н-бутиллитий (1,33 г, 4,77 ммоль, 1,92 мл, 23% чистота) при -78°C в атмосфере Ar. Через 15 мин одной порцией добавляли 2-(3-хлорфенил)-5-метил-пиперидин (0,5 г, 2,38 ммоль). Полученную смесь нагревали до комн. темп., гасили водн. раствором NH_4Cl, экстрагировали EtOAc, сушили над Na_2SO_4, упаривали и подвергли ВЭЖХ (2-7 мин 50-100% MeOH (0,1% гидроксид аммония), 30 мл/мин; колонка: YMC-ACTUS TRIAT C18 100 * 20 5 мкм). 2-[(2R,5S)-2-(3-Хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид (6,7 мг, 18,02 мкмоль, выход 7,56e-1%) получали в виде светло-желтой смолы, которая медленно кристаллизовалась.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,81 (м, 1H), 1,09 (м, 3H), 1,37 (м, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,97 (м, 1H), 2,20 (м, 2H), 2,33 (м, 3H), 3,15 (м, 1H), 4,53 (м, 1H), 6,09 (м, 1H), 7,16 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,29 (м, 2H), 8,00 (с, 1H), 8,22 (м, 1H), 8,48 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 371,2; найдено 372,2; Rt=1,236 мин.

Хиральное разделение выполняли, используя колонку IC chiralpak (250 * 20, 5 мкм); гексан-ИПС-МеОН в качестве подвижной фазы, 70-15-15, 0,6 мл/мин; 5 мкл), получая 2-((2R,5S)-2-(3-хлорфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-N-(5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамид (**Соединение 90**) (56,84 мг, 152,85 мкмоль, выход 32,80%) и 2-((2S,5R)-2-(3-хлорфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-N-(5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамид (**Соединение 87**) (40,55 мг, 109,05 мкмоль, выход 23,40%).

2-((2S,5R)-2-(3-хлорфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-N-(5-метилпиридин-3-

ил)-2-оксоацетамид Соединение 87:

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,02 (м, 3H), 1,33 (м, 1H), 1,64 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,04 (м, 1H), 2,19 (м, 1H), 2,27 (м, 3H), 3,02 (м, 1H), 3,74 (м, 1H), 5,35 (м, 1H), 7,33 (м, 3H), 7,43 (м, 1H), 7,90 (м, 1H), 8,16 (м, 1H), 8,57 (м, 1H), 11,06 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+4H]^+$ m/z: рассчит. 371,2; найдено 375,3; Rt=5,04 мин.

RT (IC, гекс-IPA-MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин)=30,688 мин.

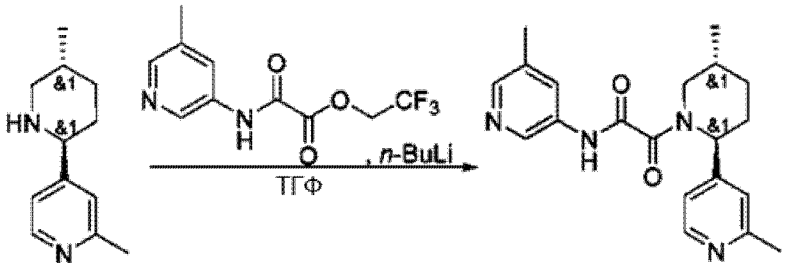
2-((2R,5S)-2-(3-хлорфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-N-(5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамид Соединение 90:

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,02 (м, 3H), 1,32 (м, 1H), 1,64 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,08 (м, 1H), 2,19 (м, 1H), 2,27 (м, 3H), 2,94 (м, 1H), 3,84 (м, 1H), 5,35 (м, 1H), 7,33 (м, 3H), 7,43 (м, 1H), 7,90 (м, 1H), 8,16 (м, 1H), 8,57 (м, 1H), 11,06 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 371,2; найдено 372,3; Rt=5,03 мин.

RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин)=20,398 мин.

Синтез 2-[(2*S*,5*R*)-5-метил-2-(2-метил-4-пиридил)-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 14)



Соединение 14

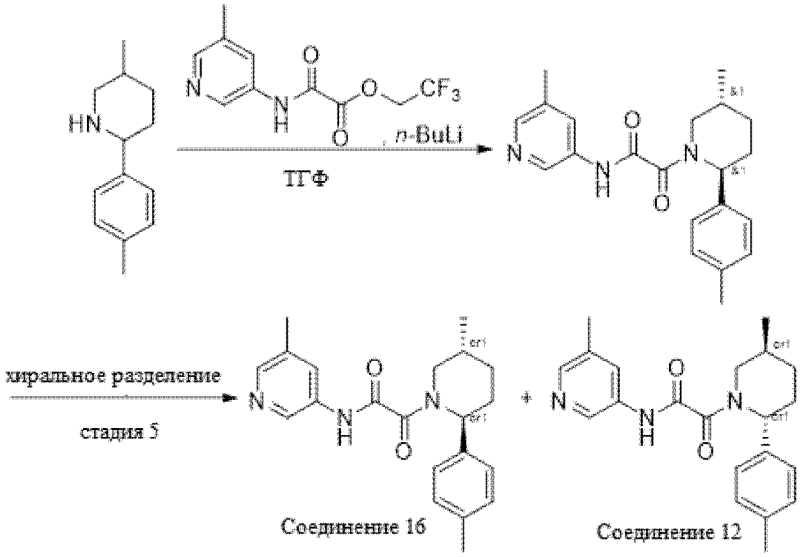
К перемешиваемому раствору 2-метил-4-(5-метил-2-пиперидил)пиридина (0,187 г, 982,74 мкмоль) в ТГФ (20 мл) при - 78°C добавляли *н-бутиллитий* (2,5М в гексане, 125,90 мг, 1,97 ммоль, 0,78 мл) в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 5 минут. Через 5 минут одной порцией добавляли 2,2,2-трифторэтил-2-[(5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетат (257,66 мг, 982,74 мкмоль). Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов при той же температуре. Через 12 часов реакционную смесь гасили насыщенным водн. раствором NH_4Cl и упаривали в вакууме. Неочищенный продукт (1 г) очищали обращенно-фазной ВЭЖХ с получением продукта 2-[(2*S*,5*R*)-5-метил-2-(2-метил-4-пиридил)-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (0,058 г, 164,57 мкмоль, выход 16,75%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6+CCl_4, 400 МГц): δ (м. д.) 1,11 (д, 3H), 1,41 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,92 (м, 1H), 2,19 (м, 2H), 2,34 (м, 3H), 2,53 (м, 3H), 2,79 (м, 0,4H), 3,25 (м, 0,6H), 3,89 (м, 1H), 5,42 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 7,13 (м, 1H), 7,94 (м, 1H), 8,08 (м, 1H), 8,38 (м, 1H), 8,57 (м, 1H), 10,93 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 352,2; найдено 353,2; Rt=1,923 мин.

Синтез 2-[(2*S*,5*R*)-5-метил-2-(*п*-толил)-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-

оксо-ацетамида (Соединение 16) и 2-[(2*R*,5*S*)-5-метил-2-(*п*-толил)-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 12)



Стадия 1: Синтез рац-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(п-толил)-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида

К перемешиваемому раствору 2,2,2-трифторэтил-[(5-метилпиридин-3-ил)амино](оксо)ацетата (1,39 г, 5,28 ммоль) в ТГФ (25 мл) при - 78°С по каплям добавляли *н-бутиллитий* (2,5М в гексане, 2,94 г, 10,57 ммоль, 4,25 мл) в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при той же температуре в течение 15 минут. Через 15 минут 5-метил-2-(*п*-толил)пиперидин (1 г, 5,28 ммоль) добавляли к раствору одной порцией. Полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа при той же температуре. Через 1 час, реакционную смесь гасили насыщенным водн. раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Элюент: CH_3CN, 50-55%, 2-7 мин, скорость потока: 30 мл/мин; колонка: SunFire C18 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением *рац*-2-[(2*S*,5*R*)-5-метил-2-(*п*-толил)-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (0,0731 г, 208,00 мкмоль, выход 3,94%) в виде светло-желтой смолы.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 351,2; найдено 352,2; Rt=3,269 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение 2-[(2S,5R)-5-метил-2-(п-толил)-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида и 2-[(2R,5S)-5-метил-2-(п-толил)-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**соединение 16** и соединение **12**)*

рац-2-[(2*S*,5*R*)-5-Метил-2-(*п*-толил)-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид (0,0621 г, 176,70 мкмоль) подвергли хиральной хроматографии (Колонка: Chiralcel OJ-H 250 * 20 мм, 5 мкм, элюент: гексан-МеОН-ИПС, 70-15-15, скорость потока: 15 мл/мин) с получением 2-[(2*S*,5*R*)-5-метил-2-(*п*-толил)-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 16,** 30,5 мг) и 2-[(2*R*,5*S*)-5-метил-2-(*п*-толил)-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 12**, 23,4 мг) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

2-[(2*S*,5*R*)-5-метил-2-(*n*-толил)-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид Соединение 16:

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц): δ (м. д.) 1,12 (м, 6H), 1,40 (м, 1H), 1,87 (м, 2H), 2,28 (м, 3H), 2,37 (м, 3H), 3,52 (м, 1H), 3,96 (м, 1H), 5,47 (м, 1H), 7,20 (м, 4H), 7,90 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,57 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 351,2; найдено 352,2; Rt=1,218 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=13,72 мин (Колонка: OJ-3; элюент: гексан-MeOH-ИПС, 70-15-15; скорость потока: 0,15 мл/мин).

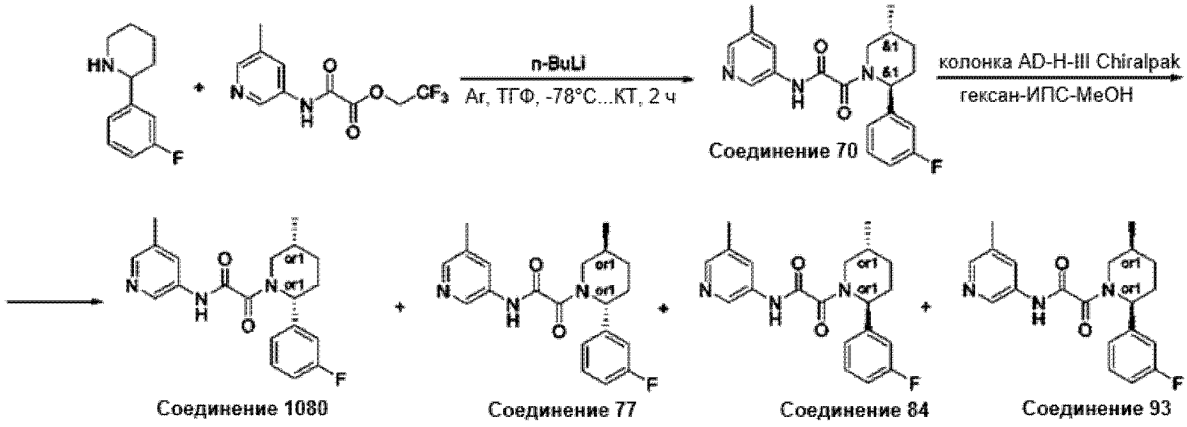
2-[(2*R*,5*S*)-5-Метил-2-(*n*-толил)-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид Соединение 12:

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц): δ (м. д.) 1,12 (м, 6H), 1,41 (м, 1H), 1,87 (м, 2H), 2,25 (м, 3H), 2,37 (м, 3H), 3,51 (м, 1H), 3,95 (м, 1H), 5,47 (м, 1H), 7,21 (м, 4H), 7,90 (м, 1H), 8,18 (м, 1H), 8,57 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 351,2; найдено 352,0; Rt=1,218 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=40,48 мин (Колонка: OJ-3; элюент: гексан-MeOH-ИПС, 70-15-15; скорость потока: 0,15 мл/мин).

Синтез рац-2-[(2S,5R)-2-(3-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 70), 2-[(2S,5S)-2-(3-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 1080), 2-[(2S,5R)-2-(3-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 77), 2-[(2R,5S)-2-(3-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 84) и 2-[(2R,5R)-2-(3-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 93)



*Стадия 1. Синтез рац-2-[(2S,5R)-2-(3-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 70**)*

К раствору 2,2,2-трифторэтил-[(5-метилпиридин-3-ил)амино](оксо)ацетата (406,99 мг, 1,55 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли н-бутиллитий (864,64 мг, 3,10 ммоль, 1,25 мл, 23% чистота) при -78°C в атмосфере Ar. Через 15 мин одной порцией добавляли 2-(3-фторфенил)-5-метил-пиперидин (0,3 г, 1,55 ммоль). Полученную смесь нагревали до комн. темп., гасили водн. раствором NH_4Cl, экстрагировали EtOAc, сушили над Na_2SO_4,

упаривали и подвергли ВЭЖХ (SunFira C18 19 * 100 мм 5 мкм, колонка; 2-7 мин 40-65% MeCN, скорость потока 30 мл/мин). После ВЭЖХ получили две фракции: 2-[2-(3-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид (81,6 мг, 229,60 мкмоль, выход 14,79%) в виде смеси диастереомеров и 2-[(2S,5R)-2-(3-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид (9,9 мг, 27,86 мкмоль, выход 1,79%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,02 (м, 3H), 1,31 (м, 1H), 1,63 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 2,06 (м, 1H), 2,20 (м, 1H), 2,27 (м, 3H), 3,24 (м, 1H), 3,84 (м, 1H), 5,36 (м, 1H), 7,15 (м, 3H), 7,44 (м, 1H), 7,90 (м, 1H), 8,16 (м, 1H), 8,62 (м, 1H), 11,04 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 355,1; найдено 356,4; Rt=3,052 мин.

Стадия 2: Хиральное разделение 2-[(2S,5R)-2-(3-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида

Хиральное разделение 2-[(2S,5R)-2-(3-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида выполняли, используя AD-H-III (250*20, 5 мкм) колонку Chiralpak; гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20 в качестве подвижной фазы; скорость потока 12 мл/мин, получая **соединение 1080-2**-[(2S,5S)-2-(3-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид (4,77 мг, 5,85%; RT=21,76 мин), **соединение 77-2**-[(2S,5R)-2-(3-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид (27,41 мг, 33,62%; RT=33,70 мин), **соединение 84-2**-[(2R,5S)-2-(3-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид (3,18 мг, 3,90%; RT=39,42 мин) и **соединение 93-2**-[(2R,5R)-2-(3-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид (32,62 мг, 39,98%; RT=27,90 мин).

2-[(2S,5S)-2-(3-Фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид Соединение 1080:

RT (OJ-H, гексан-ИПС-MeOH, 90-5-5, 0,6 мл/мин)=21,760 мин.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 0,88 (м, 3H), 1,27 (м, 1H), 1,75 (м, 2H), 1,88 (м, 1H), 2,06 (м, 1H), 2,43 (м, 3H), 2,61 (м, 1H), 4,67 (м, 1H), 6,17 (м, 1H), 6,99 (м, 2H), 7,09 (м, 1H), 7,37 (м, 1H), 8,21 (м, 1H), 8,28 (м, 1H), 8,73 (м, 1H), 9,63 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 355,2; найдено 356,2; Rt=4,859 мин.

2-[(2S,5R)-2-(3-Фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид Соединение 77:

RT (OJ-H, гексан-ИПС-MeOH, 90-5-5, 0,6 мл/мин)=33,704 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,11 (м, 3H), 1,40 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 1,92 (м, 1H), 2,18 (м, 2H), 2,33 (м, 3H), 3,27 (м, 1H), 3,87 (м, 1H), 5,45 (м, 1H), 6,99 (м, 1H), 7,12 (м, 2H), 7,38 (м, 1H), 7,97 (м, 1H), 8,08 (м, 1H), 8,56 (м, 1H), 10,91 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 355,2; найдено 356,2; Rt=4,808 мин.

2-[(2R,5S)-2-(3-Фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид Соединение 84

RT (OJ-H, гексан-ИПС-MeOH, 90-5-5, 0,6 мл/мин)=39,426 мин.

^{1}H ЯМР (Хлороформ-d, 500 МГц): δ (м. д.) 0,88 (м, 3H), 1,27 (м, 1H), 1,75 (м, 2H),

2,06 (м, 1H), 2,34 (м, 1H), 2,43 (м, 3H), 2,60 (м, 1H), 4,60 (м, 1H), 6,17 (м, 1H), 6,99 (м, 2H), 7,08 (м, 1H), 7,37 (м, 1H), 8,22 (м, 1H), 8,29 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 9,66 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 355,2; найдено 356,0; Rt=4,705 мин.

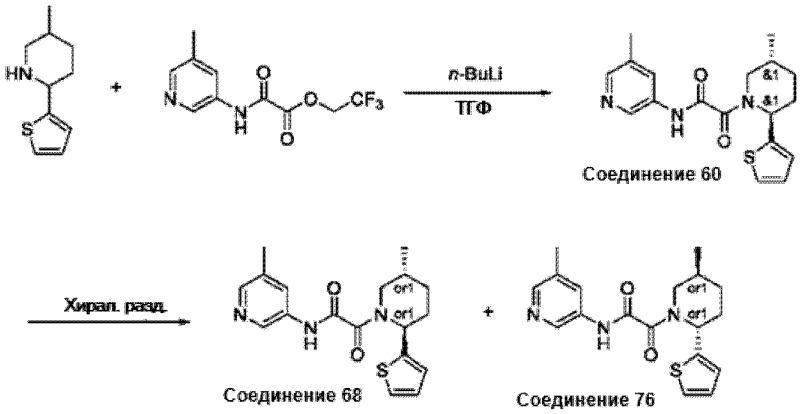
2-[(2R,5R)-2-(3-Фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид Соединение 93:

RT (OJ-H, гексан-ИПС-MeOH, 90-5-5, 0,6 мл/мин)=27,991 мин.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,10 (м, 3H), 1,41 (м, 1H), 1,78 (м, 1H), 1,92 (м, 1H), 2,22 (м, 2H), 2,33 (м, 3H), 2,80 (м, 0H), 3,28 (м, 1H), 3,87 (м, 1H), 5,46 (м, 1H), 6,99 (м, 1H), 7,12 (м, 2H), 7,38 (м, 1H), 7,97 (м, 1H), 8,08 (м, 1H), 8,56 (м, 1H), 10,91 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 355,2; найдено 356,2; Rt=4,821 мин.

Синтез 2-(5-метил-2-(тиофен-2-ил)пиперидин-1-ил)-*N*-(5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (соединение 60, соединение 68, соединение 76)



*Стадия 1: Синтез рац-2-((2R,5S)-5-метил-2-(тиофен-2-ил)пиперидин-1-ил)-N-(5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (**Соединение 60**)*

К раствору 2,2,2-трифторэтил-[(5-метилпиридин-3-ил)амино](оксо)ацетата (433,85 мг, 1,65 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли *н-бутиллитий* (921,70 мг, 3,31 ммоль, 1,33 мл, 23% чистота) при -78°C в атмосфере Ar. Через 15 мин одной порцией добавляли 5-метил-2-(2-тиенил)пиперидин (0,3 г, 1,65 ммоль). Полученную смесь нагревали до комн. темп., гасили водн. раствором NH_4Cl, экстрагировали EtOAc, сушили над Na_2SO_4, упаривали и подвергли ВЭЖХ (2-7 35-60%acn, 30 мл/мин; sunfire C18 100 * 19, 5 мкМ). После ВЭЖХ получали 2 фракции *N*-(5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(2-тиенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (84,5 мг, 246,04 мкмоль, выход 14,87%): 49,8 мг (98,98% чистота) и 34,7 мг (96,38% чистота).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02 (т, 3H), 1,45 (м, 1H), 1,89 (м, 2H), 2,06 (м, 2H), 2,29 (м, 3H), 2,78 (м, 1H), 3,65 (м, 1H), 5,64 (м, 1H), 7,05 (м, 2H), 7,50 (м, 1H), 7,94 (м, 1H), 8,18 (м, 1H), 8,62 (с, 1H), 11,05 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 343,4; найдено 344,2; Rt=3,273 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 68** и **соединение 76**)*

Очистку на хиральной колонке проводили в системе гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин. Число вводимых проб: 1, объем вводимой пробы: 5 мкл. Из 39 мг рацемата

получали 17,01 мг и 17,38 мг индивидуальных энантиомеров.

2-((2R,5S)-5-метил-2-(тиофен-2-ил)пиперидин-1-ил)-N-(5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамид *Соединение 68:*

Время удерживания: 17,81 мин

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02 (м, 3H), 1,43 (м, 1H), 1,89 (м, 2H), 2,05 (м, 2H), 2,29 (м, 3H), 3,28 (м, 1H), 3,46 (м, 1H), 5,84 (м, 1H), 7,04 (м, 2H), 7,50 (м, 1H), 7,94 (м, 1H), 8,18 (м, 1H), 8,61 (м, 1H), 11,03 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 343,4; найдено 344,2; Rt=4,460 мин.

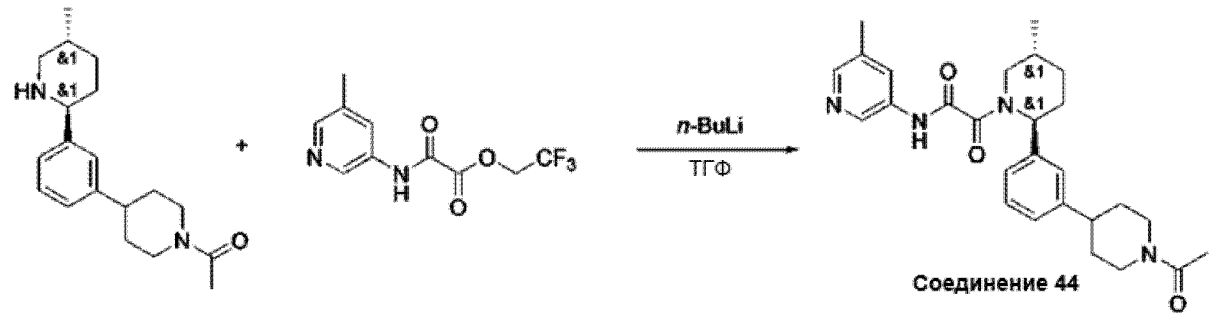
2-((2S,5R)-5-метил-2-(тиофен-2-ил)пиперидин-1-ил)-N-(5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамид *Соединение 76:*

Время удерживания: 22,70 мин

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02 (м, 3H), 1,43 (м, 1H), 1,88 (м, 2H), 2,05 (м, 2H), 2,29 (м, 3H), 3,36 (м, 1H), 3,44 (м, 1H), 5,83 (м, 1H), 7,04 (м, 2H), 7,49 (м, 1H), 7,94 (м, 1H), 8,18 (м, 1H), 8,61 (м, 1H), 11,03 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 343,4; найдено 344,2; Rt=4,475 мин.

Синтез *рац*-2-((*2R,5S*)-2-(3-(1-ацетилпиперидин-4-ил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-*N*-(5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 44)



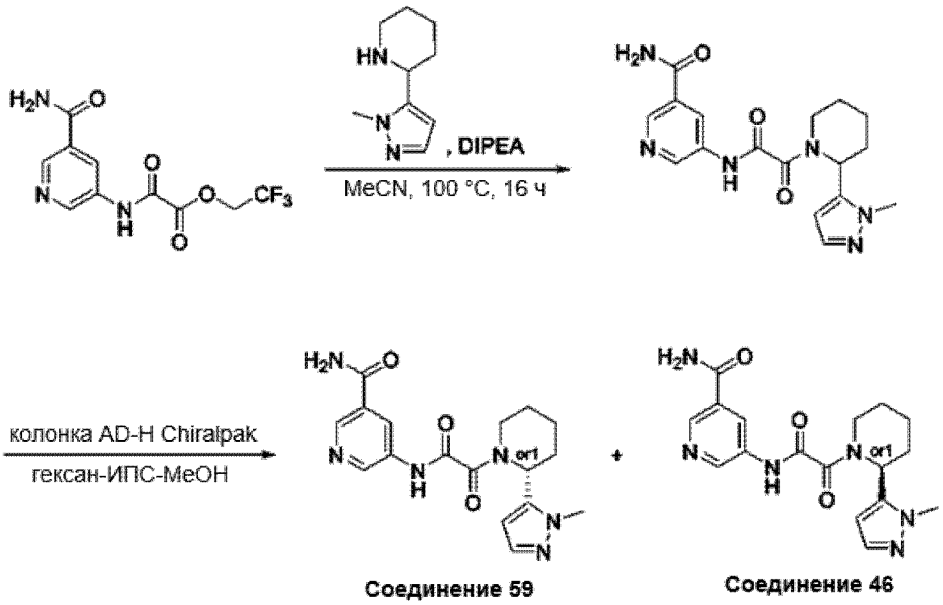
К раствору 1-[4-[3-[(*2S,5R*)-5-метил-2-пиперидил]фенил]-1-пиперидил]этанона (500,00 мг, 1,66 ммоль) и 2,2,2-трифторэтил-2-[(5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетата (479,97 мг, 1,83 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли *н-бутиллитий* (1,16 г, 4,16 ммоль, 1,67 мл, 23% чистота) при -78°C в атмосфере Ar. Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин и нагревали до комн. темп., гасили водн. раствором NH_4Cl, экстрагировали EtOAc, сушили над Na_2SO_4, упаривали и подвергали ВЭЖХ (19_R1+FA 1-6 мин 55-55% вода-MeOH+FA, скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH+FA)) с получением 2-[(*2S,5R*)-2-[3-(1-ацетил-4-пиперидил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (7 мг, 15,13 мкмоль, выход 9,09e-1%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,12 (д, 3H), 1,41 (м, 1H), 1,54 (м, 2H), 1,82 (м, 4H), 2,04 (с, 3H), 2,26 (м, 2H), 2,36 (м, 3H), 2,78 (м, 2H), 3,15 (м, 2H), 3,61 (м, 1H), 3,93 (м, 1H), 4,61 (д, 1H), 5,55 (м, 1H), 7,27 (м, 4H), 8,06 (м, 1H), 8,11 (м, 1H), 8,61 (м, 1H), 10,91 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 462,6; найдено 463,2; Rt=1,206 мин.

Синтез отн-(R)-5-(2-(2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-

оксоацетамидо)никотинамида (соединение 59) и отн-(S)-5-(2-(2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамид (Соединение 46)



Стадия 1: Синтез 5-[[2-[2-(2-метилпиразол-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

2,2,2-Трифторэтил-2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетат (0,5 г, 1,72 ммоль), 2-(2-метилпиразол-3-ил)пиперидин (283,73 мг, 1,41 ммоль, HCl) и dipea (443,85 мг, 3,43 ммоль, 598,19 мкл) смешивали в ацетонитриле (5 мл) и нагревали в герметично закрытой пробирке при 100°C при интенсивном перемешивании. Через 16 ч смесь фильтровали, растворитель упаривали, а неочищенный продукт подвергли очистке ВЭЖХ (H_2O/MeOH+NH_3 в качестве смеси растворителей; колонка YMC-ACTUS TRIART C18, 100 * 20 мм, 5 мкм) с получением 5-[[2-[2-(2-метилпиразол-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (24 мг, 67,34 мкмоль, выход 3,92%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,82 (м, 3H), 2,12 (м, 3H), 2,65 (м, 1H), 3,19 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,85 (м, 1H), 5,91 (м, 1H), 6,52 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), NH_2 не наблюдали. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 356,2; найдено 357,2; Rt=2,056 мин.

*Стадия 2: Синтез отн-(R)-5-(2-(2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (**Соединение 59**) и отн-(S)-5-(2-(2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (**Соединение 46**)*

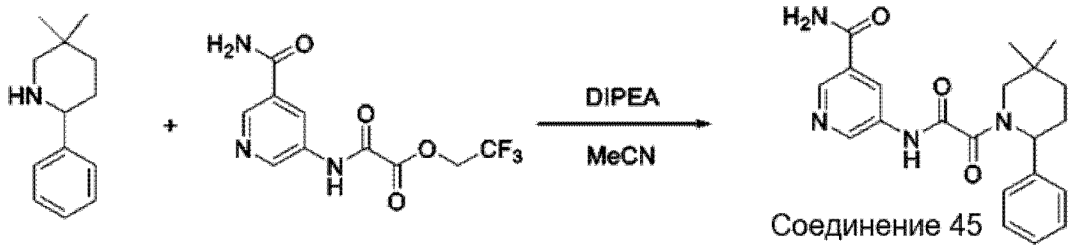
5-[[2-[2-(2-Метилпиразол-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (24,0 мг, 67,34 мкмоль) хирально разделяли, используя колонку AD-HII Chiralpak и 50-25-25 гексан-ИПС-MeOH в качестве подвижной фазы, скорость потока 12 мл/мин, получая **соединение 59** - отн-(R)-5-(2-(2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамид (8,04 мг, 22,56 мкмоль; выход 33,5%; RT (AD-HII, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, скорость потока 12 мл/мин)=32,552 мин) и **соединение 46** - отн-(S)-5-(2-(2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамид

(8,8 мг, 24,69 мкмоль; выход 36,67%; RT (AD-HII, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 12 мл/мин)=18,482 мин).

Соединение 46: RT (AD-H, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=22,757 мин. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,86 (м, 3H), 2,12 (м, 3H), 3,10 (м, 1H), 3,86 (м, 3H), 4,61 (м, 1H), 6,11 (м, 2H), 6,40 (м, 2H), 7,44 (м, 1H), 8,68 (м, 1H), 8,92 (м, 1H), 9,01 (м, 1H), 9,83 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 356,2; найдено 356,9; Rt=3,484 мин.

Соединение 59: RT (AD-H, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=38,353 мин. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,83 (м, 3H), 2,12 (м, 3H), 3,01 (м, 1H), 3,86 (м, 3H), 4,62 (м, 1H), 6,12 (м, 2H), 6,40 (м, 2H), 7,45 (м, 1H), 8,67 (м, 1H), 8,91 (м, 1H), 9,02 (м, 1H), 9,75 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 356,2; найдено 356,9; Rt=3,480 мин.

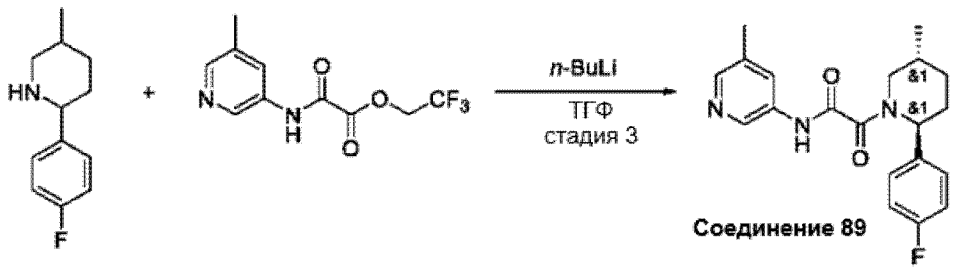
Синтез 5-(2-(5,5-диметил-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (Соединение 45)



2,2,2-Трифторэтил-2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетат (150 мг, 515,14 мкмоль), 5,5-диметил-2-фенил-пиперидин (97,51 мг, 515,14 мкмоль) и DIPEA (66,58 мг, 515,14 мкмоль, 89,73 мкл) смешивали в ацетонитриле (1 мл) и нагревали при 100°C с интенсивным перемешиванием в течение 16 ч. После охлаждения до комн темп. смесь фильтровали, упаривали в вакууме и подвергли ВЭЖХ (колонка: YMC Actus Triart C18 100×20 мм, 5 мкм и MeOH+NH_3 в качестве подвижной фазы), получали 5-[[2-(5,5-диметил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (3,9 мг, 10,25 мкмоль, выход 1,99%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,86 (м, 3H), 1,03 (м, 3H), 1,37 (м, 1H), 1,50 (м, 1H), 2,16 (м, 1H), 2,31 (м, 1H), 2,87 (м, 1H), 4,34 (м, 1H), 6,11 (м, 3H), 7,26 (м, 4H), 7,35 (м, 2H), 8,62 (м, 1H), 8,79 (м, 1H), 8,95 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 380,4; найдено 381,2; Rt=1,192 мин.

Синтез *рац*-2-((*2R,5S*)-2-(4-фторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-*N*-(5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 89)

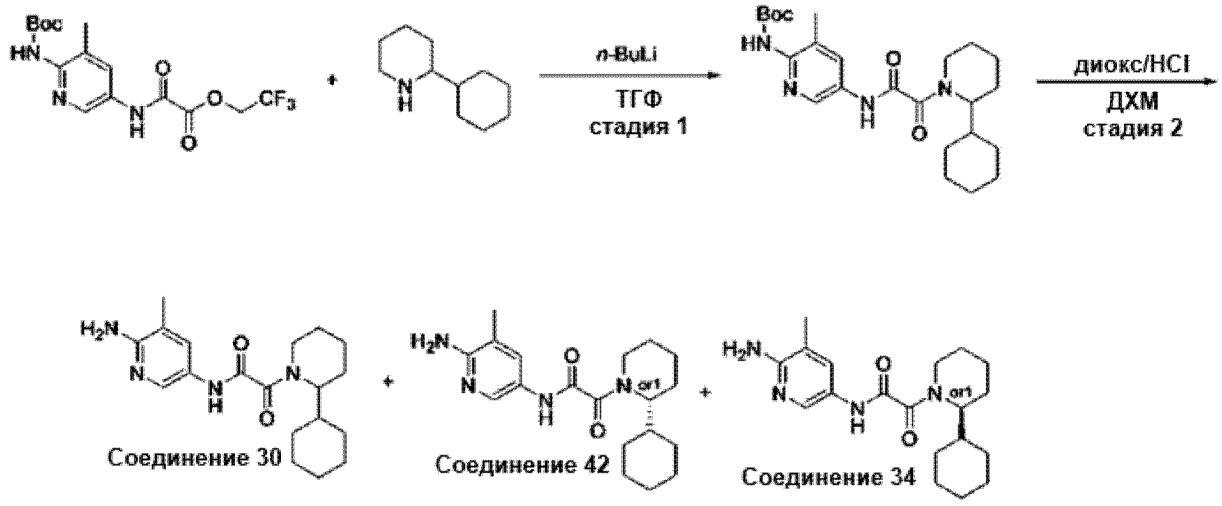


К раствору 2,2,2-трифторэтил-[(5-метилпиридин-3-ил)амино](оксо)ацетата (406,99 мг, 1,55 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли *н-бутиллитий* (864,64 мг, 3,10 ммоль, 1,25 мл, 23% чистота) при -78°C в атмосфере Ar. Через 15 мин одной порцией добавляли 2-(4-фторфенил)-5-метил-пиперидин (0,3 г, 1,55 ммоль). Полученную смесь нагревали до комн. темп., гасили водн. раствором NH_4Cl, экстрагировали EtOAc, сушили над Na_2SO_4, упаривали и подвергли ВЭЖХ (колонка SunFire 100 * 19 мм 5 мкм, ACN+FA(0,01%) в качестве смеси элюентов). 2-[(*2S,5R*)-2-(4-Фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид (13,1 мг, 36,86 мкмоль, выход 2,37%) получали в виде двух фракций: 7,4 мг (98,21% по ЖХМС, индивидуальный диастереомер) и 5,7 мг (100% по ЖХМС, смесь диастереомеров). Бледно-желтая смола, которая медленно кристаллизуется.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02 (д, 3H), 1,33 (м, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 2,11 (м, 2H), 2,27 (м, 3H), 2,99 (м, 1H), 3,82 (м, 1H), 5,34 (м, 1H), 7,21 (м, 2H), 7,38 (м, 2H), 7,90 (м, 1H), 8,16 (м, 1H), 8,58 (м, 1H), 11,02 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 355,4; найдено 356,2; Rt=3,033 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-циклогексилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 30, соединение 42, соединение 34)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(5-(2-(2-циклогексилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

К раствору 2-циклогексилпиперидина (306,90 мг, 1,19 ммоль) в ТГФ (15 мл) по каплям добавляли 2,5 М раствор *н-бутиллития* в смеси гексанов (458,37 мг, 7,16 ммоль, 3 мл) при -70°C в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 20 мин., затем порциями добавляли 2,2,2-трифторэтил-2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетат (0,45 г, 1,19 ммоль). Полученный раствор перемешивали при -70°C в течение 30 мин. и при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор охлаждали до -50°C и гасили насыщ. NH_4Cl (водн.) (50 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и

концентрировали досуха с получением *трет*-бутил-N-[5-[[2-(2-циклогексил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,5 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,85 (м, 6H), 1,26 (м, 6H), 1,45 (с, 9H), 1,69 (м, 6H), 2,14 (с, 3H), 2,22 (м, 1H), 2,98 (д, 1H), 8,02 (м, 1H), 8,49 (м, 1H), 9,06 (м, 1H), 9,65 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 444,5; найдено 445,2; Rt=1,572 мин.

*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-циклогексилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**соединение 30, соединение 42, соединение 34**)*

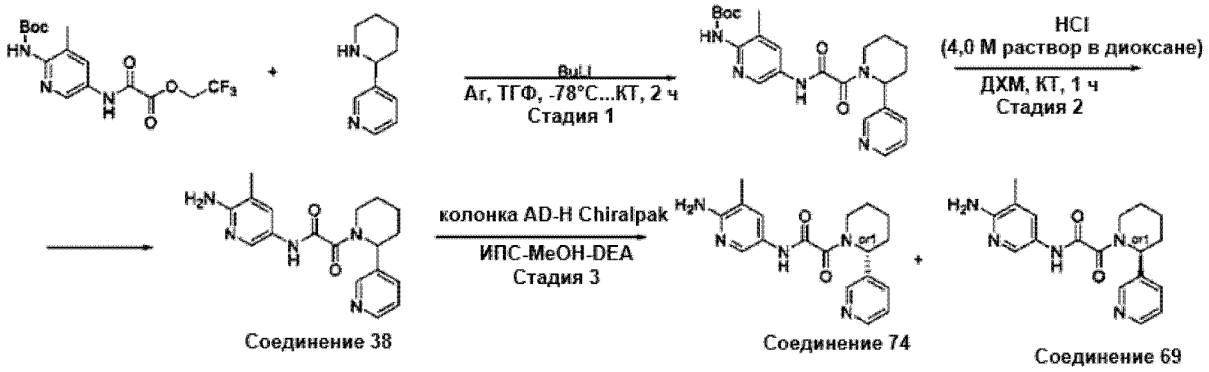
Раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (732,27 мг, 2,81 ммоль, 697,40 мкл, 14% чистота) осторожно добавляли при комн. темп. к раствору *трет*-бутил-N-[5-[[2-(2-циклогексил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,5 г, 281,17 мкмоль) в ДХМ (20 мл). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 12 ч при комн. темп., а растворители упаривали в вакууме с получением 0,5 г неочищенного материала. Подвергали ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC Actus Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; 55%; 0-5 мин 0,1% NH_3-метанол в качестве подвижной фазы) с получением **соединения 30** *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-циклогексил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (33 мг). Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: OJ-H (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 90-5-5% в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 34** *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S*)-2-циклогексил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (12 мг, 34,84 мкмоль, выход 24,78%) и **соединения 42** *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R*)-2-циклогексил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (12,1 мг, 35,13 мкмоль, выход 24,99%).

Соединение 30: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,94 (м, 3H), 1,20 (м, 4H), 1,52 (м, 2H), 1,64 (м, 5H), 1,80 (м, 4H), 2,08 (с, 3H), 3,68 (дд, 1H), 4,23 (дд, 1H), 5,20 (с, 2H), 7,53 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 10,13 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 344,2; найдено 345,2; Rt=2,912 мин.

Соединение 42: время удерживания: 32,70 мин ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,94 (м, 3H), 1,19 (м, 3H), 1,48 (м, 2H), 1,65 (м, 5H), 1,78 (м, 4H), 2,08 (м, 3H), 3,05 (м, 1H), 3,68 (м, 1H), 4,22 (м, 1H), 5,20 (с, 2H), 7,53 (м, 1H), 8,01 (м, 1H), 10,13 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 344,2; найдено 345,2; Rt=1,103 мин.

Соединение 34: Время удерживания: 24,50 мин ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,92 (м, 3H), 1,20 (м, 3H), 1,48 (м, 2H), 1,63 (м, 5H), 1,78 (м, 4H), 2,08 (м, 3H), 3,05 (м, 1H), 3,68 (м, 1H), 4,23 (м, 1H), 5,20 (с, 2H), 7,52 (м, 1H), 8,01 (м, 1H), 10,13 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 344,2; найдено 345,2; Rt=4,052 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(2R)-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 74) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(2S)-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 69)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-оксо-2-[2-(3-пиридил)-1-пиперидил]ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

К раствору 3-(2-пиперидил)пиридина (300,97 мг, 1,86 ммоль) в ТГФ (29 мл) по каплям добавляли бутиллитий (392,19 мг, 6,12 ммоль, 2,45 мл) при -78°C в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин., затем порциями добавляли 2,2,2-трифторэтил-2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетат (0,7 г, 1,86 ммоль). Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин. и при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор охлаждали до -50°C и гасили насыщ. NH_4Cl (водн.) (30 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали досуха с получением трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-оксо-2-[2-(3-пиридил)-1-пиперидил]ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,51 г, 1,16 ммоль, выход 62,55%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 439,2; найдено 440,2; Rt=1,058 мин.

*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[2-(3-пиридил)-1-пиперидил]ацетамида (**Соединение 38**)*

Раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (800,00 мг, 21,94 ммоль, 1 мл) добавляли к раствору трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-оксо-2-[2-(3-пиридил)-1-пиперидил]ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,51 г, 1,16 ммоль) в ДХМ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем упаривали в вакууме, а полученный неочищенный продукт 0,3 г очищали препаративной ВЭЖХ (100% метанол-вода, скорость потока 30 мл/мин) с получением продукта N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[2-(3-пиридил)-1-пиперидил]ацетамида (0,0381 г, 101,37 мкмоль, выход 8,74%, HCl)

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,53 (м, 2H), 1,66 (м, 2H), 1,74 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 2,08 (м, 3H), 2,40 (м, 1H), 4,10 (м, 1H), 5,28 (м, 2H), 5,57 (м, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,70 (м, 1H), 8,03 (м, 1H), 8,45 (м, 1H), 8,54 (м, 1H), 10,43 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 339,2; найдено 340,2; Rt=0,622 мин.

*Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(2R)-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]ацетамида (**Соединение 74**) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(2S)-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]ацетамида (**Соединение 69**)*

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: AD-H (250 * 20, 5 мкм) колонка Chiralpak, ИПС-MeOH-DEA, 50-50-0,2, 0,5 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 74** - N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(2R)-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]ацетамида (0,01467 г, 39,03 мкмоль, выход 36,67%, HCl; RT=80,477 мин) и **соединения 69** - N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(2S)-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]ацетамида (8,15 мг, 21,68 мкмоль, выход 20,37%, HCl; RT=51,702 мин).

Соединение 74 RT (AD-H, ИПС-MeOH-DEA, 50-50-0,2, 0,5 мл/мин)=80,789 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,41 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,88 (м, 1H), 2,03 (м, 3H), 2,41 (м, 2H), 2,97 (м, 1H), 4,00 (м, 1H), 5,66 (м, 3H), 7,43 (м, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,75 (м, 1H), 8,02 (м, 1H), 8,51 (м, 1H), 8,57 (м, 1H),10,59 (с, 1H)

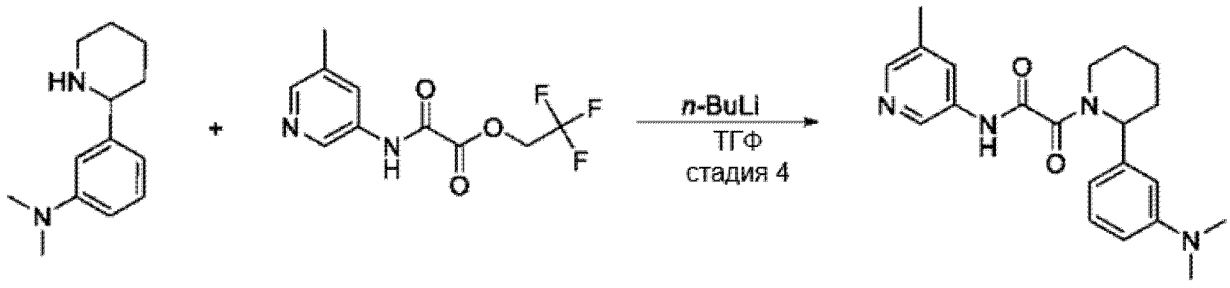
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 339,2; найдено 340,2; Rt=2,562 мин.

Соединение 74 RT (AD-H, ИПС-MeOH-DEA, 50-50-0,2, 0,5 мл/мин)=51,702 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,41 (м, 1H), 1,60 (м, 3H), 1,89 (м, 1H), 2,03 (м, 3H), 2,94 (м, 1H), 4,00 (м, 1H), 5,49 (м, 3H), 7,44 (м, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,75 (м, 1H), 8,02 (м, 1H), 8,51 (м, 1H), 8,57 (м, 1H), 10,59 (с, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 339,2; найдено 340,2; Rt=2,570 мин.

Синтез 2-(2-(3-(диметиламино)фенил)пиперидин-1-ил)-*N*-(5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 15)



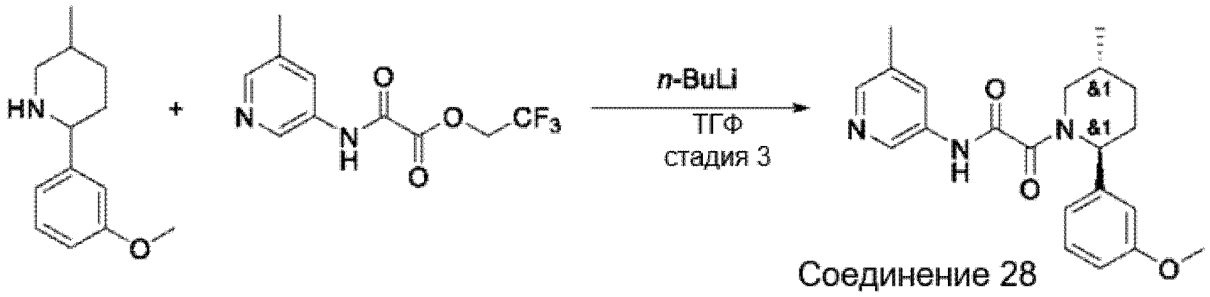
Соединение 15

*Стадия 1: Синтез 2-(2-(3-(диметиламино)фенил)пиперидин-1-ил)-N-(5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (**Соединение 15**)*

н-Бутиллитий (250,82 мг, 3,92 ммоль)(2,5М в гексане) добавляли по каплям к раствору*N, N*-диметил-3-(2-пиперидил)анилина (0,4 г, 1,96 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением 2,2,2-трифторэтил-2-[(5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетата (513,31 мг, 1,96 ммоль). Полученную смесь оставляли нагреваться до комн. темп. и перемешивали при той же температуре в течение 12 ч. К нему добавляли водн. раствор NH_4Cl (0,6 г). Полученную смесь упаривали досуха. Остаток (1g) подвергли очистке ВЭЖХ (Подвижная фаза, Колонка): 16_ACN 36% 0,5-6,5 мин; вода-ацетонитрил; скорость потока 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин, ацетонитрил); масса целевого пика 366; колонка SunFire 100 * 19 мм 5 мкм) с получением 2-[2-[3-(диметиламино)фенил]-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (0,054 г, 147,36 мкмоль, выход 7,53%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,50 (м, 2H), 1,60 (м, 2H), 1,80 (м, 1H), 2,29 (м, 3H), 2,89 (м, 6H), 3,08 (м, 1H), 3,42 (м, 1H), 3,97 (м, 1H), 5,35 (м, 1H), 6,62 (м, 3H), 7,21 (м, 1H), 7,94 (м, 1H), 8,18 (м, 1H), 8,59 (м, 1H), 11,09 (м, 1H).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 366,5; найдено 367,2; Rt=2,518 мин.

Синтез *рац*-2-((*2R,5S*)-2-(3-метоксифенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-*N*-(5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 28)



Бутиллитий (187,21 мг, 2,92 ммоль)(2,5М в гексане) добавляли по каплям к раствору 2-(3-метоксифенил)-5-метил-пиперидина (0,3 г, 1,46 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением 2,2,2-трифторэтил-2-[(5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетата (383,13 мг, 1,46 ммоль). Полученную смесь оставляли нагреваться до комн. темп. и перемешивали при той же температуре в течение 12 ч. К нему добавляли водн. раствор NH_4Cl (0,6 г). Полученную смесь упаривали досуха. Остаток (4 г) очищали с помощью ВЭЖХ (колонка SunFire 100 * 19 мм 5 мкм, вода-MeCN в качестве смеси элюентов) с получением 2-[(*2S,5R*)-2-(3-метоксифенил)-5-метил-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (130,90 мг, 356,25 мкмоль, выход 24,38%).

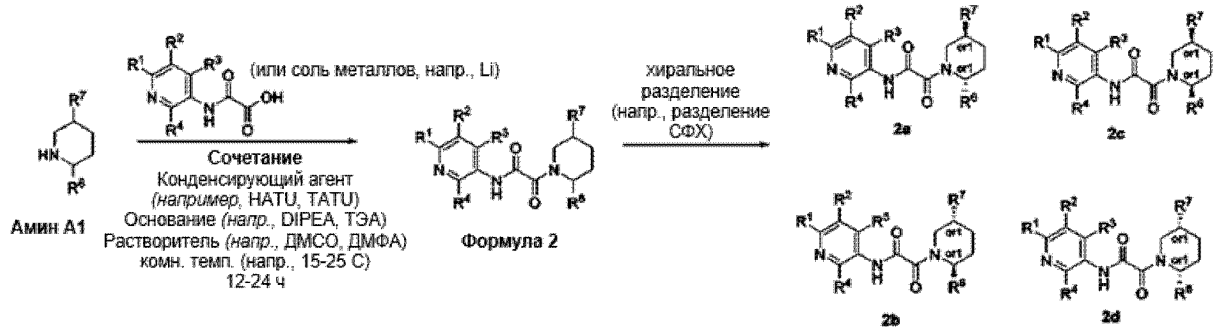
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,03 (м, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,67 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 2,15 (м, 3H), 2,29 (м, 3H), 3,45 (м, 1H), 3,75 (м, 3H), 5,35 (м, 1H), 6,88 (м, 3H), 7,33 (м, 1H), 7,92 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,59 (м, 1H), 11,06 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 367,4; найдено 368,2; Rt=1,193 мин.

[0049] *Схема B. Синтез соединений формулы 2*

Соединения формулы 2, 2a, 2b, 2c и 2d представляют собой соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id), где R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7 и R^8 являются такими, как описано в данном документе.

[0050] **Общая методика 2**

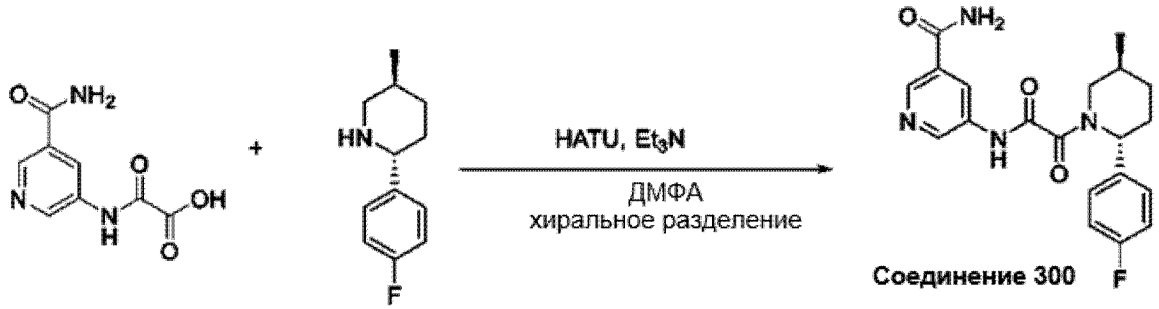


Обратите внимание, что стадия разделения является необязательной и используется в некоторых случаях для разделения цис/транс-диастереомов, а в некоторых случаях для разделения различных энантиомеров, как описано в подробных методиках. В определенных случаях исходный пиперидин находится в определенной цис- или транс-конфигурации - в данных случаях стадия хирального разделения приводит только к двум из четырех изображенных энантиомеров.

Способы хирального разделения известны специалистам в данной области. Например, в некоторых вариантах осуществления хиральное разделение можно осуществить с помощью очистки хиральной ВЭЖХ (Колонка: AD-H III (250 * 20 мм, 5 мкм). Иллюстративные примеры элюентов включают, но не ограничиваются ими, гексан, ИПС, MeOH, MeCN и H_2O и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению могут быть получены способом, который включает конденсация с образованием амидной связи. В некоторых вариантах осуществления для конденсации с образованием амидной связи используют пиперидин и карбоновую кислоту. Примеры условий, которые, как известно, облегчают конденсацию с образованием амидной связи, включают, но не ограничиваются ими, добавление конденсирующего агента, такого как CDI, HATU, HOBT, HBTU или PyBOP, основания, такого как гидридное основание *например*, NaH или KH, аминовое основание, такое как DBU, NEt_3 и $NEt(^{изо}Pr)_2$ или карбонатное основание *например*, Na_2CO_3, K_2CO_3 или Cs_2CO_3, и в одном варианте осуществления перемешивание реакционной смеси при температуре от 0 °C до комнатной температуры или в другом варианте осуществления при температуре 70 °C или выше, например, при температуре в диапазоне от 70 °C до 110 °C или в диапазоне 70°C до 80°C или при 80 °C. Реакцию можно проводить в растворителях, таких как, но не ограничиваясь ими, ДМФА и МТБЭ. В некоторых вариантах осуществления реакционная смесь содержит HATU, Et_3N и ДМФА. В некоторых вариантах осуществления реакция включает использование HATU, Et_3N и MeCN. В некоторых вариантах осуществления реакционная смесь содержит TATU, Et_3N и ДМФА. В некоторых вариантах осуществления реакционная смесь содержит HATU, DIPEA и ДМСО. В некоторых вариантах осуществления реакционная смесь содержит HATU, DIPEA и ДМФА. В некоторых вариантах осуществления реакционная смесь содержит HATU, TEA и ДМСО.

Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 300)



Соединение 300

К перемешиваемому раствору 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (соль HCl, 5,34 г, 21,73 ммоль) и (2*R*,5*S*)-2-(4-фторфенил)-5-метил-пиперидина (4,2 г, 21,73 ммоль)(промежуточное соединение 4A) в ДМФА (70 мл) добавляли HATU (8,26 г, 21,73 ммоль) и Et_3N (8,80 г, 86,93 ммоль, 12,12 мл) при 0 °C, соответственно. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 9 часов. Через 9 часов, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и выливали в воду (300 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×150 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2×40 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (8 г). Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (SiO_2, элюент: 10-100% CH_3OH в МТБЭ) с получением продукта (5,2 г, 13,53 ммоль, выход 62,25%). Продукт подвергли очистке хиральной ВЭЖХ (Колонка: AD-H III (250 * 20 мм, 5 мкм), элюент: гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, скорость потока: 12 мл/мин). 2 разные фракции смешивали, разбавляли MeOH, упаривали на роторном испарителе при 30 °C, а затем сушили на масляном насосе (0,5 мм Hg) при 35°C в течение 8 часов с получением чистого продукта 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 300**_3, 3,6 г, 9,37 ммоль, выход 52,94%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,33 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 2,02 (м, 1H), 2,19 (м, 1H), 2,99 (м, 1H), 3,73 (м, 1H), 5,35 (м, 1H), 7,22 (м, 2H), 7,36 (м, 2H), 7,59 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,46 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,86 (м, 1H), 11,22 (м, 1H).

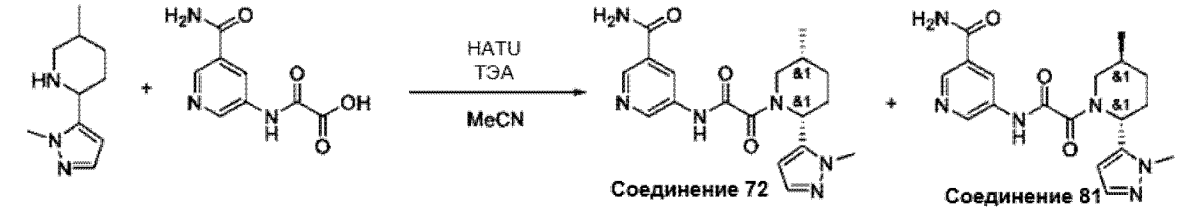
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 384,2; найдено 385,0; Rt=3,021 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=35,17 мин (Колонка: AD-H; элюент: гексан-MeOH-ИПС, 70-15-15; скорость потока: 0,6 мл/мин).

$\alpha^{21}D$=+ 98,75 (EtOH, 0,25 M)

mp=100-122 °C

Синтез 5-(2-(5-метил-2-(1-метил-*1H*-пиразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 72, соединение 81)



2-[(5-Карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетат; триэтиламмония (0,25 г, 805,55 мкмоль), HATU (336,92 мг, 886,10 мкмоль) и триэтиламин (244,54 мг, 2,42 ммоль, 336,83 мкл) смешивали в сухом ACN (20 мл) при 21°C, а полученную смесь перемешивали в течение 6 ч. 5-Метил-2-(1-метил-*1H*-пиразол-5-ил)пиперидин (203,15 мг, 805,55 мкмоль, 2HCl) добавляли к ней, а полученную смесь перемешивали при 21°C в течение ночи. Полученную смесь упаривали досуха и подвергли ВЭЖХ (2-7 мин 15-30% acn, 30 мл/мин; колонка: SunFire C18 100 * 19 5 мкм). Получали 3 фракции: 7,5 мг (95,65% по ЖХМС) 5-

[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(2-метилпиразол-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (7,5 мг, 20,25 мкмоль, выход 2,51%) и 23 мг (100% по ЖХМС) + 99 мг (95,17% по ЖХМС) 5-[[2-[(*2S,5S*)-5-метил-2-(2-метилпиразол-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (122,9 мг, 331,80 мкмоль, выход 41,19%).

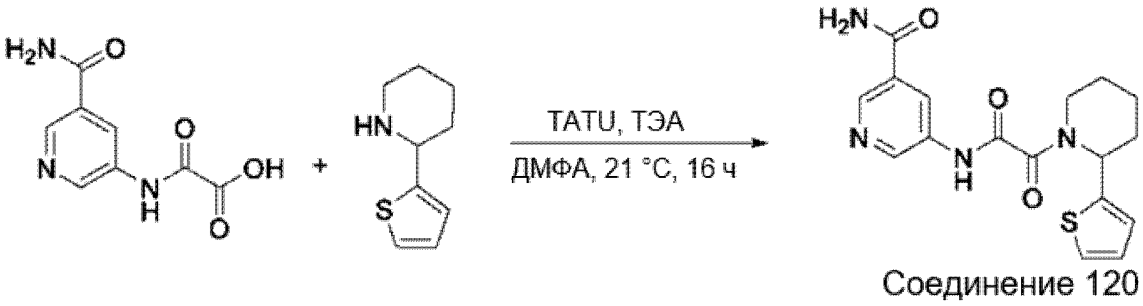
Соединение 72: ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,98 (м, 3H), 1,83 (м, 5H), 2,08 (м, 1H), 2,23 (м, 1H), 2,66 (м, 1H), 3,86 (м, 3H), 4,57 (м, 1H), 6,11 (м, 1H), 6,37 (м, 1H), 7,46 (м, 1H), 8,66 (м, 1H), 8,93 (м, 2H), 9,68 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 370,4; найдено 371,2; Rt=2,432 мин.

Соединение 81: ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,08 (м, 3H), 1,52 (м, 2H), 2,15 (м, 5H), 3,40 (м, 1H), 3,86 (м, 3H), 4,60 (м, 1H), 6,07 (м, 1H), 6,39 (м, 1H), 7,43 (м, 1H), 8,67 (м, 1H), 8,89 (м, 2H), 9,60 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 370,4; найдено 371,2; Rt=2,432 мин.

Синтез 5-[[2-оксо-2-[2-(2-тиенил)-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 120)



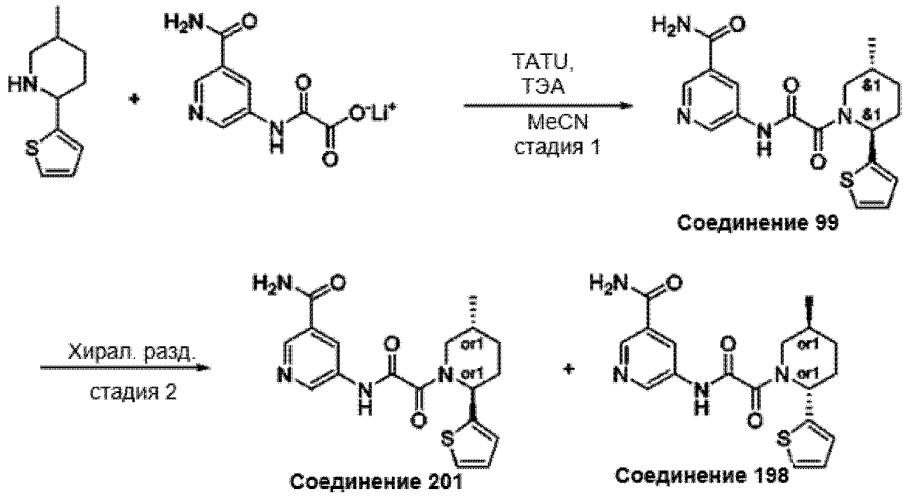
Соединение 120

2-[(5-Карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (991,96 мг, 4,74 ммоль, Et_3N), TATU (1,68 г, 5,22 ммоль) и триэтиламин (959,81 мг, 9,49 ммоль, 1,32 мл) смешивали в сухом ДМФА (50 мл) при 21 °C, а полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. 2-(2-Тиенил)пиперидин (1,06 г, 5,22 ммоль, HCl) добавляли к ней, а полученную смесь перемешивали при 21°C в течение ночи. Полученную смесь выливали в воду, экстрагировали EtOAc трижды, объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором, сушили и упаривали. Остаток очищали CC (SiO_2, гексан-EtOAc в качестве подвижной фазы) с получением двух фракций 5-[[2-оксо-2-[2-(2-тиенил)-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,26 г, 725,42 мкмоль, выход 15,30%): 0,26 г (96,9% по ЖХМС) и 0,6 г (84,77% по ЖХМС).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6+CCl_4) δ 1,51 (м, 1H), 1,67 (м, 3H), 1,95 (м, 1H), 2,26 (м, 1H), 2,94 (м, 1H), 4,01 (м, 1H), 5,66 (м, 1H), 7,05 (м, 2H), 7,51 (м, 1H), 7,61 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,52 (м, 1H), 8,79 (м, 1H), 8,90 (м, 1H), 11,26 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 358,1; найдено 359,2; Rt=1,029 мин.

Синтез 5-(2-(5-метил-2-(тиофен-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 99, соединение 198, соединение 201)



Стадия 1. Синтез 5-(2-(5-метил-2-(тиофен-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

5-Метил-2-(2-тиенил)пиперидин (0,3 г, 1,65 ммоль), тетрафторборат 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония (532,94 мг, 1,65 ммоль) и триэтиламин (334,89 мг, 3,31 ммоль, 461,28 мкл) смешивали в сухом MeCN (25 мл) при 21 °C, а полученную смесь перемешивали в течение 6 ч. [(5-Карбамоилпиридин-3-ил)амино](оксо)ацетат лития (355,92 мг, 1,65 ммоль) добавляли к нему, а полученную смесь перемешивали при 21°C в течение ночи. Реакционную смесь упаривали и подвергли ВЭЖХ (20-45% MeCN, 30 мл/мин; SUNFIRE C18, 100 * 19,5 мкм). 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-Метил-2-(2-тиенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (10,5 мг, 28,19 мкмоль, выход 1,70%) получали в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,09 (м, 3H), 1,46 (м, 1H), 2,06 (м, 4H), 2,27 (м, 1H), 3,35 (м, 1H), 4,41 (м, 1H), 6,24 (м, 3H), 6,96 (м, 2H), 8,62 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,98 (м, 1H), 9,90 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 372,4; найдено 373,2; Rt=1,213 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 198** и соединение **201**)*

Очистку на хиральной колонке проводили в системе гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин. Число вводимых проб: 1, объем вводимой пробы: 2 мкл. Из 46 мг рацемата получали 23 мг и 23 мг индивидуальных энантиомеров.

отн-5-(2-((2R,5S)-5-Метил-2-(тиофен-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамид Соединение 198:

Время удерживания: 31,34 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,00 (м, 3H), 1,41 (м, 1H), 1,89 (м, 2H), 2,03 (м, 1H), 2,13 (м, 1H), 3,34 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 5,63 (м, 1H), 7,02 (м, 2H), 7,47 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,49 (м, 1H), 8,76 (м, 1H), 8,88 (с, 1H), 11,21 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 372,4; найдено 373,2; Rt=4,479 мин.

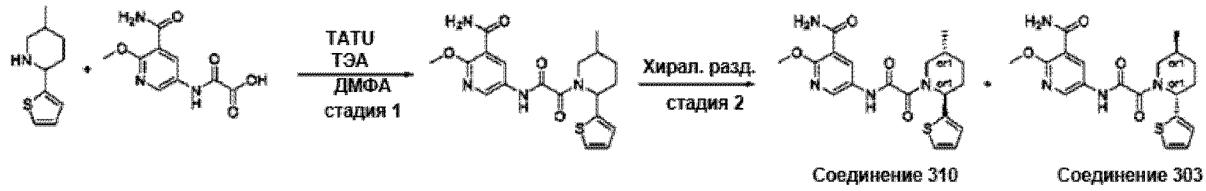
отн-5-(2-((2S,5R)-5-Метил-2-(тиофен-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамид Соединение 201:

Время удерживания: 21,28 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,00 (м, 3H), 1,41 (м, 1H), 1,88 (м, 2H), 2,03 (м, 1H), 2,14 (м, 1H), 3,34 (м, 1H), 3,74 (м, 1H), 5,63 (м, 1H), 7,02 (м, 2H), 7,47 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,49 (м, 1H), 8,76 (м, 1H), 8,88 (с, 1H), 11,21 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 372,4; найдено 373,2; Rt=4,478 мин.

Синтез 2-метокси-5-(2-(5-метил-2-(тиофен-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 310, соединение 303)



Стадия 1. Синтез 2-метокси-5-(2-(5-метил-2-(тиофен-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

2-[(5-Карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (0,5 г, 1,47 ммоль, Et_3N), TATU (567,73 мг, 1,76 ммоль) и триэтиламин (148,64 мг, 1,47 ммоль, 204,74 мкл) смешивали в сухом ДМФА (25 мл) при 21 °C, а полученную смесь перемешивали в течение 1 часа. 5-метил-2-(2-тиэнил)пиперидин (266,32 мг, 1,47 ммоль) добавляли к ней, а полученную смесь перемешивали при 21°C в течение ночи. Полученную смесь выливали в воду, экстрагировали 3 раза EtOAc, объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором и упаривали. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (40-40-80% 0-1-6 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол); колонка: XBridge C18 100×20 мм, 5 мкм). 2-Метокси-5-[[2-[5-метил-2-(2-тиенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (258,7 мг, 642,79 мкмоль, выход 43,76%) получали в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,07 (м, 1H), 1,28 (д, 3H), 1,64 (м, 1H), 2,19 (м, 2H), 2,49 (м, 1H), 3,64 (м, 1H), 4,28 (с, 3H), 4,43 (м, 1H), 6,40 (м, 1H), 7,15 (м, 2H), 7,42 (м, 2H), 7,93 (м, 1H), 8,94 (м, 1H), 9,09 (м, 1H), 10,07 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 402,4; найдено 403,2; Rt=3,394 мин.

*Стадия 2 Хиральное разделение (**соединение 310** и **соединение 303**)*

Очистку на хиральной колонке проводили в системе гексан-ИПС-MeOH, 80-10-10, 25 мл/мин. Число вводимых проб: 1, объем вводимой пробы: 5 мкл. Из 250 мг рацемата получали 107,68 мг и 111,65 мг индивидуальных энантиомеров.

отн-2-Метокси-5-(2-((2R,5S)-5-метил-2-(тиофен-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамид Соединение 310:

Время удерживания: 23,85 мин

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,08 (м, 3H), 1,29-1,48 (м, 1H), 1,82-2,00 (м, 2H), 2,01-2,22 (м, 2H), 2,87-3,27 (м, 1H), 3,50-4,07 (м, 4H), 5,42-5,89 (м, 1H), 6,99-7,08 (м, 2H), 7,43-7,54 (м, 1H), 7,70-7,79 (м, 2H), 8,44-8,52 (м, 1H), 8,53-8,61 (м, 1H), 11,00-11,07

(м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 402,4; найдено 403,2; Rt=3,297 мин.

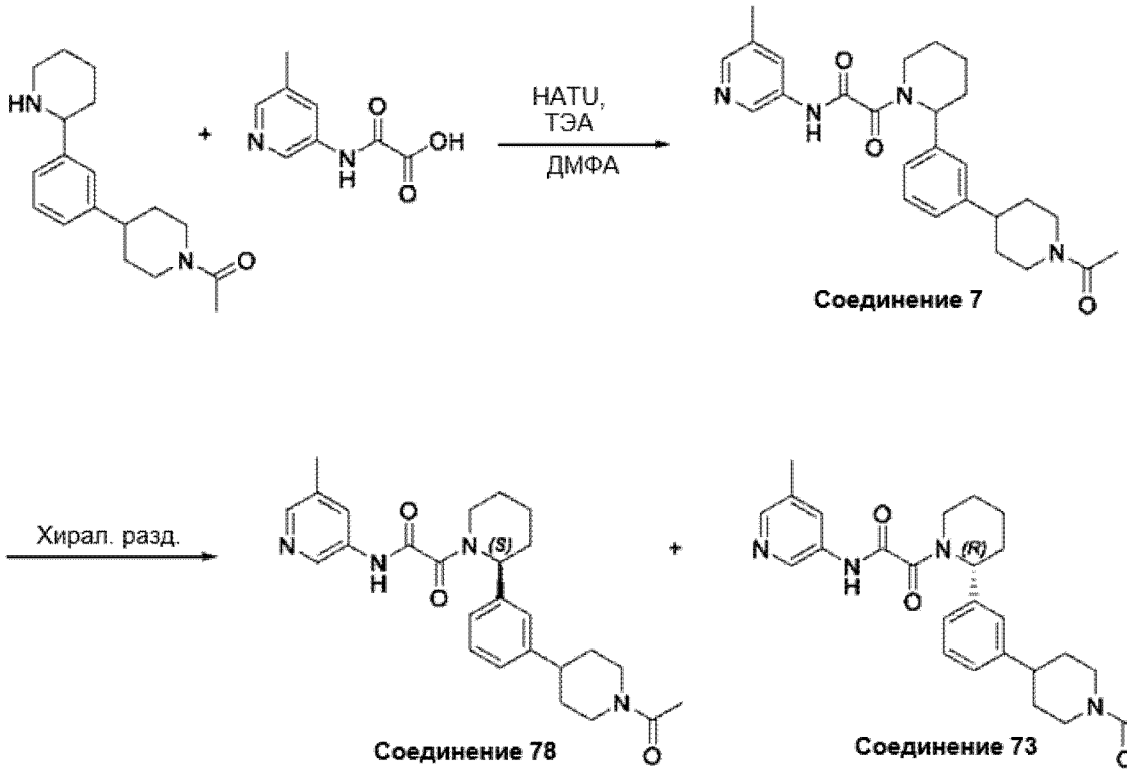
отн-2-Метокси-5-(2-((2S,5R)-5-метил-2-(тиофен-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамид Соединение 303:

Время удерживания: 29,57 мин

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96-1,11 (м, 3H), 1,26-1,46 (м, 1H), 1,66-2,00 (м, 2H), 2,00-2,34 (м, 2H), 2,87-3,28 (м, 1H), 3,48-4,06 (м, 4H), 5,44-5,89 (м, 1H), 6,95-7,11 (м, 2H), 7,42-7,55 (м, 1H), 7,70-7,81 (м, 2H), 8,44-8,51 (м, 1H), 8,53-8,64 (м, 1H), 11,03 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 402,4; найдено 403,2; Rt=3,295 мин.

Синтез 2-(2-(3-(1-ацетилпиперидин-4-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-*N*-(5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (соединение 7, соединение 78, соединение 73)



*Стадия 1 Синтез 2-(2-(3-(1-ацетилпиперидин-4-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-N-(5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (**Соединение 7**)*

К суспензии 1-[4-[3-(2-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]этанона (0,4 г, 1,40 ммоль), 2-[(5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (392,93 мг, 1,40 ммоль, Et_3N) и HATU (584,13 мг, 1,54 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли триэтиламин (423,96 мг, 4,19 ммоль, 583,97 мкл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Полученную смесь очищали с помощью ВЭЖХ (LC 09 40-40-75% 0-1-6 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол) масса целевого пика 448, колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением 2-[2-[3-(1-

ацетил-4-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (0,395 г, 880,60 мкмоль, выход 63,05%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,63 (м, 4H), 1,71 (м, 2H), 1,91 (м, 4H), 2,13 (м, 3H), 2,34 (м, 3H), 2,49 (м, 1H), 2,61 (м, 1H), 2,98 (м, 3H), 4,29 (м, 1H), 4,84 (м, 1H), 6,14 (м, 1H), 7,11 (м, 3H), 7,32 (м, 1H), 8,03 (м, 1H), 8,23 (м, 1H), 8,53 (м, 1H), 9,46 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 448,6; найдено 449,2; Rt=3,090 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 78** и соединен**ие 73**)*

Очистку на хиральной колонке проводили в системе гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин. Число вводимых проб: 1, объем вводимой пробы: 40 мкл. Из 38,82 мг рацемата получали 15,34 мг и 14,79 мг индивидуальных энантиомеров.

отн-(R)-2-(2-(3-(1-Ацетилпиперидин-4-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-N-(5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамид, пик 2, соединение 78:

Время удерживания: 38,02 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,41 (м, 2H), 1,55 (м, 2H), 1,62 (м, 2H), 1,80 (м, 3H), 2,01 (м, 3H), 2,27 (м, 3H), 2,66 (м, 3H), 3,05 (м, 2H), 3,78 (м, 2H), 4,51 (м, 1H), 5,47 (м, 1H), 7,15 (м, 3H), 7,33 (м, 1H), 7,92 (м, 1H), 8,16 (м, 1H), 8,57 (м, 1H), 11,08 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 448,6; найдено 449,2; Rt=3,909 мин.

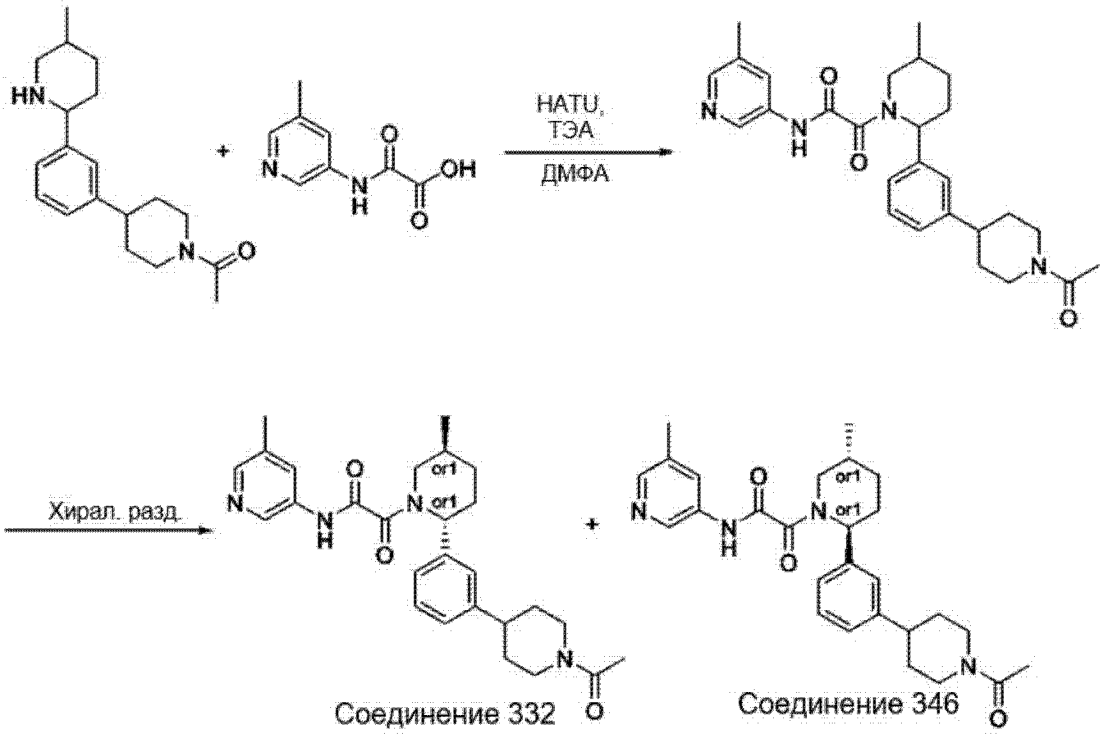
отн-(S)-2-(2-(3-(1-Ацетилпиперидин-4-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-N-(5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамид, пик 1, соединение 73:

Время удерживания: 27,22 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,41 (м, 2H), 1,57 (м, 2H), 1,62 (м, 2H), 1,75 (м, 3H), 2,01 (м, 3H), 2,27 (м, 3H), 2,69 (м, 3H), 3,05 (м, 2H), 3,78 (м, 2H), 4,51 (м, 1H), 5,65 (м, 1H), 7,15 (м, 3H), 7,33 (м, 1H), 7,95 (м, 1H), 8,18 (м, 1H), 8,62 (м, 1H), 11,08 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 448,6; найдено 449,2; Rt=3,910 мин.

Синтез 5-(2-(2-(3-(1-ацетилпиперидин-4-ил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 346, соединение 332)



Стадия 1: Синтез 2-(2-(3-(1-ацетилпиперидин-4-ил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-N-(5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида

К суспензии 1-[4-[3-(5-метил-2-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]этанона (0,3 г, 998,54 мкмоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (245,26 мг, 998,54 мкмоль, HCl) и триэтиламина (101,04 мг, 998,54 мкмоль, 139,18 мкл) в ДМФА (5 мл) добавляли HATU (379,68 мг, 998,54 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 24 ч и подвергли ВЭЖХ: 20-20-65% 0-1-6 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол) масса целевого пика 491, колонка: XBridge C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением 5-[[2-[2-[3-(1-ацетил-4-пиперидил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,150 г, 305,14 мкмоль, выход 30,56%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,03 (м, 3H), 1,34 (м, 2H), 1,75 (м, 6H), 2,02 (с, 3H), 2,24 (м, 1H), 2,58 (м, 1H), 2,77 (м, 1H), 3,12 (м, 1H), 3,27 (м, 1H), 3,47 (м, 1H), 3,90 (м, 1H), 4,01 (м, 1H), 4,52 (м, 1H), 5,52 (м, 1H), 7,21 (м, 2H), 7,34 (м, 1H), 7,61 (м, 1H), 8,18 (м, 1H), 8,49 (м, 1H), 8,79 (м, 1H), 8,92 (м, 1H), 11,31 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 491,6; найдено 492,2; Rt=3,016 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 332** и **соединение 346**)*

Очистку на хиральной колонке проводили в системе гексан-ИПС-MeOH, 70-5-15, 12 мл/мин. Число вводимых проб: 1, объем вводимой пробы: 900 мкл. Из 150 мг рацемата получали 57 мг и 69 мг индивидуальных энантиомеров.

отн-5-(2-((2R,5S)-2-(3-(1-Ацетилпиперидин-4-ил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамид, пик 1

Время удерживания: 18,32 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02 (м, 3H), 1,32 (м, 1H), 1,42 (м, 1H), 1,67 (м, 4H), 1,87 (м, 1H), 1,99 (м, 3H), 2,08 (м, 1H), 2,22 (м, 1H), 2,54 (м, 1H), 2,82 (м, 2H), 3,15 (м, 1H), 3,78 (м, 2H), 4,50 (м, 1H), 5,35 (м, 1H), 7,15 (м, 3H), 7,31 (м, 1H), 7,60 (м, 1H), 8,15 (м, 1H), 8,47 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,85 (м, 1H), 11,23 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 491,6; найдено 492,2; Rt=2,867 мин.

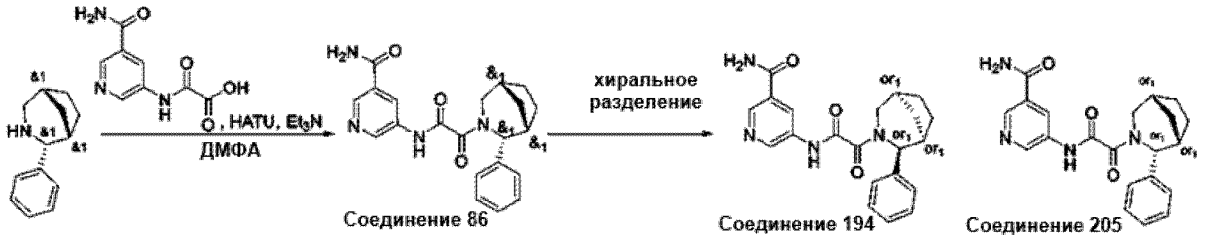
отн-5-(2-((2R,5S)-2-(3-(1-Ацетилпиперидин-4-ил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамид, пик 2, соединение 346:

Время удерживания: 31,56 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02 (м, 3H), 1,32 (м, 1H), 1,42 (м, 1H), 1,66 (м, 4H), 1,87 (м, 1H), 1,99 (м, 3H), 2,04 (м, 1H), 2,22 (м, 1H), 2,54 (м, 1H), 2,77 (м, 2H), 3,17 (м, 1H), 3,78 (м, 2H), 4,50 (м, 1H), 5,35 (м, 1H), 7,14 (м, 3H), 7,31 (м, 1H), 7,60 (м, 1H), 8,15 (м, 1H), 8,47 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,85 (м, 1H), 11,23 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 491,6; найдено 492,2; Rt=2,865 мин.

Синтез рац-5-[[2-оксо-2-[(1R,4R,5S)-4-фенил-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 86), 5-[[2-оксо-2-[(1*R*,4*R*,5*S*)-4-фенил-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида и 5-[[2-оксо-2-[(1*S*,4*S*,5*R*)-4-фенил-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (соединение 205 и соединение 194)



*Стадия 1: Синтез рац-5-[[2-оксо-2-[(1R,4R,5S)-4-фенил-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 86**)*

К перемешиваемой суспензии *рац*-(1*R*,4*R*,5*S*)-4-фенил-3-азабицикло[3.2.1]октана (200,00 мг, 1,07 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (соль Et_3N, 331,43 мг, 1,07 ммоль) и HATU (446,66 мг, 1,17 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли триэтиламин (540,31 мг, 5,34 ммоль, 744,23 мкл).Полученную реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 5 часов. Через 5 часов неочищенную реакционную смесь очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (подвижная фаза: вода - MeOH+0,1% NH_3, 0-5 мин, 15-65%, скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл/мин, MeOH+0,1% NH_3; колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм) с получением продукта *рац*-5-[[2-оксо-2-[(1*R*,4*R*,5*S*)-4-фенил-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (150 мг, 396,38 мкмоль, выход 37,12%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 378,2; найдено 379,2; Rt=2,755 мин.

Стадия 2. Хиральное разделение 5-[[2-оксо-2-[(1R,4R,5S)-4-фенил-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида и 5-[[2-оксо-2-

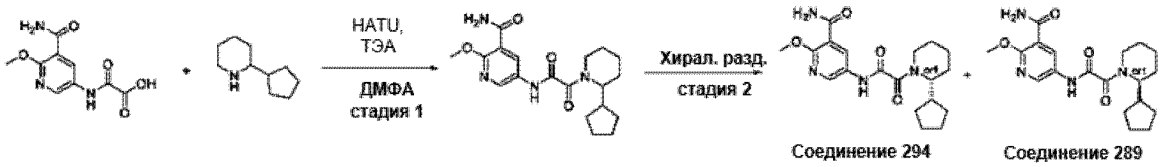
*[(1S,4S,5R)-4-фенил-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**соединение 205** и **соединение 194**)*

рац-5-[[2-оксо-2-[(1*R*,4*R*,5*S*)-4-фенил-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (100 мг, 264,25 мкмоль) подвергли хиральной хроматографии (Колонка: YMC 250 * 20 мм, 5 мкм, элюент: гексан-ИПС-MeOH, 40-30-30; скорость потока: 12 мл/мин) с получением 5-[[2-оксо-2-[(1*R*,4*R*,5*S*)-4-фенил-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (46 мг, **соединение 205**) и 5-[[2-оксо-2-[(1*S*,4*S*,5*R*)-4-фенил-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (48 мг, **соединение 194**)

Соединение 205: ^{1}H ЯМР (ДМСО, 600 МГц): δ (м. д.) 1,24 (м, 2H), 1,53 (м, 3H), 1,78 (м, 1H), 2,40 (м, 1H), 2,61 (м, 1H), 3,49 (м, 1H), 3,85 (м, 1H), 5,27 (м, 1H), 7,12 (м, 4H), 7,31 (т, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,99 (м, 1H), 8,23 (м, 1H), 8,53 (м, 1H), 8,82 (м, 1H), 10,73 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 378,2; найдено 379,0; Rt=4,240 мин. Хиральная ВЭЖХ: Rt=16,26 мин (Колонка: IC; подвижная фаза: гексан-MeOH-ИПС, 40-30-30; скорость потока: 0,6 мл/мин).

Соединение 194: ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,24 (м, 2H), 1,53 (м, 3H), 1,76 (м, 1H), 2,36 (м, 1H), 2,62 (м, 1H), 3,49 (м, 1H), 3,85 (м, 1H), 5,27 (м, 1H), 7,00 (м, 3H), 7,28 (м, 2H), 7,55 (м, 1H), 7,99 (м, 1H), 8,23 (м, 1H), 8,53 (м, 1H), 8,82 (м, 1H), 10,74 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 378,2; найдено 379,0; Rt=4,237 мин. Хиральная ВЭЖХ: Rt=38,56 мин (Колонка: IC; подвижная фаза: гексан-MeOH-ИПС, 40-30-30; скорость потока: 0,6 мл/мин).

Синтез 5-(2-(2-циклопентилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-2-метоксиникотинамида (соединение 289, соединение 294)



Стадия 1. Синтез 5-(2-(2-циклопентилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-2-метоксиникотинамида

2-[(5-Карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (0,5 г, 1,47 ммоль, Et_3N), TATU (567,73 мг, 1,76 ммоль) и TEA(148,65 мг, 1,47 ммоль, 204,75 мкл) смешивали в сухом ДМФА (15 мл) при 21 °C, а полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. 2-Циклопентилпиперидин (225,14 мг, 1,47 ммоль) добавляли к ней, а полученную смесь перемешивали при 21°C в течение ночи. Полученную смесь выливали в воду, экстрагировали 3 раза EtOAc, объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором и упаривали. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (40-90% 0,5-5 мин; вода-MeOH (+ NH_3); 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин; колонка xbridge 20*100 мм). 5-[[2-(2-Циклопентил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамид (251,3 мг, 671,15 мкмоль, выход 45,69%) получали в виде желтой смолы.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,61 (м, 15H), 3,21 (т, 1H), 3,56 (т, 1H), 3,96 (с, 3H), 4,22 (д, 1H), 7,75 (м, 2H), 8,46 (м, 1H), 8,56 (м, 1H), 10,89 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 374,4; найдено 375,2; Rt=1,257 мин.

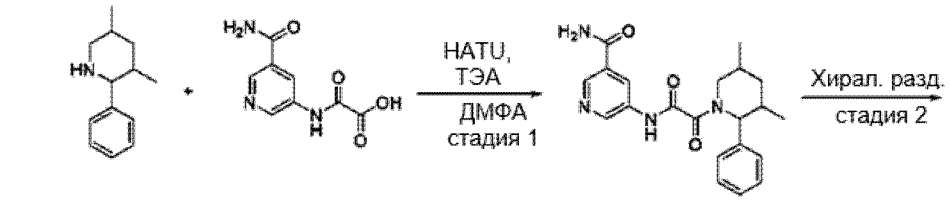
*Стадия 2. Хиральное разделение (**соединение 289, соединение 294**)*

Очистку на хиральной колонке проводили в системе гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин. Число вводимых проб: 1, объем вводимой пробы: 1 мкл. Из 251,3 мг рацемата получали 112,88 мг и 109,48 мг индивидуальных энантиомеров.

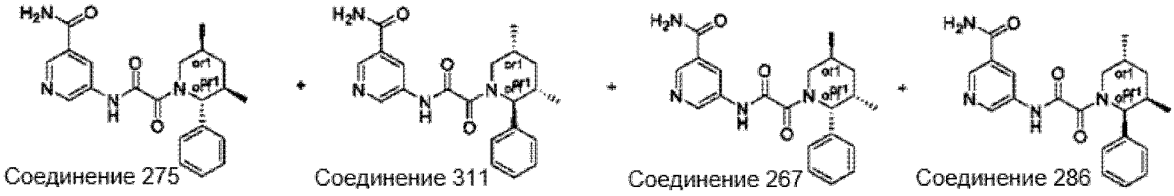
Соединение 289: время удерживания: 22,02 мин ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,03-1,26 (м, 2H), 1,37-1,80 (м, 13H), 2,78-3,19 (м, 1H), 3,57 (т, 1H), 3,95 (с, 3H), 4,19-4,27 (м, 1H), 7,74 (с, 2H), 8,42-8,49 (м, 1H), 8,50-8,58 (м, 1H), 10,81-10,93 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 374,2; найдено 375,2; Rt=3,305 мин.

Соединение 294: время удерживания: 30,45 мин ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,23 (м, 2H), 1,31-1,80 (м, 13H), 2,77-3,17 (м, 1H), 3,56 (т, 1H), 3,95 (с, 3H), 4,16-4,27 (м, 1H), 7,70-7,85 (м, 2H), 8,43-8,48 (м, 1H), 8,50-8,58 (м, 1H), 10,80-10,93 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 374,2; найдено 375,2; Rt=3,313 мин.

Синтез 5-(2-(3,5-диметил-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 183, соединение 275, соединение 311, соединение 267, соединение 286)



Соединение 183



Соединение 275 Соединение 311 Соединение 267 Соединение 286

*Стадия 1. Синтез 5-(2-(3,5-диметил-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (**Соединение 183**)*

К суспензии 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,4 г, 1,29 ммоль, Et_3N), 3,5-диметил-2-фенил-пиперидина (268,38 мг, 1,42 ммоль) и добавляли HATU (539,08 мг, 1,42 ммоль) в ДМФА (4 мл), ТЕА (652,11 мг, 6,44 ммоль, 898,22 мкл). Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч и подвергли ВЭЖХ: 20-45% 0-5 мин вода-0,1%FA-ACN скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин 0,1% FA-ACN); масса целевого пика 380,45 колонка: SunFire C18 100×18 мм 5 мкм) с получением 5-[[2-(3,5-диметил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (120 мг, 315,42 мкмоль, выход 24,47%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,86 (д, 3H), 0,96 (д, 3H), 1,07 (м, 1H), 1,91

(м, 1H), 2,06 (м, 1H), 2,16 (м, 1H), 3,84 (м, 2H), 4,52 (м, 1H), 7,42 (м, 4H), 7,62 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,42 (м, 1H), 8,82 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 380,4; найдено 381,2; Rt=4,616 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 275**, **соединение 311**, **соединение 267** и соединение **286**)*

Очистку на хиральной колонке проводили в системе гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин. Число вводимых проб: 1, объем вводимой пробы: 2 мкл. Из 120 мг рацемата получали 8,5 мг, 14 мг, 37 мг и 40 мг индивидуальных энантиомеров.

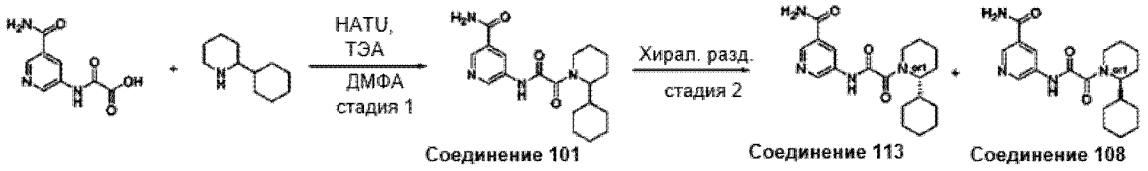
Соединение 275: время удерживания: 26,07 мин ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 380,4; найдено 381,2; Rt=4,834 мин.

Соединение 311: время удерживания: 38,08 мин ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,83-0,87 (м, 3H), 0,94-0,99 (м, 3H), 1,85-1,95 (м, 1H), 1,99-2,10 (м, 1H), 2,09-2,25 (м, 1H), 3,45-3,61 (м, 1H), 3,79-3,92 (м, 1H), 4,46-4,66 (м, 1H), 7,11-7,43 (м, 6H), 7,59 (с, 1H), 8,12-8,29 (м, 1H), 8,38-8,62 (м, 1H), 8,67-8,88 (м, 2H), 10,61-11,17 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 380,4; найдено 381,2; Rt=4,838 мин.

Соединение 267: время удерживания: 32,12 мин ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,64-0,76 (м, 3H), 1,00-1,10 (м, 3H), 1,35-1,43 (м, 1H), 1,87-2,00 (м, 1H), 2,11-2,24 (м, 1H), 2,25-2,36 (м, 1H), 3,37-3,96 (м, 2H), 4,97-5,43 (м, 1H), 7,25-7,29 (м, 1H), 7,29-7,36 (м, 2H), 7,36-7,48 (м, 2H), 7,55-7,64 (м, 1H), 8,10-8,20 (м, 1H), 8,41-8,51 (м, 1H), 8,71-8,77 (м, 1H), 8,79-8,86 (м, 1H), 10,89-11,23 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 380,4; найдено 381,2; Rt=4,841 мин.

Соединение 286: Время удерживания: 23,06 мин ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 380,4; найдено 381,2; Rt=4,840 мин.

Синтез 5-(2-(2-циклогексилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 101, соединение 113, соединение 108)



*Стадия 1. Синтез 5-(2-(2-циклогексилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (**Соединение 101**)*

2-[(5-Карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (507,49 мг, 1,39 ммоль) и 2-циклогексилпиперидин (246,67 мг, 958,59 мкмоль) смешивали в ДМФА (10 мл). Реакционную суспензию охлаждали до 0°C и добавляли HATU (728,97 мг, 1,92 ммоль) с последующим добавлением TEA (582,00 мг, 5,75 ммоль, 801,65 мкл). Прозрачный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 36 ч, затем летучие вещества упаривали при пониженном давлении, а остаток (1,5 г) подвергали ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC Actus Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; 40-70%, 0-5 мин, 0,1% NH_3-метанол в качестве подвижной фазы) с получением **соединения 101** 5-[[2-(2-циклогексил-

1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (68,5 мг, 191,11 мкмоль, выход 19,94%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,93 (м, 2H), 1,17 (м, 3H), 1,59 (м, 8H), 1,77 (м, 4H), 1,93 (м, 1H), 2,89 (м, 1H), 4,49 (м, 2H), 6,13 (м, 1H), 8,60 (м, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,93 (м, 1H), 9,68 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 358,4; найдено 359,2; Rt=3,222 мин.

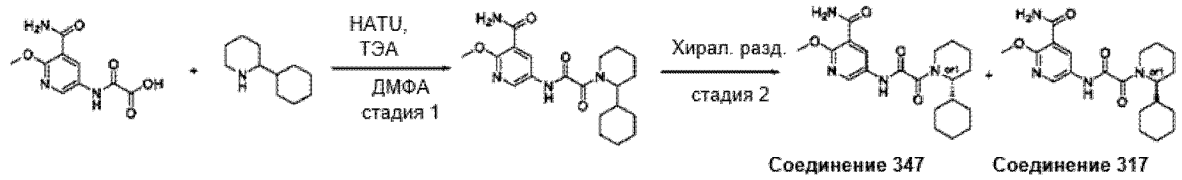
*Стадия 2. Хиральное разделение (**соединение 113, соединение 108**)*

Очистку на хиральной колонке проводили в системе гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин. Число вводимых проб: 1, объем вводимой пробы: 1 мкл. Из 30 мг рацемата получали 14,2 мг и 14,5 мг индивидуальных энантиомеров.

Соединение 113: время удерживания: 15,27 мин ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,85 (м, 2H), 1,20 (м, 4H), 1,43 (м, 2H), 1,64 (м, 7H), 1,86 (м, 2H), 3,00 (м, 1H), 3,49 (м, 1H), 4,18 (м, 1H), 7,61 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,88 (м, 1H), 11,06 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 358,2; найдено 359,2; Rt=4,677 мин.

Соединение 108: время удерживания: 11,84 мин ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,84 (м, 2H), 1,24 (м, 4H), 1,68 (м, 11H), 2,86 (м, 1H), 3,51 (м, 1H), 4,18 (м, 1H), 7,61 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,88 (м, 1H), 11,06 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 358,2; найдено 359,2; Rt=4,676 мин.

Синтез 5-(2-(2-циклогексилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-2-метоксиникотинамида (соединение 347, соединение 317)



Стадия 1. Синтез 5-(2-(2-циклогексилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-2-метоксиникотинамида

2-Циклогексилпиперидин (0,25 г, 1,49 ммоль), 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (508,66 мг, 1,49 ммоль, Et_3N) и TEA (1,51 г, 14,94 ммоль, 2,08 мл) смешивали вместе в ДМФА (5 мл) и добавляли к ним HATU (852,33 мг, 2,24 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл), а полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 * 40 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 * 20 мл), солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин 60-85% MeOH/H_2O, 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeOH), колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением 5-[[2-(2-циклогексил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (76,90 мг, 197,96 мкмоль, выход 13,25%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,86 (м, 2H), 1,08 (м, 3H), 1,23 (м, 2H), 1,58 (м, 8H), 1,86 (м, 2H), 2,66 (м, 1H), 3,57 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 4,22 (м, 1H), 7,75 (м, 2H), 8,53 (м, 2H), 10,86 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 388,4; найдено 389,2; Rt=1,436 мин.

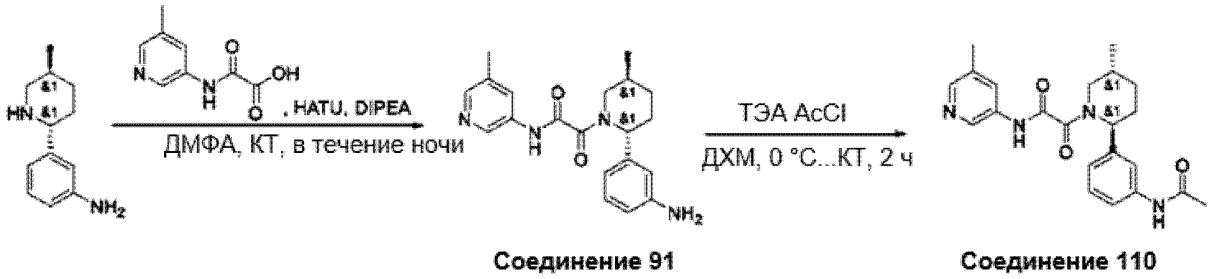
*Стадия 2. Хиральное разделение (**соединение 347, соединение 317**)*

Очистку на хиральной колонке проводили в системе CO_2-MeOH, 50-50, 2 мл/мин. Число вводимых проб: 1, объем вводимой пробы: 1 мкл. Из 76,9 мг рацемата получали 28,47 мг и 27,6 мг индивидуальных энантиомеров.

Соединение 347: время удерживания: 6,93 мин ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,83 (м, 2H), 1,17 (м, 3H), 1,41 (м, 1H), 1,62 (м, 9H), 1,84 (м, 2H), 3,07 (м, 1H), 3,56 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 4,19 (м, 1H), 7,74 (м, 2H), 8,46 (с, 1H), 8,54 (м, 1H), 10,85 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,2; Rt=5,449 мин.

Соединение 317: время удерживания: 5,78 мин ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,83 (м, 2H), 1,14 (м, 3H), 1,39 (м, 1H), 1,65 (м, 9H), 1,83 (м, 2H), 2,85 (м, 1H), 3,48 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 4,13 (м, 1H), 7,73 (м, 2H), 8,44 (м, 1H), 8,51 (м, 1H), 10,84 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,2; Rt=5,454 мин.

Синтез 2-[(2R,5S)-2-(3-аминофенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 91) и 2-[(2S,5R)-2-(3-ацетамидофенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 110)



Соединение 91 **Соединение 110**

*Стадия 1. Синтез 2-[(2R,5S)-2-(3-аминофенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 91**)*

2-[(5-Метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (297,00 мг, 1,37 ммоль, HCl) растворяли в ДМФА (5 мл) с последующим добавлением DIPEA (1,07 г, 8,24 ммоль, 1,44 мл) и HATU (626,82 мг, 1,65 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин (наблюдали изменение цвета) и одной порцией добавляли 3-(5-метил-2-пиперидил)анилин (0,5 г, 1,65 ммоль, ТФУ). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Упаривание растворителя и очистка ВЭЖХ (27% 0,5-6,5 мин; вода-ацетонитрил; скорость потока 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин, ацетонитрил); масса целевого пика 352; колонка SunFire 100 * 19 мм 5 мкм) дала 2-[(2R,5S)-2-(3-аминофенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид (0,035 г, 99,31 мкмоль, выход 6,02%). Транс-конфигурацию подтверждали с помощью 2D ЯМР.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,99 (м, 3H), 1,30 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,95 (м, 1H), 2,08 (м, 1H), 2,25 (м, 3H), 3,22 (м, 1H), 3,42 (м, 1H), 5,17 (м, 3H), 6,44 (м, 3H), 6,98 (м, 1H), 7,89 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,60 (м, 1H), 10,99 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 352,2; найдено 353,2; Rt=2,214 мин.

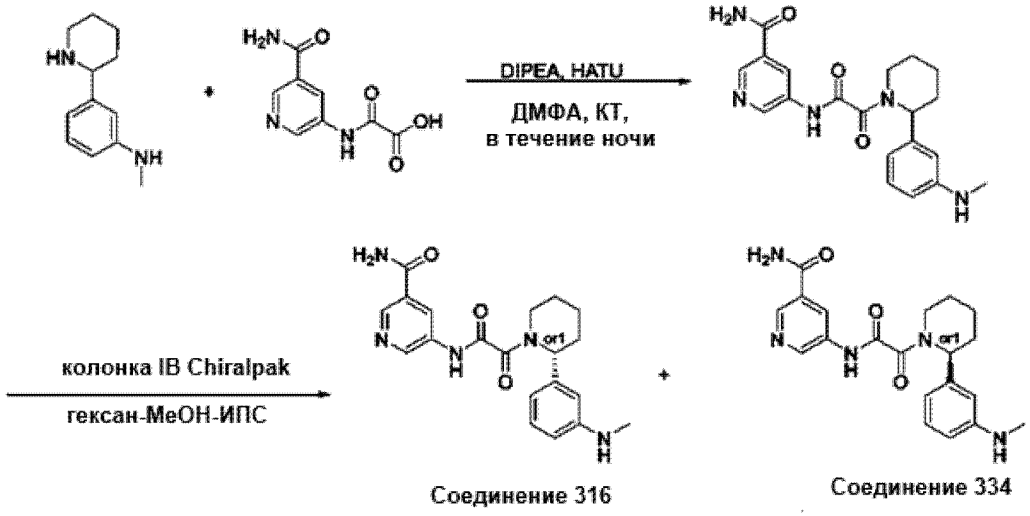
*Стадия 2: Синтез 2-[(2S,5R)-2-(3-ацетамидофенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 110**)*

2-[(2S,5R)-2-(3-Аминофенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид (15,00 мг, 42,56 мкмоль) растворяли в ДХМ и добавляли TEA (4,31 мг, 42,56 мкмоль, 5,93 мкл). Полученную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли ацетилхлорид (3,34 мг, 42,56 мкмоль, 2,59 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток повторно очищали, используя ВЭЖХ (40-90% 0,5-6,5 мин; вода-MeOH; скорость потока 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH); масса целевого пика 394; колонка SunFire 100*19 мм 5 мкм) с получением 2-[(2S,5R)-2-(3-ацетамидофенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (13 мг, 32,96 мкмоль, выход 77,43%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,03 (дд, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 2,03 (м, 3H), 2,12 (м, 2H), 2,28 (д, 3H), 3,05 (м, 1H), 3,77 (м, 1H), 5,36 (м, 1H), 7,00 (дд, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,92 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,60 (м, 1H), 9,95 (м, 1H), 10,98 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 394,2; найдено 395,2; Rt=2,671 мин.

Синтез 5-[[2-[(2R)-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 316) и 5-[[2-[(2S)-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 334)



N-Метил-3-(2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)анилин (1,2 г, 6,37 ммоль) и N-метил-3-(2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)анилин (1,2 г, 6,37 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл) и H_2O (20 мл). Полученную смесь охлаждали до 25°C и порциями добавляли боргидрид натрия (482,28 мг, 12,75 ммоль, 450,73 мкл). Затем реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение ночи. После завершения реакции смесь подкисляли 10% водн. HCl до pH 2. Полученную смесь промывали МТБЭ (2 * 10 мл), подщелачивали 10% водн. NaOH до pH 10 и экстрагировали ДХМ (50 мл). Упаривание растворителя привело к получению чистого N-метил-3-(2-пиперидил)анилина (0,9 г, 4,73 ммоль, выход 74,21%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,74 (м, 8H), 2,82 (м, 4H), 3,12 (м, 1H), 3,51 (м, 1H),

6,47 (д, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,68 (д, 1H), 7,11 (дд, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 190,1; найдено 191,2; Rt=0,539 мин.

Стадия 1. Синтез 5-[[2-[2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

DIPEA (368,33 мг, 2,85 ммоль, 496,41 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,2 г, 814,27 мкмоль, HCl) и N-метил-3-(2-пиперидил)анилину (154,94 мг, 814,27 мкмоль) в ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением раствора HATU (340,57 мг, 895,69 мкмоль) в ДМФА (2 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин 0-85% MeOH-H_2O; скорость потока 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл MeOH; колонка SunFire 100*19 мм, 5 мкм) с получением чистого 5-[[2-[2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,15 г, 393,26 мкмоль, выход 48,30%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,55 (м, 4H), 1,87 (м, 1H), 2,47 (м, 1H), 2,81 (м, 3H), 3,12 (м, 1H), 3,52 (с, 3H), 4,52 (м, 1H), 6,15 (м, 2H), 6,62 (м, 2H), 7,20 (м, 1H), 8,52 (м, 1H), 8,78 (с, 1H), 9,02 (м, 1H), 10,05 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 381,2; найдено 382,2; Rt=2,061 мин.

Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(2R)-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида ***(Соединение 316)*** *и 5-[[2-[(2S)-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида* ***(Соединение 334)***

Хиральное разделение 5-[[2-[2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида выполняли, используя колонку IB (250*20, 5 мкм) Chiralpak; гексан-MeOH-ИПС, 60-20-20 в качестве подвижной фазы; скорость потока 12 мл/мин, получая **соединение 316-5**-[[2-[(2R)-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (61,9 мг, выход 41,27%; RT=11,456 мин) и **соединение 334-5**-[[2-[(2S)-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (58,4 мг, выход 38,93%; RT=15,476 мин).

Соединение 316:

RT (IB, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=16,409 мин.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,60 (м, 1H), 1,90 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 2,63 (м, 1H), 2,80 (м, 3H), 3,03 (м, 2H), 4,48 (м, 1H), 5,98 (м, 2H), 6,42 (м, 1H), 6,55 (м, 2H), 6,63 (м, 1H), 7,18 (т, 1H), 8,57 (м, 1H), 8,78 (м, 1H), 8,96 (м, 1H), 9,88 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 381,2; найдено 382,2; Rt=3,376 мин.

Соединение 334:

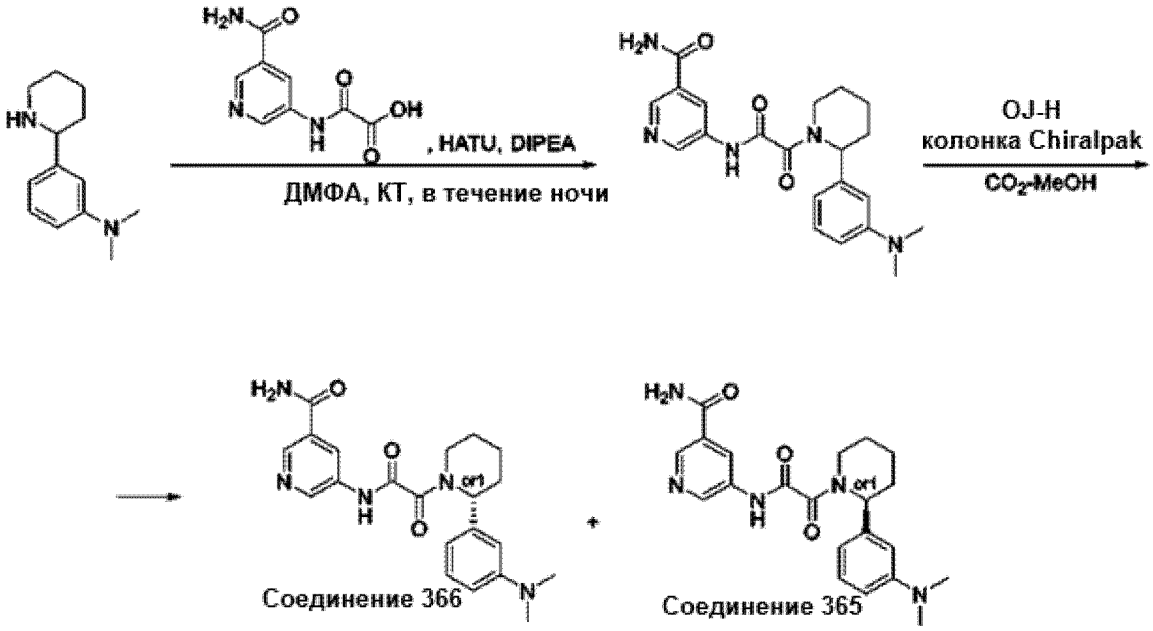
RT (IB, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=11,846 мин.

^{1}H ЯМР (400 МГц, cdcl3) δ 1,55 (м, 1H), 1,96 (м, 2H), 2,43 (м, 1H), 2,61 (м, 1H), 2,80

(с, 3H), 2,95 (м, 2H), 4,49 (м, 1H), 5,97 (м, 2H), 6,42 (м, 1H), 6,55 (м, 2H), 6,63 (м, 1H), 7,18 (т, 1H), 8,57 (м, 1H), 8,78 (м, 1H), 8,97 (м, 1H), 9,91 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 381,2; найдено 382,2; Rt=3,375 мин.

Синтез 5-[[2-[(2R)-2-[3-(диметиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 366) и 5-[[2-[(2S)-2-[3-(диметиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 365)



Стадия 1: Синтез 5-[[2-[2-[3-(диметиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

DIPEA (336,76 мг, 2,61 ммоль, 453,86 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,16 г, 651,41 мкмоль, HCl) и N, N-диметил-3-(2-пиперидил)анилина (133,09 мг, 651,41 мкмоль) в ДМФА (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением раствора HATU (272,46 мг, 716,56 мкмоль) в ДМФА (2 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин, 35-60% H_2O-MeCN; загрузочный насос 4 мл MeCN; колонка Triart C18 100*20 5 мкм) с получением чистого 5-[[2-[2-[3-(диметиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,12 г, 303,45 мкмоль, выход 46,58%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,42 (м, 3H), 1,96 (м, 2H), 2,40 (м, 1H), 2,92 (с, 6H), 3,18 (м, 1H), 3,47 (с, 2H), 4,49 (м, 1H), 6,08 (м, 2H), 6,72 (м, 3H), 8,54 (д, 1H), 8,81 (с, 1H), 9,01 (м, 1H), 9,87 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 395,2; найдено 396,2; Rt=0,993 мин.

Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(2R)-2-[3-(диметиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида ***(Соединение 366)*** *и 5-[[2-[(2S)-2-[3-(диметиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида* ***(Соединение 365)***

Хиральное разделение 5-[[2-[2-[3-(диметиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид выполняли, используя колонку OJ-H (250*30, 20 мкм) Chiralpak; CO_2-MeOH, 60-40 в качестве подвижной фазы; скорость потока 80 мл/мин, получая **соединение 366-5**-[[2-[(2R)-2-[3-(диметиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (40,3 мг, выход 33,58%; RT=10,140 мин) и **соединение 365-5**-[[2-[(2S)-2-[3-(диметиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (41,1 мг, выход 34,25%; RT=4,335 мин).

Соединение 366:RT (OJ-H, CO_2-MeOH, 60-40, 2,0 мл/мин)=7,26 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,40-1,56 (м, 2H), 1,57-1,68 (м, 2H), 1,76-1,94 (м, 1H), 2,41-2,44 (м, 1H), 2,61-2,67 (м, 0H), 2,84-2,88 (м, 6H), 3,03-3,10 (м, 1H), 3,63-4,29 (м, 1H), 5,08-5,63 (м, 1H), 6,59-6,64 (м, 3H), 7,15-7,21 (м, 1H), 7,53-7,65 (м, 1H), 8,09-8,20 (м, 1H), 8,44-8,54 (м, 1H), 8,72-8,79 (м, 1H), 8,80-8,90 (м, 1H), 11,23-11,39 (м, 1H).

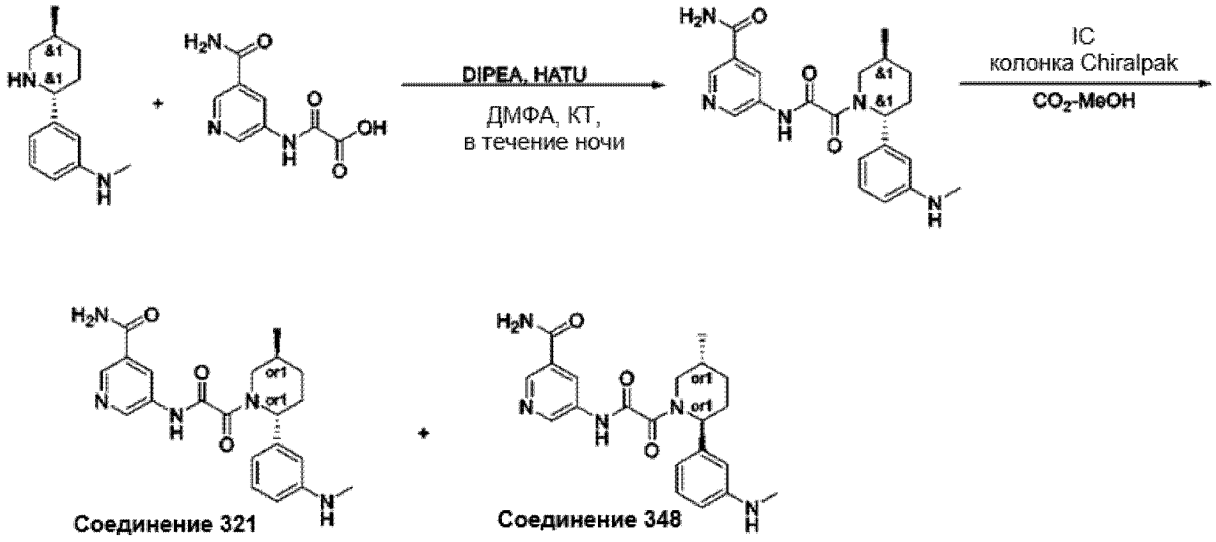
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 395,2; найдено 396,2; Rt=0,932 мин.

Соединение 365:RT (OJ-H, CO_2-MeOH, 60-40, 2,0 мл/мин)=4,07 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,37-1,54 (м, 2H), 1,56-1,68 (м, 2H), 1,77-1,94 (м, 1H), 2,41-2,44 (м, 1H), 2,59-2,67 (м, 0,3H), 2,84-2,89 (м, 6H), 3,02-3,12 (м, 0,7H), 3,64-4,33 (м, 1H), 5,07-5,64 (м, 1H), 6,58-6,67 (м, 3H), 7,15-7,22 (м, 1H), 7,53-7,66 (м, 1H), 8,11-8,23 (м, 1H), 8,43-8,54 (м, 1H), 8,70-8,79 (м, 1H), 8,80-8,91 (м, 1H), 11,22-11,35 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 395,2; найдено 396,2; Rt=0,931 мин.

Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 321) и 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 348)



Стадия 1: Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

DIPEA (331,50 мг, 2,56 ммоль, 446,77 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,18 г, 732,84 мкмоль, HCl) и N-метил-3-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]анилину (149,73 мг, 732,84 мкмоль) в ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением раствора HATU (306,51 мг, 806,12 мкмоль) в ДМФА (2 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин 0-85% MeCN-H_2O в качестве подвижной фазы, скорость потока 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл MeCN; колонка SunFire C18 19*100 мм 5 мкм) с получением чистого 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,17 г, 429,89 мкмоль, выход 58,66%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,08 (м, 3H), 1,37 (м, 1H), 1,94 (м, 3H), 2,21 (м, 2H), 2,77 (с, 3H), 3,41 (м, 1H), 3,49 (м, 1H), 4,34 (м, 1H), 6,28 (м, 3H), 7,22 (м, 1H), 8,58 (м, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,99 (м, 1H), 9,89 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 395,2; найдено 396,2; Rt=2,354 мин.

*Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 321**) и 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 348**)*

Хиральное разделение 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида выполняли, используя колонку IC (250*20, 5 мкм), CO_2-MeOH, 55-45 в качестве подвижной фазы; скорость потока 40 мл/мин, получая **соединение 321-5**-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (65,2 мг, выход 38,35%; RT=16,522 мин) и **соединение 348-5**-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (59,8 мг, выход 35,18%; RT=10,591 мин).

Соединение 321:RT (IC, CO_2-MeOH, 50-50, 2,0 мл/мин)=7,03 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,01 (м, 3H), 1,32 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 2,06 (м, 2H), 2,63 (м, 3H), 2,83 (м, 1H), 3,73 (м, 1H), 5,28 (м, 1H), 5,59 (м, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,48 (м, 2H), 7,07 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 8,15 (м, 1H), 8,47 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,87 (м, 1H), 11,19 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 395,2; найдено 396,2; Rt=3,582 мин.

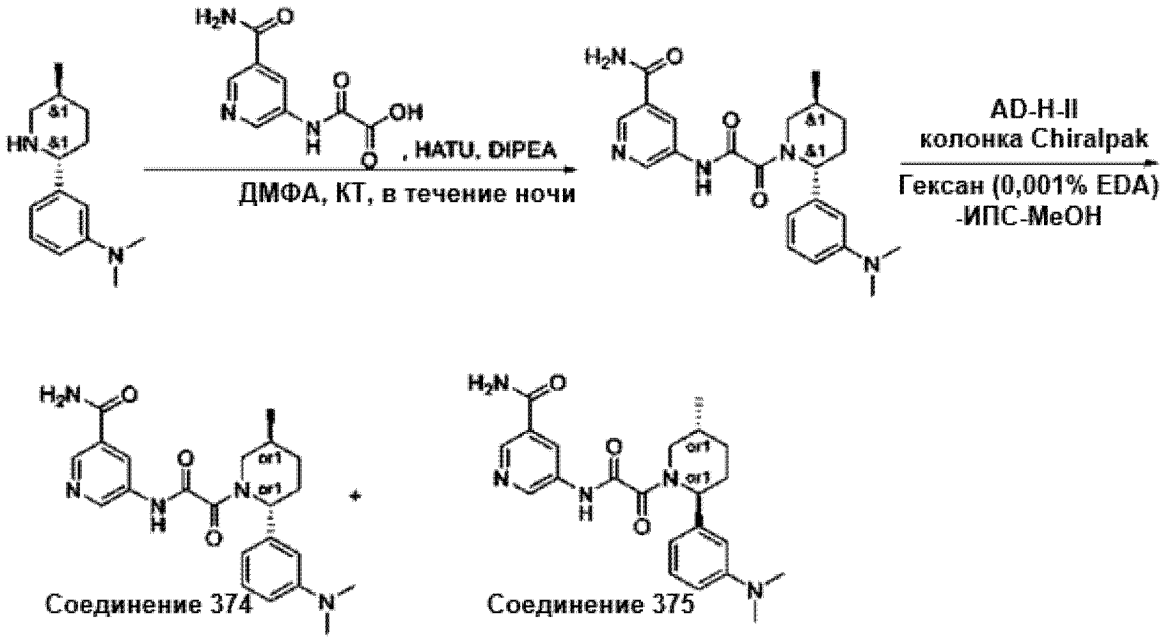
Соединение 348 RT (IC, CO_2-MeOH, 50-50, 2,0 мл/мин)=5,40 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,01 (м, 3H), 1,32 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 2,06 (м, 2H), 2,63 (м, 3H), 2,83 (м, 1H), 3,73 (м, 1H), 5,29 (м, 1H), 5,62 (м, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,49 (м, 2H), 7,07 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 8,15 (м, 1H), 8,48 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,88 (м, 1H),

11,19 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 395,2; найдено 396,2; Rt=3,575 мин.

Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-[3-(диметиламино)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 374) и 5-[[2-[(2S,5R)-2-[3-(диметиламино)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 375)



Стадия 1: Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-[3-(диметиламино)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

DIPEA (315,72 мг, 2,44 ммоль, 425,49 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,15 г, 610,70 мкмоль, HCl) и N, N-диметил-3-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]анилину (133,34 мг, 610,70 мкмоль) в ДМФА (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением раствора HATU (255,43 мг, 671,77 мкмоль) в ДМФА (2 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин 85-100% H_2O-MeOH-NH_3 в качестве подвижной фазы; загрузочный насос 4 мл MeOH; колонка Triart C18 100*20 мм 5 мкм) с получением чистого 5-[[2-[(2R,5S)-2-[3-(диметиламино)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,1 г, 244,21 мкмоль, выход 39,99%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,04 (м, 2H), 1,41 (м, 1H), 1,82 (м, 2H), 2,21 (м, 2H), 2,84 (м, 6H), 3,14 (м, 1H), 3,71 (м, 2H), 4,32 (м, 1H), 5,87 (м, 1H), 6,37 (м, 1H), 6,68 (м, 3H), 7,21 (м, 1H), 8,03 (м, 1H), 8,82 (м, 2H), 10,12 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 409,2; найдено 410,2; Rt=2,354 мин.

Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-[3-(диметиламино)фенил]-5-метил-1-

*пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 374**) и 5-[[2-[(2S,5R)-2-[3-(диметиламино)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 375**)*

Хиральное разделение 5-[[2-[(2R,5S)-2-[3-(диметиламино)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида выполняли, используя колонку AD-H-II (250*20, 5 мкм), гексан (0,001% EDA)-ИПС-MeOH, 60-20-20 в качестве подвижной фазы; скорость потока 12 мл/мин, получая **соединение 374-5**-[[2-[(2R,5S)-2-[3-(диметиламино)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (42,8 мг, выход 42,8%; RT=14,388 мин) и **соединение 375-5**-[[2-[(2S,5R)-2-[3-(диметиламино)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (47,2 мг, выход 47,20%; RT=19,902 мин).

Соединение 374: RT (AD-H, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=14,74 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,96-1,06 (м, 3H), 1,26-1,40 (м, 1H), 1,66-1,80 (м, 1H), 1,83-1,95 (м, 1H), 1,98-2,13 (м, 1H), 2,15-2,25 (м, 1H), 2,78-3,06 (м, 7H), 3,41-4,05 (м, 1H), 5,06-5,57 (м, 1H), 6,52-6,66 (м, 3H), 7,12-7,22 (м, 1H), 7,52-7,67 (м, 1H), 8,09-8,22 (м, 1H), 8,44-8,54 (м, 1H), 8,70-8,80 (м, 1H), 8,81-8,92 (м, 1H), 11,06-11,35 (м, 1H).

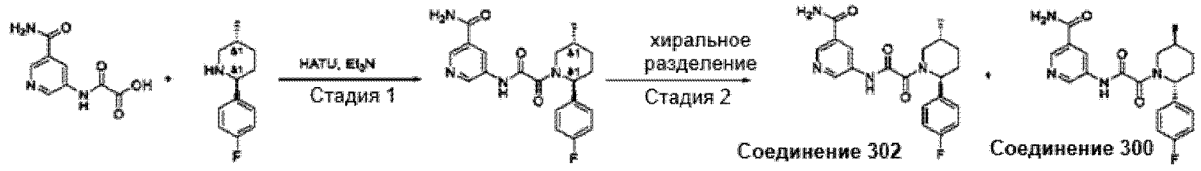
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 409,2; найдено 410,2; Rt=3,721 мин.

Соединение 375: RT (AD-H, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=21,07 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,99-1,05 (м, 3H), 1,20-1,39 (м, 2H), 1,65-1,78 (м, 1H), 1,81-1,95 (м, 1H), 1,98-2,14 (м, 1H), 2,15-2,26 (м, 1H), 2,83-2,88 (м, 6H), 3,43-4,04 (м, 1H), 5,04-5,60 (м, 1H), 6,58-6,66 (м, 3H), 7,09-7,21 (м, 1H), 7,51-7,69 (м, 1H), 8,10-8,21 (м, 1H), 8,42-8,53 (м, 1H), 8,69-8,80 (м, 1H), 8,80-8,92 (м, 1H), 10,92-11,59 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 409,2; найдено 410,2; Rt=3,718 мин.

Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 300) и 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 302)



Стадия 1. Синтез 5-[[2-[2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

2-[(5-Карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (0,5 г, 2,04 ммоль, HCl), HATU (837,98 мг, 2,44 ммоль) и триэтиламин (617,97 мг, 6,11 ммоль, 851,20 мкл) смешивали в сухом ДМФА (25 мл) при 21 °C, а полученную смесь перемешивали в течение 12 ч. 2-(4-фторфенил)-5-метил-пиперидин (393,41 мг, 2,04 ммоль) добавляли к ней, а полученную смесь перемешивали при 21°C в течение ночи. Полученную смесь выливали в воду, экстрагировали 3 раза EtOAc, объединенные органические фазы

промывали водой, солевым раствором и упаривали. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (0-5 мин 20-70% вода-метанол (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол (NH_3 0,1%)), колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм ВД S-5 мкм). 5-[[2-[2-(4-Фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (151,4 мг, 393,86 мкмоль, выход 19,35%) получали в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 384,4; найдено 385,2; Rt=3,156 мин.

Стадия 2. Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида ***(Соединение 300)*** *и 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид* ***(Соединение 302)***

Рацемат разделяли на энантиомеры в следующих условиях: AD-H I (250 * 20 , 5 мкм), гексан-ИПС-МеОН, 70-15-15, 12 мл/мин, с получением 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (50,04 мг, 130,18 мкмоль, выход 33,05%) **соединения 300** с RT=31,416 мин и 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (53,89 мг, 140,19 мкмоль, выход 35,59%) **соединения 302** с RT=23,788 мин. Образцы подвергли лиофильной сушке в растворе вода-ацетонитрил с получением белых порошков.

Соединение 300

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,00-1,07 (м, 3H), 1,29-1,42 (м, 1H), 1,62-1,74 (м, 1H), 1,84-1,98 (м, 1H), 2,03-2,15 (м, 1H), 2,17-2,29 (м, 1H), 2,76-3,25 (м, 1H), 3,45-4,09 (м, 1H), 5,12-5,62 (м, 1H), 7,16-7,30 (м, 2H), 7,34-7,49 (м, 2H), 7,57-7,66 (м, 1H), 8,10-8,24 (м, 1H), 8,42-8,57 (м, 1H), 8,74-8,84 (м, 1H), 8,84-8,99 (м, 1H), 11,17-11,34 (м, 1H).

RT 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (50,04 мг, 130,18 мкмоль, выход 33,05%)=34,379 мин (AD-H, гексан-ИПС-МеОН, 70-15-15, 0,6 мл/мин)

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 384,2; найдено 385,4; Rt=3,034 мин.

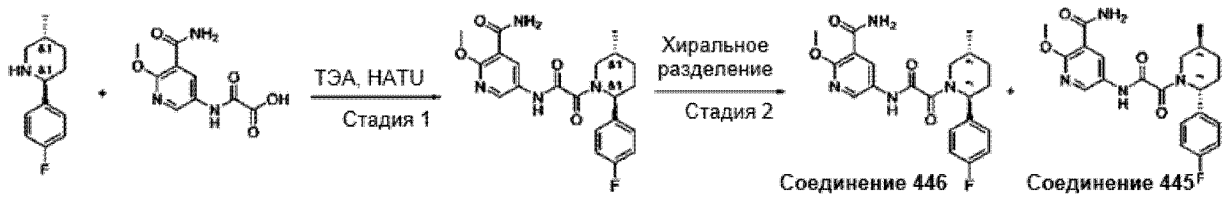
Соединение 302

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,01-1,06 (м, 3H), 1,29-1,44 (м, 1H), 1,61-1,76 (м, 1H), 1,81-1,97 (м, 1H), 2,05-2,28 (м, 2H), 2,77-3,25 (м, 1H), 3,47-4,06 (м, 1H), 5,08-5,66 (м, 1H), 7,15-7,30 (м, 2H), 7,32-7,47 (м, 2H), 7,56-7,69 (м, 1H), 8,11-8,22 (м, 1H), 8,44-8,55 (м, 1H), 8,72-8,82 (м, 1H), 8,84-9,01 (м, 1H), 11,10-11,38 (м, 1H).

RT 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (53,89 мг, 140,19 мкмоль, выход 35,59%)=26,492 мин (AD-H, гексан-ИПС-МеОН, 70-15-15, 0,6 мл/мин)

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 384,2; найдено 385,4; Rt=3,04 мин.

Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (Соединение 446) и 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (Соединение 445)



Стадия 1. Синтез 5-[[2-[2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида

2-[(5-Карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (0,3, 881,38 мкмоль, Et3N), HATU (335,13 мг, 881,38 мкмоль) и триэтиламин (89,19 мг, 881,38 мкмоль, 122,85 мкл) смешивали в сухом ДМФА (5 мл) при 21 °C, а полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. 2-(4-Фторфенил)-5-метил-пиперидин (170,34 мг, 881,38 мкмоль) добавляли к ней, а полученную смесь перемешивали при 21°C в течение ночи. Полученную смесь выливали в воду, экстрагировали 3 раза EtOAc, объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором и упаривали. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (2-7 мин; вода-r1(+NH_3); 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин, R1+NH_3; колонка: YMC-ACTUS TRIAT 20 * 100 мм). 5-[[2-[2-(4-Фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамид (129,1 мг, 311,51 мкмоль, выход 35,34%) получали в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 414,2; найдено 415,2; Rt=1,195 мин.

*Стадия 2. Разделение для 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 446**) и 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 445**)*

Хиральное разделение проводили в следующих условиях: IA (250 * 20 мм, 5 мкм) гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 13 мл/мин, RT **соединения 445=34,429 мин, RT соединения 446=26,540 мин.**

RT 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (48,42 мг, 116,84 мкмоль, выход 40,35%)=14,6942 мин (IA, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,15 мл/мин)

RT 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (43,64 мг, 105,30 мкмоль, выход 36,37%)=18,7292 мин (IA, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,15 мл/мин)

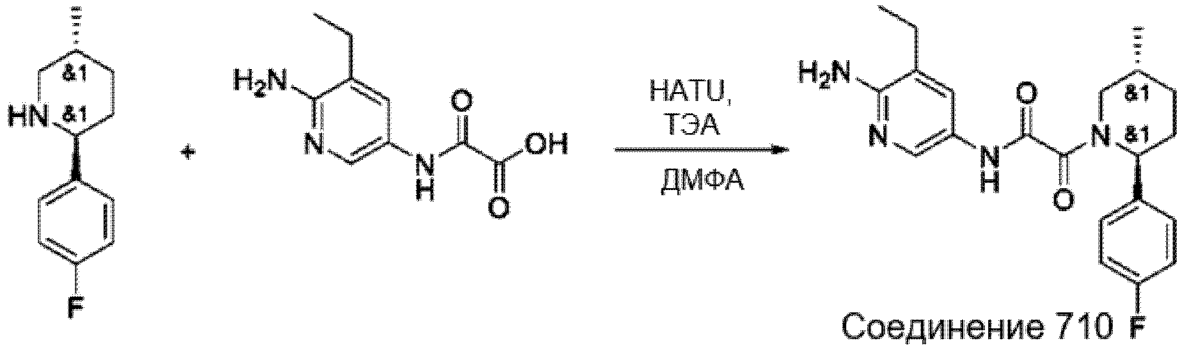
Соединение 445: ^{1}H ЯМР(ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,33 (м, 1H), 1,64 (т, 1H), 1,88 (м, 1H), 2,13 (м, 2H), 2,97 (м, 1H), 3,93 (м, 4H), 5,34 (м, 1H), 7,20 (м, 2H), 7,34 (м, 2H), 7,72 (дд, 2H), 8,43 (м, 1H), 8,52 (м, 1H), 11,01 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 414,2; найдено 415,2; Rt=3,291 мин.

Соединение 446: ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,33 (м, 1H), 1,64 (т, 1H), 1,88 (м, 1H), 2,13 (м, 2H), 2,97 (м, 1H), 3,93 (м, 4H), 5,34 (м, 1H), 7,20 (м, 2H), 7,34 (м, 2H), 7,72 (дд, 2H), 8,43 (м, 1H), 8,52 (м, 1H), 11,01 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 414,2; найдено 415,2; Rt=3,291 мин.

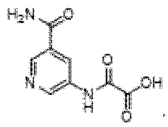
Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-(2-(4-фторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 710)



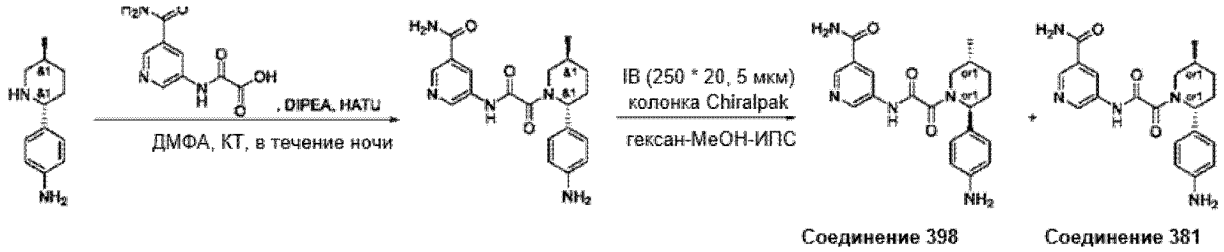
2-[(6-Амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (234,90 мг, 1,12 ммоль) и ТЕА (340,86 мг, 3,37 ммоль, 469,50 мкл) смешивали в сухом ДМФА (5 мл) при 21 °C, а полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. К ней добавляли HATU (426,94 мг, 1,12 ммоль), а полученную смесь перемешивали при 21°C в течение ночи. Полученную смесь выливали в воду, экстрагировали 3 раза EtOAc, объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором и упаривали. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (50-90% 0,5-6,5 мин; вода-MeOH+NH_3; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH-NH_3); колонка: YMS-actus triat100×19 мм 5 мкм (R)). *N*-(6-Амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (185,6 мг, 482,77 мкмоль, выход 43,00%) получали в виде двух фракций: 1-я - 24,7 мг (96,16% по ЖХМС, без *цис*-примеси); 2-я - 160,9 мг (92,1% транс; 7,9% *цис*-примеси); э. и. - 94-95%.

Соединение 710: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98 (д, 3H), 1,07 (м, 3H), 1,28 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 2,01 (м, 1H), 2,14 (м, 1H), 2,39 (м, 2H), 3,02 (м, 1H), 3,98 (м, 1H), 5,12 (м, 1H), 5,63 (м, 2H), 7,20 (м, 2H), 7,32 (м, 2H), 7,48 (м, 1H), 8,04 (м, 1H), 10,50 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 384,2; найдено 385,2; Rt=1,724 мин.



Синтез 5-(2-((2S,5R)-2-(4-аминофенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (Соединение 398) и 5-(2-((2R,5S)-2-(4-аминофенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (Соединение 381)



Стадия 1: Синтез 5-[[2-[2-(4-аминофенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

DIPEA (644,58 мг, 4,99 ммоль, 868,71 мкл) добавляли к раствору 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,35 г, 1,42 ммоль, HCl) и 4-(5-метил-2-пиперидил)анилина (271,15 мг, 1,42 ммоль) в ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением раствора HATU (596,00 мг, 1,57 ммоль) в ДМФА (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (SnFire C18 100 * 18 мм, 5 мкм, колонка; 2-10 мин 30-55% MeCN-H_2O в качестве подвижной фазы; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл, MeCN)) с получением чистого 5-[[2-[2-(4-аминофенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,13 г, 340,83 мкмоль, выход 23,92%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,05 (м, 2H), 1,31 (м, 1H), 1,85 (м, 2H), 3,09 (д, 3H), 3,23 (м, 1H), 3,34 (м, 1H), 4,05 (м, 2H), 5,21 (м, 2H), 6,61 (м, 2H), 7,82 (м, 2H), 7,71 (м, 1H), 8,36 (м, 1H), 8,49 (м, 1H), 8,77 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 381,1; найдено 382,2; Rt=2,033 мин.

Стадия 2. Хиральное разделение 5-[[2-[2-(4-аминофенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

Хиральное разделение выполняли, используя OJ-H (250 * 20, 5 мкм) колонка Chiralpak; гексан-MeOH-ИПС, 50-25-25 в качестве подвижной фазы; скорость потока 15 мл/мин; объем вводимой пробы 900 мкл, с получением **соединения 398-5**-(2-((2S,5R)-2-(4-аминофенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (8,9 мг, выход 6,85%) в виде желтого масла и соединен**ия 381-5**-(2-((2R,5S)-2-(4-аминофенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (60,1 мг, выход 46,23%) в виде желтого масла.

Соединение 398: RT колонка (IB (250 * 20, 5 мкм); гексан-MeOH-ИПС, 50-25-25, 15 мл/мин)=26,42 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,97-1,04 (м, 3H), 1,25-1,36 (м, 1H), 1,66-1,78 (м, 1H), 1,79-1,90 (м, 1H), 1,91-2,07 (м, 1H), 2,08-2,17 (м, 1H), 2,74-3,16 (м, 1H), 3,38-3,99 (м, 1H), 4,93-5,58 (м, 3H), 6,51-6,60 (м, 2H), 6,92-7,03 (м, 2H), 7,54-7,64 (м, 1H), 8,09-8,22 (м, 1H), 8,41-8,50 (м, 1H), 8,71-8,79 (м, 1H), 8,80-8,90 (м, 1H), 11,05-11,38 (м, 1H).

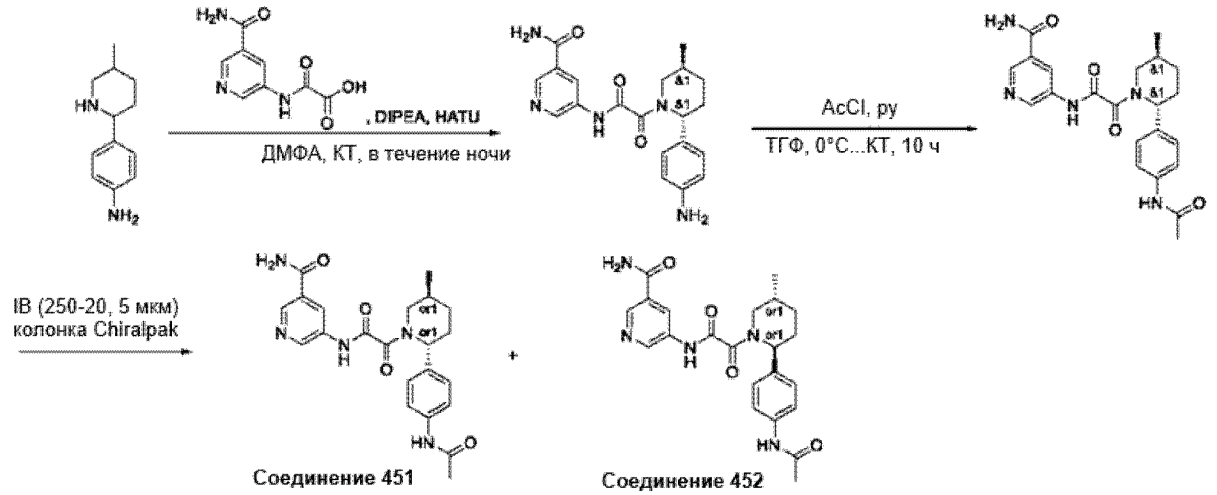
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 381,1; найдено 382,0; Rt=3,265 мин.

Соединение 381: RT колонка (IB (250 * 20, 5 мкм); гексан-MeOH-ИПС, 50-25-25, 15 мл/мин)=14,61 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,97-1,02 (м, 3H), 1,25-1,35 (м, 1H), 1,66-1,78 (м, 1H), 1,79-1,90 (м, 1H), 1,92-2,05 (м, 1H), 2,09-2,17 (м, 1H), 2,73-3,19 (м, 1H), 3,36-3,97 (м, 1H), 4,87-5,55 (м, 3H), 6,48-6,62 (м, 2H), 6,90-7,04 (м, 2H), 7,51-7,68 (м, 1H), 8,07-8,22 (м, 1H), 8,42-8,52 (м, 1H), 8,70-8,80 (м, 1H), 8,82-8,94 (м, 1H), 11,05-11,34 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 381,1; найдено 382,0; Rt=3,265 мин.

Синтез 5-(2-((2R,5S)-2-(4-ацетамидофенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (Соединение 451) и 5-(2-((2S,5R)-2-(4-ацетамидофенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (Соединение 452)



Стадия 1 является такой же, как указано выше

Стадия 2: Синтез 5-(2-(2-(4-ацетамидофенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

К предварительно охлажденному раствору 5-(2-(2-(4-аминофенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (0,15 г, 393,26 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли пиридин (77,77 мг, 983,15 мкмоль, 79,52 мкл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением по каплям ацетилхлорида (33,96 мг, 432,59 мкмоль, 26,32 мкл) при 0 °C. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 10 ч при комнатной температуре. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин 40-60% вода/MeCN+NH_3 в качестве подвижной фазы; загрузочный насос 4 мл MeCN+NH_3; колонка TRIART 100 * 20 5 мкм; объем инъекции 1500,0 мл) с получением чистого 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-ацетамидофенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (76,3 мг, 180,18 мкмоль, выход 45,82%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 423,2; найдено 424,2; Rt=0,939 мин.

Стадия 3. Хиральное разделение 5-(2-(2-(4-ацетамидофенил)-5-метилпиперидин-1-

ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

Хиральное разделение выполняли, используя колонку IB (250 * 20, 5 мкм) Chiralpak; гексан-MeOH-ИПС, 50-25-25 в качестве подвижной фазы; скорость потока 12 мл/мин, с получением **соединения 451-5**-(2-((2R,5S)-2-(4-ацетамидофенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (25,37 мг; выход 33,25%) и **соединения 452-5**-(2-((2S,5R)-2-(4-ацетамидофенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (25,56 мг; выход 33,50%).

Соединение 451: RT (колонка IB, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=10,74 мин

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,04 (м, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,74 (м, 1H), 2,03 (м, 3H), 2,22 (м, 1H), 2,64 (с, 2H), 3,08 (м, 1H), 3,74 (м, 1H), 5,40 (м, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,60 (м, 3H), 8,17 (м, 1H), 8,50 (м, 1H), 8,78 (м, 1H), 8,89 (м, 1H), 9,95 (м, 1H), 11,21 (м, 1H).

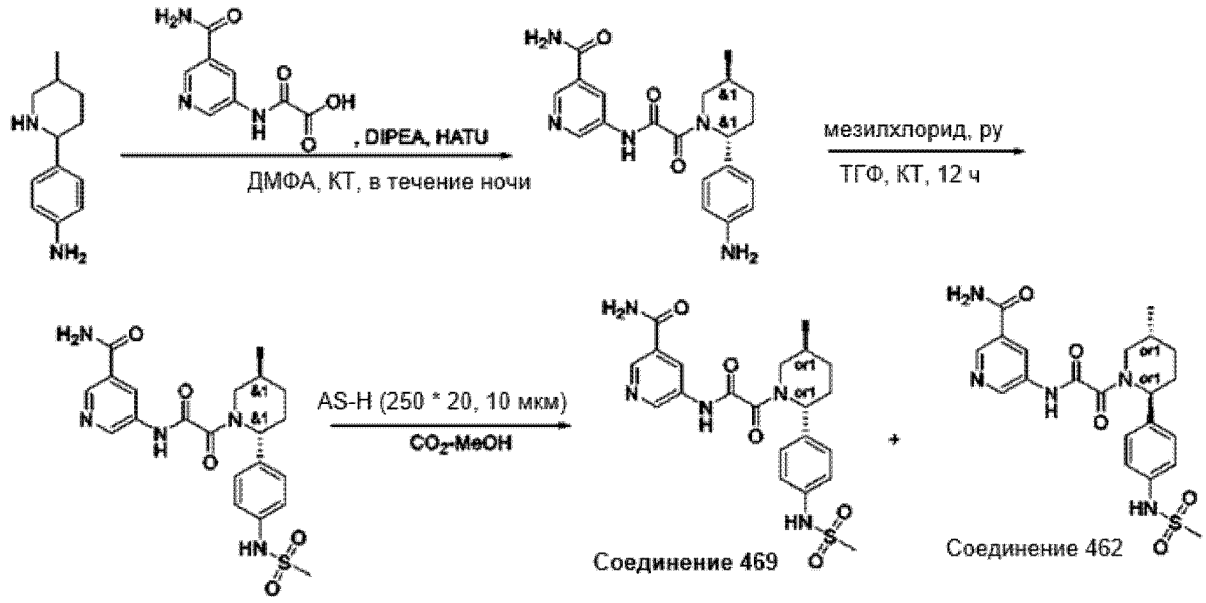
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 423,2; найдено 424,0; Rt=2,447 мин.

Соединение 452: RT (колонка IB, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=24,15 мин

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,04 (м, 3H), 1,36 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,03 (м, 4H), 2,19 (м, 1H), 2,93 (м, 1H), 3,66 (м, 1H), 5,35 (м, 1H), 7,27 (дд, 2H), 7,58 (м, 3H), 8,17 (м, 1H), 8,49 (м, 1H), 8,78 (м, 1H), 8,90 (м, 1H), 9,95 (м, 1H), 11,21 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 423,2; найдено 424,0; Rt=2,446 мин.

Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(метансульфонамидо)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 469) и 5-[[2-[(2S,5R)-2-[4-(метансульфонамидо)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 462)



Стадия 1 является такой же, как указано выше

Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(метансульфонамидо)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

К предварительно охлажденному раствору 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-аминофенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,26 г, 681,65 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляли пиридин (134,80 мг, 1,70 ммоль, 137,83 мкл). После этого по каплям добавляли метансульфонилхлорид (85,89 мг, 749,82 мкмоль, 58,04 мкл) при 0 °C. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин 40-60% вода/MeOH+NH_3 в качестве подвижной фазы; загрузочный насос 4 мл MeOH+NH_3; колонка TRIART 100 * 20 5 мкм) с получением чистого 5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(метансульфонамидо)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,19 г, 413,48 мкмоль, выход 60,66%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 459,2; найдено 460,2; Rt=2,760 мин.

*Стадия 3: Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(метансульфонамидо)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 469**) и 5-[[2-[(2S,5R)-2-[4-(метансульфонамидо)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 462**)*

Хиральное разделение 5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(метансульфонамидо)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида выполняли, используя колонку AS-H (250 * 20, 10 мкм); CO_2-MeOH, 60-40 в качестве подвижной фазы; скорость потока 40 мл/мин, получая **соединение 469-5**-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(метансульфонамидо)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (73,14 мг, выход 38,49%; RT (AS-H, CO_2-MeOH, 15 мл/мин)=8,44 мин) в виде светло-желтого масла и соединение **462-5**-[[2-[(2S,5R)-2-[4-(метансульфонамидо)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (76,84 мин; выход 40,44%; RT (AS-H, CO_2-MeOH, 15 мл/мин)=6,62 мин) в виде светло-желтого масла.

Соединение 469: RT (AS-H, CO_2-MeOH, 60-40, 2,0 мл/мин)=5,22 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,97-1,05 (м, 3H), 1,28-1,39 (м, 1H), 1,63-1,74 (м, 1H), 1,80-1,94 (м, 1H), 2,00-2,13 (м, 1H), 2,13-2,23 (м, 1H), 2,72-3,28 (м, 4H), 3,41-4,04 (м, 1H), 5,05-5,68 (м, 1H), 7,14-7,24 (м, 2H), 7,24-7,32 (м, 2H), 7,52-7,65 (м, 1H), 8,10-8,21 (м, 1H), 8,41-8,53 (м, 1H), 8,72-8,80 (м, 1H), 8,82-8,93 (м, 1H), 9,71 (с, 1H), 11,11-11,37 (м, 1H).

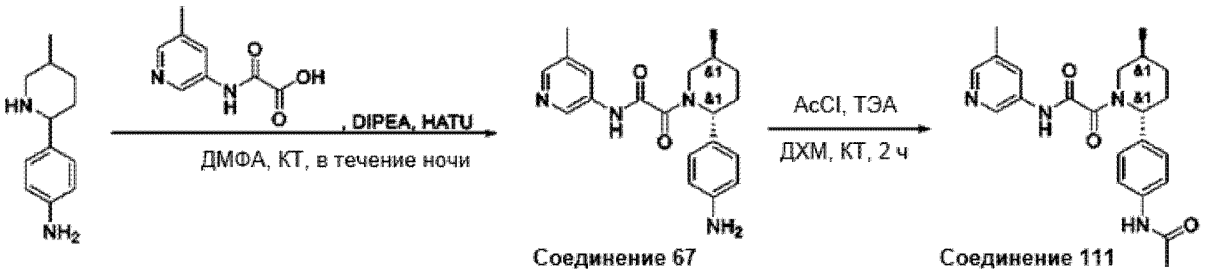
ЖХМС (ИЭР): $[M+3H]^+$ m/z: рассчит. 459,2; найдено 462,2; Rt=4,067 мин.

Соединение 462: RT (AS-H, CO_2-MeOH, 60-40, 2,0 мл/мин)=3,77 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,97-1,05 (м, 3H), 1,27-1,39 (м, 1H), 1,62-1,72 (м, 1H), 1,81-1,94 (м, 1H), 2,01-2,13 (м, 1H), 2,14-2,23 (м, 1H), 2,76-3,21 (м, 4H), 3,43-4,03 (м, 1H), 5,07-5,57 (м, 1H), 7,17-7,24 (м, 2H), 7,24-7,32 (м, 2H), 7,54-7,63 (м, 1H), 8,11-8,19 (м, 1H), 8,41-8,51 (м, 1H), 8,71-8,79 (м, 1H), 8,83-8,92 (м, 1H), 9,71 (с, 1H), 11,09-11,28 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+3H]^+$ m/z: рассчит. 459,2; найдено 462,2; Rt=4,067 мин.

Синтез 2-[(2R,5S)-2-(4-аминофенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 67) и 2-[(2R,5S)-2-(4-ацетамидофенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 111)



*Стадия 1: Синтез 2-[(2R,5S)-2-(4-аминофенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 67**)*

2-[(5-Метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (446,39 мг, 1,65 ммоль, HCl) растворяли в ДМФА (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением DIPEA (1,07 г, 8,24 ммоль, 1,44 мл) и HATU (626,82 мг, 1,65 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин (наблюдали изменение цвета) одной порцией добавляли 4-(5-метил-2-пиперидил)анилин (0,5 г, 1,65 ммоль, ТФУ), а реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Упаривание растворителя и очистка ВЭЖХ (27% 0,5-6,5 мин; вода-ацетонитрил; скорость потока 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин, ацетонитрил); колонка SunFire 100 * 19 мм 5 мкм) приводит к образованию 2-[(2R,5S)-2-(4-аминофенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (0,017 г, 48,24 мкмоль, выход 2,93%).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98 (м, 3Н), 1,26 (м, 1Н), 1,70 (м, 1Н), 1,81 (м, 1Н), 1,92 (м, 1Н), 2,09 (м, 1Н), 2,25 (м, 3Н), 3,02 (м, 1Н), 3,35 (м, 1Н), 5,23 (м, 3Н), 6,53 (м, 2Н), 6,94 (м, 2Н), 7,88 (м, 1Н), 8,14 (м, 1Н), 8,59 (м, 1Н), 10,95 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 352,2; найдено 353,2; Rt=2,420 мин.

*Стадия 2: Синтез 2-[(2R,5S)-2-(4-ацетамидофенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 111**)*

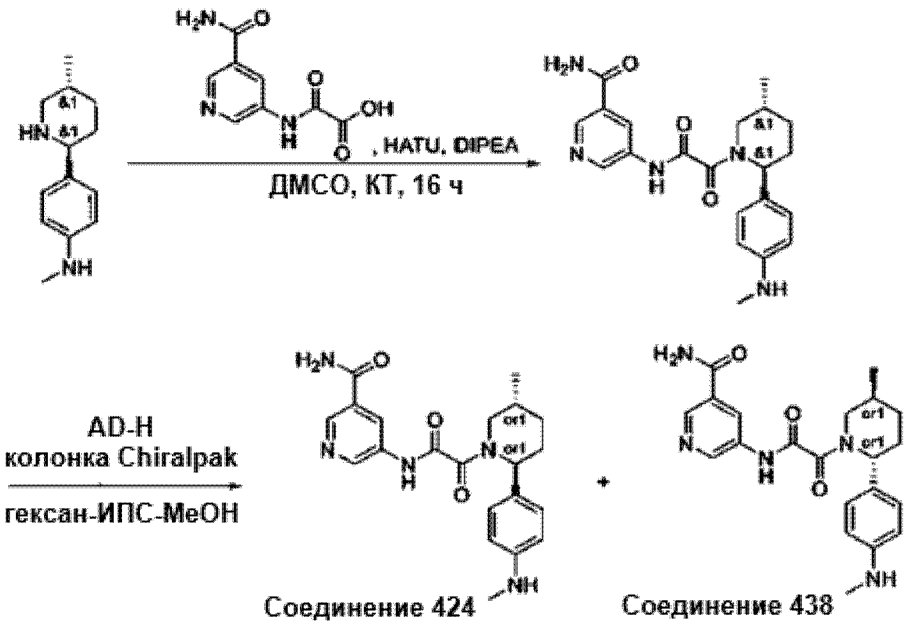
2-[(2R,5S)-2-(4-Аминофенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид (10,00 мг, 25,54 мкмоль) растворяли в ДХМ (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением ТЕА (2,58 мг, 25,54 мкмоль, 3,56 мкл) и ацетилхлорида (2,00 мг, 25,54 мкмоль, 1,55 мкл). Упаривание растворителя и очистка ВЭЖХ (50% 0,5-6,5 мин; вода-МеОН; скорость потока 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин МеОН; колонка SunFire 100 * 19 мм 5 мкм) с получением 2-[(2R,5S)-2-(4-ацетамидофенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (0,005 г, 12,68 мкмоль, выход 49,64%).

^{1}Н ЯМР (Хлороформ-d, 600 МГц): δ (м. д.) 0,92 (м, 3Н), 1,17 (м, 1Н), 1,68 (м, 4Н), 1,83 (м, 5Н), 1,97 (м, 3Н), 2,67 (м, 1Н), 3,75 (м, 1Н), 5,06 (м, 1Н), 6,04 (м, 2Н), 6,26 (м, 2Н), 6,72 (м, 1Н), 6,87 (м, 1Н), 7,11 (м, 1Н), 7,83 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 394,2; найдено 395,4; Rt=2,464 мин.

Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 424) и 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

Соединение 438)



Стадия 1: Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

2-[(5-Карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (223,89 мг, 721,42 мкмоль, N(C2H5)3), N-метил-4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]анилин (0,2 г, 721,42 мкмоль, 2HCl), HATU (301,73 мг, 793,56 мкмоль) и DIPEA (279,71 мг, 2,16 ммоль, 376,96 мкл) смешивали вместе в ДМСО (4 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем полученный раствор в ДМСО подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин 35-100% MeOH/H_2O в качестве подвижной фазы; 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл MeOH; колонка SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,086 г, 217,47 мкмоль, выход 30,15%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 395,2; найдено 396,2; Rt=2,233 мин.

*Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 424**) и 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 438**)*

Хиральное разделение 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида выполняли, используя колонку Chiralpak AD-HIII (250 * 20 мм, 5 мкм); гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25 в качестве подвижной фазы; скорость потока: 12 мл/мин; (m=0,085 г, 3 вводимые пробы, Vph=3 л, 4,5 ч), получая **соединение 424-5**-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (17,7 мг, выход 20,58%; RT=22,230 мин) в виде светло-желтого твердого вещества и **соединение 438-5**-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-

3-карбоксамид (22,1 мг, выход 25,70%, RT=54,618 мин) в виде светло-желтого твердого вещества.

Соединение 438: RT (AD-H, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин=59,935 мин

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,90-1,16 (м, 3H), 1,28-1,38 (м, 1H), 1,68-1,93 (м, 2H), 1,93-2,11 (м, 1H), 2,12-2,22 (м, 1H), 2,63-2,75 (м, 3H), 2,77-3,25 (м, 1H), 3,36-4,02 (м, 1H), 5,00-5,59 (м, 1H), 5,59-5,65 (м, 1H), 6,46-6,66 (м, 2H), 6,97-7,13 (м, 2H), 7,51-7,73 (м, 1H), 8,11-8,27 (м, 1H), 8,41-8,58 (м, 1H), 8,69-8,85 (м, 1H), 8,85-8,97 (м, 1H), 11,10-11,30 (м, 1H).

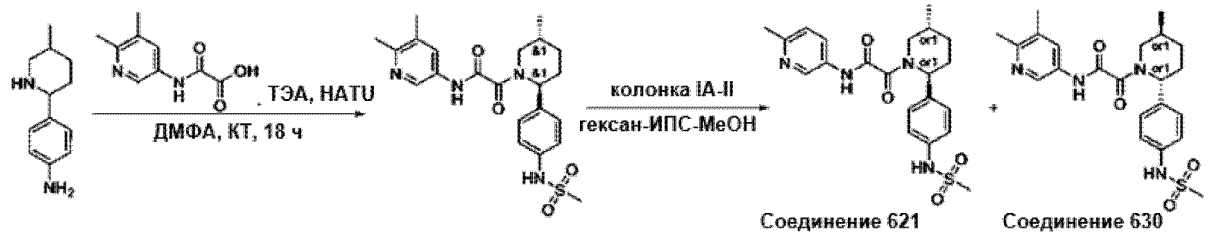
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 395,2; найдено 396,2; Rt=1,975 мин.

Соединение 424: RT (AD-H, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин=20,107 мин

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,95-1,14 (м, 3H), 1,26-1,40 (м, 1H), 1,65-1,94 (м, 2H), 1,94-2,11 (м, 1H), 2,13-2,24 (м, 1H), 2,64-2,69 (м, 3H), 2,74-3,27 (м, 1H), 3,36-4,01 (м, 1H), 4,98-5,58 (м, 1H), 5,58-5,67 (м, 1H), 6,44-6,67 (м, 2H), 6,99-7,14 (м, 2H), 7,52-7,70 (м, 1H), 8,08-8,27 (м, 1H), 8,40-8,56 (м, 1H), 8,69-8,84 (м, 1H), 8,84-8,98 (м, 1H), 11,12-11,31 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 395,2; найдено 396,2; Rt=1,976 мин.

Синтез N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[4-(метансульфонамидо)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 630) и N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[4-(метансульфонамидо)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 621)



Стадия 1: Синтез N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[4-(метансульфонамидо)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

К перемешиваемому раствору 4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]анилина (250 мг, 1,31 ммоль), 2-[(5,6-диметил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (388,07 мг, 1,31 ммоль, $N(C_2H_5)_3$) и триэтиламина (1,33 г, 13,14 ммоль, 1,83 мл) в ДМФА (5 мл) добавляли HATU (549,51 мг, 1,45 ммоль) при 25°C малыми порциями в течение 0,5 ч. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч. Образец реакционной смеси подвергли ЖХМС анализу. ЖХМС показала массу 26,88% целевого продукта под площадью кривой при RT=0,862 мин. Затем по каплям добавляли метансульфонилхлорид (180,60 мг, 1,58 ммоль, 122,03 мкл), а реакционную смесь перемешивали 25°C в течение дополнительных 3 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм, подвижная фаза: 40-90% 1-6 мин вода-метанол (NH_3 0,1%), скорость потока: 30 мл/мин,(загрузочный насос 4 мл/мин, метанол (NH_3 0,1%)) с получением N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[4-

(метансульфонамидо)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (65 мг, 146,22 мкмоль, выход 11,13%) в виде желтой смолы, которую непосредственно использовали на следующей стадии (хиральное разделение).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 444,2; найдено 445,2; Rt=2,092 мин.

Стадия 2: Синтез N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[4-(метансульфонамидо)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида ***(Соединение 630)*** *и N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[4-(метансульфонамидо)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида* ***(Соединение 621)***

Рацемический N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[4-(метансульфонамидо)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (65 мг, 146,22 мкмоль) подвергли препаративной хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IA-II (250*20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-МеОН 50-25-25 скорость потока: 12 мл/мин;) с получением **соединения 630** - N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[4-(метансульфонамидо)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (21,2 мг, 47,69 мкмоль, выход 32,62%) (RT=31,713 мин.) и **соединения 621** - N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[4-(метансульфонамидо)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (21,7 мг, 48,81 мкмоль, выход 33,38%) (RT=46,866 мин.) в виде белых твердых веществ.

Соединение 630: RT (IA, гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=33,389 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98 (м, 3H), 1,23 (м, 1H), 1,54 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,87 (м, 6H), 3,21 (дд, 1H), 3,41 (дд, 1H), 4,01 (м, 2H), 7,19 (м, 4H), 7,79 (д, 1H), 8,42 (д, 1H).

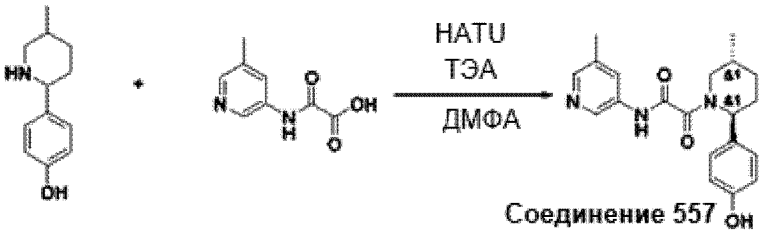
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 444,2; найдено 445,2; Rt=1,963 мин.

Соединение 621: RT (IA, гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=50,039 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98 (м, 3H), 1,23 (м, 1H), 1,54 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 2,14 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,87 (м, 6H), 3,17 (м, 1H), 3,40 (м, 1H), 4,01 (м, 2H), 7,21 (м, 4H), 7,80 (д, 1H), 8,42 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 444,2; найдено 445,2; Rt=1,969 мин.

Синтез *рац*-2-((*2R,5S*)-2-(4-гидроксифенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-*N*-(5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 557)



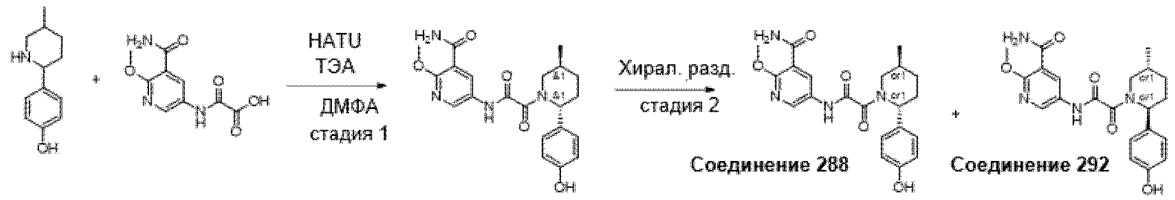
HATU (283,88 мг, 746,59 мкмоль) добавляли порциями при комн. темп. к суспензии 2-[(5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (210,05 мг, 746,59 мкмоль), 4-(5-метил-2-пиперидил)фенола (0,21 г, 746,59 мкмоль) и ТЕА (453,29 мг, 4,48 ммоль, 624,36 мкл) в ДМФА (10 мл). Прозрачный раствор перемешивали при 25°C в течение 32 ч, а растворители упаривали в вакууме с получением 1 г неочищенного материала.

Подвергали ОФ-ВЭЖХ (колонка: SunFireC18 100×19 мм 5 мкм; 38-60% 0-5 мин вода-MeOH 30 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением **соединения 557** 2-[(*2S,5R*)-2-(4-гидроксифенил)-5-метил-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (42 мг, 118,84 мкмоль, выход 15,92%).

^{1}Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,95-1,05 (м, 3Н), 1,25-1,37 (м, 1Н), 1,63-1,77 (м, 1Н), 1,78-1,93 (м, 1Н), 1,93-2,10 (м, 1Н), 2,10-2,20 (м, 1Н), 2,22-2,32 (м, 3Н), 2,71-3,21 (м, 1Н), 3,39-4,03 (м, 1Н), 4,98-5,63 (м, 1Н), 6,71-6,78 (м, 2Н), 7,05-7,17 (м, 2Н), 7,86-7,97 (м, 1Н), 8,09-8,22 (м, 1Н), 8,51-8,63 (м, 1Н), 9,35 (с, 1Н), 10,79-11,13 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 353,4; найдено 354,2; Rt=1,781 мин.

Синтез 5-(2-(2-(4-гидроксифенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-2-метоксиникотинамида (соединение 288, соединение 292)



Стадия 1. Синтез 5-(2-(2-(4-гидроксифенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-2-метоксиникотинамида

4-[(*2R,5S*)-5-Метил-2-пиперидил]фенол (200 мг, 597,20 мкмоль, HCl), 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (203,27 мг, 597,20 мкмоль, Et_3N) и ТЕА (151,08 мг, 1,49 ммоль, 208,09 мкл) растворяли в ДМФА (3 мл). Порциями добавляли HATU (249,78 мг, 656,92 мкмоль) в течение 5 мин. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка: SunFireC18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-5 мин 20-45% вода-MeCN, скорость потока 30 мл/мин), получая 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(4-гидроксифенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамид (40 мг, 96,98 мкмоль, выход 16,24%).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 412,4; найдено 413,2; Rt=2,814 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 288** и соединение **292**)*

Рацемат подвергли хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IA II (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20 скорость потока: 12 мл/мин; m=0,04 г, 3 ввод. проба, 12 мг/ввод. проба V=2,2 л. время=3,5 ч), получая 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-гидроксифенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамид (13 мг, 31,52 мкмоль, выход 63,41%), время удерживания =33,85 мин и 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(4-гидроксифенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамид (12 мг, 29,10 мкмоль, выход 58,54%), время удерживания=47,087 мин. Время удерживания для соединения **288** в аналитических условиях (колонка: IA, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 44,81 мин и для соединения **292** 32,41 мин.

Соединение 288: время удерживания: 44,81 мин

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,06 (м, 3H), 1,27-1,40 (м, 1H), 1,63-1,77 (м, 1H), 1,80-1,93 (м, 1H), 1,96-2,12 (м, 1H), 2,12-2,25 (м, 1H), 2,72-3,20 (м, 1H), 3,39-3,47 (м, 1H), 3,93-4,01 (м, 3H), 4,95-5,66 (м, 1H), 6,68-6,81 (м, 2H), 7,06-7,21 (м, 2H), 7,68-7,82 (м, 2H), 8,41-8,49 (м, 1H), 8,50-8,60 (м, 1H), 9,37 (с, 1H), 10,86-11,11 (м, 1H).

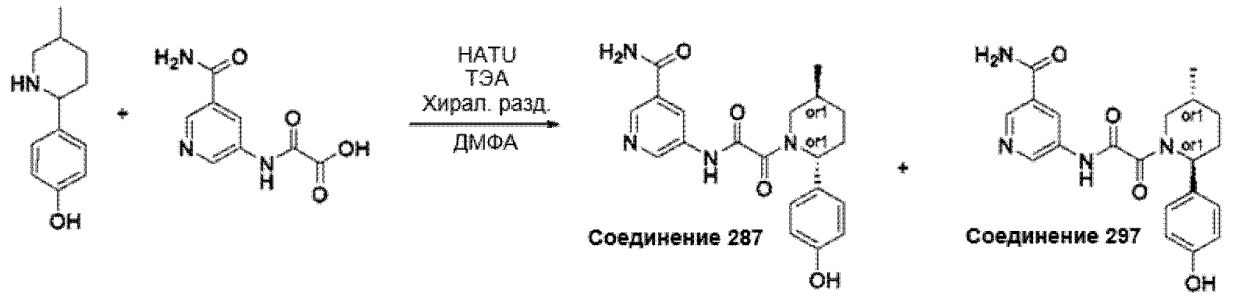
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 412,4; найдено 413,2; Rt=2,861 мин.

Соединение 292: время удерживания: 32,41 мин

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,06 (м, 3H), 1,28-1,42 (м, 1H), 1,66-1,81 (м, 1H), 1,82-1,94 (м, 1H), 1,97-2,11 (м, 1H), 2,12-2,22 (м, 1H), 2,75-3,20 (м, 1H), 3,39-3,48 (м, 1H), 3,94-4,04 (м, 3H), 5,01-5,61 (м, 1H), 6,69-6,87 (м, 2H), 7,07-7,18 (м, 2H), 7,67-7,79 (м, 2H), 8,42-8,51 (м, 1H), 8,50-8,60 (м, 1H), 9,37 (с, 1H), 10,91-11,13 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 412,4; найдено 413,2; Rt=2,859 мин.

Синтез 5-(2-(2-(4-гидроксифенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 287, соединение 297)



TEA (1,76 г, 17,41 ммоль, 2,43 мл) добавляли к перемешиваемой смеси 4-(5-метил-2-пиперидил)фенола (0,65 г, 1,74 ммоль, HCl), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (540,35 мг, 1,74 ммоль) и HATU (662,02 мг, 1,74 ммоль) в ДМФА (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, а затем подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: XBridge C18 100×19 мм, 5 мкм, подвижная фаза 10-10-40% 0-2-6 мин 0,1% NH_3-MeOH) с получением 95 мг рацемического амида в виде светло-желтого твердого вещества. Затем подвергли хиральной ВЭЖХ (колонка: Chiralpak AD-H I, (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH 70-15-15 скорость потока: 12 мл/мин) с получением **соединения 287** 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(4-гидроксифенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (28 мг, 73,22 мкмоль, выход 4,21%) (RT=29,61) и **соединения 297** 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-гидроксифенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (24 мг, 62,76 мкмоль, выход 3,60%) (RT=20,32). Время удерживания для соединения **287** в аналитических условиях (колонка: AD-H, гексан-ИПС-MeOH 70-15-15, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 31,37 мин и для соединения **297** 22,48 мин.

Соединение 287: время удерживания: 31,37 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,04 (м, 3H), 1,27-1,38 (м, 1H), 1,65-1,77 (м, 1H), 1,80-1,91 (м, 1H), 1,96-2,11 (м, 1H), 2,12-2,20 (м, 1H), 2,74-3,21 (м, 1H), 3,37-4,02 (м, 1H), 5,01-5,56 (м, 1H), 6,70-6,78 (м, 2H), 7,04-7,15 (м, 2H), 7,53-7,68 (м, 1H), 8,10-8,22 (м, 1H), 8,41-8,51 (м, 1H), 8,69-8,81 (м, 1H), 8,82-8,93 (м, 1H), 9,36 (с, 1H), 11,11-11,28 (м,

1H).

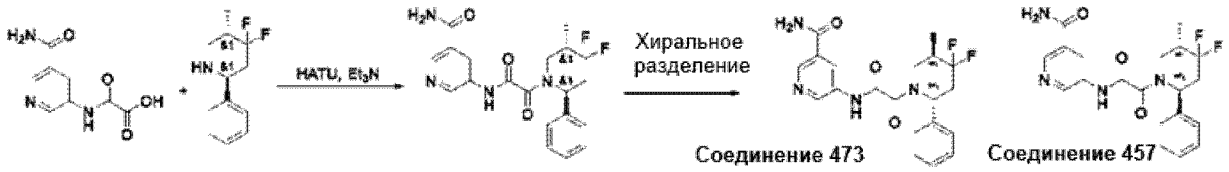
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 382,5; найдено 383,2; Rt=2,558 мин.

Соединение 297: время удерживания: 22,48 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,05 (м, 3H), 1,24-1,37 (м, 1H), 1,61-1,76 (м, 1H), 1,79-1,92 (м, 1H), 1,94-2,10 (м, 1H), 2,12-2,19 (м, 1H), 2,73-3,21 (м, 1H), 3,38-4,01 (м, 1H), 5,01-5,59 (м, 1H), 6,71-6,81 (м, 2H), 7,05-7,20 (м, 2H), 7,52-7,69 (м, 1H), 8,07-8,21 (м, 1H), 8,42-8,59 (м, 1H), 8,70-8,80 (м, 1H), 8,82-8,95 (м, 1H), 9,35 (с, 1H), 11,11-11,27 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 382,5; найдено 383,2; Rt=2,560 мин.

Синтез 5-[[2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 473), 5-[[2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 457)



(2S,5S)-4,4-Дифтор-5-метил-2-фенил-пиперидин (200,00 мг, 946,75 мкмоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (293,82 мг, 946,75 мкмоль, Et3N), TEA (958,01 мг, 9,47 ммоль, 1,32 мл) и HATU (539,97 мг, 1,42 ммоль) растворяли в ДМФА (7 мл) и перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали трижды EA, затем EA экстрагировали трижды солевым раствором. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при 40°C с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ (40-60% вода/MeCN+NH_3, 2-10 мин, скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN+NH_3) колонка: TRIART 100 * 20 5 мкм) с получением чистого смеси 2 энантиомеров.

Хиральное разделение выполняли, используя колонку: Chiralpak IB (250 * 20 мм, 5 мкм); объем вводимой пробы 900 мкл; подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH 60-20-20 скорость потока: 15 мл/мин, с получением 5-[[2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,034 г, 84,49 мкмоль, выход 8,92%) в виде индивидуального энантиомера и 5-[[2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,035 г, 86,98 мкмоль, выход 9,19%) в виде индивидуального энантиомера.

Соединение 473: RT (IB, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=14,870 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,09 (д, 3H), 2,09-2,28 (м, 1H), 2,42-2,46 (м, 1H), 2,80-2,91 (м, 1H), 3,02-3,09 (м, 0,4H), 3,44-3,52 (м, 0,6H), 3,78-4,35 (м, 1H), 5,53-5,96 (м, 1H), 7,21-7,30 (м, 1H), 7,30-7,37 (м, 3H), 7,37-7,41 (м, 1H), 7,55-7,67 (м, 1H), 8,09-8,21 (м, 1H), 8,41-8,56 (м, 1H), 8,69-8,81 (м, 1H), 8,81-8,96 (м, 1H), 11,13-11,49 (м, 1H).

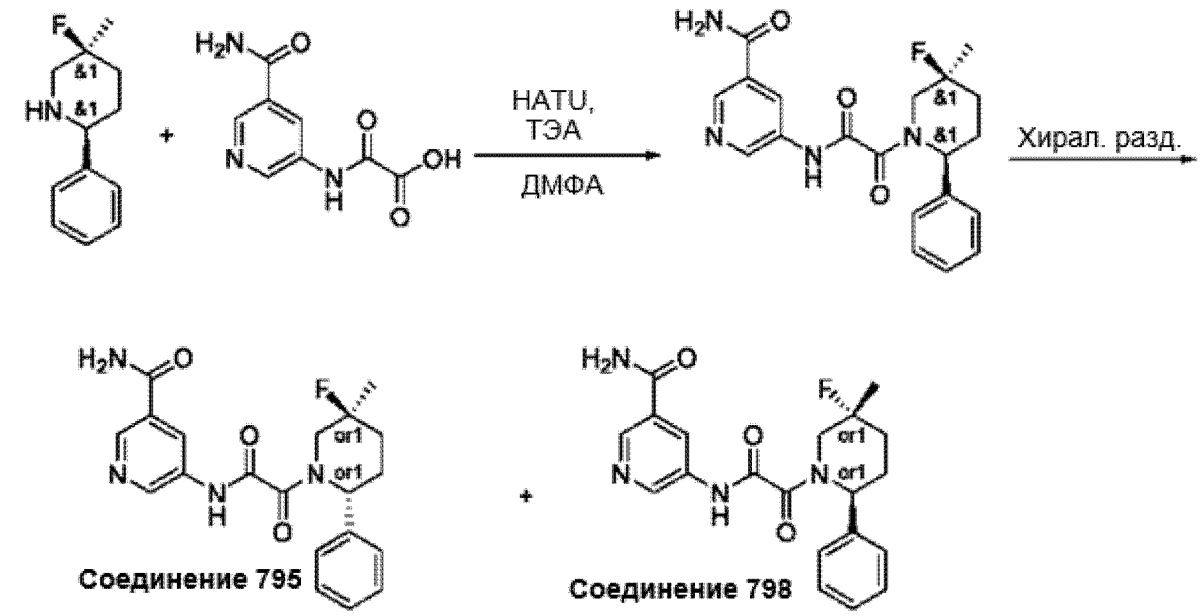
ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 402,2; найдено 403,2; Rt=2,994 мин

Соединение 457: RT (IB, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=10,108 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,09 (д, 3H), 2,09-2,28 (м, 1H), 2,42-2,46 (м, 1H), 2,80-2,91 (м, 1H), 3,02-3,09 (м, 0,4H), 3,44-3,52 (м, 0,6H), 3,78-4,35 (м, 1H), 5,53-5,96 (м, 1H), 7,21-7,30 (м, 1H), 7,30-7,37 (м, 3H), 7,37-7,41 (м, 1H), 7,55-7,67 (м, 1H), 8,09-8,21 (м, 1H), 8,41-8,56 (м, 1H), 8,69-8,81 (м, 1H), 8,81-8,96 (м, 1H), 11,13-11,49 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 402,2; найдено 403,2; Rt=2,996 мин

Синтез 5-(2-(5-фтор-5-метил-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 795, соединение 798)



Стадия 1. Синтез 5-(2-(5-фтор-5-метил-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

2-[(5-Карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (17,79 мг, 72,44 мкмоль, HCl) и ТЕА (73,30 мг, 724,41 мкмоль, 100,97 мкл) растворяли в ДМФА (2 мл) и охлаждали до 0°C добавляли HATU (41,32 мг, 108,66 мкмоль), а смесь перемешивали в течение 15 мин при 0 °C. Добавляли (*2R,5R*)-5-фтор-5-метил-2-фенил-пиперидин (0,014 г, 72,44 мкмоль), а смесь нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 3 ч. Добавляли 10 мл этилацетата, а органическую фазу промывали солевым раствором трижды. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме при 45°C с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ (5-95% MeCN 6 мин. Poroshell 120 EC-C18 4,6 * 100 мм) с получением 5-[[2-[(*2R,5R*)-5-фтор-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,013 г, 33,82 мкмоль, выход 46,68%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.)

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 384,2; найдено 385,2; Rt=3,852 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 795** и соединение **798**)*

Смесь диастереомеров разделяли хиральной хроматографией (IA-II(250 * 20,5 мкм), ИПС-МеОН, 50-50, 12 мл/мин) с получением *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-этил-2-пиридил]карбамата (21,02 мг, 43,56 мкмоль, выход 34,12%) (RT=19,23).

Хиральное разделение выполняли, используя колонку: Chiralpak AD-H-III (250 * 20, 5 мкм), гексан-МеОН-ИПС, 60-20-20, 12 мл/мин, с получением 5-[[2-[(*2R,5R*)-5-фтор-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,0044 г, 11,45 мкмоль, выход 33,85%) (RT=42,39).

Время удерживания для соединения **795** в аналитических условиях (колонка: IA, ИПС-МеОН, 50-50, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 17,48 мин и для **соединения 798** 11,91 мин.

Соединение 795: время удерживания: 17,48 мин

^{1}Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.)

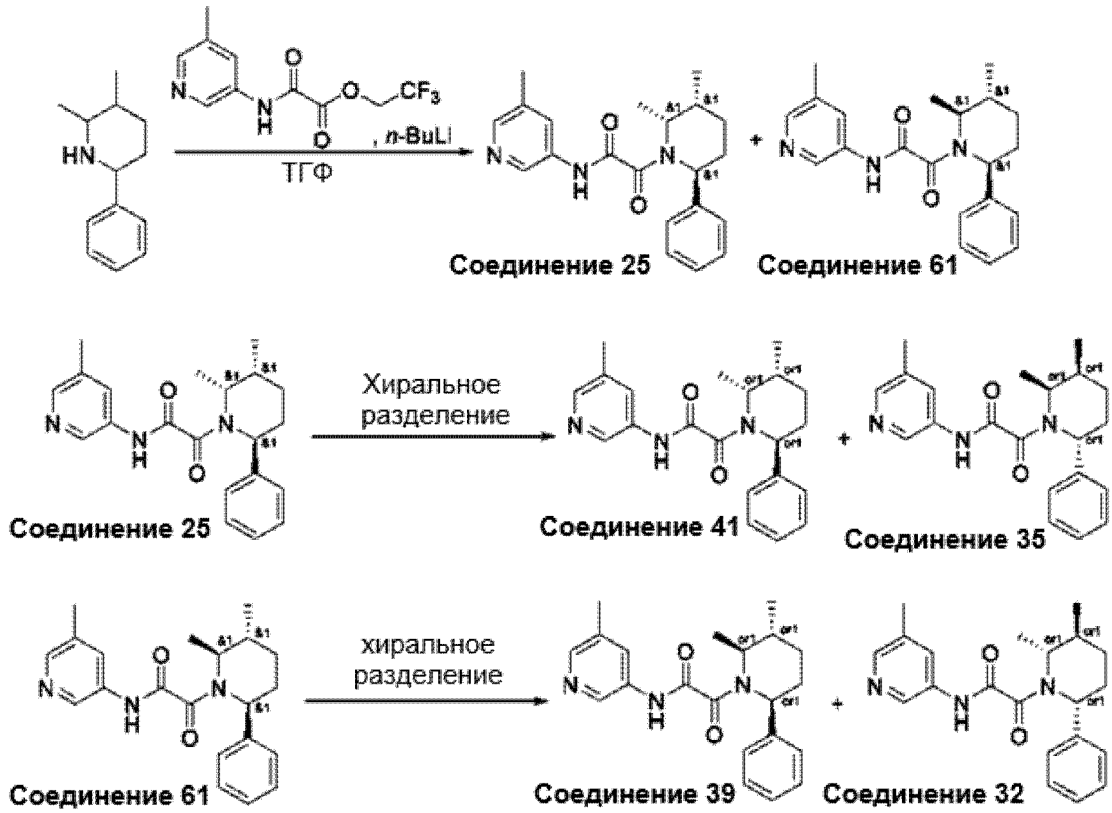
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 384,2; найдено 385,2; Rt=3,859 мин.

Соединение 798: время удерживания: 11,91 мин

^{1}Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.)

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 384,2; найдено 385,2; Rt=3,858 мин.

Синтез *рац*-2-[(2*R*,3*R*,6*S*)-2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида и *рац*-2-[(2*S*,3*R*,6*S*)-2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (соединение 25 и соединение 23); хиральное разделение 2-[(2*S*,3*R*,6*S*)-2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида, 2-[(2*R*,3*S*,6*R*)-2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 39 и соединение 32), 2-[(2*R*,3*R*,6*S*)-2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида и 2-[(2*S*,3*S*,6*R*)-2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (соединение 41 и соединение 35)



8. *Стадия 1- синтез рац-2-[(2R,3R,6S)-2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида и рац-2-[(2S,3R,6S)-2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида*

К перемешиваемому раствору 2,3-диметил-6-фенил-пиперидина (1,7 г, 8,98 ммоль) в ТГФ (20 мл) при - 78°С по каплям добавляли *н-бутиллитий* (2,5М в гексане, 1,15 г, 17,96 ммоль, 7,18 мл) в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 5 минут. Через 5 минут добавляли 2,2,2-трифторэтил-2-[(5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетат (2,35 г, 8,98 ммоль). Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов при той же температуре. После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным водн. раствором NH_4Cl. Полученную смесь упаривали досуха. Полученный остаток (1 г) очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Элюент: 0,5-6,5 мин; вода - ацетонитрил; скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл/мин, ацетонитрил; колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением *рац*-2-[(2*R*,3*R*,6*S*)-2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 25**, 41,30 мг) и *рац*-2-[(2*S*,3*R*,6*S*)-2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 23**, 35,9 мг) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 25: ^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6+CCl_4, 400 МГц): δ (м. д.) 0,66 (м, 3Н), 0,98 (м, 3Н), 1,65 (м, 2Н), 1,99 (м, 2Н), 2,34 (м, 3Н), 2,61 (м, 1Н), 4,30 (м, 1Н), 5,49 (м, 1Н), 7,21 (м, 1Н), 7,31 (м, 2Н), 7,43 (м, 2Н), 7,99 (м, 1Н), 8,08 (м, 1Н), 8,55 (м, 1Н), 10,90 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 351,2; найдено 352,2; Rt=3,380 мин.

Соединение 23: ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6+CCl_4, 400 МГц): δ (м. д.) 0,76 (м, 3H), 1,11 (м, 3H), 1,51 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,98 (м, 1H), 2,12 (м, 1H), 2,34 (м, 3H), 2,61 (м, 1H), 3,84 (м, 1H), 5,57 (м, 1H), 7,21 (м, 1H), 7,31 (м, 2H), 7,43 (м, 2H), 7,97 (м, 1H), 8,10 (м, 1H), 8,57 (м, 1H), 10,89 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 351,2; найдено 352,2; Rt=3,365 мин.

Стадия 2. Хиральное разделение 2-[(2R,3R,6S)-2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида и 2-[(2S,3S,6R)-2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида

рац-2-[(2*R*,3*R*,6*S*)-2,3-Диметил-6-фенил-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид (**Соединение 25**,41 мг) подвергли хиральному разделению (Chiralcel OJ-H (250 * 20 мм, 5 мкм; подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH 90-5-5; скорость потока: 12 мл/мин) с получением (**Соединение 35**, 10 мг) и (**Соединение 41**, 10 мг) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 41: ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 351,2; найдено 352,2; Rt=1,270 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=28,22 мин (Колонка: Chiralcel OJ-H; подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15; скорость потока: 0,6 мл/мин).

Соединение 35: ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 351,2; найдено 352,2; Rt=1,270 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=8,69 мин (Колонка: Chiralcel OJ-H; подвижная фаза: гексан-MeOH-ИПС, 70-15-15; скорость потока: 0,6 мл/мин).

Стадия 3. Хиральное разделение 2-[(2S,3R,6S)-2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида и 2-[(2R,3S,6R)-2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида

рац-2-[(2*S*,3*R*,6*S*)-2,3-Диметил-6-фенил-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид (**Соединение 23**, 35,9 мг) подвергли хиральному разделению (Chiralcel OJ-H (250 * 20 мм, 5 мкм; подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH 90-5-5; скорость потока: 12 мл/мин) с получением (**Соединение 39**, 12 мг) и (**Соединение 32**, 10 мг) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 39: ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 351,2; найдено 352,2; Rt=1,202 мин.

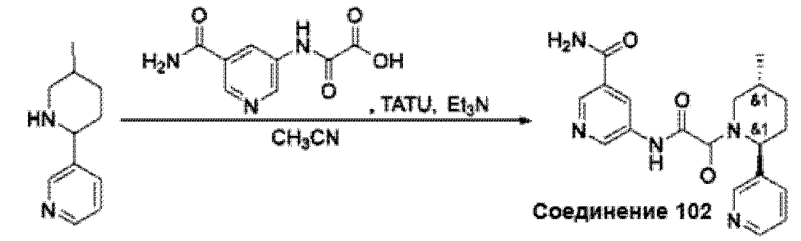
Хиральная ВЭЖХ: Rt=14,78 мин (Колонка: Chiralcel OJ-H; подвижная фаза: гексан-MeOH-ИПС, 70-15-15; скорость потока: 0,6 мл/мин).

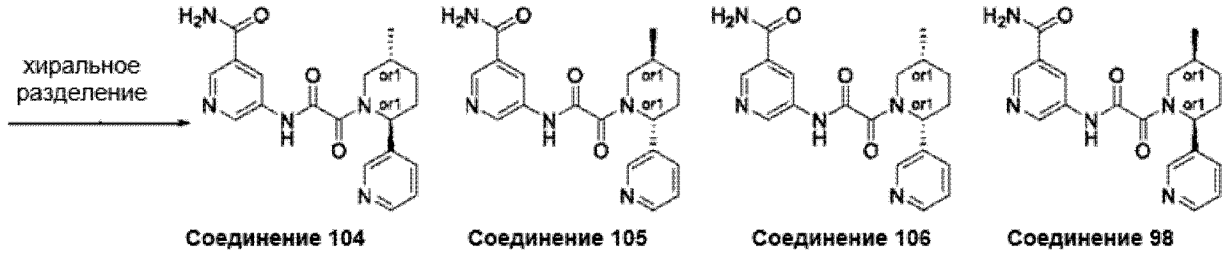
Соединение 32: ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 351,2; найдено 352,2; Rt=1,266 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=23,10 мин (Колонка: Chiralcel OJ-H; подвижная фаза: гексан-MeOH-ИПС, 70-15-15; скорость потока: 0,6 мл/мин).

Синтез 5-[[2-[5-метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 102), 5-[[2-[(2*S*,5*S*)-5-метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида, 5-[[2-

[(2*R*,5*S*)-5-метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида, 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида и 5-[[2-[(2*R*,5*R*)-5-метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (+-*соединение 104, соединение 105, соединение 106 и соединение 98)





*Стадия 1. Синтез 5-[[2-[5-метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 102**)*

К перемешиваемому раствору 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,4, 1,29 ммоль, соль Et_3N), TATU (622,66 мг, 1,93 ммоль) и триэтиламина (130,42 мг, 1,29 ммоль, 179,64 мкл) в сухом CH_3CN (25 мл) при 21°C добавляли 3-(5-метил-2-пиперидил)пиридин (272,61 мг, 1,55 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 21°C в течение ночи. Полученную реакционную смесь упаривали досуха и подвергли ВЭЖХ (Элюент: 20-70%, 0-11,5 мин, вода - метанол; скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин, метанол; колонка: SunFireC18 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением 5-[[2-[5-метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 102**, 37,2 мг, 101,25 мкмоль, выход 7,86%).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ (м. д.) 1,10 (м, 3H), 1,42 (м, 1H), 1,86 (м, 2H), 2,01 (м, 1H), 2,24 (м, 1H), 3,14 (м, 1H), 4,50 (м, 1H), 6,35 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,63 (м, 1H), 8,52 (м, 1H), 8,60 (м, 3H), 8,80 (м, 1H), 8,95 (м, 1H), 9,84 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 367,2; найдено 368,2; Rt=1,699 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение 5-[[2-[(2S,5S)-5-метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида, 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида, 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида и 5-[[2-[(2R,5R)-5-метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**соединение 104**, **соединение 105**, **соединение 106** и соединение **98**)*

5-[[2-[5-Метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (**Соединение 102**, 37,2 мг, 101,25 мкмоль) подвергли очистке хиральной ВЭЖХ с получением 5-[[2-[(*2S*,5*S*)-5-метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 104**, 3,72 мг), 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 105**, 9,15 мг), 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 106**, 8,49 мг) и 5-[[2-[(2*R*,5*R*)-5-метил-2-(3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 98**, 3,72 мг) в виде белых твердых веществ.

Соединение 104:

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ (м. д.) 0,90 (м, 3H), 1,29 (м, 2H), 1,83 (м, 2H), 2,10 (м, 1H), 2,52 (м, 2H), 4,63 (м, 1H), 6,26 (м, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,66 (м, 1H), 8,61 (м, 3H), 8,84 (м, 1H), 8,94 (м, 1H), 9,63 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 367,2; найдено 368,2; Rt=2,889 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=21,83 мин (Колонка: AD-H; элюент: гексан-MeOH-ИПС, 50-25-25; скорость потока: 0,6 мл/мин).

Соединение 105:

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ (м. д.) 1,14 (м, 3H), 1,46 (м, 1H), 1,90 (д, 1H), 2,05 (м, 1H), 2,27 (м, 2H), 3,25 (м, 1H), 4,54 (м, 1H), 6,16 (м, 2H), 7,35 (м, 1H), 7,66 (м, 1H), 8,59 (м, 3H), 8,84 (м, 1H), 8,92 (м, 1H), 9,67 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 367,2; найдено 368,2; Rt=2,844 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=47,00 мин (Колонка: AD-H; элюент: гексан-MeOH-ИПС, 50-25-25; скорость потока: 0,6 мл/мин).

Соединение 106:

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 600 МГц): δ (м. д.) 0,95 (м, 3H), 1,22 (м, 1H), 1,58 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,91 (м, 2H), 2,65 (м, 1H), 3,77 (м, 1H), 5,16 (м, 2H), 6,13 (м, 1H), 6,38 (м, 1H), 7,15 (м, 3H), 7,36 (с, 1H), 7,44 (м, 1H), 8,09 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 367,2; найдено 368,2; Rt=2,843 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=36,06 мин (Колонка: AD-H; элюент: гексан-MeOH-ИПС, 50-25-25; скорость потока: 0,6 мл/мин).

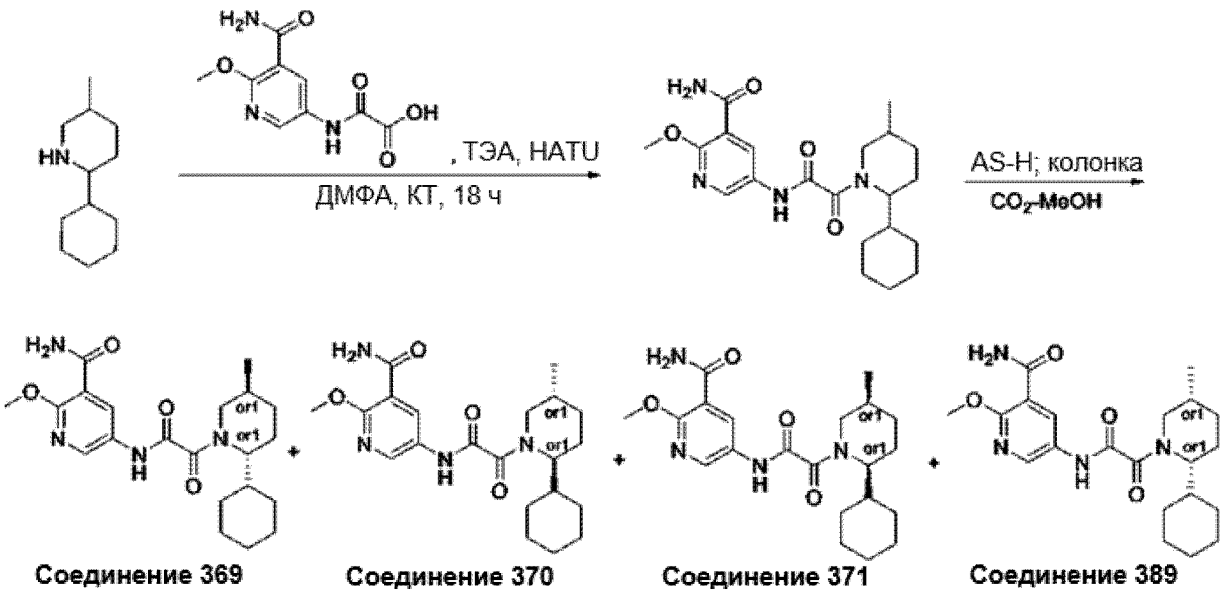
Соединение 98:

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ (м. д.) 0,90 (м, 3H), 1,27 (м, 1H), 1,81 (м, 2H), 1,91 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 2,52 (м, 2H), 4,63 (м, 1H), 6,27 (м, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,67 (м, 1H), 8,62 (м, 3H), 8,85 (м, 1H), 8,97 (м, 1H), 9,62 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 367,2; найдено 368,2; Rt=2,890 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=24,08 мин (Колонка: AD-H; элюент: гексан-MeOH-ИПС, 50-25-25; скорость потока: 0,6 мл/мин).

Синтез соединения 369, соединения 370, соединения 371 и соединения 389



Стадия 1. Синтез 5-[[2-(2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида

2-Циклогексил-5-метил-пиперидин (0,219 г, 1,01 ммоль, HCl), 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (342,28 мг, 1,01 ммоль) и триэтиламин (1,02 г, 10,06 ммоль, 1,40 мл) смешивали вместе в ДМФА (5 мл) и добавляли к ним HATU (573,55 мг, 1,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Затем реакционную смесь выливали в воду (20 мл), а полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 * 30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 * 25 мл), солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин 60-85% MeOH/H_2O+муравьиная кислота, 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл+муравьиная кислота), колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением 5-[[2-(2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (0,0428 г, 106,34 мкмоль, выход 10,57%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,82 (м, 2H), 0,94 (м, 3H), 1,19 (м, 4H), 1,64 (м, 10H), 2,85 (м, 1H), 3,47 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 4,13 (м, 1H), 7,75 (с, 1H), 8,53 (м, 1H), 8,55 (с, 1H), 10,87 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 402,2; найдено 403,2; Rt=1,475 мин.

*Стадия 2. Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 369**), 5-[[2-[(2S,5R)-2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 370**), 5-[[2-[(2S,5S)-2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 371**) и 5-[[2-[(2R,5R)-2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 389**)*

5-[[2-(2-Циклогексил-5-метил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамид (0,0428 г, 106,34 мкмоль) разделяли хирально (IC колонка (250 * 20, 5 мкм), CO_2-MeOH, 50-50, 2,0 мл/мин и AS-H, CO_2-MeOH, 80-20, 3,0 мл/мин) с

получением **соединения 369-5**-[[2-[(2R,5S)-2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (0,01316 г, 32,70 мкмоль, выход 30,75%), **соединения 370-5**-[[2-[(2S,5R)-2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (0,00924 г, 22,96 мкмоль, выход 21,59%), **соединения 371-5**-[[2-[(2S,5S)-2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (0,00277 г, 6,88 мкмоль, выход 6,47%) и **соединения 389-5**-[[2-[(2R,5R)-2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (0,009 г, 22,36 мкмоль, выход 21,03%).

Соединение 369:

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,67-0,87 (м, 2H), 0,91-0,96 (м, 3H), 1,04-1,28 (м, 4H), 1,52-1,63 (м, 4H), 1,65-1,71 (м, 2H), 1,74-1,79 (м, 1H), 1,80-1,98 (м, 3H), 2,82-3,25 (м, 1H), 3,32-3,48 (м, 1H), 3,93-3,95 (м, 3H), 3,98-4,13 (м, 1H), 7,68-7,76 (м, 2H), 8,40-8,48 (м, 1H), 8,50-8,56 (м, 1H), 10,78-10,88 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 402,2; найдено 404,2; Rt=5,763 мин.

RT (IC, CO_2-MeOH, 50-50, 2,0 мл/мин)=6,246 мин.

Соединение 370:

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,68-0,90 (м, 2H), 0,91-0,98 (м, 3H), 1,04-1,28 (м, 4H), 1,53-1,65 (м, 4H), 1,65-1,72 (м, 2H), 1,73-1,78 (м, 1H), 1,80-1,99 (м, 3H), 2,51-2,88 (м, 1H), 3,32-3,48 (м, 1H), 3,92-3,96 (м, 3H), 3,97-4,15 (м, 1H), 7,67-7,78 (м, 2H), 8,39-8,47 (м, 1H), 8,50-8,56 (м, 1H), 10,76-10,89 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 402,2; найдено 404,2; Rt=5,759 мин.

RT (IC, CO_2-MeOH, 50-50, 2,0 мл/мин)=5,387 мин.

Соединение 371:

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 402,2; найдено 404,2; Rt=5,811 мин.

RT (AS-H, CO_2-MeOH, 80-20, 3,0 мл/мин)=3,657 и 5,686 мин.

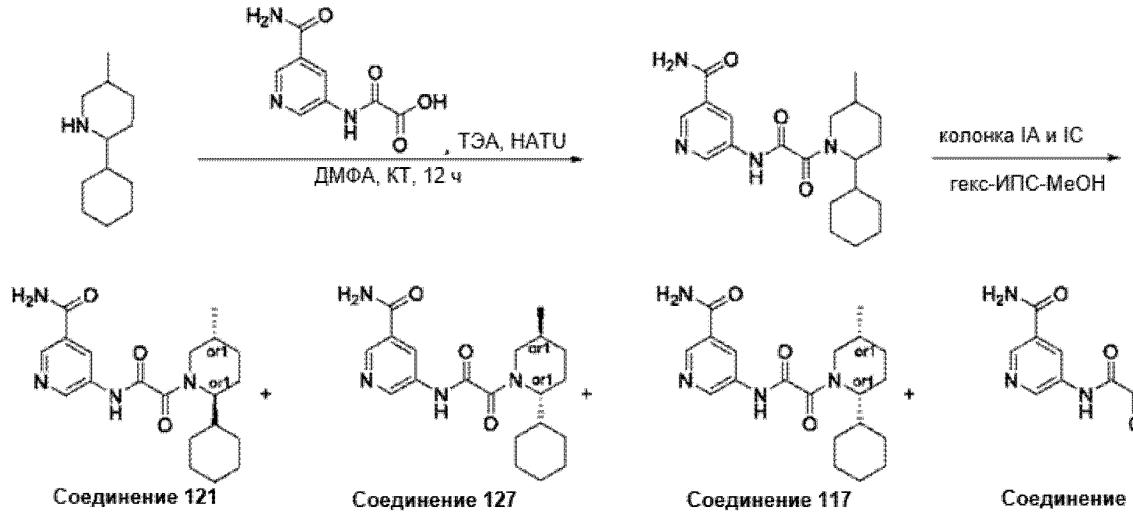
Соединение 389:

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,66-1,03 (м, 6H), 1,05-1,22 (м, 3H), 1,26-1,45 (м, 1H), 1,52-1,60 (м, 3H), 1,61-1,72 (м, 3H), 1,73-1,90 (м, 3H), 2,25-2,31 (м, 0,4H), 2,63-2,88 (м, 0,6H), 3,33-3,52 (м, 1H), 3,91-3,95 (м, 3H), 3,98-4,17 (м, 1H), 7,66-7,78 (м, 2H), 8,39-8,46 (м, 1H), 8,48-8,55 (м, 1H), 10,77-10,87 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 402,2; найдено 404,2; Rt=5,802 мин.

RT (AS-H, CO_2-MeOH, 80-20, 3,0 мл/мин)=3,295 и 3,932 мин.

Синтез соединения 130, соединения 127, соединения 121 и соединения 117



Стадия 1. Синтез 5-[[2-(2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

2-[(5-Карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (402,37 мг, 1,10 ммоль, C6H15N) и 2-циклогексил-5-метил-пиперидин (300 мг, 1,10 ммоль, HCl) смешивали в ДМФА (10 мл). Реакционную суспензию охлаждали до 0°C и добавляли HATU (419,03 мг, 1,10 ммоль) с последующим добавлением TEA (557,58 мг, 5,51 ммоль, 768,01 мкл). Прозрачный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Затем летучие вещества упаривали при пониженном давлении, а остаток (1 г) подвергали ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 50-50-85% 0-1-5 мин 0,1% NH_3-метанол в качестве подвижной фазы) с получением 5-[[2-(2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (202 мг, 542,34 мкмоль, выход 49,21%) в виде трех фракций 20, 141 и 41 мг диастереомерных смесей.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6+CCl_4) δ 0,83 (м, 2H), 0,98 (м, 3H), 1,24 (м, 4H), 1,67 (м, 6H), 1,88 (м, 4H), 2,81 (м, 1H), 3,49 (м, 1H), 4,08 (м, 1H), 7,62 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,48 (м, 1H), 8,78 (м, 1H), 8,90 (м, 1H), 11,05 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 372,4; найдено 373,2; Rt=3,461 мин.

*Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(2S,5S)-2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 121**), 5-[[2-[(2R,5R)-2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 127**), 5-[[2-[(2R,5S)-2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 117**) и 5-[[2-[(2S,5R)-2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 130**)*

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: IA (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-МеОН, 80-10-10, 14 мл/мин в качестве подвижной фазы, затем другой колонкой для двух: IC (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-МеОН, 60-20-20, 12 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных цис-энантиомеров **соединения 121** 5-[[2-[(2S,5S)-2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (15 мг, 40,27 мкмоль, выход 42,55%) и

соединения 127 5-[[2-[(2R,5R)-2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (15 мг, 40,27 мкмоль, выход 42,55%), и двух индивидуальных транс-энантиомеров **соединения 117** 5-[[2-[(2R,5S)-2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (30 мг, 80,55 мкмоль, выход 85,11%) и **соединения 130** 5-[[2-[(2S,5R)-2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (28 мг, 75,18 мкмоль, выход 79,43%).

Соединение 121:

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6+CCl_4) δ 0,83 (м, 2H), 0,98 (м, 3H), 1,24 (м, 4H), 1,67 (м, 6H), 1,88 (м, 4H), 2,81 (м, 1H), 3,49 (м, 1H), 4,08 (м, 1H), 7,62 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,48 (м, 1H), 8,78 (м, 1H), 8,90 (м, 1H), 11,05 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 372,2; найдено 374,2; Rt=5,022 мин.

RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=15,851 мин.

Соединение 127:

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6+CCl_4) δ 0,83 (м, 2H), 0,98 (м, 3H), 1,19 (м, 4H), 1,67 (м, 6H), 1,83 (м, 4H), 2,58 (м, 1H), 3,40 (м, 1H), 4,08 (м, 1H), 7,62 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,49 (м, 1H), 8,78 (м, 1H), 8,90 (м, 1H), 11,05 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 372,2; найдено 374,2; Rt=5,019 мин.

RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=28,529 мин.

Соединение 117:

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,93 (м, 5H), 1,18 (м, 8H), 1,57 (м, 4H), 1,94 (м, 1H), 2,66 (м, 1H), 3,65 (м, 1H), 4,32 (м, 1H), 4,58 (м, 1H), 6,24 (м, 2H), 8,62 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 9,70 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 372,2; найдено 374,2; Rt=4,930 мин.

RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=19,507 мин.

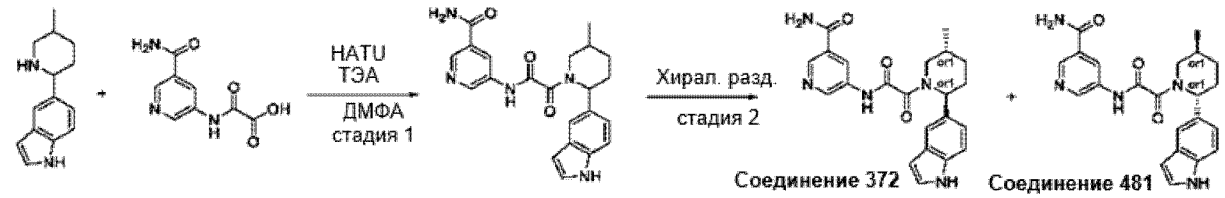
Соединение 130:

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,93 (м, 5H), 1,21 (м, 8H), 1,64 (м, 4H), 1,94 (м, 1H), 2,55 (м, 1H), 4,00 (м, 1H), 4,33 (м, 1H), 4,57 (м, 1H), 6,44 (м, 2H), 8,61 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 9,76 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 372,2; найдено 374,2; Rt=4,929 мин.

RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=24,368 мин.

Синтез 5-(2-(2-(*1H*-индол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 372, соединение 481)



Стадия 1: Синтез 5-(2-(2-(1H-индол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида HATU (603,24 мг, 1,59 ммоль) порциями добавляли при

комн. темп. к суспензии 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (389,68 мг, 1,59 ммоль, HCl), 5-(5-метил-2-пиперидил)-*1H*-индола (400 мг, 1,59 ммоль) и ТЕА (963,24 мг, 9,52 ммоль, 1,33 мл) в ДМФА (5 мл). Прозрачный раствор перемешивали при 30°C в течение 32 ч, а растворители упаривали в вакууме с получением 1 г неочищенного материала. Подвергали ОФ-ВЭЖХ (колонка: SunFireC18 100×19 мм 5 мкм; 20-20-45% 0-1-6 мин 0,2% FA-MeCN в качестве подвижной фазы) с получением 5-[[2-[2-(*1H*-индол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (84 мг, 207,18 мкмоль, выход 13,06%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.)

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 405,2; найдено 406,2; Rt=1,141 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 372** и соединение **481**)*

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: IA-I (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, 12 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 372** 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(*1H*-индол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (21 мг, 51,79 мкмоль, выход 50,00%), время удерживания=23,35 мин, и соединен**ия 481** (35 мг), время удерживания=45,08 мин, которое дополнительно очищали в следующих условиях - колонка: Chiralpak IB (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25 скорость потока: 10 мл/мин; температура колонки: 24 °C; длина волны: 205 нм, 225 нм, 260 нм), время удерживания (изомер A)=10,33 мин) с получением (18 мг, 44,40 мкмоль, выход 42,86%) **соединения 481** 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(*1H*-индол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (18 мг, 44,40 мкмоль, выход 42,86%). Время удерживания для соединения **372** в аналитических условиях (колонка: IA, гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 17,31 мин и для **соединения 481** 38,68 мин.

Соединение 372: время удерживания: 17,31 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,08 (м, 3H), 1,29-1,42 (м, 1H), 1,74-1,93 (м, 2H), 2,04-2,21 (м, 1H), 2,25-2,34 (м, 1H), 2,78-3,25 (м, 1H), 3,42-4,07 (м, 1H), 5,20-5,73 (м, 1H), 6,36-6,43 (м, 1H), 7,00-7,13 (м, 1H), 7,28-7,34 (м, 1H), 7,34-7,42 (м, 1H), 7,45-7,54 (м, 1H), 7,54-7,66 (м, 1H), 8,04-8,22 (м, 1H), 8,41-8,54 (м, 1H), 8,70-8,80 (м, 1H), 8,80-8,94 (м, 1H), 10,97-11,15 (м, 1H), 11,15-11,39 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 405,2; найдено 406,2; Rt=2,865 мин.

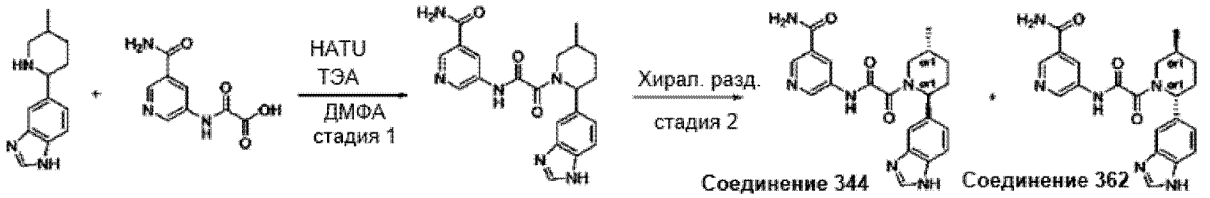
Соединение 481: время удерживания: 38,68 мин

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,00-1,14 (м, 3H), 1,32-1,47 (м, 1H), 1,69-2,07 (м, 2H), 2,07-2,30 (м, 1H), 2,30-2,38 (м, 1H), 2,82-3,25 (м, 1H), 3,43-4,07 (м, 1H), 5,21-5,80 (м, 1H), 6,36-6,47 (м, 1H), 7,01-7,16 (м, 1H), 7,26-7,46 (м, 2H), 7,47-7,68 (м, 2H), 8,08-8,27 (м, 1H), 8,43-8,60 (м, 1H), 8,70-8,84 (м, 1H), 8,84-9,02 (м, 1H), 10,99-11,16 (м, 1H), 11,16-11,34 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 405,2; найдено 406,2; Rt=2,811 мин.

Синтез 5-(2-(2-(*1H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-

оксоацетамидо)никотинамида (соединение 344, соединение 362)



Стадия 1. Синтез 5-(2-(2-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

2-[(5-Карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (342,26 мг, 1,39 ммоль, HCl) и 5-(5-метил-2-пиперидил)-*1H*-бензимидазол (400,00 мг, 1,39 ммоль) смешивали в ДМФА (5 мл). Реакционную суспензию охлаждали до 0°C и добавляли HATU (529,83 мг, 1,39 ммоль) с последующим добавлением TEA (846,02 мг, 8,36 ммоль, 1,17 мл). Прозрачный раствор перемешивали при 30°C в течение 72 ч, затем летучие вещества упаривали при пониженном давлении, а остаток (1 г) подвергали ОФ-ВЭЖХ (колонка: XBridge C18 100×19 мм, 5 мкм; 20-20-70% 0-1-6 мин 0,1% NH_3-MeOH в качестве подвижной фазы) с получением 5-[[2-[2-(*1H*-бензимидазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (55 мг, 135,32 мкмоль, выход 9,71%) и 250 мг примеси реагента 5-(5-метил-2-пиперидил)-*1H*-бензимидазола.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.)

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 406,2; найдено 407,2; Rt=1,877 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 344** и соединение **362**)*

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: Chiralcel OJ-H (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-МеОН, 70-15-15, 12 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 344** 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(*1H*-бензимидазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (22 мг, 54,13 мкмоль, выход 80,00%), время удерживания=16,21 мин, и соединен**ия 362** 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(*1H*-бензимидазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (18,5 мг, 45,52 мкмоль, выход 67,27%), время удерживания=43,90 мин. Последний повторно очищали ВЭЖХ (колонка: C18, H_2O-ACN, 15-40% ACN, 30 мл/мин в качестве подвижной фазы).

Соединение 344: время удерживания: 16,21 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,04 (м, 3H), 1,36 (м, 1H), 1,74 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 2,13 (м, 1H), 2,29 (м, 1H), 2,94 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 5,49 (м, 1H), 7,17 (м, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,63 (м, 2H), 8,19 (м, 2H), 8,47 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,87 (м, 1H), 11,26 (м, 1H), 12,38 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 406,2; найдено 407,2; Rt=1,688 мин.

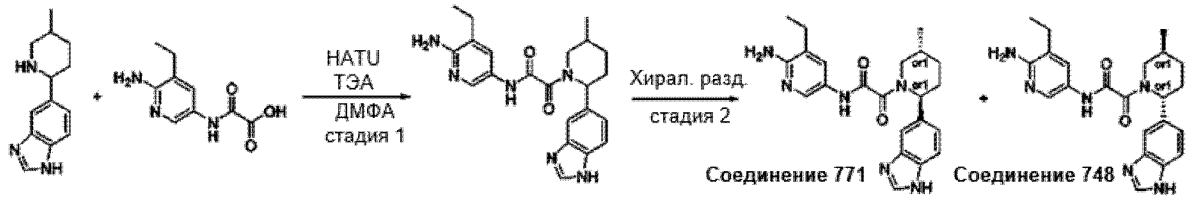
Соединение 362: время удерживания: 43,90 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01-1,08 (м, 3H), 1,30-1,42 (м, 1H), 1,71-1,81 (м, 1H), 1,83-1,94 (м, 1H), 2,03-2,22 (м, 1H), 2,25-2,35 (м, 1H), 2,79-3,24 (м, 1H), 3,43-4,07 (м, 1H), 5,23-5,78 (м, 1H), 7,11-7,26 (м, 1H), 7,41-7,54 (м, 1H), 7,54-7,69 (м, 2H), 8,07-8,22

(м, 2H), 8,40-8,53 (м, 1H), 8,68-8,79 (м, 1H), 8,81-8,95 (м, 1H), 11,11-11,39 (м, 1H), 12,26-12,49 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 406,2; найдено 407,2; Rt=1,947 мин.

Синтез 2-(2-(*1H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-*N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (соединение 771, соединение 748)



Стадия 1. Синтез 2-(2-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида

HATU (353,22 мг, 928,96 мкмоль) добавляли порциями при комн. темп. к суспензии 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (194,34 мг, 928,96 мкмоль), 5-(5-метил-2-пиперидил)-*1H*-бензимидазола (200,00 мг, 928,96 мкмоль) и ТЕА (564,01 мг, 5,57 ммоль, 776,88 мкл) в ДМФА (13 мл). Прозрачный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 32 ч, а растворители упаривали в вакууме с получением 1 г неочищенного материала. Подвергали ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; 15-70% 0-5 мин вода-MeOH (0,1% NH_3) в качестве подвижной фазы) с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[2-(*1H*-бензимидазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (69 мг, 169,75 мкмоль, выход 18,27%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.)

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 406,2; найдено 407,2; Rt=0,952 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 771** и соединен**ие 748**)*

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: IA-II, (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 12 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 771** *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-2-(*1H*-бензимидазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (23,8 мг, 58,55 мкмоль, выход 68,99%), время удерживания=27,2 мин, и соединен**ия 748** *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-(*1H*-бензимидазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (26,2 мг, 64,46 мкмоль, выход 75,94%), время удерживания=38,7 мин.

Соединение 771: время удерживания: 27,20 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,00-1,04 (м, 3H), 1,05-1,16 (м, 3H), 1,28-1,41 (м, 1H), 1,68-1,80 (м, 1H), 1,81-1,92 (м, 1H), 2,01-2,18 (м, 1H), 2,21-2,30 (м, 1H), 2,36-2,43 (м, 2H), 2,74-3,27 (м, 1H), 3,44-4,05 (м, 1H), 5,22-5,60 (м, 1H), 5,61-5,74 (м, 2H), 7,10-7,26 (м, 1H), 7,35-7,54 (м, 2H), 7,54-7,68 (м, 1H), 7,96-8,09 (м, 1H), 8,18 (с, 1H), 10,44-10,60 (м, 1H), 12,27-12,49 (м, 1H).

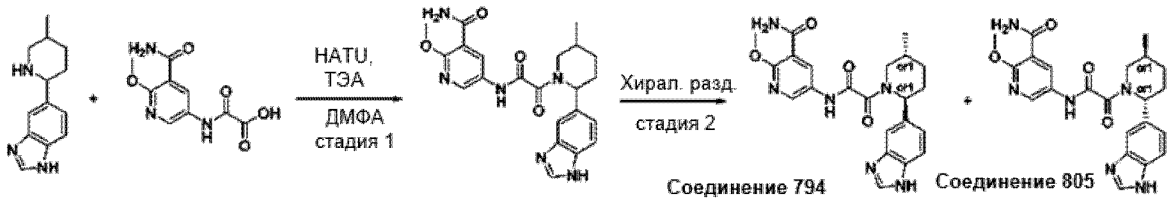
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 406,2; найдено 407,2; Rt=1,400 мин.

Соединение 748: время удерживания: 38,70 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,04 (м, 3H), 1,05-1,15 (м, 3H), 1,29-1,41 (м, 1H), 1,70-1,80 (м, 1H), 1,81-1,92 (м, 1H), 2,01-2,19 (м, 1H), 2,19-2,31 (м, 1H), 2,36-2,43 (м, 2H), 2,75-3,26 (м, 1H), 3,41-4,05 (м, 1H), 5,24-5,60 (м, 1H), 5,60-5,74 (м, 2H), 7,07-7,26 (м, 1H), 7,37-7,55 (м, 2H), 7,55-7,67 (м, 1H), 7,96-8,23 (м, 2H), 10,43-10,60 (м, 1H), 12,30-12,47 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 406,2; найдено 407,2; Rt=1,385 мин.

Синтез 5-(2-(2-(*1H*-бензо[d]имидазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-2-метоксиникотинамида (соединение 805, соединение 794)



Стадия 1. Синтез 5-(2-(2-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-2-метоксиникотинамида

HATU (392,76 мг, 1,03 ммоль) добавляли порциями при комн. темп. к суспензии 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (351,59 мг, 1,03 ммоль), 5-(5-метил-2-пиперидил)-*1H*-бензимидазола (222,39 мг, 1,03 ммоль) и ТЕА (627,15 мг, 6,20 ммоль, 863,84 мкл) в ДМФА (10 мл). Прозрачный раствор перемешивали при 20°C в течение 48 ч, а растворители упаривали в вакууме с получением 1 г неочищенного материала. Подвергали ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм ВД S-5 мкм; 0-5 мин. 5-30% вода-MeCN-NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин. в качестве подвижной фазы) с получением 5-[[2-[2-(*1H*-бензимидазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (130 мг, 297,85 мкмоль, выход 28,83%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.)

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 436,2; найдено 437,2; Rt=1,267 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 805** и соединение **794**)*

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: IC-II (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-МеОН, 70-15-15, 12 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 794** 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(*1H*-бензимидазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (56 мг, 128,30 мкмоль, выход 86,15%), время удерживания=85,1 мин, и **соединения 805** 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(*1H*-бензимидазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (57 мг, 130,60 мкмоль, выход 87,69%), время удерживания=115,5 мин. Время удерживания для соединения **805** в аналитических условиях (колонка: IC, гексан-ИПС-МеОН, 60-20-20, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 45,22 мин и для **соединения 794** 58,76 мин.

Соединение 805: время удерживания: 45,22 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,05 (д, 3H), 1,38 (м, 1H), 1,96 (м, 2H), 2,25 (м, 2H), 3,48 (м, 1H), 3,56 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 5,52 (м, 1H), 7,56 (м, 5H), 8,46 (м, 3H), 11,05 (м, 1H), 12,41 (м, 1H).

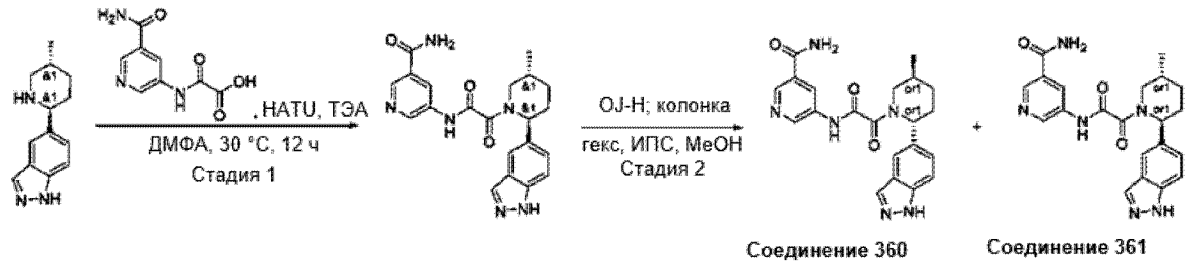
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 436,2; найдено 437,2; Rt=0,942 мин.

Соединение 794: время удерживания: 58,76 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,05 (д, 3H), 1,38 (м, 1H), 1,94 (м, 2H), 2,18 (м, 2H), 3,48 (м, 1H), 3,56 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 5,52 (м, 1H), 7,56 (м, 5H), 8,09 (м, 1H), 8,26 (м, 2H), 11,05 (м, 1H), 12,41 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 436,2; найдено 437,2; Rt=0,942 мин.

Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 360) и 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 361)



Стадия 1. Синтез 5-[[2-[2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

К суспензии 5-(5-метил-2-пиперидил)-1H-индазола (0,23 г, 1,07 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (262,40 мг, 1,07 ммоль, HCl) и триэтиламина (540,51 мг, 5,34 ммоль, 744,51 мкл) в ДМФА (5 мл) добавляли HATU (446,82 мг, 1,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 12 ч и подвергли ВЭЖХ (10-10-30% 0-1-6 мин 0,2% ТФУ-ацетонитрил, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, ацетонитрил) масса целевого пика 406, колонка: SunFireC18 100 * 19 мм 5 мкм) с получением 5-[[2-[2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (110 мг, 270,64 мкмоль, выход 25,33%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 406,2; найдено 407,2; Rt=2,559 мин.

Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида ***(Соединение 360)*** *и 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида* ***(Соединение 361)***

5-[[2-[2-(1H-Индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (110 мг, 270,64 мкмоль) подвергли очистке ВЭЖХ колонка (OJ-H (250 * 20, 5 мкм); гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20 в качестве подвижной фазы; скорость потока 15

мл/мин) с получением **соединения 360-5**-[[2-[(2R,5S)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (39,0 мг, выход 70,91%; RT=31,364 мин) и **соединения 361-5**-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (38,0 мг, выход 69,09%; RT=12,133 мин).

Соединение 360: RT (OJ-3, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,15 мл/мин)=16,677 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,01-1,06 (м, 3H), 1,32-1,40 (м, 1H), 1,75-1,83 (м, 1H), 1,83-1,94 (м, 1H), 2,09-2,23 (м, 1H), 2,26-2,34 (м, 1H), 2,78-3,26 (м, 1H), 3,40-4,05 (м, 1H), 5,20-5,71 (м, 1H), 7,26-7,39 (м, 1H), 7,47-7,64 (м, 2H), 7,67-7,76 (м, 1H), 8,01-8,08 (м, 1H), 8,10-8,21 (м, 1H), 8,40-8,53 (м, 1H), 8,70-8,80 (м, 1H), 8,82-8,95 (м, 1H), 11,18-11,33 (м, 1H), 12,98-13,07 (м, 1H).

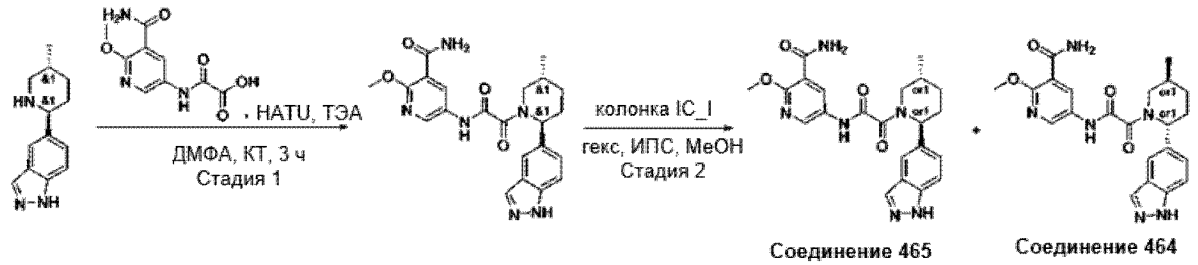
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 406,2; найдено 407,2; Rt=3,992 мин.

Соединение 361: RT (OJ-3, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,15 мл/мин)=

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,00-1,06 (м, 3H), 1,30-1,43 (м, 1H), 1,73-1,83 (м, 1H), 1,83-1,93 (м, 1H), 2,07-2,23 (м, 1H), 2,25-2,35 (м, 1H), 2,78-3,26 (м, 1H), 3,44-4,06 (м, 1H), 5,20-5,74 (м, 1H), 7,27-7,39 (м, 1H), 7,49-7,64 (м, 2H), 7,69-7,75 (м, 1H), 8,00-8,07 (м, 1H), 8,08-8,21 (м, 1H), 8,42-8,55 (м, 1H), 8,71-8,80 (м, 1H), 8,80-8,96 (м, 1H), 11,16-11,33 (м, 1H), 12,96-13,07 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 406,2; найдено 407,2; Rt=4,010 мин.

Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (Соединение 465) и 5-[[2-[(2R,5S)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (Соединение 464)



Стадия 1. Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида

К раствору 5-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]-1H-индазола (0,3 г, 975,41 мкмоль), 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (332,00 мг, 975,41 мкмоль, Et_3N) и триэтиламина (493,51 мг, 4,88 ммоль, 679,77 мкл) порциями добавляли HATU (407,97 мг, 1,07 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч и подвергли ВЭЖХ (0-5 мин, 20-70% вода-метанол (NH_3 0,1%), скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол (NH_3 0,1%)), колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм ВД S-5 мкм) с получением 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (150 мг, 343,67

мкмоль, выход 35,23%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 436,2; найдено 437,2; Rt=2,886 мин.

Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида ***(Соединение 465)*** *и 5-[[2-[(2R,5S)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида* ***(Соединение 464)***

5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-Индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамид (150 мг, 343,67 мкмоль) разделяли хирально (IC_I (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-МеОН, 40-30-30, 10 мл/мин) с получением **соединения 465-5**-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (45 мг, 103,10 мкмоль, выход 60,00%; RT=30,290 мин) и **соединения 464-5**-[[2-[(2R,5S)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (44 мг, 100,81 мкмоль, выход 58,67%; RT=23,440 мин).

Соединение 465 : RT (IA, гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=49,555 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,01-1,06 (м, 3H), 1,30-1,42 (м, 1H), 1,66-1,81 (м, 1H), 1,81-1,96 (м, 1H), 2,02-2,23 (м, 1H), 2,24-2,35 (м, 1H), 2,74-3,28 (м, 1H), 3,48-4,04 (м, 4H), 5,24-5,73 (м, 1H), 7,26-7,39 (м, 1H), 7,49-7,55 (м, 1H), 7,67-7,75 (м, 3H), 8,01-8,06 (м, 1H), 8,42-8,61 (м, 2H), 10,98-11,11 (м, 1H), 13,00-13,04 (м, 1H).

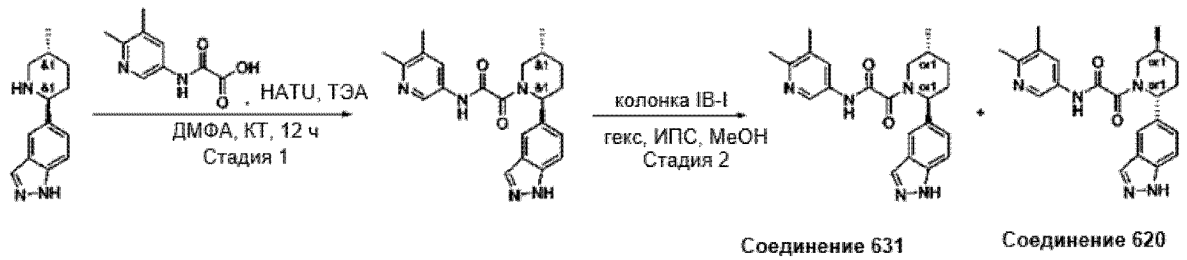
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 436,2; найдено 437,2; Rt=2,909 мин.

Соединение 464: RT (IA, гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=45,171 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,00-1,05 (м, 3H), 1,28-1,42 (м, 1H), 1,71-1,82 (м, 1H), 1,83-1,94 (м, 1H), 2,02-2,23 (м, 1H), 2,24-2,34 (м, 1H), 2,76-3,26 (м, 1H), 3,48-4,03 (м, 4H), 5,18-5,76 (м, 1H), 7,25-7,38 (м, 1H), 7,49-7,57 (м, 1H), 7,67-7,76 (м, 3H), 8,01-8,08 (м, 1H), 8,42-8,47 (м, 1H), 8,47-8,60 (м, 1H), 10,91-11,17 (м, 1H), 12,95-13,12 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 436,2; найдено 437,2; Rt=2,907 мин.

Синтез N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 631) и N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида



Стадия 1. Синтез N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

К перемешиваемому раствору 5-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]-1H-индазола (250 мг, 1,16 ммоль), 2-[(5,6-диметил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (342,99 мг, 1,16 ммоль, $N(C_2H_5)_3$) и триэтиламина (1,18 г, 11,61 ммоль, 1,62 мл) в ДМФА (8 мл)

добавляли HATU (485,68 мг, 1,28 ммоль) при 25°C малыми порциями в течение 0,5 ч. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм, подвижная фаза: 50-50-80% 0-1-5 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин, загрузочный насос 4 мл/мин, метанол) с получением N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (240 мг, 613,08 мкмоль, выход 52,80%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,03 (д, 3H), 1,32 (м, 1H), 1,49 (с, 3H), 1,78 (м, 2H), 2,26 (с, 5H), 3,28 (с, 3H), 7,28 (д, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 10,90 (м, 1H), 13,03 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 391,2; найдено 392,2; Rt=1,468 мин.

*Стадия 2: Синтез N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 631**) и N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида*

Рацемический N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (240 мг, 613,08 мкмоль) подвергли препаративной хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IB-I (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25. Скорость потока: 10 мл/мин; температура колонки: 23 °C; длина волны: 205 нм.) с получением **соединения 631** - N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (111 мг, 283,55 мкмоль, выход 46,25%) (время удерживания=12,32 мин); и соединен**ия 620** - N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (112 мг, 286,10 мкмоль, выход 46,67%) (время удерживания=20,73 мин) в виде белых твердых веществ.

Соединение 631 : RT (IB, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=7,939 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,06 (м, 3H), 1,30-1,40 (м, 1H), 1,70-1,80 (м, 1H), 1,82-1,93 (м, 1H), 2,04-2,14 (м, 1H), 2,15-2,25 (м, 3H), 2,25-2,31 (м, 1H), 2,31-2,38 (м, 3H), 2,77-3,25 (м, 1H), 3,37-4,05 (м, 1H), 5,14-5,76 (м, 1H), 7,25-7,39 (м, 1H), 7,45-7,56 (м, 1H), 7,66-7,72 (м, 1H), 7,72-7,85 (м, 1H), 7,98-8,08 (м, 1H), 8,38-8,55 (м, 1H), 10,73-11,11 (м, 1H), 12,95-13,14 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 391,2; найдено 392,2; Rt=1,918 мин.

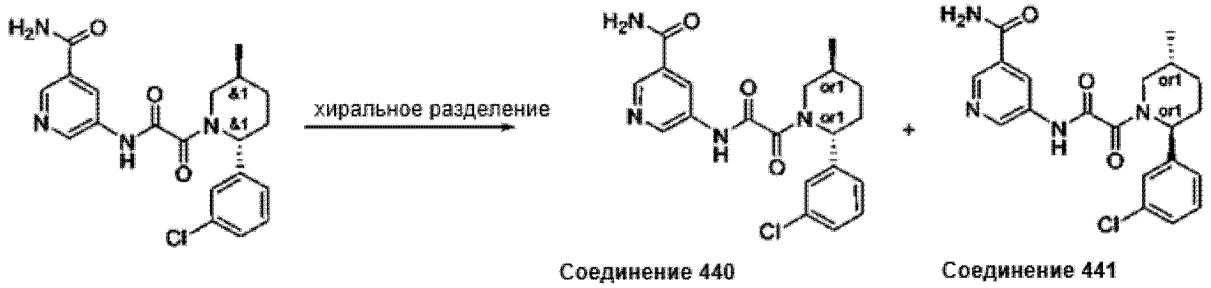
Соединение 620 : RT (IB, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=12,720 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,99-1,05 (м, 3H), 1,29-1,41 (м, 1H), 1,71-1,80 (м, 1H), 1,81-1,92 (м, 1H), 2,04-2,14 (м, 1H), 2,16-2,24 (м, 3H), 2,24-2,30 (м, 1H), 2,31-2,37 (м, 3H), 2,77-3,26 (м, 1H), 3,42-4,06 (м, 1H), 5,16-5,73 (м, 1H), 7,24-7,40 (м, 1H), 7,47-7,57 (м, 1H), 7,66-7,72 (м, 1H), 7,72-7,85 (м, 1H), 8,00-8,06 (м, 1H), 8,38-8,53 (м, 1H), 10,79-11,01 (м, 1H), 12,93-13,12 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 391,2; найдено 392,2; Rt=1,946 мин.

Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 440) и 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

(Соединение 441)



отн-5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид получали способом, аналогичным тому, который был описан для соединений, указанных выше.

Хиральное разделение выполняли, используя колонку Chiralpak IA-II(250 * 20 мм, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH в качестве подвижной фазы, 70-15-15 скорость потока: 12 мл/мин, получая **соединение 440-5**-[[2-[(2R,5S)-2-(3-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (46,05 мг, 114,88 мкмоль, выход 35,78%) в виде белого твердого вещества и соединен**ие 441-5**-[[2-[(2S,5R)-2-(3-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (48,11 мг, 120,02 мкмоль, выход 37,38%) в виде белого твердого вещества.

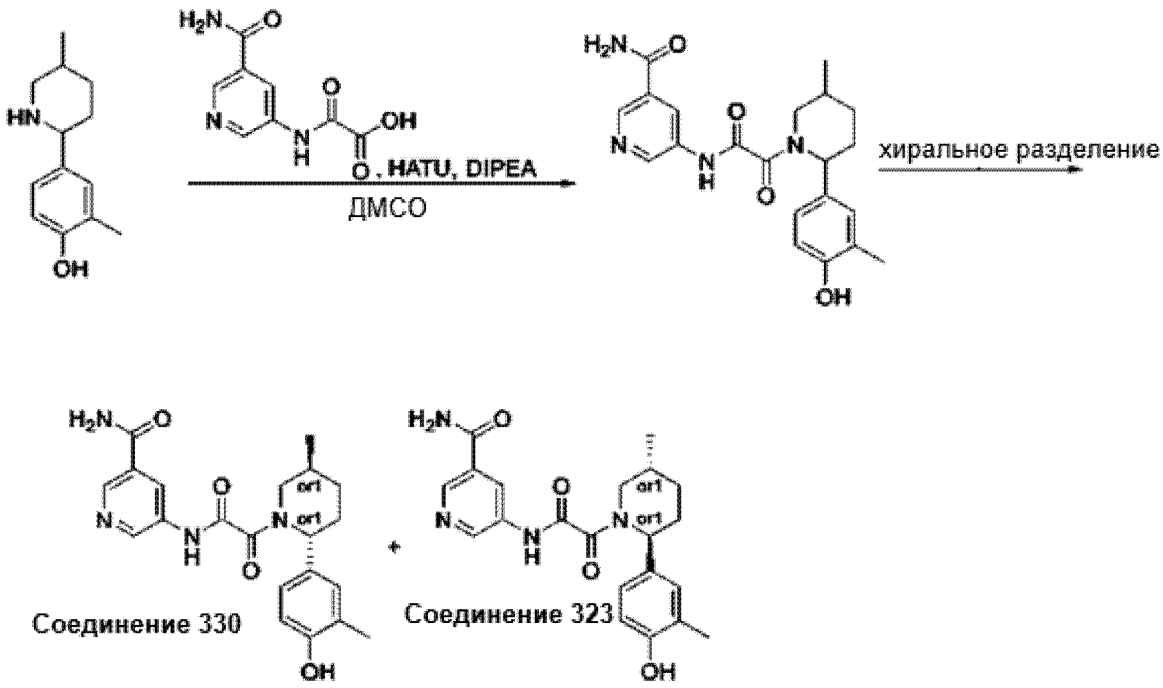
Соединение 440: ^{1}H ЯМР(ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,33 (м, 1H), 1,64 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,14 (м, 2H), 3,01 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 5,36 (м, 1H), 7,32 (м, 3H), 7,42 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,47 (м, 1H), 8,76 (м, 1H), 8,86 (м, 1H), 11,26 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 400,1; найдено 401,1; Rt=3,179 мин.

Соединение 441: ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,63 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,14 (м, 2H), 2,96 (м, 1H), 3,66 (м, 1H), 5,37 (д, 1H), 7,32 (м, 3H), 7,43 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,47 (м, 1H), 8,76 (м, 1H), 8,86 (м, 1H), 11,26 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 400,1; найдено 401,1; Rt=3,179 мин.

Синтез 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-(4-гидрокси-3-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида и 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-гидрокси-3-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (соединение 330 и соединение 323)



Стадия 1. Синтез 5-[[2-[2-(4-гидрокси-3-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

К перемешиваемому раствору 2-метил-4-(5-метил-2-пиперидил)фенола (0,21 г, 1,02 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (317,46 мг, 1,02 ммоль, соль Et_3N) и HATU (427,84 мг, 1,13 ммоль) в ДМСО (4 мл) добавляли DIPEA (264,40 мг, 2,05 ммоль, 356,34 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Через 16 часов реакционную смесь очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Элюент: 2-10 мин, 35-100%, CH_3CN+муравьиная кислота/H_2O; скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл, CH_3CN+муравьиная кислота; колонка: SunFireC18 100×19 мм, 5 мкм) с получением 5-[[2-[2-(4-гидрокси-3-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (100 мг, 252,25 мкмоль, выход 24,66%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 396,2; найдено 397,0; Rt=1,165 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-гидрокси-3-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида и 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-гидрокси-3-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**соединение 330** и соединение **323**)*

5-[[2-[2-(4-Гидрокси-3-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (100 мг, 252,25 мкмоль) подвергли очистке хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IC-I (250×20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20; скорость потока: 12 мл/мин) с получением 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-(4-гидрокси-3-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 330**, 28,37 мг) и 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-гидрокси-3-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 323**, 28,46 мг) в виде светло-желтых твердых веществ.

9. **Соединение 330:** ^{1}H ЯМР(ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 0,95-1,10 (м, 3H), 1,27-1,38 (м, 1H), 1,66-1,79 (м, 1H), 1,81-1,94 (м, 1H), 1,95-2,21 (м, 5H), 2,77-3,21 (м, 1H), 3,45-4,01 (м, 1H), 4,99-5,57 (м, 1H), 6,69-6,83 (м, 1H), 6,90-6,99 (м, 1H), 6,99-7,08 (м, 1H), 7,54-7,67 (м, 1H), 8,10-8,24 (м, 1H), 8,41-8,55 (м, 1H), 8,71-8,82 (м, 1H), 8,82-8,94 (м, 1H), 9,20-9,29 (с, 1H), 11,12-11,29 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 396,2; найдено 397,2; Rt=2,862 мин.

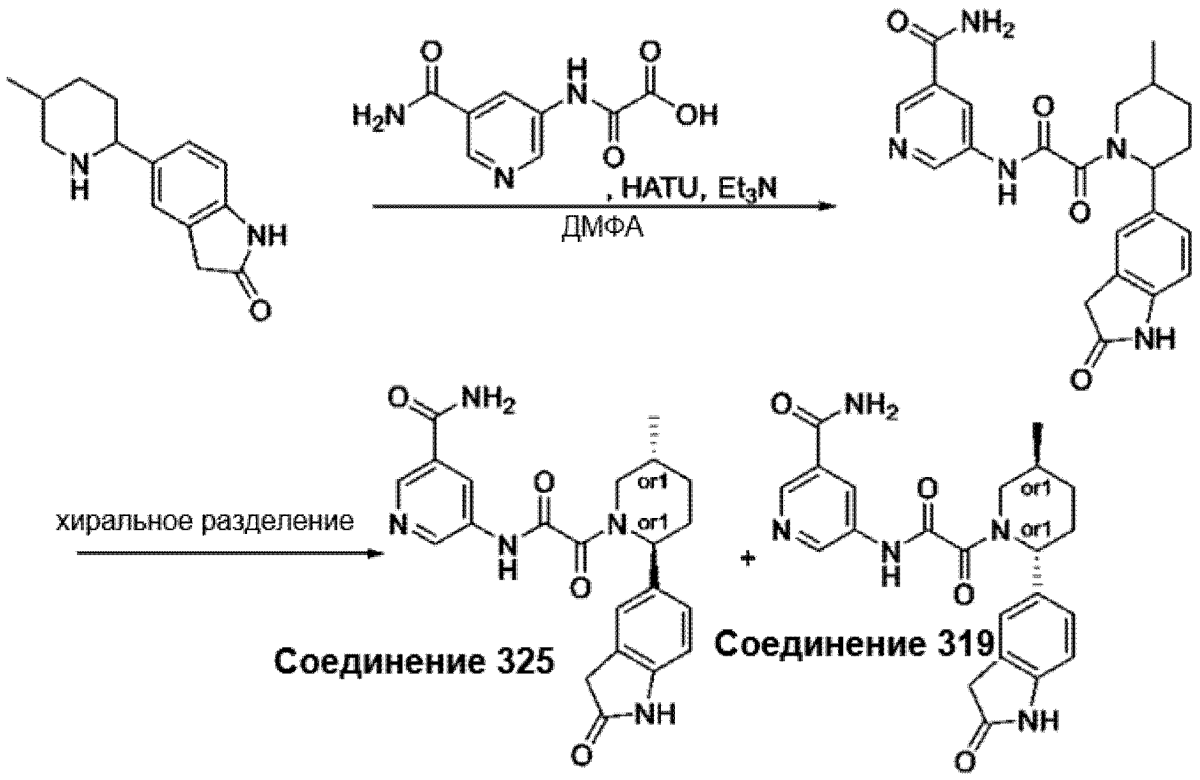
10. Хиральная ВЭЖХ: Rt=30,96 мин (Колонка: IC; подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25; скорость потока: 0,6 мл/мин).

11. **Соединение 323:** ^{1}H ЯМР(ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 0,94-1,10 (м, 3H), 1,26-1,40 (м, 1H), 1,66-1,79 (м, 1H), 1,80-1,94 (м, 1H), 1,93-2,23 (м, 5H), 2,78-3,22 (м, 1H), 3,44-4,01 (м, 1H), 4,98-5,57 (м, 1H), 6,68-6,82 (м, 1H), 6,86-6,98 (м, 1H), 6,98-7,07 (м, 1H), 7,51-7,72 (м, 1H), 8,06-8,28 (м, 1H), 8,37-8,61 (м, 1H), 8,69-8,82 (м, 1H), 8,82-8,97 (м, 1H), 9,16-9,32 (с, 1H), 11,09-11,32 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 396,2; найдено 397,2; Rt=2,863 мин.

12. Хиральная ВЭЖХ: Rt=19,20 мин (Колонка: IC; подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25; скорость потока: 0,6 мл/мин).

Синтез 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида и 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (соединение 325 и соединение 319)



Стадия 1. Синтез 5-[[2-[5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

К перемешиваемому раствору 5-(5-метил-2-пиперидил)индолин-2-она (0,4 г, 1,74 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (426,60 мг, 1,74 ммоль, соль HCl) и триэтиламина (1,76 г, 17.37 ммоль, 2,42 мл) в ДМФА (5 мл) добавляли HATU (990,59 мг, 2,61 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов при той же температуре. Через 18 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью ВЭЖХ (Элюент: 2-10 мин, 60-85%, MeOH/H_2O; скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл, MeOH; колонка: SunFire 100×19 мм, 5 мкм) с получением 5-[[2-[5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,09 г, 213,55 мкмоль, выход 12,30%) в виде красного твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 421,2; найдено 422,2; Rt=1,067 мин.

Стадия 2: Хиральное разделение 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида и 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида ***(соединение 325 и соединение 319)***

5-[[2-[5-Метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (0,09 г, 213,55 мкмоль) подвергли хиральной ВЭЖХ (Колонка: IC (250×20 мм, 5 мум), элюент: CO_2-MeOH, 50-50; скорость потока: 40 мл/мин) с получением 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 325**, 26,54 мг, 62,97 мкмоль, выход 29,49%) и 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 319**, 0,0312 г, 74,03 мкмоль, выход 34,67%) в виде светло-красных твердых веществ.

Соединение 319:

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,03 (м, 3H), 1,33 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,02 (м, 1H), 2,18 (м, 1H), 2,83 (м, 1H), 3,64 (м, 3H), 5,33 (м, 1H), 6,81 (м, 1H), 7,16 (м, 2H), 7,60 (м, 1H), 8,15 (м, 1H), 8,47 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,90 (м, 1H), 10,35 (м, 1H), 11,26 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 421,2; найдено 422,2; Rt=2,467 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=17,33 мин (колонка: IC; элюент: CO_2 - MeOH, 60-40; скорость потока: 3,0 мл/мин).

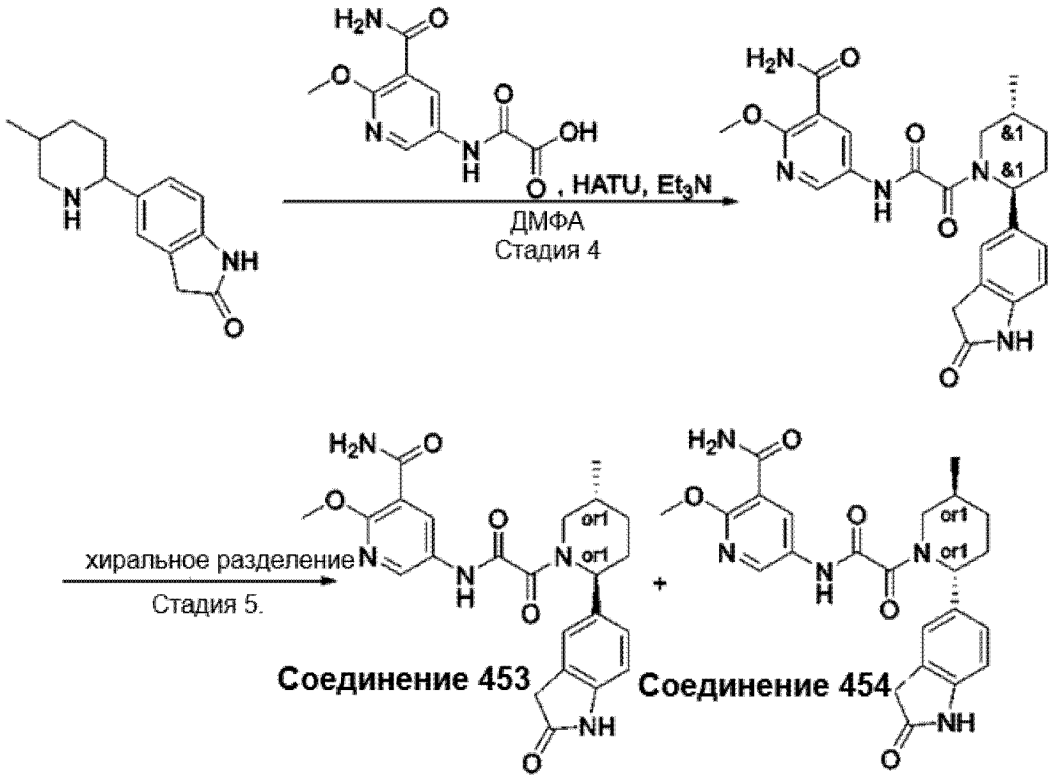
Соединение 325:

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,03 (м, 3H), 1,33 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 2,04 (м, 1H), 2,19 (м, 1H), 3,09 (м, 1H), 3,64 (м, 3H), 5,33 (м, 1H), 6,81 (м, 1H), 7,16 (м, 2H), 7,61 (м, 1H), 8,16 (м, 1H), 8,48 (м, 1H), 8,76 (м, 1H), 8,86 (м, 1H), 10,36 (м, 1H), 11,26 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 421,2; найдено 422,2; Rt=2,486 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=12,75 мин (колонка: IC; элюент: CO_2 - MeOH, 60-40; скорость потока: 3,0 мл/мин).

Синтез 2-метокси-5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида и 2-метокси-5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (соединение 453 и соединение 454)



Стадия 1. Синтез 2-метокси-5-(5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

К перемешиваемому раствору 5-(5-метил-2-пиперидил)индолин-2-она (200 мг, 868,41 мкмоль), 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (295,58 мг, 868,41 мкмоль, соль Et_3N) и триэтиламина (439,37 мг, 4,34 ммоль, 605,19 мкл) в ДМФА (4 мл) добавляли HATU (495,30 мг, 1,30 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при той же температуре. Через 12 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением 2-метокси-5-(5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (67,3 мг, 149,07 мкмоль, выход 17,17%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 451,2; найдено 452,2; Rt=1,158 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение 2-метокси-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]тридин-3-карбоксамида и 2-метокси-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**соединение 453** и **соединение 454**)*

2-Метокси-5-(5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (67,3 мг, 149,07 мкмоль) подвергли хиральной

ВЭЖХ (колонка: Chiralpak IB (250×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: CO_2-MeOH, 70-30; скорость потока: 80 мл/мин) с получением 2-метокси-5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 453**, 17,04 мг, 37,74 мкмоль, выход 25,32%) и 2-метокси-5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 454**, 18,37 мг, 40,69 мкмоль, выход 27,30%) в виде белых твердых веществ.

Соединение 453:

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,00 (м, 3H), 1,31 (м, 1H), 1,83 (м, 3H), 2,14 (м, 1H), 3,01 (м, 1H), 3,45 (м, 3H), 3,93 (м, 3H), 5,30 (м, 1H), 6,78 (д, 1H), 7,14 (м, 2H), 7,71 (м, 2H), 8,48 (м, 2H), 10,33 (м, 1H), 10,98 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 451,2; найдено 452,2; Rt=2,688 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=13,46 мин (Колонка: IB; элюент: CO_2/MeOH, 75-25; скорость потока: 2,0 мл/мин).

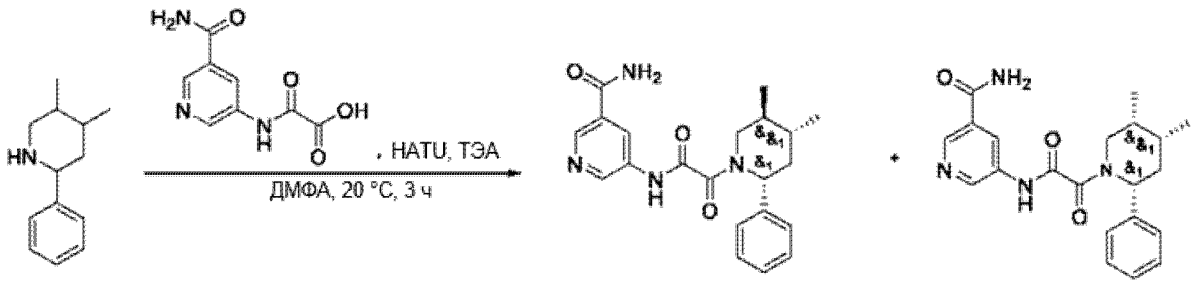
Соединение 454:

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,00 (м, 3H), 1,32 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 2,07 (м, 2H), 3,01 (м, 1H), 3,45 (м, 2H), 3,93 (м, 3H), 5,30 (м, 1H), 6,79 (дд, 1H), 7,13 (м, 2H), 7,72 (м, 2H), 8,48 (м, 2H), 10,33 (м, 1H), 10,98 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 451,2; найдено 452,2; Rt=2,687 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=16,19 мин (колонка: IB; элюент: CO_2 - MeOH, 75-25; скорость потока: 2,0 мл/мин).

Синтез 5-[[2-[(2R,4R,5S)-4,5-диметил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 231) и 5-[[2-[(2S,4S,5S)-4,5-диметил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 229)



Соединение 231 **Соединение 229**

4,5-Диметил-2-фенил-пиперидин (0,076 г, 401,49 мкмоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (83,97 мг, 401,49 мкмоль), TEA (406,27 мг, 4,01 ммоль, 559,59 мкл) и HATU (228,99 мг, 602,23 мкмоль) растворяли в ДМФА (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Полученную смесь разбавляли водой и экстрагировали три раза EtOAc. Затем EtOAc экстрагировали трижды солевым раствором. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, отфильтровали, и упаривали при 40°C

с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали с помощью ВЭЖХ (0-50% метанол, 2-10 мин, скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол) колонка: SunFire C18 100×20 мм) с получением **соединения 229-5**-[[2-[(2S,4S,5S)-4,5-диметил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,017 г, 44,69 мкмоль, выход 11,13%) и **соединения 231-5**-[[2-[(2R,4R,5S)-4,5-диметил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,035 г, 92,00 мкмоль, выход 22,91%), 5-[[2-[(2R,4R,5S)-4,5-диметил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,035 г, 92,00 мкмоль, выход 22,91%).

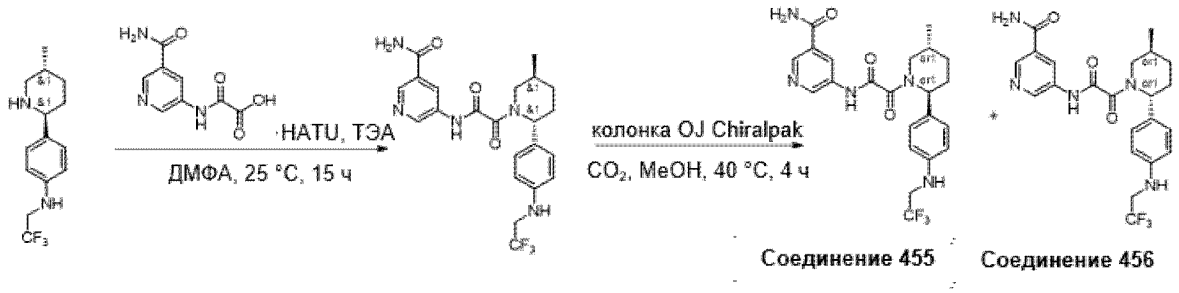
Соединение 231: ^{1}H ЯМР (метанол-d_4, 400 МГц): δ (м. д.) 1,05 (дд, 6H), 1,64 (м, 3H), 2,07 (м, 1H), 3,80 (м, 2H), 5,19 (м, 1H), 7,26 (м, 5H), 8,70 (м, 3H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 380,2; найдено 381,2; Rt=1,167 мин.

Соединение 229: ^{1}H ЯМР (Хлороформ-d, 400 МГц): δ (м. д.) 0,77 (м, 6H), 2,04 (м, 6H), 2,88 (м, 1H), 4,52 (м, 1H), 6,24 (м, 2H), 7,27 (м, 4H), 8,52 (м, 1H), 8,84 (м, 2H), 9,90 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 380,2; найдено 381,2; Rt=1,180 мин.

Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(2,2,2-трифторэтиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 455) и 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(2,2,2-трифторэтиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 456)



Стадия 1: Синтез 4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]-N-(2,2,2-трифторэтил)анилина

трет-Бутил-(2S,5R)-5-метил-2-[4-(2,2,2-трифторэтиламино)фенил]пиперидин-1-карбоксилат (1,85 г, 4,97 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл), и добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (18,11 г, 49,67 ммоль, 17,93 мл, 10% чистота). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с этилацетатом (25 мл). Полученный серый осадок фильтровали и сушили с получением 4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]-N-(2,2,2-трифторэтил)анилина (1,2 г, 3,48 ммоль, выход 69,97%, 2HCl).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,87 (м, 1H), 1,05 (д, 3H), 1,49 (м, 1H), 1,75 (м, 2H), 1,97 (м, 2H), 2,83 (м, 1H), 3,09 (м, 1H), 3,88 (м, 2H), 4,04 (м, 1H), 5,74 (с, 1H), 6,71 (д, 2H), 7,26 (д, 2H), 8,53 (м, 1H), 9,43 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 272,2; найдено 273,2; Rt=0,967 мин.

Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-5-Метил-2-[4-(2,2,2-трифторэтиламино)фенил]-

1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

4-[(2R,5S)-5-Метил-2-пиперидил]-N-(2,2,2-трифторэтил)анилин (300 мг, 1,10 ммоль, 2HCl), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (270,60 мг, 1,10 ммоль, HCl) и триэтиламин (557,40 мг, 5,51 ммоль, 767,77 мкл) смешивали вместе в диметилформамиде (3 мл). Полученную смесь кратковременно нагревали до 60-70 °C до образования прозрачного раствора. После охлаждения до 5-10°C порциями добавляли HATU (460,78 мг, 1,21 ммоль) в течение 5 мин. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка: YMC-Triart C18 100*20 мм, 5 мкм; 30-85% 0-5 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока 30 мл/мин), получая 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(2,2,2-трифторэтиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (274 мг, 591,22 мкмоль, выход 53,66%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 463,2; найдено 464,2; Rt=3,207 мин.

*Стадия 3: Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(2,2,2-трифторэтиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 455**) и 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(2,2,2-трифторэтиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 456**)*

5-[[2-[(2R,5S)-5-Метил-2-[4-(2,2,2-трифторэтиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (226 мг, 487,64 мкмоль) разделяли на энантиомеры хиральной ВЭЖХ (Колонка:Chiralpak OJ (250 * 30 мм, 20 мкм); подвижная фаза: CO_2-MeOH, 60-40%. Скорость потока: 90 мл/мин; 40 °C; длина волны: 215 нм), получая: **соединение 455-5**-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(2,2,2-трифторэтиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (61 мг, 131,62 мкмоль, выход 53,98%) время удерживания=2,92 мин **соединение 456-5**-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(2,2,2-трифторэтиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (61 мг, 131,62 мкмоль, выход 53,98%) время удерживания=8,11 мин

Соединение 455: RT (OJ-H, CO2-MeOH, 50-50, 2,0 мл/мин)=2,786 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,74 (м, 3H), 1,13 (м, 1H), 1,63 (м, 2H), 1,83 (м, 1H), 2,37 (м, 2H), 3,76 (м, 3H), 5,27 (д, 1H), 6,20 (т, 1H), 6,72 (м, 2H), 7,03 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 7,58 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,47 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,86 (м, 1H), 11,22 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 463,2; найдено 464,2; Rt=3,067 мин.

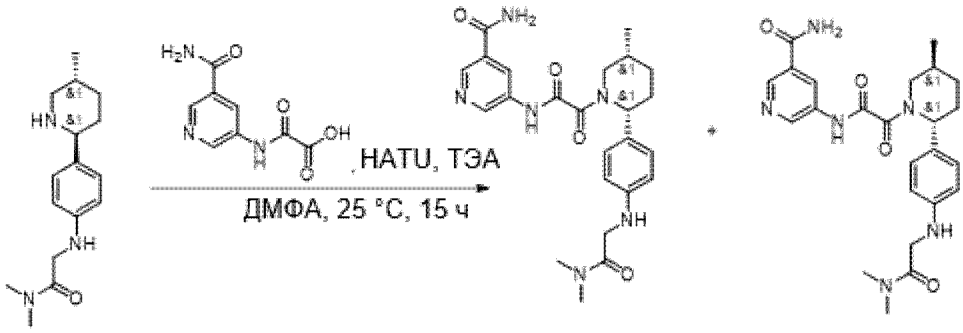
Соединение 456: RT (OJ-H, CO2-MeOH, 50-50, 2,0 мл/мин)=8,110 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,74 (м, 3H), 1,12 (м, 1H), 1,64 (м, 2H), 1,81 (м, 1H), 2,37 (м, 2H), 3,76 (м, 3H), 5,27 (м, 1H), 6,20 (т, 1H), 6,72 (м, 2H), 7,03 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 7,58 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,47 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,86 (м, 1H), 11,23 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 463,2; найдено 464,2; Rt=3,064 мин.

Синтез 5-[[2-[(2R,5R)-2-[4-[[2-(диметиламино)-2-оксо-этил]амино]фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 422), 5-[[2-[(2S,5R)-2-[4-[[2-(диметиламино)-2-оксо-этил]амино]фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 437) и 5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-[[2-(диметиламино)-2-оксо-этил]амино]фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-

оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1082)



Соединение 422



Соединение 437 **Соединение 1082**

Стадия 1: Синтез 5-[[2-[(2R,5R)-2-[4-[[2-(диметиламино)-2-оксо-этил]амино]фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида ***(Соединение 422)***

N, N-Диметил-2-[4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]анилино]ацетамид (400 мг, 1,45 ммоль, 2HCl), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (321,09 мг, 1,31 ммоль, HCl) и триэтиламин (734,89 мг, 7,26 ммоль, 1,01 мл) смешивали вместе в диметилформамиде (4 мл). Полученную смесь кратковременно нагревали до 60-70 °C до образования прозрачного раствора. После охлаждения до 5-10°C порциями добавляли HATU (552,28 мг, 1,45 ммоль) в течение 5 мин. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка: YMC-Triart C18 100*20 мм, 5 мкм; 30-30-60% 0-1-6 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока 30 мл/мин.), получая 5-[[2-[(2S,5R)-2-[4-[[2-(диметиламино)-2-оксо-этил]амино]фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (227 мг, 486,57 мкмоль, выход 33,50%) и 5-[[2-[(2R,5R)-2-[4-[[2-(диметиламино)-2-оксо-этил]амино]фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (19 мг, 40,73 мкмоль, выход 2,80%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,71-0,91 (м, 3H), 1,10-1,23 (м, 1H), 1,57-1,74 (м, 2H), 1,77-1,95 (м, 1H), 2,40-2,44 (м, 1H), 2,57-2,60 (м, 1H), 2,79-2,94 (м, 3H), 2,93-3,09 (м, 3H), 3,53-4,23 (м, 3H), 5,00-5,61 (м, 2H), 6,60-6,78 (м, 2H), 6,99-7,14 (м, 2H), 7,57-7,68 (м, 1H), 8,12-8,23 (м, 1H), 8,44-8,57 (м, 1H), 8,73-8,84 (м, 1H), 8,84-8,96 (м, 1H), 11,23-11,30 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 466,2; найдено 467,2; Rt=2,659 мин.

Стадия 2. Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-[4-[[2-(диметиламино)-2-оксо-

*этил]амино]фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 437**) и 5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-[[2-(диметиламино)-2-оксо-этил]амино]фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 1082**)*

5-[[2-[(2S,5R)-2-[4-[[2-(Диметиламино)-2-оксо-этил]амино]фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (200 мг, 428,70 мкмоль) разделяли на энантиомеры хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IB (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25 скорость потока: 12 мл/мин; масса 200 мг, 2 ввод. проб, 100 мг/ввод. проба, V=2 л, время 2,5 ч)), получая: **соединение 437-5**-[[2-[(2S,5R)-2-[4-[[2-(диметиламино)-2-оксо-этил]амино]фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (78 мг, 167,19 мкмоль, выход 78,00%) со временем удерживания 26,49 мин и соединен**ие 1082-5**-[[2-[(2R,5S)-2-[4-[[2-(диметиламино)-2-оксо-этил]амино]фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (78 мг, 167,19 мкмоль, выход 78,00%) со временем удерживания 42,74 мин.

Соединение 437: RT (IB, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=25,532 мин.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,01-1,06 (м, 3H), 1,28-1,42 (м, 1H), 1,67-1,94 (м, 2H), 1,94-2,12 (м, 1H), 2,12-2,22 (м, 1H), 2,76-2,82 (м, 0,3H), 2,82-2,93 (м, 3H), 2,96-3,07 (м, 3H), 3,21-3,26 (м, 0,7H), 3,41-3,97 (м, 3H), 4,98-5,58 (м, 2H), 6,57-6,77 (м, 2H), 6,97-7,13 (м, 2H), 7,46-7,73 (м, 1H), 8,11-8,26 (м, 1H), 8,41-8,57 (м, 1H), 8,70-8,85 (м, 1H), 8,85-8,98 (м, 1H), 11,08-11,33 (м, 1H).

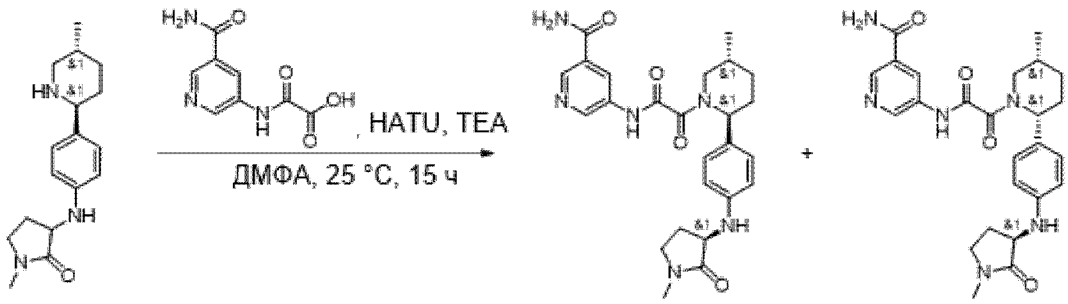
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 466,2; найдено 467,2; Rt=2,595 мин.

Соединение 1082: RT (IB, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=50,919 мин.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,01-1,05 (м, 3H), 1,28-1,41 (м, 1H), 1,66-1,94 (м, 2H), 1,94-2,11 (м, 1H), 2,11-2,21 (м, 1H), 2,76-2,82 (м, 0,4H), 2,85-2,89 (м, 3H), 2,98-3,03 (м, 3H), 3,17-3,23 (м, 0,6H), 3,43-3,98 (м, 3H), 4,95-5,60 (м, 2H), 6,54-6,75 (м, 2H), 6,98-7,14 (м, 2H), 7,52-7,74 (м, 1H), 8,09-8,27 (м, 1H), 8,39-8,57 (м, 1H), 8,70-8,82 (м, 1H), 8,82-8,97 (м, 1H), 11,15-11,29 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 466,2; найдено 467,2; Rt=2,593 мин.

Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-[[(3R)-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил]амино]фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 430) и 5-[[2-[(2R,5R)-5-метил-2-[4-[[(3R)-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил]амино]фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 427)



Соединение 430 Соединение 427

(3R)-1-Метил-3-[4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]анилино]пирролидин-2-он (500,00 мг, 1,74 ммоль, 2HCl), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (427,31 мг, 1,74 ммоль, HCl) и триэтиламин (880,22 мг, 8,70 ммоль, 1,21 мл) смешивали вместе в диметилформамиде (5 мл). Полученную смесь кратковременно нагревали до 60-70 °C до образования прозрачного раствора. После охлаждения до 5-10°C порциями добавляли HATU (727,65 мг, 1,91 ммоль) в течение 5 мин. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка: YMC Triart C18 100*20 мм, 5 мкм; 30-30-65% 0-1-5 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин), получая 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-[[(3R)-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил]амино]фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (180 мг, 376,14 мкмоль, выход 21,62%) и 5-[[2-[(2R,5R)-5-метил-2-[4-[[(3R)-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил]амино]фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (28 мг, 58,51 мкмоль, выход 3,36%).

Соединение 430:

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,96-1,07 (м, 3H), 1,27-1,41 (м, 1H), 1,65-1,79 (м, 2H), 1,79-2,02 (м, 2H), 2,07-2,24 (м, 2H), 2,56-2,61 (м, 1H), 2,75-3,27 (м, 4H), 3,34-3,99 (м, 2H), 4,00-4,07 (м, 1H), 5,00-5,55 (м, 1H), 5,63-5,78 (м, 1H), 6,60-6,78 (м, 2H), 6,96-7,13 (м, 2H), 7,53-7,68 (м, 1H), 8,10-8,25 (м, 1H), 8,38-8,57 (м, 1H), 8,68-8,84 (м, 1H), 8,84-8,97 (м, 1H), 11,06-11,32 (м, 1H).

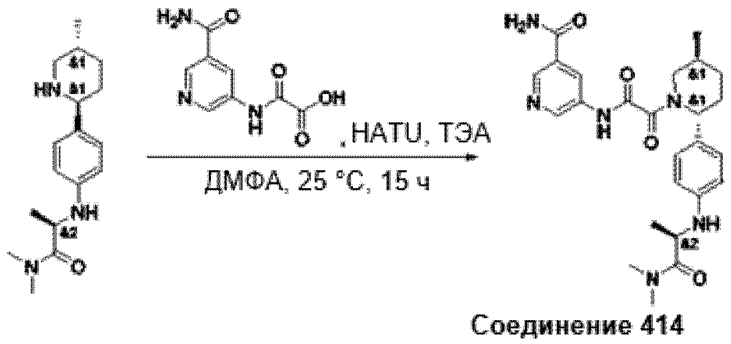
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 478,2; найдено 479,2; Rt=2,707 мин.

Соединение 427:

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,72-0,82 (м, 3H), 1,09-1,25 (м, 1H), 1,56-1,70 (м, 2H), 1,70-1,84 (м, 2H), 1,84-2,23 (м, 1H), 2,39-2,44 (м, 1H), 2,58-2,61 (м, 1H), 2,77-2,79 (м, 3H), 3,30-3,31 (м, 1H), 3,35-3,37 (м, 1H), 3,53-4,21 (м, 2H), 4,98-5,61 (м, 1H), 5,70-5,84 (м, 1H), 6,67-6,72 (м, 2H), 7,01-7,10 (м, 2H), 7,57-7,66 (м, 1H), 8,14-8,21 (м, 1H), 8,47-8,55 (м, 1H), 8,76-8,81 (м, 1H), 8,86-8,94 (м, 1H), 11,24-11,28 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 478,2; найдено 479,2; Rt=2,636 мин.

Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-[[(1R)-2-(диметиламино)-1-метил-2-оксо-этил]амино]фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 414)



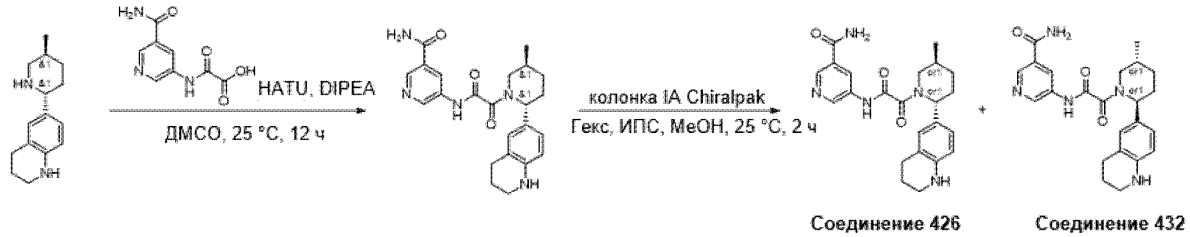
Соединение 414

(2R)-N, N-Диметил-2-[4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]анилино]пропанамид (0,69 г, 2,38 ммоль, 2HCl), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (585,59 мг, 2,38 ммоль, HCl) и триэтиламин (1,21 г, 11,92 ммоль, 1,66 мл) смешивали вместе в диметилформамиде (8 мл). Полученную смесь кратковременно нагревали до 60-70 °C до образования прозрачного раствора. После охлаждения до 5-10°C порциями добавляли HATU (997,17 мг, 2,62 ммоль) в течение 5 мин. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка: YMC-Triart C18 100*20 мм, 5 мкм; 10-10-50% 0-1-6 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока 30 мл/мин.), получая 5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-[[(1R)-2-(диметиламино)-1-метил-2-оксо-этил]амино]фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (467 мг, 971,79 мкмоль, выход 40,76%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,00-1,19 (м, 3H), 1,20-1,31 (м, 3H), 1,34-1,45 (м, 1H), 1,78-1,98 (м, 2H), 2,00-2,22 (м, 2H), 2,86-2,92 (м, 3H), 3,10-3,15 (м, 3H), 3,19-3,32 (м, 1H), 3,55-4,10 (м, 1H), 4,32-4,47 (м, 1H), 5,08-5,65 (м, 2H), 6,48-6,65 (м, 2H), 6,94-7,10 (м, 2H), 7,25-7,43 (м, 1H), 7,95-8,12 (м, 1H), 8,46-8,56 (м, 1H), 8,63-8,77 (м, 1H), 8,81-9,04 (м, 1H), 10,99-11,17 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 480,2; найдено 481,2; Rt=2,687 мин.

Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 426) и 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 432)



Соединение 426 Соединение 432

Стадия 1. Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

6-[(2R,5S)-5-Метил-2-пиперидил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (0,1 г, 377,69 мкмоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (0,148 г, 707,60 мкмоль, TEA), HATU (0,217 г, 570,71 мкмоль), DIPEA (0,086 г, 665,41 мкмоль, 115,90 мкл) помещали в 8 мл сосуд и перемешивали в ДМСО (1 мл) при 25°C в течение 12 ч. Спектры ЖХМС реакционной смеси показали наличие 38% желаемого продукта. Реакционную смесь подвергли ВЭЖХ с получением 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,048 г, 113,88 мкмоль, выход 30,15%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 421,2; найдено 422,2; Rt=0,959 мин.

*Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 426**) и 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 432**)*

Исходный рацемат подвергли хиральному разделению с получением 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,04 г, 94,90 мкмоль, выход 42,11%, **соединения 426**) и 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,03 г, 71,18 мкмоль, выход 31,58%, **соединения 432**).

Препаративные условия, информация по образцу: IA (250 * 30, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 12 мл/мин и

ВЭЖХ, информация по образцу: объем ввод. пробы 900,000 мкл, C18, H_2O-MeCN, 15-45% MeCN, 30 мл/мин

Соединение 426:

RT (IA, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=21,419 мин.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,00-1,05 (м, 3H), 1,27-1,38 (м, 1H), 1,72-1,85 (м, 4H), 1,93-2,06 (м, 1H), 2,10-2,18 (м, 1H), 2,64-2,70 (м, 2H), 2,86-3,23 (м, 3H), 3,37-4,00 (м, 1H), 4,92-5,51 (м, 1H), 5,58-5,63 (м, 1H), 6,39-6,46 (м, 1H), 6,78-6,86 (м, 2H), 7,58-7,66 (м, 1H), 8,13-8,20 (м, 1H), 8,45-8,53 (м, 1H), 8,75-8,81 (м, 1H), 8,83-8,93 (м, 1H), 11,12-11,30 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 421,2; найдено 422,2; Rt=3,526 мин.

Соединение 432:

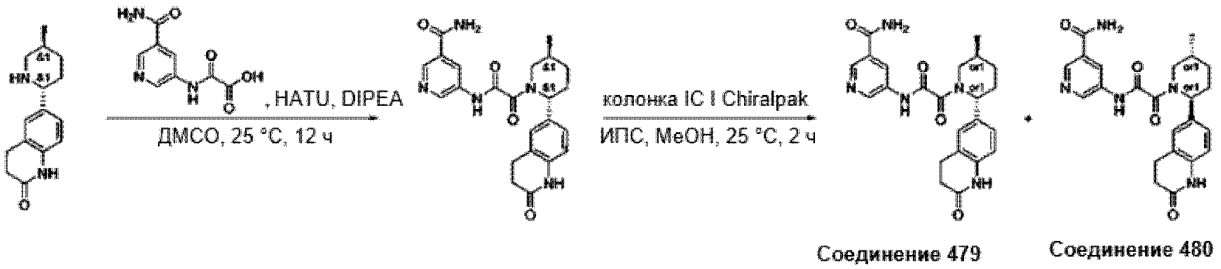
RT (IA, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=47,532 мин.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,00-1,06 (м, 3H), 1,25-1,37 (м, 1H), 1,69-1,90 (м, 4H), 1,92-2,06 (м, 1H), 2,08-2,18 (м, 1H), 2,63-2,72 (м, 2H), 2,84-3,25 (м, 3H), 3,36-3,97 (м, 1H), 4,91-5,56 (м, 1H), 5,57-5,67 (м, 1H), 6,35-6,49 (м, 1H), 6,72-6,90 (м, 2H), 7,50-7,73 (м, 1H), 8,07-8,24 (м, 1H), 8,41-8,60 (м, 1H), 8,70-8,83 (м, 1H), 8,83-8,97 (м, 1H), 11,08-11,29 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 421,2; найдено 422,2; Rt=3,582 мин.

Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 479) и 5-[[2-

[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 480)



Стадия 1: Синтез 5-(2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

Смесь 6-(5-метил-2-пиперидил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-она (0,4 г, 1,24 ммоль, HCl), $C_8H_7N_3O_4$ (311,06 мг, 1,49 ммоль, TEA), HATU (612,61 мг, 1,61 ммоль) и DIPEA (742,00 мг, 5,74 ммоль, 1 мл) перемешивали в ДМСО (5 мл) в течение ночи. ЖХМС анализ реакционной смеси показал наличие 24% желаемого продукта. После этого реакционную смесь подвергли ВЭЖХ (2-10 мин 40-60% вода/MeCN+NH_3 (загрузочный насос 4 мл MeCN+NH_3)), колонка: TRIART 100 * 20 мм 5 мкм) с получением 5-(2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (0,084 г, 192,89 мкмоль, выход 15,56%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 435,2; найдено 436,2; Rt=2,416 мин.

*Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 479**) и 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 480**)*

5-[[2-[(2R,5S)-5-Метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (0,084 г, 192,89 мкмоль) подвергли хиральному разделению (Объем вводимой пробы: 100 мкл; информация по образцу: IC-I (250 * 20, 5 мкм), ИПС-MeOH, 50-50, 10 мл/мин) с получением чистого **соединения 479-5**-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,038 г, 87,26 мкмоль, выход 45,24%) и **соединения 480-5**-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,035 г, 80,37 мкмоль, выход 41,67%).

Соединение 479: RT (IC, MeOH-ИПС, 50-50, 0,6 мл/мин)=26,004 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,04 (м, 3H), 1,27-1,37 (м, 1H), 1,59-1,77 (м, 1H), 1,80-1,94 (м, 1H), 1,95-2,11 (м, 1H), 2,12-2,23 (м, 1H), 2,37-2,44 (м, 2H), 2,83-3,25 (м, 3H), 3,43-4,00 (м, 1H), 5,01-5,57 (м, 1H), 6,78-6,94 (м, 1H), 7,04-7,17 (м, 2H), 7,53-7,63 (м, 1H), 8,06-8,20 (м, 1H), 8,41-8,53 (м, 1H), 8,69-8,79 (м, 1H), 8,79-8,93 (м, 1H), 10,00-10,06 (м, 1H), 11,09-11,40 (м, 1H).

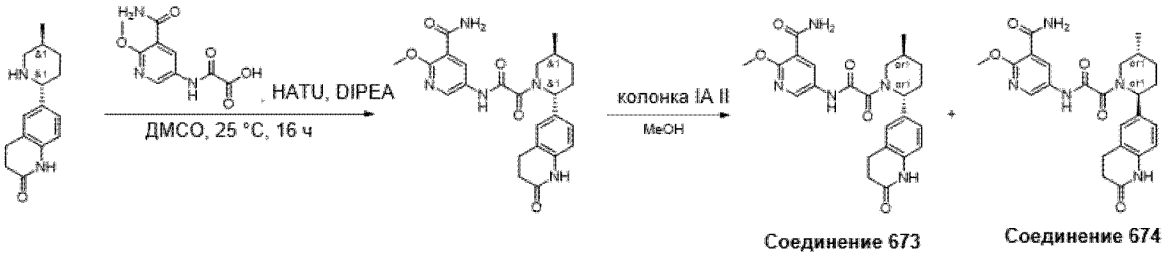
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 435,2; найдено 436,2; Rt=2,215 мин.

Соединение 480: RT (IC, MeOH-ИПС, 50-50, 0,6 мл/мин)=17,820 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,97-1,06 (м, 3H), 1,27-1,39 (м, 1H), 1,65-1,76 (м, 1H), 1,81-1,94 (м, 1H), 1,94-2,12 (м, 1H), 2,13-2,21 (м, 1H), 2,38-2,44 (м, 2H), 2,81-3,26 (м, 3H), 3,42-4,00 (м, 1H), 5,02-5,60 (м, 1H), 6,79-6,89 (м, 1H), 7,05-7,19 (м, 2H), 7,54-7,67 (м, 1H), 8,08-8,20 (м, 1H), 8,41-8,53 (м, 1H), 8,68-8,79 (м, 1H), 8,79-8,93 (м, 1H), 10,00-10,11 (м, 1H), 11,12-11,30 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 435,2; найдено 436,2; Rt=2,213 мин.

Синтез 2-метокси-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 673) и 2-метокси-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 674)



Стадия 1. Синтез 2-метокси-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

К перемешиваемому раствору 6-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-она (0,4 г, 1,64 ммоль), 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (469,89 мг, 1,96 ммоль, TEA) и DIPEA (1,06 г, 8,19 ммоль, 1.43 мл) в ДМСО (5 мл) добавляли HATU (746,98 мг, 1,96 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (2-10 мин 50-60% вода/MeOH (загрузочный насос 4 мл MeOH) колонка: TRIART 100 * 20 5 мкм) с получением 2-метокси-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,228 г, 489,79 мкмоль, выход 29,92%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 465,2; найдено 466,4; Rt=0,934 мин.

*Стадия 2: Синтез 2-метокси-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 673**) и 2-метокси-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 674**)*

2-Метокси-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (0,228 г, 489,80 мкмоль) подвергли хиральному разделению (IA-II (250 * 20, 5 мкм), MeOH, 100, 16 мл/мин) с получением **соединения 673-2**-метокси-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,063 г,

135,34 мкмоль, выход 27,63%) и **соединения 674-2**-метокси-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,066 г, 141,78 мкмоль, выход 28,95%).

Соединение 673 : RT (IC, CO_2-MeOH, 50-50, 2,0 мл/мин)=22,191 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,00 (м, 3H), 1,32 (м, 1H), 1,92 (м, 5H), 2,95 (м, 4H), 3,93 (м, 4H), 5,27 (м, 1H), 6,86 (м, 1H), 7,09 (м, 2H), 7,72 (м, 2H), 8,47 (м, 2H), 10,03 (м, 1H), 10,98 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 465,2; найдено 466,0; Rt=2,279 мин.

Соединение 674 : RT (IC, CO_2-MeOH, 50-50, 2,0 мл/мин)=28,266 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,00 (м, 3H), 1,32 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 2,09 (м, 2H), 2,43 (м, 2H), 2,86 (м, 3H), 3,93 (м, 4H), 5,28 (м, 1H), 6,84 (м, 1H), 7,09 (м, 2H), 7,72 (м, 2H), 8,47 (м, 2H), 10,03 (м, 1H), 10,99 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 465,2; найдено 466,0; Rt=2,279 мин.

Синтез N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-3,4,4a,8a-тетрагидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 632) и N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4,4a,8a-тетрагидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 619)



Стадия 1: Синтез N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4,4a,8a-тетрагидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

К раствору 6-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]-3,4,4a,8a-тетрагидро-1H-хинолин-2-она (300 мг, 1,22 ммоль), 2-[(5,6-диметил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (359,71 мг, 1,22 ммоль, Et_3N) и триэтиламина (123,23 мг, 1,22 ммоль, 169,74 мкл) в ДМФА (3 мл) порциями добавляли HATU (463,04 мг, 1,22 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь затем очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (40-40-65% 0-1-5 мин 0,2% ТФУ-метанол, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин метанол) масса целевого пика 420, колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм) с получением N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4,4a,8a-тетрагидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (320 мг, 757,36 мкмоль, выход 62,19%) в виде 2 фракций:

1^{я}: 120 мг (96% ЖХМС; содержит 4% цис-изомера). (1-ю фракцию подвергли хиральному разделению)

2^{я}: 200 мг (91% ЖХМС; содержит 9% цис-изомера).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 422,2; найдено 421,2; Rt=1,894 мин.

Стадия 2: Синтез N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-

3,4,4a,8a-тетрагидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида ***(Соединение 632)*** *и N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4,4a,8a-тетрагидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида* ***(Соединение 619)***

Рацемический N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4,4a,8a-тетрагидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (120 мг, 284,01 мкмоль) подвергли хиральной ВЭЖХ (Chiralpak IA 250 * 20 мм, 5 мкм; гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 15 мл/мин) с получением **соединения 632** - N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-3,4,4a,8a-тетрагидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (34 мг, 80,47 мкмоль, выход 56,67%) (Время удерживания: 23,778 мин) и **соединения 619** - N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4,4a,8a-тетрагидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (36 мг, 85,20 мкмоль, выход 60,00%) (Время удерживания: 35,085 мин) в виде белых твердых веществ.

Соединение 632: RT (IA, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=23,778 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,95-1,04 (м, 3H), 1,27-1,37 (м, 1H), 1,62-1,74 (м, 1H), 1,81-1,92 (м, 1H), 1,95-2,12 (м, 1H), 2,12-2,17 (м, 1H), 2,17-2,24 (м, 3H), 2,32-2,36 (м, 3H), 2,39-2,45 (м, 2H), 2,78-3,22 (м, 3H), 3,38-3,98 (м, 1H), 4,98-5,54 (м, 1H), 6,78-6,88 (м, 1H), 7,03-7,16 (м, 2H), 7,70-7,85 (м, 1H), 8,38-8,53 (м, 1H), 10,00-10,07 (м, 1H), 10,80-10,95 (м, 1H).

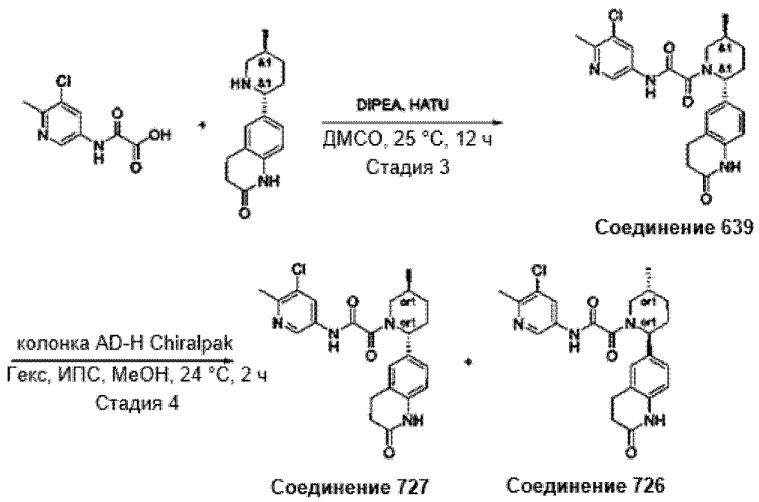
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 420,2; найдено 421,2; Rt=1,959 мин.

Соединение 619: RT (IA, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=35,085 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,96-1,04 (м, 3H), 1,26-1,36 (м, 1H), 1,63-1,74 (м, 1H), 1,79-1,92 (м, 1H), 1,95-2,10 (м, 1H), 2,10-2,17 (м, 1H), 2,17-2,23 (м, 3H), 2,32-2,36 (м, 3H), 2,41-2,46 (м, 2H), 2,81-3,23 (м, 3H), 3,36-3,99 (м, 1H), 4,98-5,56 (м, 1H), 6,79-6,88 (м, 1H), 7,04-7,14 (м, 2H), 7,71-7,83 (м, 1H), 8,39-8,51 (м, 1H), 9,94-10,14 (м, 1H), 10,73-11,07 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 420,2; найдено 421,2; Rt=1,960 мин.

Синтез N-(5-хлор-6-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 639), N-(5-хлор-6-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 727) и N-(5-хлор-6-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 726)



*Стадия 1: N-(5-хлор-6-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 639**)*

2-[(5-Хлор-6-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (250 мг, 1,13 ммоль, Li+), 6-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он (275,71 мг, 1,13 ммоль) и DIPEA (175,01 мг, 1,35 ммоль, 235,86 мкл) растворяли в ДМСО (3 мл) при щадящем нагреве. HATU (643,60 мг, 1,69 ммоль) добавляли малыми порциями при интенсивном перемешивании и периодическом нагревании. ЖХ-МС реакционной смеси показывает образование продукта; неочищенную реакционную смесь подвергли ВЭЖХ (28% 0,5-6,5 мин вода-ацетонитрил; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, ацетонитрил); масса целевого пика 440; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (R)) и повторной очистке (61% 0,5-6,5 мин вода-MeOH; скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH); масса целевого пика 440; колонка SunFire 100×19 мм 5 мкм (L)) с получением N-(5-хлор-6-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (50 мг, 113,40 мкмоль, выход 10,05%) с 2% примеси N-(5-хлор-6-метил-3-пиридил)-N',N'-диметил-оксамида.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,00 (м, 3H), 1,32 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 2,01 (м, 1H), 2,15 (м, 1H), 2,39 (м, 4H), 2,60 (м, 1H), 3,03 (м, 3H), 3,61 (м, 1H), 5,28 (м, 1H), 6,83 (м, 1H), 7,08 (м, 2H), 8,15 (м, 1H), 8,58 (м, 1H), 10,02 (м, 1H), 11,15 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 440,2; найдено 441,4; Rt=2,971 мин.

*Стадия 2. Синтез N-(5-хлор-6-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 727**) и N-(5-хлор-6-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 726**)*

Хиральное разделение N-(5-хлор-6-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (29,8 мг, 67,59 мкмоль) выполняли, используя колонку Chiralpak AD-H-III (250*20 мм, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25 в качестве подвижной фазы, скорость потока: 12 мл/мин; температуру колонки: 24 °C; длину волны: 210 нм, 254 нм, получая **соединение 727** - N-(5-хлор-6-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-

оксо-ацетамид (18,63 мг, 42,25 мкмоль, выход 62,52%) (RT=55,148 мин) в виде желтого твердого вещества и соединение **726** - N-(5-хлор-6-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (19,71 мг, 44,70 мкмоль, выход 66,14%) (RT=39,309 мин) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 727 : RT (AD-H, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=66,902 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,30 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,98 (с, 1H), 2,07 (м, 1H), 2,15 (м, 1H), 2,40 (м, 3H), 2,94 (м, 3H), 3,42 (м, 2H), 4,18 (м, 1H), 5,27 (м, 1H), 6,82 (м, 1H), 7,08 (м, 2H), 8,15 (м, 1H), 8,57 (м, 1H), 10,02 (м, 1H), 11,16 (м, 1H).

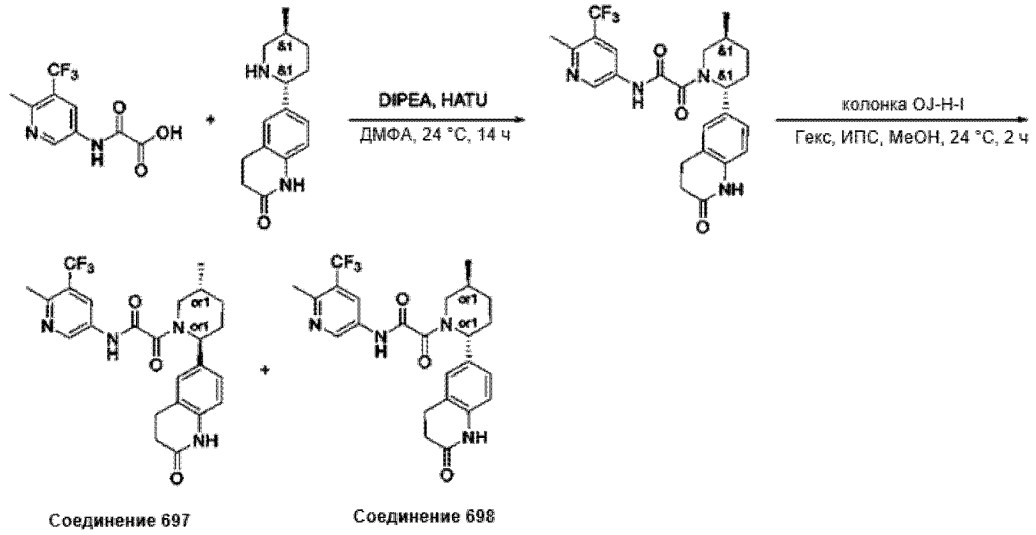
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 440,1; найдено 441,2; Rt=1,129 мин.

Соединение 726: RT (AD-H, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=47,393 мин

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,03 (м, 3H), 1,31 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 2,03 (м, 1H), 2,15 (м, 1H), 2,41 (м, 3H), 2,86 (м, 3H), 3,43 (м, 2H), 4,18 (м, 1H), 5,28 (м, 1H), 6,82 (м, 1H), 7,08 (м, 2H), 8,15 (м, 1H), 8,58 (м, 1H), 10,02 (м, 1H), 11,15 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 440,1; найдено 441,2; Rt=1,129 мин.

Синтез 2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-N-[6-метил-5-(трифторметил)-3-пиридил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 697) и 2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-N-[6-метил-5-(трифторметил)-3-пиридил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 698)



Стадия 1: Синтез 2-[5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-N-[6-метил-5-(трифторметил)-3-пиридил]-2-оксо-ацетамида DIPEA (203,12 мг, 1,57 ммоль, 273,74 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-[[6-метил-5-(трифторметил)-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,13 г, 523,86 мкмоль) и 6-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-она (127,99 мг, 523,86 мкмоль) в ДМФА (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением HATU (219,11 мг, 576,24 мкмоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции за ходом реакции

следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20*100 5 мкм и H_2O-MeCN в качестве элюирующей смеси) с получением 2-[5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1Н-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-N-[6-метил-5-(трифторметил)-3-пиридил]-2-оксо-ацетамида (0,11 г, 231,84 мкмоль, выход 44,26%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 474,2; найдено 475,2; Rt=3,264 мин.

*Стадия 2: Синтез 2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1Н-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-N-[6-метил-5-(трифторметил)-3-пиридил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 697**) и 2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1Н-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-N-[6-метил-5-(трифторметил)-3-пиридил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 698**)*

2-[5-Метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1Н-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-N-[6-метил-5-(трифторметил)-3-пиридил]-2-оксо-ацетамид (110 мг) хирально разделяли, используя колонку OJ-H-I (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH 60-20-20 в качестве подвижной фазы, скорость потока 13 мл/мин, получая **соединение 697-2**-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1Н-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-N-[6-метил-5-(трифторметил)-3-пиридил]-2-оксо-ацетамид (32,87 мг, выход 29,88%; RT=9,077 мин) и **соединение 698-2**-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1Н-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-N-[6-метил-5-(трифторметил)-3-пиридил]-2-оксо-ацетамид (42,43 мг, выход 38,57%; RT=16,671 мин).

Соединение 697: RT (OJ-H, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин)=15,362 мин.

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,99 (м, 3Н), 1,30 (м, 1Н), 1,70 (м, 1Н), 1,87 (м, 1Н), 2,02 (м, 1Н), 2,16 (м, 1Н), 2,43 (м, 2Н), 2,56 (м, 3Н), 2,86 (м, 3Н), 3,78 (м, 1Н), 5,29 (м, 1Н), 6,83 (м, 1Н), 7,08 (т, 2Н), 8,39 (м, 1Н), 8,87 (м, 1Н), 10,02 (м, 1Н), 11,29 (м, 1Н).

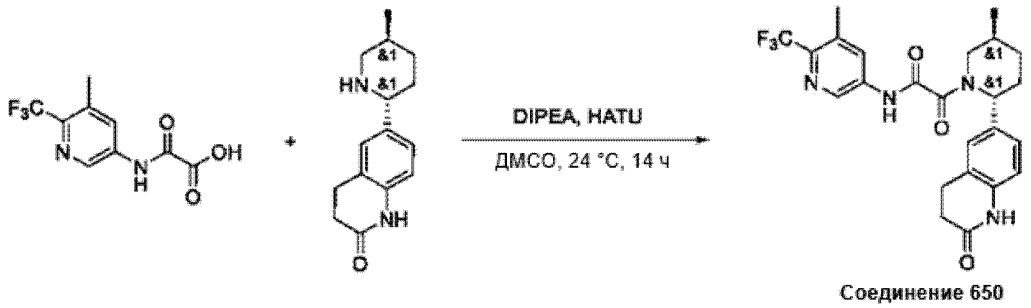
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 474,2; найдено 475,4; Rt=1,311 мин.

Соединение 698: RT (OJ-H, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин)=51,594 мин.

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,00 (м, 3Н), 1,32 (м, 1Н), 1,69 (м, 1Н), 1,88 (м, 1Н), 2,04 (м, 1Н), 2,16 (м, 1Н), 2,37 (м, 1Н), 2,43 (м, 2Н), 2,56 (м, 3Н), 2,99 (м, 2Н), 3,79 (м, 1Н), 5,30 (м, 1Н), 6,83 (м, 1Н), 7,08 (м, 2Н), 8,39 (м, 1Н), 8,88 (м, 1Н), 10,02 (м, 1Н), 11,28 (м, 1Н)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 474,2; найдено 475,2; Rt=1,311 мин.

Синтез 2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1Н-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-N-[5-метил-6-(трифторметил)-3-пиридил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 650)



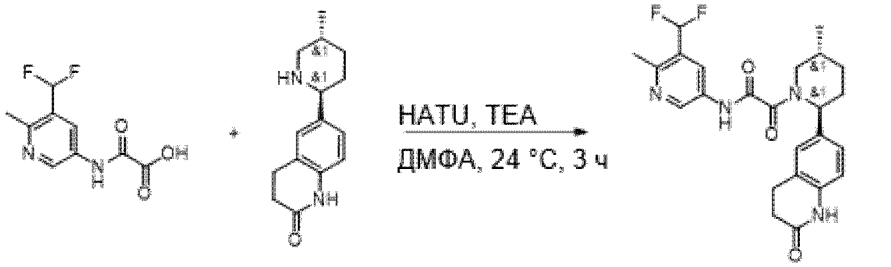
Соединение 650

2-[[5-Метил-6-(трифторметил)-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (0,25 г, 980,01 мкмоль, Li+), 6-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он (239,45 мг, 980,01 мкмоль) и DIPEA (151,99 мг, 1,18 ммоль, 204,84 мкл) растворяли в ДМСО (6 мл) при щадящем нагреве. HATU (558,94 мг, 1,47 ммоль) добавляли малыми порциями при интенсивном перемешивании и периодическом нагревании. ЖХ-МС реакционной смеси показывает образование продукта; неочищенную реакционную смесь подвергали ВЭЖХ (37% 0,5-6,5 мин вода-ацетонитрил; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин ацетонитрил); масса целевого пика 474; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (R)) и повторной очистке (62% 0,5-5 мин вода-MeOH; скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH); масса целевого пика 474; колонка SunFire 100×19 мм 5 мкм (L)) с получением 2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-N-[5-метил-6-(трифторметил)-3-пиридил]-2-оксо-ацетамида (18 мг, 37,94 мкмоль, выход 3,87%) с 2% примеси N',N'-диметил-N-[5-метил-6-(трифторметил)-3-пиридил]оксамида.

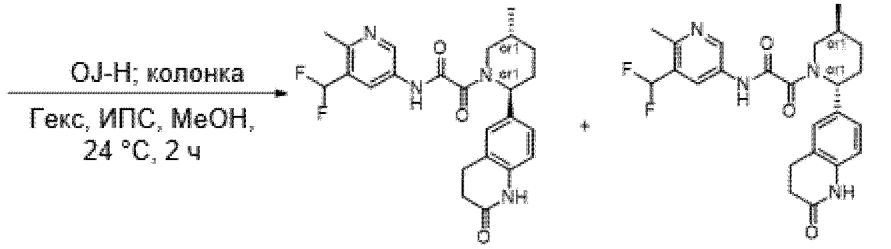
^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,00 (дд, 3H), 1,31 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 2,02 (м, 1H), 2,16 (м, 1H), 2,37 (м, 3H), 2,44 (м, 3H), 2,85 (м, 2H), 3,68 (м, 1H), 5,26 (м, 1H), 6,83 (м, 1H), 7,09 (м, 2H), 8,16 (м, 1H), 8,70 (м, 1H), 10,03 (м, 1H), 11,37 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 474,2; найдено 475,0; Rt=3,166 мин.

Синтез рац-N-[5-(дифторметил)-6-метил-3-пиридил]-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 803) и N-[5-(дифторметил)-6-метил-3-пиридил]-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 874) и N-[5-(дифторметил)-6-метил-3-пиридил]-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 903)



Соединение 803



Соединение 874 Соединение 903

Стадия 1: Синтез N-[5-(дифторметил)-6-метил-3-тридил]-2-[(2S,5R)-5-метил-2-

*(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 803**)*

6-[(2S,5R)-5-Метил-2-пиперидил]-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он (309,14 мг, 1,27 ммоль) и TEA (1,28 г, 12,65 ммоль, 1,76 мл) растворяли в ДМФА (10 мл) и охлаждали до 0 °C, добавляли HATU (721,62 мг, 1,90 ммоль), а смесь перемешивали в течение 15 мин при 0 °C. Добавляли 2-[[5-(дифторметил)-6-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (0,3 г, 1,27 ммоль, Li), а смесь нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 3 ч. Добавляли 10 мл этилацетата, а органическую фазу промывали солевым раствором трижды. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме при 45°C с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин 20-30% MeCN/H_2O 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeCN); колонка: SunFire C18, 5 микро) с получением N-[5-(дифторметил)-6-метил-3-пиридил]-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,053 г, 116,10 мкмоль, выход 9,18%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,99 (д, 3H), 1,29 (м, 1H), 1,89 (м, 4H), 2,16 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,84 (м, 3H), 3,96 (м, 1H), 5,06 (м, 1H), 5,25 (д, 1H), 6,85 (м, 1H), 7,09 (м, 2H), 8,27 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 10,04 (м, 1H), 11,22 (м, 1H).

*Стадия 2: Синтез N-[5-(дифторметил)-6-метил-3-пиридил]-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 874**) и N-[5-(дифторметил)-6-метил-3-пиридил]-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 903**)*

Хиральное разделение выполняли, используя колонку: Chiralcel OJ-H 250 * 20, 5-I гексан-ИПС-MeOH,50-25-25, 12 мл/мин, RT=12,43 мин, 0,36l/вводимая проба, 16 мг/вводимая проба, 0,6 часа за два прогона с получением **соединения 874** - N-[5-(дифторметил)-6-метил-3-пиридил]-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,02 г, 43,81 мкмоль, выход 37,74%) и **соединения 903** - N-[5-(дифторметил)-6-метил-3-пиридил]-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,017 г, 37,24 мкмоль, выход 32,08%).

Соединение 874: RT (Chiracel OJ-3, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,15 мл/мин)=6,864 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,99 (д, 3H), 1,29 (м, 1H), 2,06 (м, 4H), 2,16 (м, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,83 (м, 3H), 3,96 (м, 1H), 5,30 (м, 1H), 6,84 (м, 1H), 7,08 (м, 2H), 8,25 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 10,04 (м, 1H), 11,22 (м, 1H).

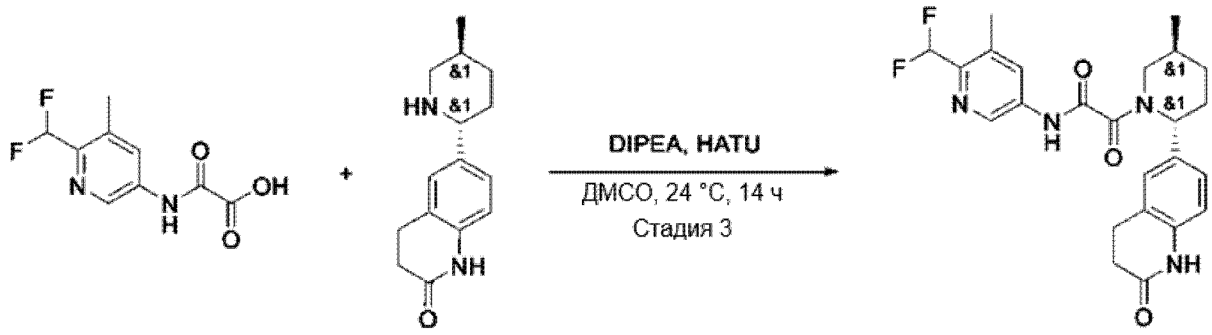
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 456,2; найдено 457,2; Rt=2,794 мин.

Соединение 903: RT (Chiracel OJ-3, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,15 мл/мин)=12,683 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,99 (м, 3H), 1,27 (м, 1H), 2,08 (м, 4H), 2,23 (м, 3H), 2,88 (с, 3H), 2,61 (м, 3H), 3,98 (м, 1H), 5,32 (м, 1H), 7,10 (м, 1H), 7,63 (м, 2H), 8,26 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 10,03 (м, 1H), 11,25 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 456,2; найдено 457,2; Rt=2,794 мин.

Синтез N-[6-(дифторметил)-5-метил-3-пиридил]-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 641)



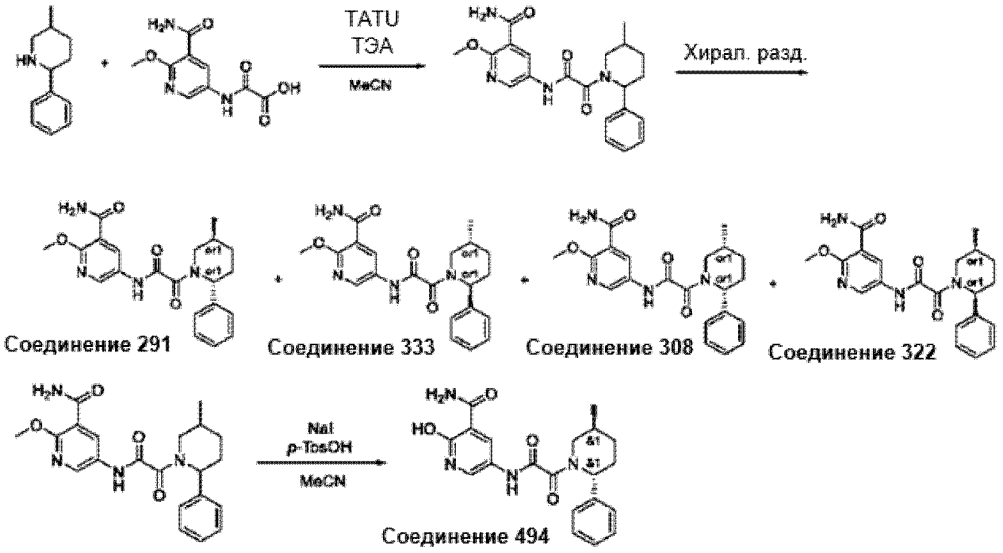
Соединение 641

2-[[6-(Дифторметил)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (0,25 г, 1,05 ммоль, Li+), 6-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он (257,62 мг, 1,05 ммоль) и DIPEA (163,52 мг, 1,27 ммоль, 220,38 мкл) растворяли в ДМСО (3 мл) при щадящем нагреве. HATU (601,35 мг, 1,58 ммоль) добавляли малыми порциями при интенсивном перемешивании и периодическом нагревании. ЖХ-МС реакционной смеси показывает образование продукта; реакционную смесь подвергали ВЭЖХ (28% 0,5-6,5 мин вода-ацетонитрил; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин ацетонитрил); масса целевого пика 440; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (R)) и повторной очистке (56% 0,5-6,5 мин вода-MeOH; скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH); масса целевого пика 456; колонка SunFire 100×19 мм 5 мкм (L)) с получением N-[6-(дифторметил)-5-метил-3-пиридил]-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (18 мг, 39,43 мкмоль, выход 3,74%) с 3% примеси N-[6-(дифторметил)-5-метил-3-пиридил]-N',N'-диметил-оксамида.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,00 (м, 3H), 1,32 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 2,03 (м, 1H), 2,16 (м, 1H), 2,36 (м, 3H), 2,42 (м, 2H), 2,87 (м, 2H), 3,23 (м, 1H), 3,68 (м, 1H), 5,27 (м, 1H), 6,83 (м, 1H), 7,03 (м, 3H), 8,04 (м, 1H), 8,65 (м, 1H), 10,03 (м, 1H), 11,23 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 456,2; найдено 457,4; Rt=2,799 мин.

Синтез 2-метокси-5-(2-(5-метил-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 308, соединение 291, соединение 333, соединение 322) и *рац*-2-гидрокси-5-(2-((*2R,5S*)-5-метил-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (Соединение 494)



Стадия 1: Синтез 2-метокси-5-(2-(5-метил-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

2-[(5-Карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (0,5 г, 1,47 ммоль, Et_3N), TATU (567,73 мг, 1,76 ммоль), 5-метил-2-фенил-пиперидин (257,47 мг, 1,47 ммоль) и триэтиламин (148,64 мг, 1,47 ммоль, 204,74 мкл) смешивали в сухом ДМФА (25 мл) при 21 °C, а полученную смесь перемешивали в течение ночи. Полученную смесь выливали в воду, экстрагировали 3 раза EtOAc, объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором и упаривали. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (0-5 мин 30-80% вода-метанол (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол (NH_3 0,1%)), колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм ВД S-5 мкм). 2-Метокси-5-[[2-(5-метил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (0,211 г, 532,24 мкмоль, выход 36,23%) получали в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,86 (д, 3H), 1,11 (м, 1H), 1,40 (м, 2H), 1,96 (м, 2H), 2,24 (м, 2H), 3,72 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 5,83 (м, 1H), 6,03 (м, 1H), 7,40 (м, 4H), 7,76 (м, 1H), 8,80 (м, 2H), 9,62 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 396,4; найдено 397,2; Rt=3,545 мин.

*Стадия 3: Хиральное разделение (**соединение 308**, **соединение 291**, **соединение 333** и соединен**ие 322**)*

2-Метокси-5-[[2-(5-метил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (211 мг, 532,24 мкмоль) разделяли, используя колонку Chiralpak OJ-H 250 * 20, 5 мкм; CO_2-MeOH, 60-40 в качестве подвижной фазы; скорость потока 2 мл/мин; получая **соединение 308-2**-метокси-5-[[2-[(*2R,5R*)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (15,38 мг, 38,80 мкмоль, выход 7,29%) (RT=15,74 мин) в виде белого твердого вещества, **соединение 291-2**-метокси-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (63,97 мг, 161,36 мкмоль, выход 30,32%) (RT=19,53 мин) в виде белого твердого вещества, **соединение 333-**

2-метокси-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (70,77 мг, 178,51 мкмоль, выход 33,54%) (RT=22,71 мин) в виде белого твердого вещества и соединен**ие** **322-2**-метокси-5-[[2-[(*2S,5S*)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (10,02 мг, 25,28 мкмоль, выход 4,75%) (RT=20,29 мин) в виде белого твердого вещества.

Соединение 308: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,70-0,84 (м, 3H), 1,02-1,09 (м, 2H), 1,56-1,82 (м, 2H), 1,82-2,02 (м, 1H), 2,59-2,66 (м, 1H), 3,59-4,35 (м, 4H), 5,17-5,72 (м, 1H), 7,28-7,39 (м, 3H), 7,39-7,46 (м, 2H), 7,70-7,85 (м, 2H), 8,41-8,52 (м, 1H), 8,52-8,63 (м, 1H), 11,03-11,17 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 396,4; найдено 397,2; Rt=5,305 мин.

Соединение 291: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01-1,07 (м, 3H), 1,30-1,40 (м, 1H), 1,62-1,75 (м, 1H), 1,83-1,99 (м, 1H), 2,04-2,19 (м, 1H), 2,20-2,31 (м, 1H), 2,76-3,24 (м, 1H), 3,48-4,07 (м, 4H), 5,15-5,67 (м, 1H), 7,25-7,33 (м, 2H), 7,34-7,45 (м, 3H), 7,67-7,81 (м, 2H), 8,42-8,50 (м, 1H), 8,50-8,61 (м, 1H), 10,98-11,13 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 396,4; найдено 397,2; Rt=3,338 мин.

Соединение 333: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,04 (м, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,67 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,06 (м, 1H), 2,23 (м, 1H), 3,47 (м, 1H), 3,96 (м, 3H), 4,22 (м, 1H), 5,40 (м, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,40 (м, 3H), 7,75 (м, 2H), 8,47 (м, 1H), 8,55 (м, 1H), 11,04 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 396,4; найдено 397,2; Rt=3,361 мин.

Соединение 322: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,77 (м, 3H), 1,06 (м, 2H), 1,66 (м, 2H), 1,99 (м, 1H), 3,57 (м, 1H), 3,96 (м, 3H), 4,28 (м, 1H), 5,55 (м, 1H), 7,31 (м, 2H), 7,37 (м, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,75 (м, 2H), 8,52 (м, 2H), 11,09 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 396,4; найдено 397,2; Rt=3,405 мин.

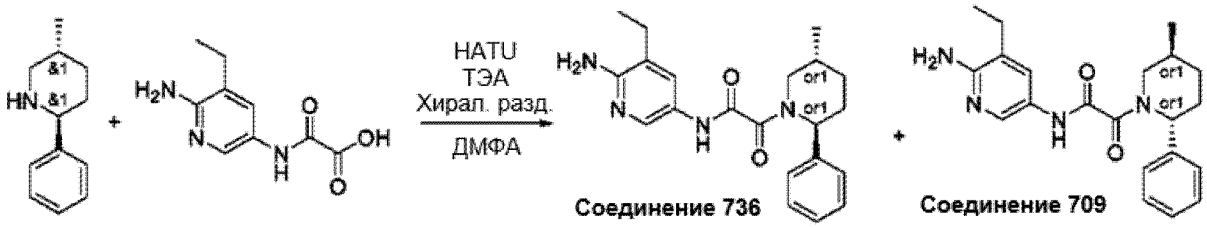
*Стадия 4: Синтез рац-2-гидрокси-5-(2-((2R,5S)-5-метил-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (**Соединение 494**)*

К перемешиваемому раствору 2-метокси-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (350 мг, 882,86 мкмоль) в MeCN (15 мл) добавляли иодид натрия (423,47 мг, 2,83 ммоль, 115,39 мкл) с последующим добавлением моногидрата *п*-толуолсульфоновой кислоты (503,81 мг, 2,65 ммоль, 406,29 мкл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Ацетонитрил упаривали. Остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (15-70% 0-1-6 мин 0,1% NH_3-метанол 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин 0,1% NH_3-метанол); колонка: YMC-Triart C18 100×20 мм 5 мкм) с получением 2-гидрокси-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (53 мг, 138,59 мкмоль, выход 15,70%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,90-1,11 (м, 3H), 1,26-1,43 (м, 1H), 1,60-1,75 (м, 1H), 1,78-1,95 (м, 1H), 1,95-2,19 (м, 1H), 2,19-2,37 (м, 1H), 2,70-3,26 (м, 1H), 3,47-4,11 (м, 1H), 5,07-5,72 (м, 1H), 7,25-7,46 (м, 5H), 7,59-7,77 (м, 1H), 8,03-8,26 (м, 1H), 8,40-8,60 (м, 1H), 9,01-9,21 (м, 1H), 10,78-10,94 (м, 1H), 12,28-12,57 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 382,4; найдено 383,2; Rt=2,950 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 736 и соединение 709)



2-[(6-Амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (0,5 г, 2,39 ммоль), (*2R,5S*)-5-метил-2-фенил-пиперидин (418,90 мг, 2,39 ммоль) и DIPEA (926,67 мг, 7,17 ммоль, 1,25 мл) растворяли в ДМФА (6 мл) при щадящем нагреве. HATU (1,09 г, 2,87 ммоль) добавляли малыми порциями при интенсивном перемешивании и периодическом нагревании. После завершения реакции смесь очищали с помощью ВЭЖХ (35% 0,5-6,5 мин вода-MeCN; скорость потока 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN); масса целевого пика 366; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (L)) и повторно очищали (58% 0,5-6,5 мин вода-MeOH+NH_3; скорость потока 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH); масса целевого пика 366; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (L)) с получением рацемического продукта, который подвергли хиральной ВЭЖХ (OJ-H-I (250 * 20, 0,5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 12 мл/мин) с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,02 г, 54,58 мкмоль, выход 2,28%) (с 10% примеси *цис*-изомерного пиперидина) и *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,022 г, 60,03 мкмоль, выход 2,51%).

Время удерживания для соединения **736** в аналитических условиях (колонка: OJ-H, гексан-ИПС-MeOH 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 11,91 мин и для соединения **709** 24,37 мин.

Соединение 736: Время удерживания: 11,91 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99 (д, 3H), 1,08 (м, 3H), 1,31 (м, 1H), 1,63 (м, 1H), 1,83 (м, 1H), 2,01 (м, 1H), 2,22 (м, 1H), 2,39 (м, 2H), 3,19 (м, 1H), 4,00 (м, 1H), 5,15 (м, 1H), 5,58 (м, 2H), 7,28 (м, 2H), 7,38 (м, 3H), 7,49 (м, 1H), 8,05 (м, 1H), 10,48 (м, 1H).

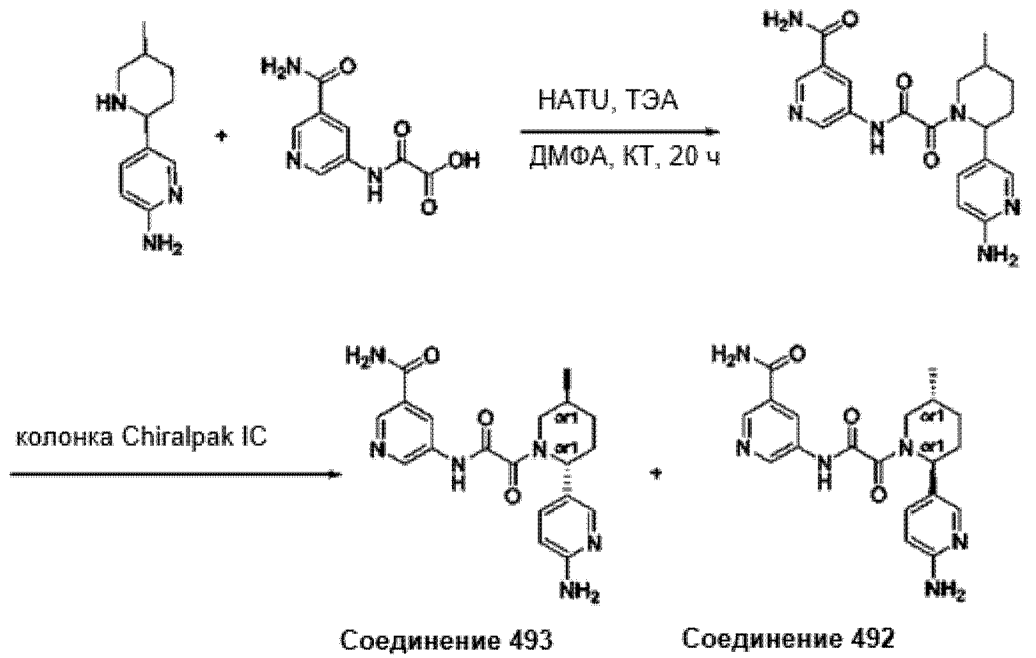
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 366,2; найдено 367,2; Rt=1,645 мин.

Соединение 709: время удерживания: 24,37 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99 (д, 3H), 1,06 (м, 3H), 1,31 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,83 (м, 1H), 2,01 (м, 1H), 2,20 (м, 1H), 2,39 (м, 2H), 3,19 (м, 1H), 4,00 (м, 1H), 5,15 (м, 1H), 5,58 (м, 2H), 7,28 (м, 2H), 7,38 (м, 3H), 7,49 (м, 1H), 8,05 (м, 1H), 10,48 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 366,2; найдено 367,2; Rt=1,638 мин.

Синтез отн-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 493) и отн-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 492)



Стадия 1. Синтез 5-[[2-[2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

5-(5-Метил-2-пиперидил)пиридин-2-амин (0,3 г, 1,57 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (385,24 мг, 1,57 ммоль, HCl) и триэтиламин (1,59 г, 15,68 ммоль, 2,19 мл) смешивали вместе в ДМФА (6 мл) и добавляли HATU (894,56 мг, 2,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин 35-100% MeCN/H_2O 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeCN, колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением 5-[[2-[2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,2533 г, 662,37 мкмоль, выход 42,23%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 382,2; найдено 383,2; Rt=0,778 мин.

*Стадия 2: Синтез отн-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 493**) и отн-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 492**)*

5-[[2-[2-(6-Амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (0,2533 г, 662,37 мкмоль) разделяли хирально (Колонка: Chiralpak IC (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH-DEA, 40-30-30-0,1. скорость потока: 12 мл/мин; температура колонки: 40 °C; длина волны: 205 нм. Время удерживания (изомер A)=36,22 мин и время удерживания (изомер B)=53,07 мин) с получением **соединения 493-5**-[[2-[(2R,5S)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (27,46 мг, 71,81 мкмоль, выход 10,84%; Rt=53,07) и **соединения 492-5**-[[2-[(2S,5R)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-

2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,02459 г, 64,30 мкмоль, выход 9,71%; Rt=36,22)

Соединение 493: RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 40-30-30, 0,6 мл/мин)=55,490 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d6) δ 0,96-1,05 (м, 3H), 1,27-1,39 (м, 1H), 1,65-1,78 (м, 1H), 1,82-1,92 (м, 1H), 1,94-2,05 (м, 1H), 2,06-2,16 (м, 1H), 2,75-3,25 (м, 1H), 3,38-3,99 (м, 1H), 4,96-5,54 (м, 1H), 5,86 (с, 2H), 6,38-6,51 (м, 1H), 7,24-7,38 (м, 1H), 7,55-7,66 (м, 1H), 7,85 (с, 1H), 8,05-8,22 (м, 1H), 8,43-8,53 (м, 1H), 8,70-8,81 (м, 1H), 8,82-8,91 (м, 1H), 11,05-11,33 (м, 1H).

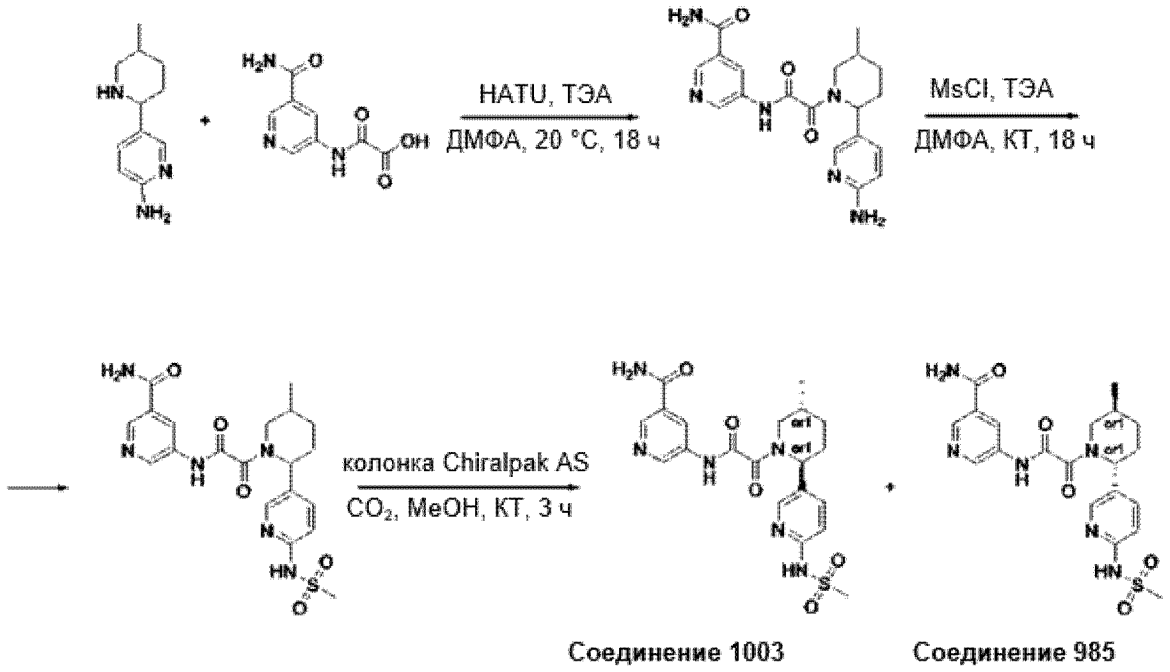
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 382,2; найдено 383,2; Rt=2,940 мин.

Соединение 492: RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 40-30-30, 0,6 мл/мин)=33,637 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d6) δ 0,97-1,04 (м, 3H), 1,28-1,39 (м, 1H), 1,66-1,77 (м, 1H), 1,78-1,92 (м, 1H), 1,93-2,05 (м, 1H), 2,05-2,15 (м, 1H), 2,73-3,23 (м, 1H), 3,38-3,98 (м, 1H), 4,95-5,50 (м, 1H), 5,87 (с, 2H), 6,39-6,49 (м, 1H), 7,21-7,38 (м, 1H), 7,56-7,63 (м, 1H), 7,85 (с, 1H), 8,11-8,21 (м, 1H), 8,41-8,50 (м, 1H), 8,73-8,80 (м, 1H), 8,83-8,91 (м, 1H), 11,15-11,37 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 382,2; найдено 383,0; Rt=2,948 мин.

Синтез отн-5-[[2-[(2S,5R)-2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1003) и отн-5-[[2-[(2R,5S)-2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 985)



Стадия 1. Синтез 5-[[2-[2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

HATU (496,98 мг, 1,31 ммоль) добавляли порциями при комнатной температуре к суспензии 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (369,19 мг, 1,50

ммоль, HCl), 5-(5-метил-2-пиперидил)пиридин-2-амина (250 мг, 1,31 ммоль) и TEA (793,56 мг, 7,84 ммоль, 1,09 мл) в ДМФА (10 мл). Прозрачный раствор перемешивали при 20°C в течение 18 ч, а растворители упаривали в вакууме с получением 5-[[2-[2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (1 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 382,2; найдено 383,2; Rt=0,723 мин.

Стадия 2: Синтез 5-[[2-[2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

Метансульфонилхлорид (165,07 мг, 1,44 ммоль, 111,53 мкл) добавляли по каплям при комнатной температуре к суспензии 5-[[2-[2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (982,28 мг, 1,31 ммоль), TEA (795,35 мг, 7,86 ммоль, 1,10 мл) в ДМФА (10 мл). Раствор перемешивали при 25°C в течение 18 ч и растворители упаривали в вакууме. Остаток очищали ОФ-ВЭЖХ (колонка: Chromatorex 18 SMB100-5T 100 * 19 мм 5 мкм; 0-20% 0-5 мин H_2O/MeCN/0,1%ТФУ, скорость потока: 30 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением 5-[[2-[2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (103 мг, 223,67 мкмоль, выход 17,07%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 460,0; найдено 461,0; Rt=1,568 мин.

*Стадия 3: Синтез отн-5-[[2-[(2S,5R)-2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 1003**) и отн-5-[[2-[(2R,5S)-2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 985**)*

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: AS (250 * 20, 5 мкм), CO_2-MeOH, 65-35, 50 мл/мин - скорость потока - 15 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 1003** - отн-5-[[2-[(2S,5R)-2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (30,2 мг, 65,58 мкмоль, выход 54,91%), время удерживания=6,20 мин, и соединен**ия 985** - отн-5-[[2-[(2R,5S)-2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (25,4 мг, 55,16 мкмоль, выход 46,18%), время удерживания=9,28 мин.

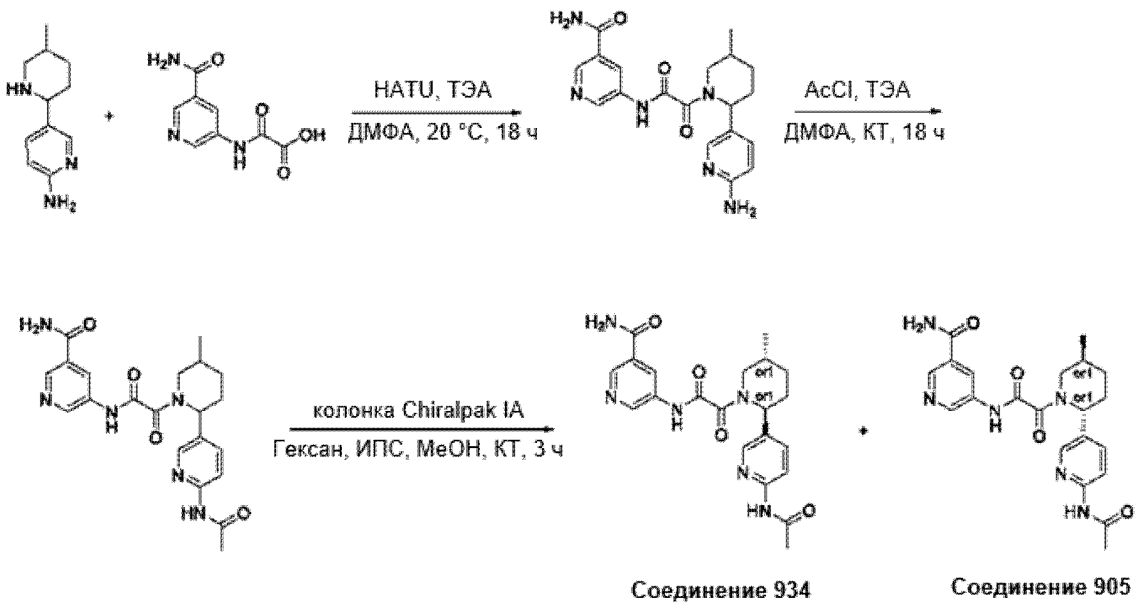
Соединение 1003: RT (AS-H (250 * 4,6, 5 мкм, CO_2-MeOH, 65-35, 3,0 мл/мин)=3,413 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 460,0; найдено 461,0; Rt=0,772 мин.

Соединение 985: RT (AS-H (250 * 4,6, 5 мкм, CO_2-MeOH, 65-35, 3,0 мл/мин)=4,856 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 460,0; найдено 461,0; Rt=0,772 мин.

Синтез отн-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 934) и отн-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 905)



Стадия 1. Синтез 5-[[2-[2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

HATU (496,98 мг, 1,31 ммоль) добавляли порциями при комнатной температуре к суспензии 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (353,14 мг, 1,44 ммоль, HCl), 5-(5-метил-2-пиперидил)пиридин-2-амина (250 мг, 1,31 ммоль) и TEA (793,56 мг, 7,84 ммоль, 1,09 мл) в ДМФА (10 мл). Прозрачный раствор перемешивали при 20°C в течение 18 ч, а растворители упаривали в вакууме с получением 5-[[2-[2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (1 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 382,2; найдено 383,2; Rt=0,706 мин.

Стадия 2: Синтез 5-[[2-[2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

Ацетилхлорид (113,11 мг, 1,44 ммоль, 87,69 мкл) добавляли по каплям при комнатной температуре к суспензии 5-[[2-[2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (705,58 мг, 1,31 ммоль), TEA (795,35 мг, 7,86 ммоль, 1,10 мл) в ДМФА (10 мл). Раствор перемешивали при 25°C в течение 18 ч и растворители упаривали в вакууме. Остаток очищали ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100*20 мм ВД S-5 мкм; 0-1-6 мин 15-15-50% вода-метанол-NH_4OH 0,1%, скорость потока 30 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением 5-[[2-[2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (113 мг, 266,23 мкмоль, выход 20,32%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 424,2; найдено 426,2; Rt=1,735 мин.

*Стадия 3: Синтез отн-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 934**) и отн-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-*

*ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 905**)*

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: Chiralpak IA (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, 12 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 934** - отн-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (41,8 мг, 98,48 мкмоль, выход 73,98%), время удерживания=150,7 мин, и соединен**ия 905** - отн-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (35 мг, 82,46 мкмоль, выход 61,95%), время удерживания=256,3 мин.

Соединение 934: RT (IA (250 * 4,6, 5 мкм), гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, 0,155 мл/мин)=63,750 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,32 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,06 (м, 4H), 2,20 (м, 1H), 3,01 (м, 1H), 3,73 (дд, 1H), 5,37 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,71 (м, 1H), 8,10 (м, 2H), 8,24 (м, 1H), 8,46 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,86 (м, 1H), 10,49 (с, 1H), 11,22 (м, 1H)

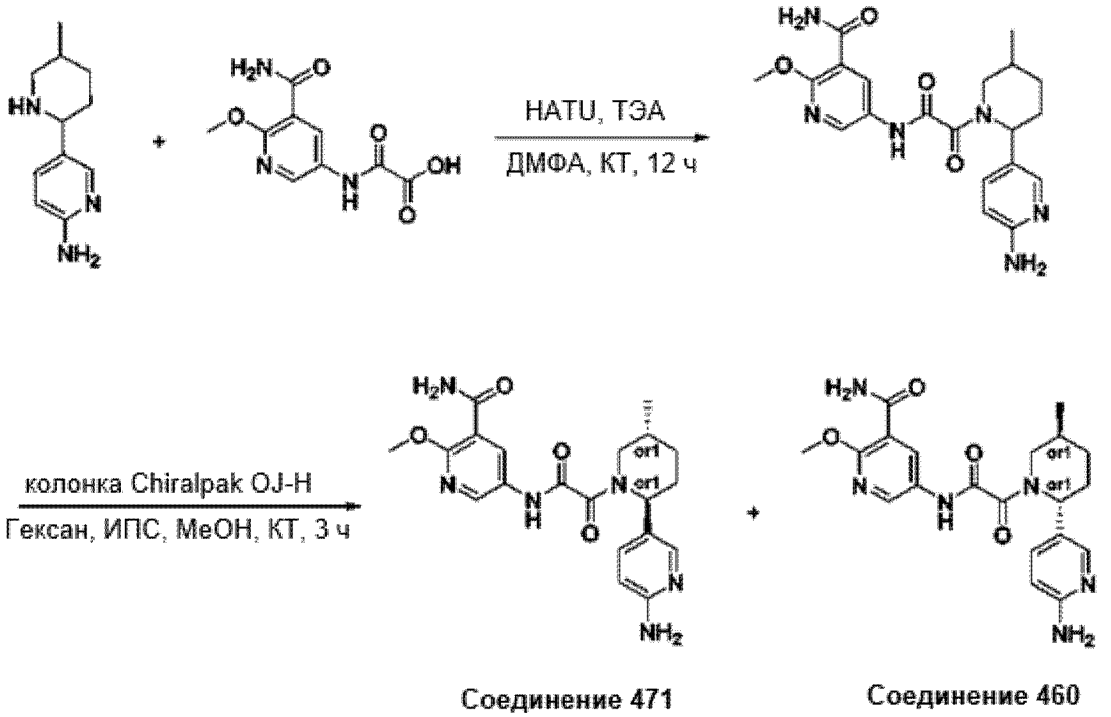
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 424,2; найдено 425,2; Rt=0,784 мин.

Соединение 905: RT (IA (250 * 4,6, 5 мкм), гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, 0,155 мл/мин)=98,302 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,33 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 2,06 (м, 4H), 2,18 (м, 1H), 3,02 (м, 1H), 3,82 (м, 1H), 5,37 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,71 (м, 1H), 8,15 (м, 3H), 8,46 (д, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,86 (м, 1H), 10,49 (с, 1H), 11,22 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 424,2; найдено 425,0; Rt=0,784 мин.

Синтез отн-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (Соединение 471) и отн-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (Соединение 460)



Стадия 1. Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида

5-[(2R,5S)-5-Метил-2-пиперидил]пиридин-2-амин (168,58 мг, 881,38 мкмоль), 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (300 мг, 881,38 мкмоль, Et_3N), триэтиламин (445,94 мг, 4,41 ммоль, 614,24 мкл) смешивали в ДМФА (5 мл), а затем добавляли HATU (502,69 мг, 1,32 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь упаривали при пониженном давлении и очищали ВЭЖХ (2-10 мин 35-100% MeCN/H_2O 30 мл/мин) с получением 5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (61,6 мг, 149,35 мкмоль, выход 16,95%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 412,2; найдено 413,2; Rt=0,869 мин.

*Стадия 2: Синтез отн-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 471**) и отн-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 460**)*

Смесь диастереомеров разделяли хиральной хроматографией (Колонка: Chiralcel OD-H (250*30 мм, 5 м); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15 скорость потока: 25 мл/мин; температура колонки: 24 °C; длина волны: 205 нм, 245 нм, 300 нм; время удерживания (изомер A)=20,78 мин; время удерживания (изомеры B)=29,49 мин) с получением **соединения 471** - отн-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (10,95 мг, 26,55 мкмоль, выход 17,78%) (RT=20,78) и **соединения 460** - отн-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-амино-3-

пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (10,13 мг, 24,56 мкмоль, выход 16,44%) (RT=29,49).

Соединение 460: RT (OD-3, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин)=12,283 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d6) δ 0,96-1,04 (м, 3H), 1,26-1,38 (м, 1H), 1,64-1,74 (м, 1H), 1,74-1,90 (м, 1H), 1,90-2,05 (м, 1H), 2,05-2,16 (м, 1H), 2,70-3,26 (м, 1H), 3,39-3,98 (м, 4H), 4,95-5,50 (м, 1H), 5,86 (с, 2H), 6,39-6,47 (м, 1H), 7,24-7,37 (м, 1H), 7,69-7,76 (м, 2H), 7,84 (с, 1H), 8,40-8,47 (м, 1H), 8,50-8,58 (м, 1H), 10,87-11,11 (м, 1H).

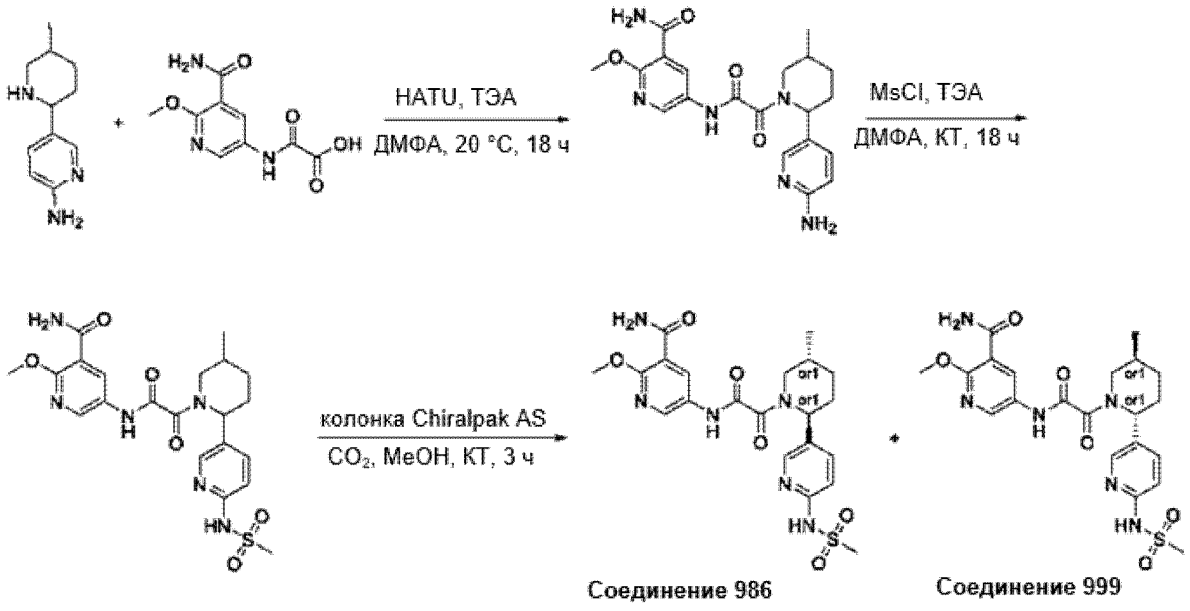
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 412,2; найдено 413,2; Rt=3,290 мин.

Соединение 471: RT (OD-3, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин)=8,759 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d6) δ 0,96-1,03 (м, 3H), 1,23-1,37 (м, 1H), 1,66-1,76 (м, 1H), 1,78-2,06 (м, 2H), 2,06-2,15 (м, 1H), 2,74-3,21 (м, 1H), 3,36-3,91 (м, 1H), 3,92-3,97 (м, 3H), 4,93-5,49 (м, 1H), 5,86 (с, 2H), 6,41-6,48 (м, 1H), 7,25-7,37 (м, 1H), 7,68-7,78 (м, 2H), 7,84 (с, 1H), 8,40-8,47 (м, 1H), 8,49-8,58 (м, 1H), 10,94-11,03 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 412,2; найдено 413,2; Rt=3,288 мин.

Синтез отн-5-[[2-[(2S,5R)-2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (Соединение 986) и отн-5-[[2-[(2R,5S)-2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (Соединение 999)



Стадия 1. Синтез 5-[[2-[2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида

HATU (496,98 мг, 1,31 ммоль) добавляли порциями при комнатной температуре к суспензии 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (359,52 мг, 1,50 ммоль), 5-(5-метил-2-пиперидил)пиридин-2-амина (250 мг, 1,31 ммоль) и ТЕА (793,56 мг, 7,84 ммоль, 1,09 мл) в ДМФА (10 мл). Прозрачный раствор перемешивали при 20°C в течение 18 ч, а растворители упаривали в вакууме с получением 5-[[2-[2-(6-амино-

3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (1 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 412,2; найдено 413,2; Rt=0,819 мин.

Стадия 2: Синтез 5-[[2-[2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида

Метансульфонилхлорид (165,07 мг, 1,44 ммоль, 111,53 мкл) добавляли по каплям при комнатной температуре к суспензии 5-[[2-[2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (1,10 г, 1,31 ммоль), ТЕА (795,35 мг, 7,86 ммоль, 1,10 мл) в ДМФА (10 мл). Раствор перемешивали при 25°C в течение 18 ч и растворители упаривали в вакууме. Остаток очищали ОФ-ВЭЖХ (колонка: Chromatorex 18 SMB100-5T 100 * 19 мм 5 мкм; 0-40% 0-5 мин H_2O/MeCN/0,1% ТФУ, скорость потока: 30 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением 5-[[2-[2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (158 мг, 322,10 мкмоль, выход 24,59%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 490,2; найдено 491,2; Rt=1,857 мин.

Стадия 3: Синтез отн-5-[[2-[(2S,5R)-2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида ***(Соединение 986)*** *и отн-5-[[2-[(2R,5S)-2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида* ***(Соединение 999)***

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: AS (250 * 20, 5 мкм), CO_2-MeOH, 60-40, 50 мл/мин - скорость потока - 15 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 986** - отн-5-[[2-[(2S,5R)-2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (29,4 мг, 59,93 мкмоль, выход 37,22%), время удерживания=6,52 мин, и соединен**ия 999** - отн-5-[[2-[(2R,5S)-2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (30,7 мг, 62,59 мкмоль, выход 38,86%) время удерживания=8,26 мин.

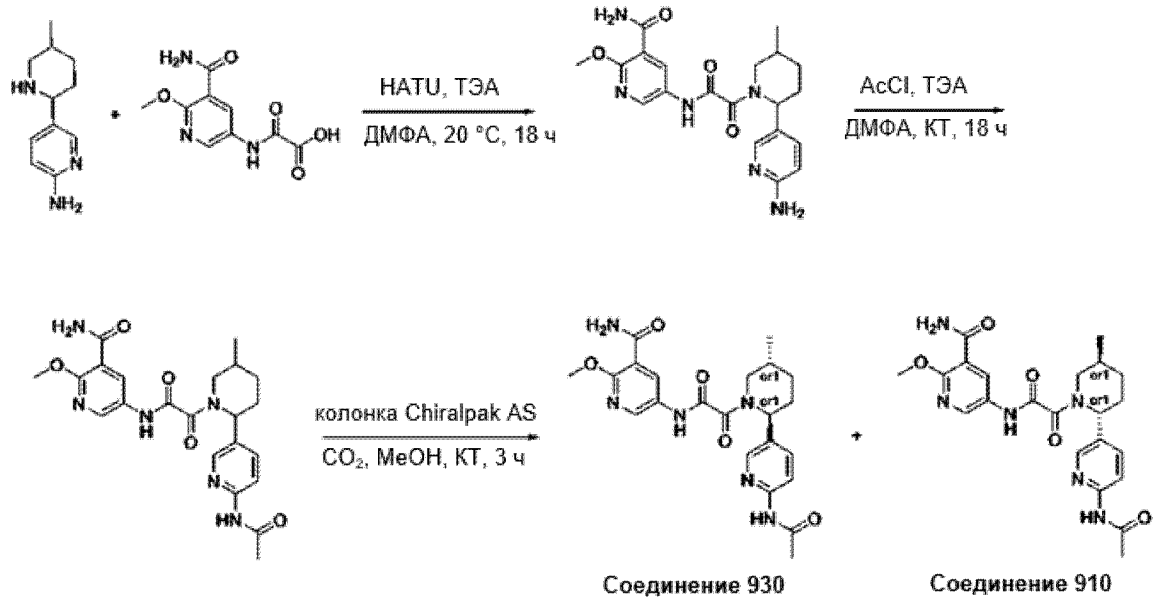
Соединение 986: RT (AS (250 * 20, 5 мкм), CO_2-MeOH, 60-40, 2,0 мл/мин)=4,972 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 490,2; найдено 491,2; Rt=0,827 мин.

Соединение 999: RT (AS (250 * 20, 5 мкм), CO_2-MeOH, 60-40, 2,0 мл/мин)=6,367 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 490,2; найдено 491,2; Rt=0,828 мин.

Синтез отн-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (Соединение 930) и отн-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (Соединение 910)



Стадия 1. Синтез 5-[[2-[2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида

HATU (496,98 мг, 1,31 ммоль) добавляли порциями при комнатной температуре к суспензии 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (359,52 мг, 1,50 ммоль), 5-(5-метил-2-пиперидил)пиридин-2-амина (250 мг, 1,31 ммоль) и TEA (793,56 мг, 7,84 ммоль, 1,09 мл) в ДМФА (10 мл). Прозрачный раствор перемешивали при 20°C в течение 18 ч, а растворители упаривали в вакууме с получением 5-[[2-[2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (1 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 412,2; найдено 413,2; Rt=0,788 мин.

Стадия 2: Синтез 5-[[2-[2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида

Ацетилхлорид (113,11 мг, 1,44 ммоль, 87,69 мкл) добавляли по каплям при комнатной температуре к суспензии 5-[[2-[2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (1,17 г, 1,31 ммоль), TEA (795,35 мг, 7,86 ммоль, 1,10 мл) в ДМФА (10 мл). Раствор перемешивали при 25°C в течение 18 ч и растворители упаривали в вакууме. Остаток очищали ОФ-ВЭЖХ (колонка: Chromatorex 18 SMB100-5T 100 * 19 мм 5 мкм; 5-22% 0-5 мин H_2O/MeCN/0,1% ТФУ, скорость потока: 30 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением 5-[[2-[2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (77 мг, 169,43 мкмоль, выход 12,93%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 454,2; найдено 455,4; Rt=2,009 мин.

Стадия 3: Синтез отн-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида ***(Соединение 930)*** *и отн-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-*

*ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 910**)*

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: AS (250*20, 10 мкм), CO_2-MeOH, 65-35, 50 мл/мин - скорость потока - 20 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 930** - отн-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (19 мг, 41,81 мкмоль, выход 49,35%), время удерживания=7,33 мин, и соединен**ия 910** - отн-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (16 мг, 35,21 мкмоль, выход 41,56%), время удерживания=9,85 мин.

Соединение 930: RT (IC (250 * 4,6, 5 мкм), ИПС-MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин)=25,671 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,06 (м, 4H), 2,18 (м, 1H), 3,09 (м, 1H), 3,93 (м, 4H), 5,36 (м, 1H), 7,72 (м, 3H), 8,05 (м, 1H), 8,23 (м, 1H), 8,47 (м, 2H), 10,48 (с, 1H), 11,01 (м, 1H).

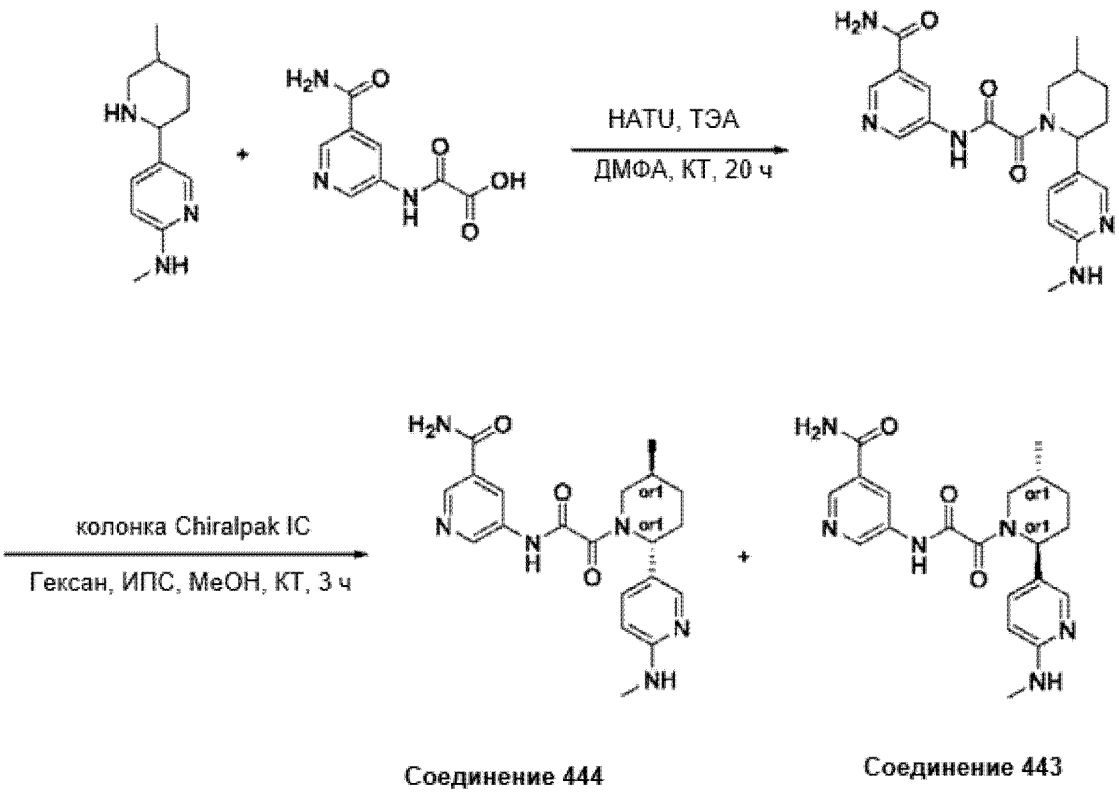
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 454,2; найдено 455,2; Rt=1,032 мин.

Соединение 910: RT (IC (250 * 4,6, 5 мкм), ИПС-MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин)=18,813 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,06 (м, 4H), 2,18 (м, 1H), 3,09 (м, 1H), 3,77 (м, 4H), 5,36 (м, 1H), 7,71 (м, 3H), 8,04 (м, 1H), 8,23 (м, 1H), 8,47 (м, 2H), 10,48 (с, 1H), 11,01 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 454,2; найдено 455,2; Rt=1,030 мин.

Синтез отн-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 444) и отн-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 443)



Стадия 1. Синтез 5-[[2-[5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

N-Метил-5-(5-метил-2-пиперидил)пиридин-2-амин (0,3 г, 1,46 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (358,92 мг, 1,46 ммоль, HCl) и триэтиламин (1,48 г, 14,61 ммоль, 2,04 мл) смешивали вместе в ДМФА (6 мл) и добавляли HATU (833,44 мг, 2,19 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин 40-60% вода/MeCN+NH_3 (загрузочный насос 4 мл MeCN+NH_3)) колонка: TRIART 100 * 20 мм 5 мкм) с получением 5-[[2-[5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,2864 г, 722,43 мкмоль, выход 49,44%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,03 (д, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,86 (м, 2H), 2,74 (д, 3H), 3,17 (с, 3H), 3,25 (м, 1H), 4,08 (м, 2H), 5,50 (м, 1H), 6,45 (м, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,64 (д, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 11,21 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 396,2; найдено 397,2; Rt=0,737 мин.

*Стадия 2: Синтез отн-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 444**) и отн-5-[[2-[(2S,5R)-5-Метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 443**)*

5-[[2-[5-Метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (0,2863 г, 722,17 мкмоль) разделяли хирально (объем вводимой пробы: 1 мкл; информация по образцу: IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,15 мл/мин) с получением **соединения 444-5**-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (120,44 мг, 303,80 мкмоль, выход 42,07%) и **соединения 443-5**-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,11031 г, 278,25 мкмоль, выход 38,53%).

Соединение 444: RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,15 мл/мин)=44,121 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,00 (м, 4H), 1,32 (м, 1H), 1,73 (м, 1H), 1,94 (м, 1H), 2,12 (м, 1H), 2,72 (м, 3H), 3,00 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 5,24 (м, 1H), 6,44 (м, 2H), 7,32 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,93 (с, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,46 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,86 (м, 1H), 11,17 (м, 1H).

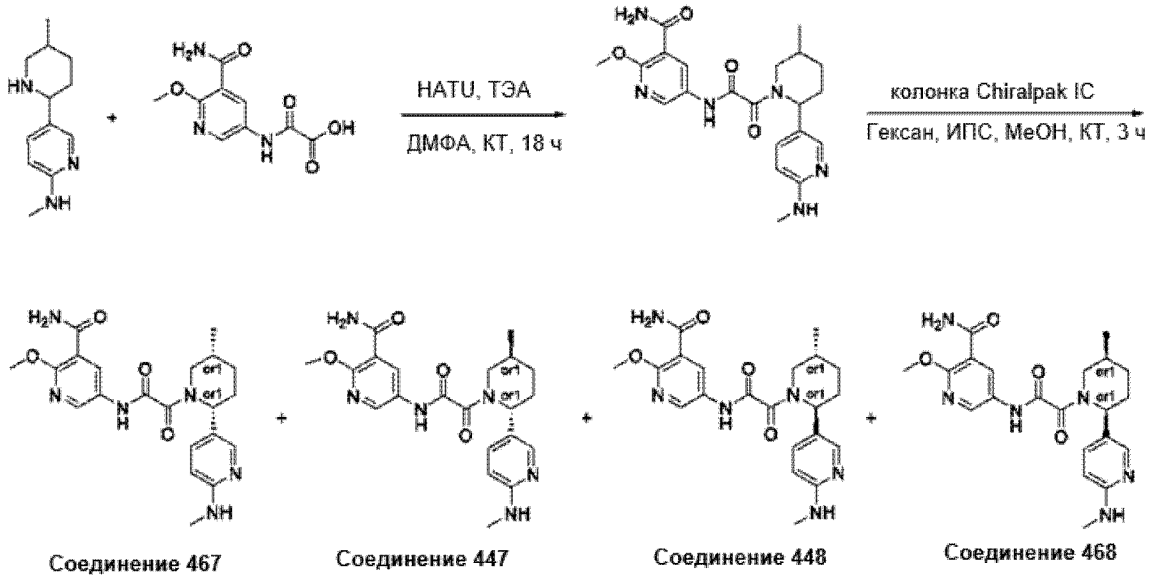
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 396,2; найдено 397,2; Rt=1,638 мин.

Соединение 443: RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,15 мл/мин)=32,216 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,00 (м, 4H), 1,32 (м, 1H), 1,75 (м, 2H), 1,95 (м, 1H), 2,72 (м, 3H), 3,08 (м, 1H), 4,04 (м, 1H), 5,24 (м, 1H), 6,43 (м, 2H), 7,33 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,93 (с, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,46 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,86 (м, 1H), 11,17 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 396,2; найдено 397,2; Rt=1,633 мин.

Синтез отн-2-метокси-5-[[2-[(2R,5R)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 467), отн-2-метокси-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 447), отн-2-метокси-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 448) и отн-2-метокси-5-[[2-[(2S,5S)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 468)



Стадия 1. Синтез 2-метокси-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

N-Метил-5-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]пиридин-2-амин (180,95 мг, 881,38 мкмоль), 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (300 мг, 881,38 мкмоль, Et_3N), триэтиламин (445,94 мг, 4,41 ммоль, 614,24 мкл) смешивали в ДМФА (5 мл), а затем добавляли HATU (502,69 мг, 1,32 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь упаривали при пониженном давлении и очищали ВЭЖХ (2-10 мин 40-60% вода/MeCN+NH_3) с получением 2-метокси-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (86,2 мг, 202,13 мкмоль, выход 22,93%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 1,02 (д, 3H), 1,03 (м, 1H), 1,95 (м, 4H), 2,75 (д, 3H), 3,17 (м, 1H), 3,24 (м, 1H), 3,34 (м, 2H), 3,97 (с, 3H), 5,27 (м, 1H), 6,45 (м, 2H), 7,80 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 8,52 (м, 1H), 11,05 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 426,2; найдено 427,2; Rt=0,824 мин.

*Стадия 2: Синтез отн-2-метокси-5-[[2-[(2R,5R)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 467**), отн-2-метокси-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 447**), отн-2-метокси-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 448**) и отн-2-метокси-5-[[2-[(2S,5S)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 468**)*

Смесь диастереомеров разделяли хиральной хроматографией (Колонка: Chiralpak IC (250, 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25 скорость потока: 12 мл/мин; температура колонки: 24 °C; длина волны: 205 нм, 252 нм, 306 нм; время удерживания (изомер A)=23,52 мин; время удерживания (изомеры B)=29,28 мин; время удерживания (изомеры C)=36,86 мин; время удерживания (изомер D)=51,27 мин) с получением **соединения 467-2**-метокси-5-[[2-[(2R,5R)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (8,01 мг, 18,78 мкмоль; RT=29,28), **соединения 447-2**-метокси-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (23,01 мг, 53,95 мкмоль, выход 26,69%; RT=51,27), **соединения 448-2**-метокси-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (24,25 мг, 56,86 мкмоль, выход 28,13%; RT=36,86), **соединения 468-2**-метокси-5-[[2-[(2S,5S)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (6,87 мг, 16,11 мкмоль, выход 7,97%; RT=23,53).

Соединение 467:

RT (IC-3, гексан-ИПС-MeOH, 40-30-30, 0,15 мл/мин)=15,419 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц) δ 0,92-1,06 (м, 3H), 1,26-1,38 (м, 1H), 1,65-1,77 (м, 1H), 1,79-2,06 (м, 2H), 2,06-2,17 (м, 1H), 2,70-2,75 (м, 3H), 3,15-3,42 (м, 1H), 3,91-3,95 (м,

3H), 4,95-5,51 (м, 1H), 6,37-6,46 (м, 2H), 7,23-7,40 (м, 1H), 7,65-7,77 (м, 2H), 7,93 (с, 1H), 8,38-8,47 (м, 1H), 8,47-8,57 (м, 1H), 10,89-11,03 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 426,2; найдено 427,2; Rt=3,452 мин.

Соединение 447: RT (IC-3, гексан-ИПС-MeOH, 40-30-30, 0,15 мл/мин)=26,173 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,03 (м, 3H), 1,36 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 2,00 (м, 3H), 2,75 (м, 3H), 3,24 (м, 1H), 3,41 (м, 1H), 3,96 (м, 3H), 5,25 (м, 1H), 6,46 (м, 2H), 7,34 (м, 1H), 7,75 (м, 2H), 7,95 (с, 1H), 8,46 (м, 1H), 8,54 (м, 1H), 10,98 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 426,2; найдено 427,2; Rt=3,339 мин.

Соединение 448: RT (IC-3, гексан-ИПС-MeOH, 40-30-30, 0,15 мл/мин)=18,859 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,00 (м, 3H), 1,31 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,95 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 2,72 (м, 3H), 3,20 (м, 1H), 3,93 (м, 4H), 5,23 (м, 1H), 6,43 (м, 2H), 7,31 (м, 1H), 7,72 (м, 2H), 7,93 (с, 1H), 8,43 (м, 1H), 8,52 (м, 1H), 10,96 (м, 1H).

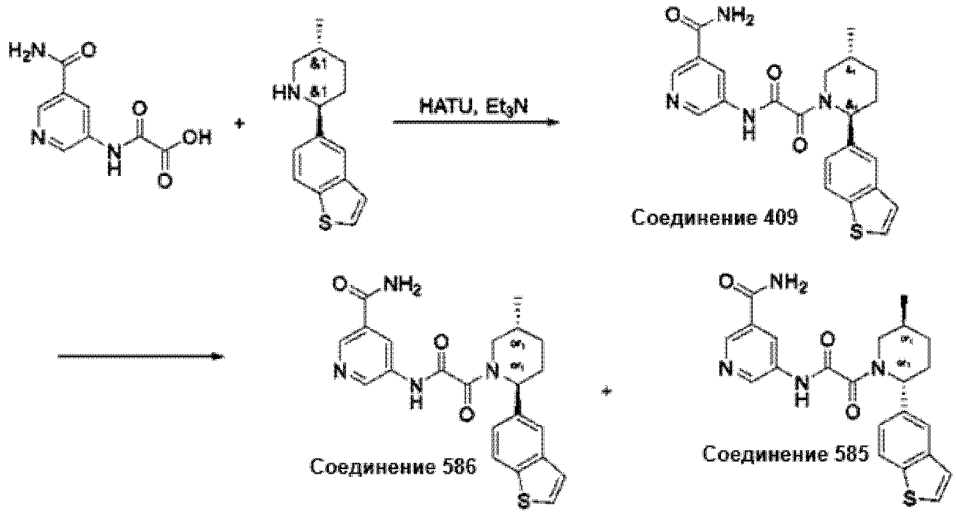
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 426,2; найдено 427,2; Rt=3,342 мин.

Соединение 468: RT (IC-3, гексан-ИПС-MeOH, 40-30-30, 0,15 мл/мин)=12,322 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц) δ 0,92-1,06 (м, 3H), 1,26-1,38 (м, 1H), 1,65-1,77 (м, 1H), 1,79-2,06 (м, 2H), 2,06-2,17 (м, 1H), 2,70-2,75 (м, 3H), 3,15-3,42 (м, 1H), 3,91-3,95 (м, 3H), 4,95-5,51 (м, 1H), 6,37-6,46 (м, 2H), 7,23-7,40 (м, 1H), 7,65-7,77 (м, 2H), 7,93 (с, 1H), 8,38-8,47 (м, 1H), 8,47-8,57 (м, 1H), 10,89-11,03 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 426,2; найдено 427,2; Rt=3,428 мин.

Синтез рац-5-[[2-[(2S,5R)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 409), 5-[[2-[(2S,5R)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 586) и 5-[[2-[(2R,5S)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 585)



*Стадия 1. Синтез рац-5-[[2-[(2S,5R)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 409**)*

К раствору (2S,5R)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-пиперидина (0,3 г, 1,30 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (318,50 мг, 1,30 ммоль, HCl)

и триэтиламина (656,07 мг, 6,48 ммоль, 903,67 мкл) добавляли HATU (542,35 мг, 1,43 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч и подвергли ВЭЖХ: 50-50-90% 0-1-6 мин 0,1% $NHNH_3$-метанол, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол) масса целевого пика 414 колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением 5-[[2-[(2S,5R)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (278 мг, 657,99 мкмоль, выход 50,74%).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 1,03-1,07 (м, 3Н), 1,32-1,49 (м, 1Н), 1,72-1,84 (м, 1Н), 1,86-1,99 (м, 1Н), 2,09-2,27 (м, 1Н), 2,29-2,36 (м, 1Н), 2,83-3,27 (м, 1Н), 3,54-4,11 (м, 1Н), 5,26-5,81 (м, 1Н), 7,32-7,43 (м, 1Н), 7,43-7,51 (м, 1Н), 7,56-7,68 (м, 1Н), 7,73-7,84 (м, 1Н), 7,84-7,93 (м, 1Н), 7,95-8,08 (м, 1Н), 8,09-8,25 (м, 1Н), 8,44-8,58 (м, 1Н), 8,71-8,83 (м, 1Н), 8,83-8,98 (м, 1Н), 11,18-11,43 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 422,2; найдено 423,0; Rt=3,485 мин.

*Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 586**) и 5-[[2-[(2R,5S)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 585**)*

5-[[2-[(2S,5R)-2-(Бензотиофен-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (169,5 мг, 401,18 мкмоль) разделяли, используя колонку Chiralpak IA 250 * 20, 5 мкм; гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25 в качестве подвижной фазы; скорость потока 25 мл/мин; объем вводимой пробы: 900 мкл; 3 штифта; 56 мг/1 штифт; получая **соединение 586-5**-[[2-[(2S,5R)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (59,73 мг, 141,37 мкмоль, выход 35,24%) (RT (IA-3, гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, 0,155 мл/мин)=10,599 мин) в виде желтого твердого вещества и соединен**ие 585-5**-[[2-[(2R,5S)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (60,8 мг, 143,91 мкмоль, выход 35,87%) (RT (IA-3, гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, 0,155 мл/мин)=14,975 мин) в виде бежевого твердого вещества.

Соединение 586: ^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 1,03-1,07 (м, 3Н), 1,32-1,49 (м, 1Н), 1,72-1,84 (м, 1Н), 1,86-1,99 (м, 1Н), 2,09-2,27 (м, 1Н), 2,29-2,36 (м, 1Н), 2,83-3,27 (м, 1Н), 3,54-4,11 (м, 1Н), 5,26-5,81 (м, 1Н), 7,32-7,43 (м, 1Н), 7,43-7,51 (м, 1Н), 7,56-7,68 (м, 1Н), 7,73-7,84 (м, 1Н), 7,84-7,93 (м, 1Н), 7,95-8,08 (м, 1Н), 8,09-8,25 (м, 1Н), 8,44-8,58 (м, 1Н), 8,71-8,83 (м, 1Н), 8,83-8,98 (м, 1Н), 11,18-11,43 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 422,2; найдено 423,0; Rt=2,884 мин.

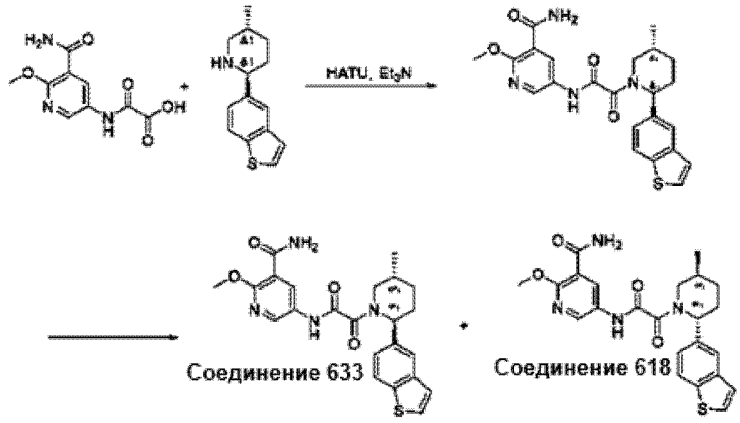
RT (IA-3, гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, 0,155 мл/мин)=10,599 мин

Соединение 585: ^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 1,03-1,07 (м, 3Н), 1,32-1,49 (м, 1Н), 1,72-1,84 (м, 1Н), 1,86-1,99 (м, 1Н), 2,09-2,27 (м, 1Н), 2,29-2,36 (м, 1Н), 2,83-3,27 (м, 1Н), 3,54-4,11 (м, 1Н), 5,26-5,81 (м, 1Н), 7,32-7,43 (м, 1Н), 7,43-7,51 (м, 1Н), 7,56-7,68 (м, 1Н), 7,73-7,84 (м, 1Н), 7,84-7,93 (м, 1Н), 7,95-8,08 (м, 1Н), 8,09-8,25 (м, 1Н), 8,44-8,58 (м, 1Н), 8,71-8,83 (м, 1Н), 8,83-8,98 (м, 1Н), 11,18-11,43 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 422,2; найдено 423,0; Rt=2,884 мин.

RT (IA-3, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,155 мл/мин)=14,975 мин

Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (Соединение 618) и 5-[[2-[(2R,5S)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 633)



Стадия 1. Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида

К раствору (2S,5R)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-пиперидина (0,3 г, 1,30 ммоль), 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (441,36 мг, 1,30 ммоль, Et3N) и триэтиламина (656,07 мг, 6,48 ммоль, 903,67 мкл) порциями добавляли HATU (542,35 мг, 1,43 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч и очищали ВЭЖХ (50-100% 1-6 мин вода-метанол (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин метанол (NH_3 0,1%)) масса целевого пика 453, колонка: SunFireC18 100 * 19 мм 5 мкм) с получением 5-[[2-[(2S,5R)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (190 мг, 419,87 мкмоль, выход 32,38%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 452,2; найдено 453,2; Rt=1,381 мин.

*Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 618**) и 5-[[2-[(2S,5R)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 633**)*

5-[[2-[(2S,5R)-2-(Бензотиофен-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамид (190 мг, 419,87 мкмоль) разделяли хирально (объем вводимой пробы: 900 мкл; информация по образцу: IC_II, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 12 мл/мин) с получением 5-[[2-[(2R,5S)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (57 мг, 125,96 мкмоль, выход 60,00%) и 5-[[2-[(2S,5R)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (44 мг, 97,23 мкмоль, выход 46,32%).

Соединение 618: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,99-1,08 (м, 3H), 1,30-1,42 (м, 1H), 1,67-1,80 (м, 1H), 1,81-1,95 (м, 1H), 2,05-2,21 (м, 1H), 2,22-2,33 (м, 1H), 2,77-3,25 (м,

1H), 3,47-4,07 (м, 4H), 5,16-5,88 (м, 1H), 7,27-7,38 (м, 1H), 7,41-7,47 (м, 1H), 7,66-7,73 (м, 1H), 7,73-7,78 (м, 2H), 7,81-7,88 (м, 1H), 7,96-8,03 (м, 1H), 8,39-8,60 (м, 2H), 10,91-11,23 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 452,2; найдено 453,0; Rt=3,159 мин.

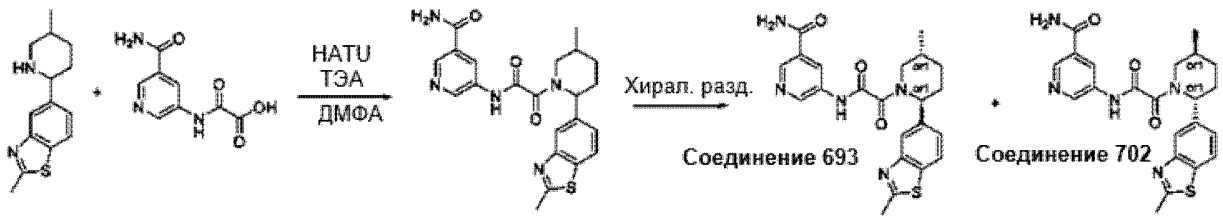
RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=30,076 мин

Соединение 633: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,13 (м, 3H), 1,29-1,43 (м, 1H), 1,71-1,80 (м, 1H), 1,82-1,95 (м, 1H), 2,05-2,23 (м, 1H), 2,26-2,36 (м, 1H), 2,78-3,27 (м, 1H), 3,49-4,09 (м, 4H), 5,23-5,81 (м, 1H), 7,28-7,38 (м, 1H), 7,41-7,47 (м, 1H), 7,66-7,73 (м, 1H), 7,73-7,78 (м, 2H), 7,80-7,88 (м, 1H), 7,96-8,04 (м, 1H), 8,40-8,60 (м, 2H), 10,98-11,13 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 452,2; найдено 453,2; Rt=3,159 мин. с цис-примесью менее чем 5%

RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=25,019 мин с цис-примесью менее чем 5%

Синтез 5-(2-(5-метил-2-(2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 702 и соединение 693)



Стадия 1. Синтез 5-(2-(5-метил-2-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

HATU (463,00 мг, 1,22 ммоль) добавляли порциями при комн. темп. к суспензии 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (299,09 мг, 1,22 ммоль, HCl), 2-метил-5-(5-метил-2-пиперидил)-1,3-бензотиазола (300 мг, 1,22 ммоль) и TEA (739,30 мг, 7,31 ммоль, 1,02 мл) в ДМФА (10 мл). Прозрачный раствор перемешивали при 20°C в течение 18 ч, а растворители упаривали в вакууме с получением 1 г неочищенного материала. Подвергли ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм ВД S-5 мкм; 1-6 мин 45-60% вода-MeOH (NH_3 0,1%), скорость потока: 30 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением 5-[[2-[5-метил-2-(2-метил-1,3-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (249 мг, 569,12 мкмоль, выход 46,74%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 437,2; найдено 438,2; Rt=2,680 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 702** и соединение **693**)*

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: OJ (250 * 30, 20 мкм), CO_2-MeOH, 70-30, 80 мл/мин - скорость потока - 30 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 693** 5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(2-метил-1,3-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-

карбоксамида (74 мг, 169,14 мкмоль, выход 76,68%), время удерживания=6,46 мин и соединен**ия 702** 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(2-метил-1,3-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (72,3 мг, 165,25 мкмоль, выход 74,92%), время удерживания=9,11 мин.

Время удерживания для соединения **693** в аналитических условиях (колонка: OJ-H, CO_2-MeOH, 70-30, 3 мл/мин в качестве подвижной фазы) 3,18 мин и для **соединения 702** 5,82 мин.

Соединение 693: время удерживания: 3,18 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,03 (м, 3H), 1,37 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,19 (м, 2H), 2,77 (м, 3H), 3,04 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 5,49 (м, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,86 (м, 1H), 8,01 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,46 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,87 (м, 1H), 11,26 (м, 1H).

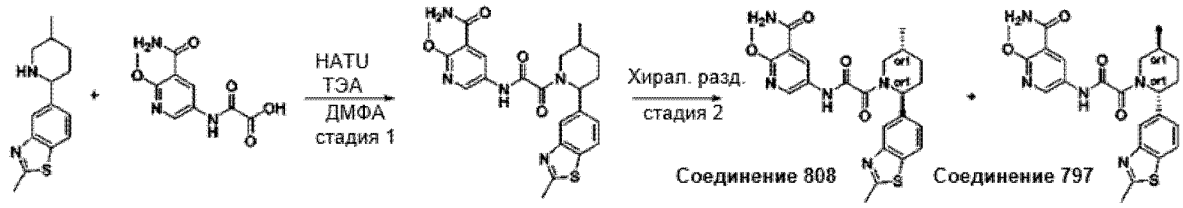
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 437,2; найдено 438,2; Rt=1,143 мин.

Соединение 702: время удерживания: 5,82 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,03 (м, 3H), 1,37 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 2,13 (м, 1H), 2,29 (м, 1H), 2,77 (м, 3H), 2,85 (м, 1H), 3,67 (м, 1H), 5,49 (м, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,86 (м, 1H), 8,02 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,46 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,87 (м, 1H), 11,26 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 437,2; найдено 438,2; Rt=1,143 мин.

Синтез 2-метокси-5-(2-(5-метил-2-(2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 797 и соединение 808)



Стадия 1. Синтез 2-метокси-5-(2-(5-метил-2-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

HATU (390,98 мг, 1,03 ммоль) добавляли порциями при комн. темп. к суспензии 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (350 мг, 1,03 ммоль), 2-метил-5-(5-метил-2-пиперидил)-1,3-бензотиазола (253,34 мг, 1,03 ммоль) и ТЕА (624,31 мг, 6,17 ммоль, 859,93 мкл) в ДМФА (10 мл). Прозрачный раствор перемешивали при 20°C в течение 18 ч, а растворители упаривали в вакууме с получением 1 г неочищенного материала. Подвергли ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм ВД S-5 мкм; 1-6 мин 60-70% вода-MeOH (NH_3 0,1%), скорость потока: 30 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением 2-метокси-5-[[2-[5-метил-2-(2-метил-1,3-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (260 мг, 556,10 мкмоль, выход 54,08%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 467,2; найдено 468,2; Rt=3,043 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 808** и соединен**ие 797**)*

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: IA-I, гексан-ИПС-MeOH, 40-30-30, 12 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 808** 2-метокси-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(2-метил-1,3-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (45,7 мг, 97,75 мкмоль, выход 91,40%), время удерживания=52,2 мин и соединен**ия 797** 2-метокси-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(2-метил-1,3-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (48,1 мг, 102,88 мкмоль, выход 96,20%), время удерживания=96,7 мин.

Время удерживания для соединения **808** в аналитических условиях (колонка: IA, ИПС-MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 39,25 мин и для соединения **797** 51,68 мин.

Соединение 808: время удерживания: 39,25 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,97-1,06 (м, 3H), 1,30-1,40 (м, 1H), 1,64-1,76 (м, 1H), 1,81-1,94 (м, 1H), 2,07-2,21 (м, 1H), 2,25-2,34 (м, 1H), 2,73-2,80 (м, 3H), 2,80-3,27 (м, 1H), 3,37-3,54 (м, 0,6H), 3,86-3,98 (м, 3H), 3,99-4,06 (м, 0,4H), 5,26-5,75 (м, 1H), 7,31-7,42 (м, 1H), 7,63-7,78 (м, 2H), 7,80-7,88 (м, 1H), 7,97-8,10 (м, 1H), 8,37-8,60 (м, 2H), 10,93-11,23 (м, 1H).

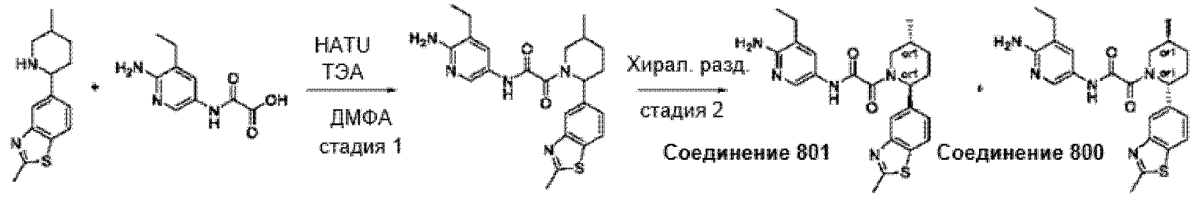
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 467,2; найдено 468,2; Rt=3,030 мин.

Соединение 797: время удерживания: 51,68 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,97-1,06 (м, 3H), 1,29-1,41 (м, 1H), 1,60-1,78 (м, 1H), 1,79-1,93 (м, 1H), 2,05-2,21 (м, 1H), 2,25-2,34 (м, 1H), 2,73-2,79 (м, 3H), 2,79-3,27 (м, 1H), 3,42-3,52 (м, 0,6H), 3,85-3,98 (м, 3H), 3,99-4,07 (м, 0,4H), 5,22-5,77 (м, 1H), 7,30-7,44 (м, 1H), 7,65-7,78 (м, 2H), 7,81-7,89 (м, 1H), 7,96-8,11 (м, 1H), 8,37-8,61 (м, 2H), 10,98-11,18 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 467,2; найдено 468,2; Rt=3,032 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 801 и соединение 800)



Стадия 1. Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

HATU (363,51 мг, 956,01 мкмоль) добавляли порциями при комн. темп. к суспензии 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (200 мг, 956,02 мкмоль), 2-метил-5-(5-метил-2-пиперидил)-1,3-бензотиазола (235,53 мг, 956,01 мкмоль) и ТЕА (580,43 мг, 5,74 ммоль, 799,50 мкл) в ДМФА (10 мл). Прозрачный раствор перемешивали

при 20°C в течение 18 ч, а растворители упаривали в вакууме с получением 1 г неочищенного материала. Подвергли ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм ВД S-5 мкм; 1-6 мин 60-70% вода-MeOH (NH_3 0,1%), скорость потока: 30 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-(2-метил-1,3-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (249 мг, 569,07 мкмоль, выход 59,53%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 437,2; найдено 438,2; Rt=2,393 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 800** и соединение **808**)*

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 12 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 801** *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(2-метил-1,3-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (75 мг, 171,41 мкмоль, выход 62,50%) время удерживания=29,5 мин и соединен**ия 800** *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(2-метил-1,3-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (99 мг, 226,26 мкмоль, выход 82,50%) время удерживания=49,4 мин.

Время удерживания для соединения **800** в аналитических условиях (колонка: IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 47,90 мин и для **соединения 801** 29,65 мин.

Соединение 800: время удерживания: 47,90 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,04 (м, 3H), 1,04-1,15 (м, 3H), 1,30-1,41 (м, 1H), 1,65-1,73 (м, 1H), 1,80-1,91 (м, 1H), 2,02-2,21 (м, 1H), 2,25-2,33 (м, 1H), 2,35-2,41 (м, 2H), 2,75-2,78 (м, 3H), 2,80-3,27 (м, 1H), 3,41-4,09 (м, 1H), 5,24-5,59 (м, 1H), 5,60-5,72 (м, 2H), 7,30-7,41 (м, 1H), 7,42-7,55 (м, 1H), 7,79-7,88 (м, 1H), 7,97-8,07 (м, 2H), 10,48-10,63 (м, 1H).

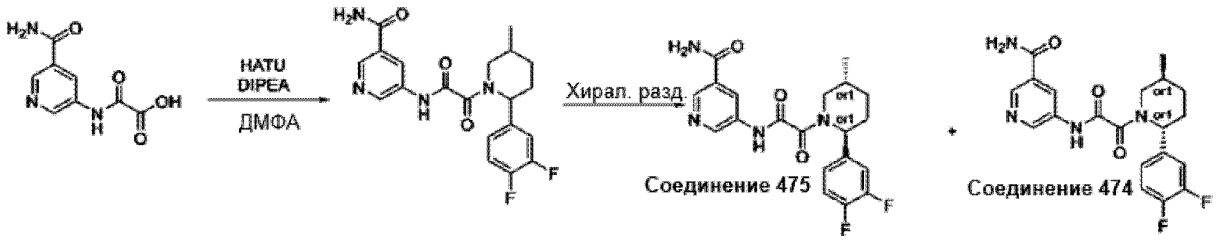
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 437,2; найдено 438,2; Rt=2,313 мин.

Соединение 801: время удерживания: 29,65 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,04 (м, 3H), 1,04-1,15 (м, 3H), 1,30-1,42 (м, 1H), 1,63-1,75 (м, 1H), 1,81-1,93 (м, 1H), 2,01-2,21 (м, 1H), 2,24-2,32 (м, 1H), 2,36-2,43 (м, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,79-3,26 (м, 1H), 3,42-4,08 (м, 1H), 5,23-5,60 (м, 1H), 5,60-5,75 (м, 2H), 7,30-7,41 (м, 1H), 7,41-7,59 (м, 1H), 7,79-7,89 (м, 1H), 7,95-8,09 (м, 2H), 10,44-10,61 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 437,2; найдено 438,2; Rt=2,313 мин.

Синтез 5-(2-(2-(3,4-дифторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 475, соединение 474)



Стадия 1. Синтез 5-(2-(2-(3,4-дифторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

DIPEA (385,43 мг, 2,98 ммоль, 519,45 мкл) добавляли к раствору соответствующего 2-(3,4-дифторфенил)-5-метил-пиперидина (0,18 г, 852,07 мкмоль) и 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (178,22 мг, 725,59 мкмоль, HCl) в ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением раствора HATU (356,38 мг, 937,28 мкмоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (колонка: Triart 100 * 20, 5 мкл; MeOH+NH_3 в качестве элюирующей смеси) с получением чистого 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3,4-дифторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,19 г, 472,17 мкмоль, выход 55,41%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.)

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 402,2; найдено 403,2; Rt=3,380 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 475** и соединение **474**)*

5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3,4-Дифторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (108 мг, 268,39 мкмоль) разделяли, используя колонку Chiralpak IC-II 250 * 20, 5 мкм; гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25 в качестве подвижной фазы; скорость потока 12 мл/мин; объем вводимой пробы: 900 мкл; получая **соединение 475-5**-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3,4-дифторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (56,59 мг, 140,63 мкмоль, выход 52,40%) (RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=24,70 мин) в виде желтого твердого вещества и **соединение 474-5**-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3,4-дифторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (50,99 мг, 126,72 мкмоль, выход 47,21%) (RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=15,21 мин) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 475: время удерживания: 24,70 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,03 (м, 3H), 1,26-1,37 (м, 1H), 1,58-1,71 (м, 1H), 1,82-1,97 (м, 1H), 2,00-2,13 (м, 1H), 2,14-2,25 (м, 1H), 2,74-3,24 (м, 1H), 3,42-4,02 (м, 1H), 5,11-5,58 (м, 1H), 7,11-7,22 (м, 1H), 7,32-7,50 (м, 2H), 7,55-7,64 (м, 1H), 8,08-8,21 (м, 1H), 8,42-8,52 (м, 1H), 8,71-8,80 (м, 1H), 8,81-8,92 (м, 1H), 11,15-11,40 (м, 1H).

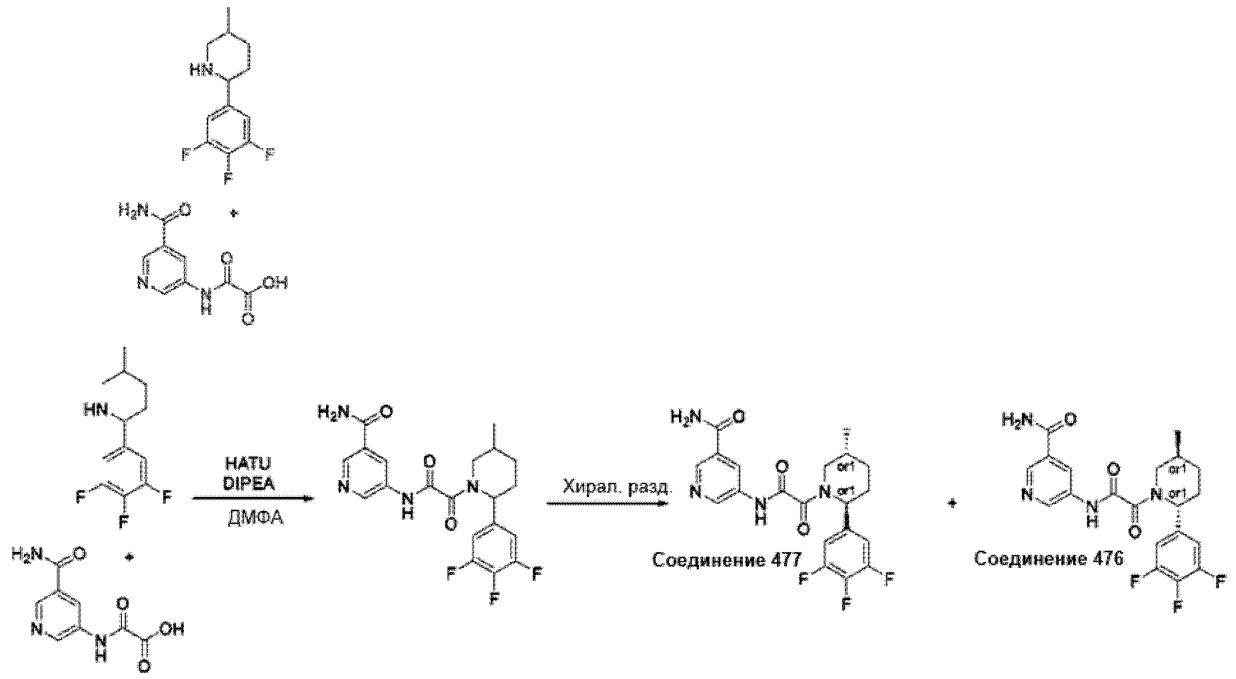
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 402,2; найдено 403,2; Rt=1,225 мин.

Соединение 474: время удерживания: 15,21 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,08 (м, 3H), 1,21-1,43 (м, 1H), 1,59-1,74 (м, 1H), 1,83-1,98 (м, 1H), 1,99-2,16 (м, 1H), 2,17-2,30 (м, 1H), 2,74-3,31 (м, 1H), 3,43-4,11 (м, 1H), 5,12-5,63 (м, 1H), 7,14-7,27 (м, 1H), 7,33-7,53 (м, 2H), 7,58-7,69 (м, 1H), 8,12-8,24 (м, 1H), 8,44-8,56 (м, 1H), 8,73-8,85 (м, 1H), 8,85-8,98 (м, 1H), 11,18-11,36 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 402,2; найдено 403,2; Rt=1,226 мин.

Синтез 5-(2-(5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 476, соединение 477)



Стадия 1. Синтез 5-(2-(5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

DIPEA (394,65 мг, 3,05 ммоль, 531,87 мкл) добавляли к раствору соответствующего 5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)пиперидина (0,2 г, 872,44 мкмоль) и 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (182,48 мг, 742,94 мкмоль, HCl) в ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением раствора HATU (364,90 мг, 959,69 мкмоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ с получением чистого 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (209 мг, 497,16 мкмоль, выход 56,99%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.)

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 420,2; найдено 421,2; Rt=3,479 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 476** и соединен**ие 477**)*

5-[[2-[(*2R,5S*)-5-Метил-2-(3,4,5-трифторфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (209 мг, 497,16 мкмоль) разделяли, используя колонку Chiralpak IC-II 250 * 20, 5 мкм; гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15 в качестве подвижной фазы; скорость потока 14 мл/мин; объем вводимой пробы: 900 мкл; получая **соединение 476-5**-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (104,08 мг, 247,58 мкмоль, выход 49,80%) (RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=143,22 мин) в виде желтого твердого вещества и соединен**ие 477-5**-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (104,85 мг, 249,41 мкмоль, выход 50,17%) (RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=19,38 мин) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 476: время удерживания: 13,22 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,01 (м, 3H), 1,24-1,38 (м, 1H), 1,58-1,68 (м, 1H), 1,82-1,94 (м, 1H), 1,98-2,12 (м, 1H), 2,13-2,24 (м, 1H), 2,76-3,28 (м, 1H), 3,45-4,05 (м, 1H), 5,10-5,53 (м, 1H), 7,22-7,31 (м, 2H), 7,55-7,63 (м, 1H), 8,11-8,22 (м, 1H), 8,42-8,52 (м, 1H), 8,73-8,81 (м, 1H), 8,81-8,93 (м, 1H), 11,20-11,32 (м, 1H).

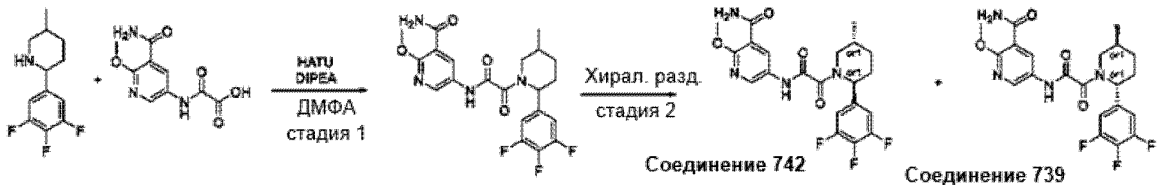
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 420,2; найдено 421,2; Rt=3,351 мин.

Соединение 477: время удерживания: 19,38 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,01 (м, 3H), 1,24-1,38 (м, 1H), 1,57-1,69 (м, 1H), 1,79-1,94 (м, 1H), 1,94-2,11 (м, 1H), 2,11-2,23 (м, 1H), 2,77-3,28 (м, 1H), 3,44-4,04 (м, 1H), 5,11-5,53 (м, 1H), 7,20-7,33 (м, 2H), 7,54-7,65 (м, 1H), 8,10-8,21 (м, 1H), 8,42-8,51 (м, 1H), 8,72-8,81 (м, 1H), 8,81-8,92 (м, 1H), 11,11-11,39 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 420,2; найдено 421,2; Rt=3,348 мин.

Синтез 2-метокси-5-(2-(5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 739, соединение 742)



Стадия 1. Синтез 2-метокси-5-(2-(5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

DIPEA (398,69 мг, 3,08 ммоль, 537,32 мкл) добавляли к раствору соответствующего 5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)пиперидина (202,05 мг, 760,44 мкмоль, HCl) и 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,3 г, 881,38 мкмоль, Et_3N) в ДМФА (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением HATU (368,64 мг, 969,52 мкмоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20 * 100 5 мкм и H_2O-MeOH+NH_3 в качестве элюирующей смеси) с получением 2-метокси-5-[[2-[5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (166 мг, 368,55 мкмоль, выход 41,82%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02 (д, 3H), 1,24 (м, 1H), 1,58 (м, 1H), 1,98 (м, 1H), 2,24 (м, 2H), 3,36 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 4,02 (м, 1H), 5,48 (м, 1H), 7,28 (м, 2H), 7,86 (м, 2H), 8,52 (м, 1H), 8,62 (м, 1H), 11,12 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 450,2; найдено 451,2; Rt=3,229 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 739** и **соединение 742**)*

2-Метокси-5-[[2-[5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (100 мг, 222,02 мкмоль) разделяли, используя колонку Chiralpak IA 250 * 20, 5 мкм, колонка; гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20 в качестве

подвижной фазы; скорость потока 12 мл/мин; объем вводимой пробы: 900 мкл; получая **соединение 739-2**-метокси-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (49,57 мг, 110,06 мкмоль, выход 49,57%) (RT (IC, CO_2-MeOH, 60-40, 2 мл/мин)=6,03 мин) в виде желтого твердого вещества и **соединение 742-2**-метокси-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (45,74 мг, 101,55 мкмоль, выход 45,74%) (RT (IC, CO_2-MeOH, 60-40, 2 мл/мин)=8,50 мин) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 739: время удерживания: 6,03 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99 (м, 3H), 1,27 (м, 1H), 1,63 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 2,01 (м, 1H), 2,16 (м, 1H), 3,01 (м, 1H), 3,78 (м, 4H), 5,30 (м, 1H), 7,25 (м, 2H), 7,72 (м, 2H), 8,48 (м, 2H), 11,04 (м, 1H).

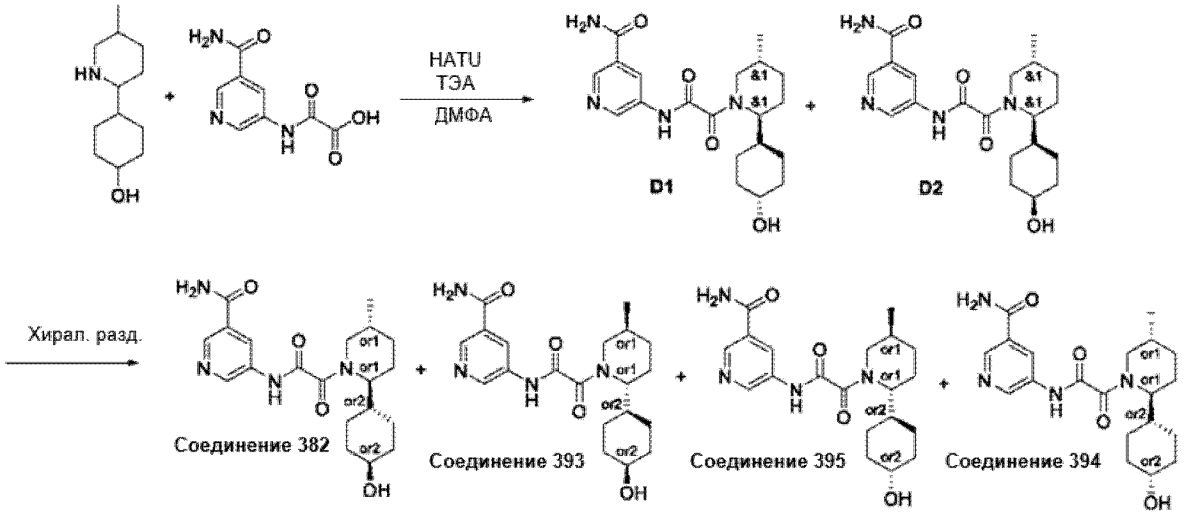
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 450,2; найдено 451,2; Rt=1,158 мин.

Соединение 742: время удерживания: 8,50 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99 (м, 3H), 1,28 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 2,02 (м, 1H), 2,18 (м, 1H), 2,92 (м, 1H), 3,93 (м, 4H), 5,30 (м, 1H), 7,26 (м, 2H), 7,72 (м, 2H), 8,48 (м, 2H), 11,04 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 450,2; найдено 451,2; Rt=1,159 мин.

Синтез 5-(2-(2-(4-гидроксициклогексил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 393, соединение 382 и соединение 394, соединение 395)



Стадия 1: Синтез 5-(2-(2-(4-гидроксициклогексил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

Смесь 4-(5-метил-2-пиперидил)циклогексанола (0,4 г, 2,03 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (566,22 мг, 1,82 ммоль) и TEA (2,05 г, 20,27 ммоль, 2,83 мл) в ДМФА (20 мл) перемешивали при 25°C в течение 0,25 ч, затем HATU (693,72 мг, 1,82 ммоль) добавляли малыми порциями в течение 0,5 ч. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, затем концентрировали в

вакууме до 5 мл и подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: SunFireC18 100×19 мм 5 мкм, подвижная фаза 20-65% 0-5 мин вода-MeOH+FA, скорость потока: 30 мл/мин), которая дала получить 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-гидроксициклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (148 мг, 380,99 мкмоль, выход 18,79%) и 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-гидроксициклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (212 мг, 545,75 мкмоль, выход 26,92%) в виде светло-желтых смол.

D1: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96 (д, 3H), 1,28 (м, 8H), 1,62 (м, 4H), 1,84 (м, 4H), 3,71 (м, 1H), 4,23 (м, 2H), 7,57 (с, 1H), 8,10 (м, 1H), 8,47 (м, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,87 (м, 1H), 11,06 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,2; Rt=2,388 мин.

D2: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96 (д, 3H), 1,28 (м, 8H), 1,62 (м, 4H), 1,84 (м, 4H), 3,71 (м, 1H), 4,23 (м, 2H), 7,57 (с, 1H), 8,10 (м, 1H), 8,47 (м, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,87 (м, 1H), 11,06 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,2; Rt=2,595 мин.

*Стадия 2. Хиральное разделение (**соединение 393**, **соединение 382** и **соединение 394**, **соединение 395**)*

Рацемический 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-гидроксициклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (212,00 мг, 545,75 мкмоль) подвергли препаративной хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralcel IA (250 * 20, 5 мкм), подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH,60-20-20; скорость потока: 12 мл/мин. 24 °C, длина волны: 205 нм, 225 нм) с получением **соединения 382** 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-гидроксициклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (63,1 мг, 162,44 мкмоль, выход 29,76%) (Время удерживания=13,45 мин.) и **соединения 393** 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(4-гидроксициклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (63,3 мг, 162,95 мкмоль, выход 29,86%) (Время удерживания=31,52 мин.).

Рацемический 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-гидроксициклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (148 мг, 380,99 мкмоль) подвергли препаративной хиральной ВЭЖХ (колонка: Chiralpak IB (250 * 20, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH,80-10-10, скорость потока:15 мл/мин) с получением **соединения 395** 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(4-гидроксициклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (47,9 мг, 123,31 мкмоль, выход 32,36%) (Время удерживания=17,290 мин.) и **соединения 394** 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-гидроксициклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (43,6 мг, 112,24 мкмоль, выход 29,46%) (Время удерживания=24,069 мин.).

Соединение 393: время удерживания: **31,52 мин**

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,92-1,02 (м, 3H), 1,09-1,21 (м, 1H), 1,21-1,32 (м, 3H), 1,33-1,45 (м, 3H), 1,45-1,57 (м, 1H), 1,58-1,67 (м, 3H), 1,81-2,00 (м, 3H), 2,84-3,25 (м, 1H), 3,33-3,57 (м, 1H), 3,69-3,80 (м, 1H), 3,95-4,37 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,42-8,53 (м, 1H), 8,71-8,80 (м, 1H), 8,84-8,92 (м, 1H), 10,98-11,16 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,2; Rt=2,415 мин.

Соединение 382: время удерживания: **13,45 мин**

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,89-1,04 (м, 3H), 1,07-1,29 (м, 3H), 1,29-1,45 (м, 4H), 1,45-1,57 (м, 1H), 1,57-1,66 (м, 3H), 1,80-1,99 (м, 3H), 2,84-3,22 (м, 1H), 3,34-3,58 (м, 1H), 3,67-3,81 (м, 1H), 3,98-4,33 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,43-8,51 (м, 1H), 8,65-8,80 (м, 1H), 8,84-8,93 (м, 1H), 10,95-11,13 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,2; Rt=2,417 мин.

Соединение 394: время удерживания: **24,07 мин**

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,77-0,87 (м, 1H), 0,89-1,02 (м, 5H), 1,07-1,16 (м, 2H), 1,21-1,30 (м, 1H), 1,50-1,68 (м, 3H), 1,72-2,00 (м, 6H), 2,86-3,19 (м, 1H), 3,35-3,78 (м, 1H), 3,95-4,11 (м, 1H), 4,31-4,50 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 8,09-8,23 (м, 1H), 8,37-8,52 (м, 1H), 8,70-8,79 (м, 1H), 8,82-8,92 (м, 1H), 10,94-11,13 (м, 1H).

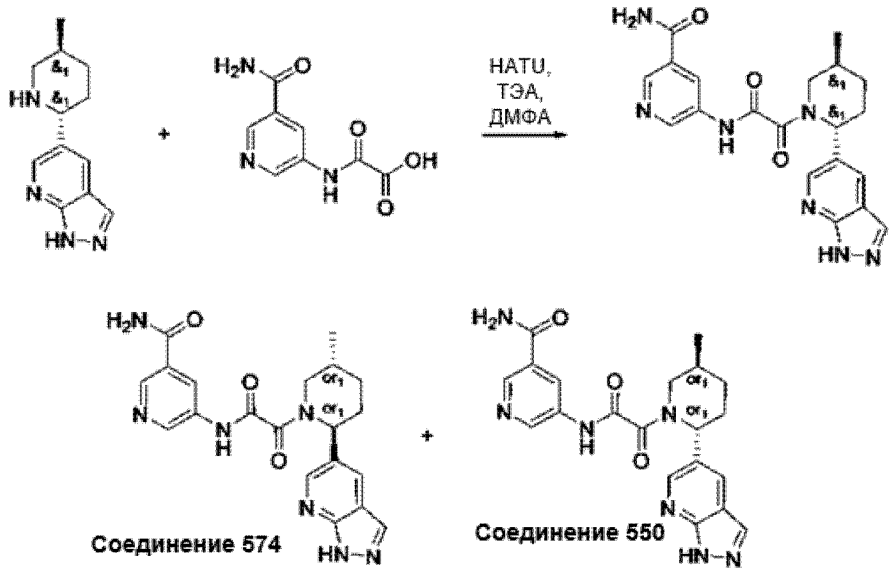
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,2; Rt=2,225 мин.

Соединение 395: время удерживания: **17,29 мин**

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,71-0,91 (м, 2H), 0,91-1,01 (м, 4H), 1,04-1,18 (м, 2H), 1,22-1,34 (м, 1H), 1,50-1,68 (м, 3H), 1,72-1,98 (м, 6H), 2,85-3,24 (м, 1H), 3,40-3,76 (м, 1H), 3,96-4,11 (м, 1H), 4,31-4,51 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 8,07-8,22 (м, 1H), 8,42-8,50 (м, 1H), 8,72-8,79 (м, 1H), 8,81-8,95 (м, 1H), 10,97-11,09 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,2; Rt=2,222 мин.

Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 550 и 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 574)



Стадия 1. Синтез 5-[[2-[5-метил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (340,69 мг, 1,39 ммоль, HCl) (190,00 мг, 1,01 ммоль) и 5-(5-метил-2-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-

b]пиридин (0,3 г, 1,39 ммоль) смешивали в ДМФА (10 мл). Реакционную суспензию охлаждали до 20°C и добавляли HATU (527,41 мг, 1,39 ммоль) с последующим добавлением TEA (421,08 мг, 4,16 ммоль, 579,99 мкл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, а полученный неочищенный продукт 0,41 г очищали препаративной 20-70% 0-9,5 мин вода-метанол (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин с получением продукта 5-[[2-[5-метил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,045 г, 110,45 мкмоль, выход 7,96%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 407,2; найдено 408,2; Rt=1,945 мин.

*Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 550**) и 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 574**)*

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: OJ-H (250*20, 5мкм)), гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 14 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 574** 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (11,97 мг, 29,38 мкмоль, выход 26,60%) и **соединения 550** 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,01063 г, 26,09 мкмоль, выход 23,62%)

Соединение 550: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,00-1,06 (м, 3H), 1,32-1,43 (м, 1H), 1,73-1,81 (м, 1H), 1,86-1,93 (м, 1H), 2,08-2,23 (м, 1H), 2,26-2,33 (м, 1H), 2,84-3,05 (м, 1H), 3,47-4,02 (м, 1H), 5,33-5,75 (м, 1H), 7,51-7,65 (м, 1H), 8,09-8,22 (м, 3H), 8,40-8,56 (м, 2H), 8,69-8,79 (м, 1H), 8,79-8,95 (м, 1H), 11,11-11,46 (м, 1H), 13,56-13,81 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 407,4; найдено 408,2; Rt=3,677 мин.

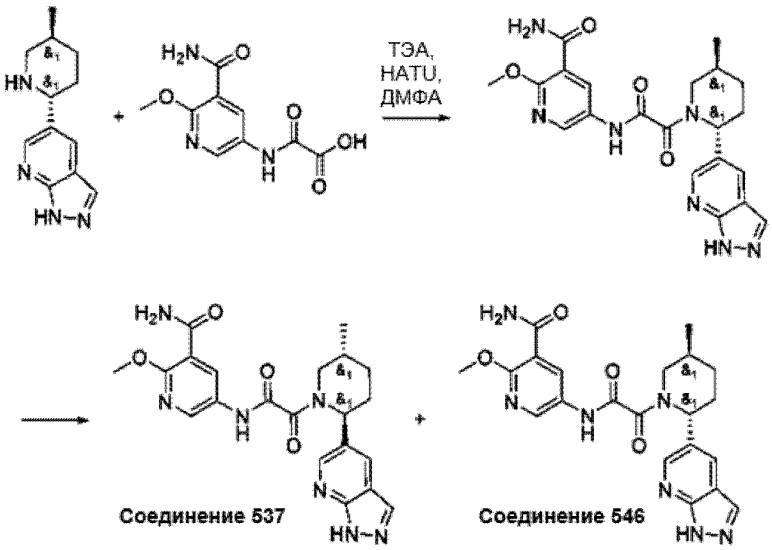
RT (гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 14 мл/мин)=16,901 мин.

Соединение 574: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,02-1,07 (м, 3H), 1,30-1,44 (м, 1H), 1,71-1,84 (м, 1H), 1,84-1,96 (м, 1H), 2,06-2,28 (м, 1H), 2,28-2,36 (м, 1H), 2,80-3,22 (м, 1H), 3,49-4,07 (м, 1H), 5,27-5,73 (м, 1H), 7,50-7,65 (м, 1H), 8,06-8,21 (м, 3H), 8,41-8,57 (м, 2H), 8,70-8,79 (м, 1H), 8,79-8,96 (м, 1H), 11,07-11,56 (м, 1H), 13,42-13,84 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 407,4; найдено 408,2; Rt=3,676 мин.

RT (гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 14 мл/мин)=22,91 мин.

Синтез 2-метокси-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 537) и 2-метокси-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 546)



Стадия 1: Синтез 2-метокси-5-[[2-[5-метил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

2-[(5-Карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (472,13 мг, 1,39 ммоль, C6H15N) и 5-(5-метил-2-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин (0,3 г, 1,39 ммоль) смешивали в ДМФА. Реакционную суспензию охлаждали до 0°C и добавляли HATU (527,41 мг, 1,39 ммоль) с последующим добавлением TEA (421,08 мг, 4,16 ммоль, 579,99 мкл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, а полученный неочищенный продукт 0,4 г очищали препаративной ВЭЖХ (C18 колонка, 30-80% 0-9,5 мин вода-метанол (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин) с получением продукта 2-метокси-5-[[2-[5-метил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,11 г, 251,46 мкмоль, выход 18,13%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 437,2; найдено 438,2; Rt=1,037 мин.

Стадия 2: Синтез 2-метокси-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида ***(Соединение 537)*** *и 2-метокси-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида* ***(Соединение 546)***

Энантиомеры разделяли ВЭЖХ (30-80% 0-9,5 мин вода-метанол (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол (NH_3 0,1%)) масса целевого пика 438, колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм ВД S-5 мкм) в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 537** - отн-2-метокси-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-пиридин-3-карбоксамида (0,03614 г, 82,61 мкмоль, выход 32,85%) и **соединения 546** - отн-2-метокси-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,04262 г, 97,43 мкмоль, выход 38,75%)

Соединение 537: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,97-1,09 (м, 3H), 1,28-1,43 (м, 1H), 1,69-1,81 (м, 1H), 1,84-1,96 (м, 1H), 2,05-2,23 (м, 1H), 2,23-2,35 (м, 1H), 2,64-3,27 (м,

1H), 3,45-4,04 (м, 4H), 5,27-5,77 (м, 1H), 7,63-7,82 (м, 2H), 8,06-8,22 (м, 2H), 8,39-8,59 (м, 3H), 10,99-11,11 (м, 1H), 13,57-13,67 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 437,5; найдено 438,0; Rt=4,053 мин.

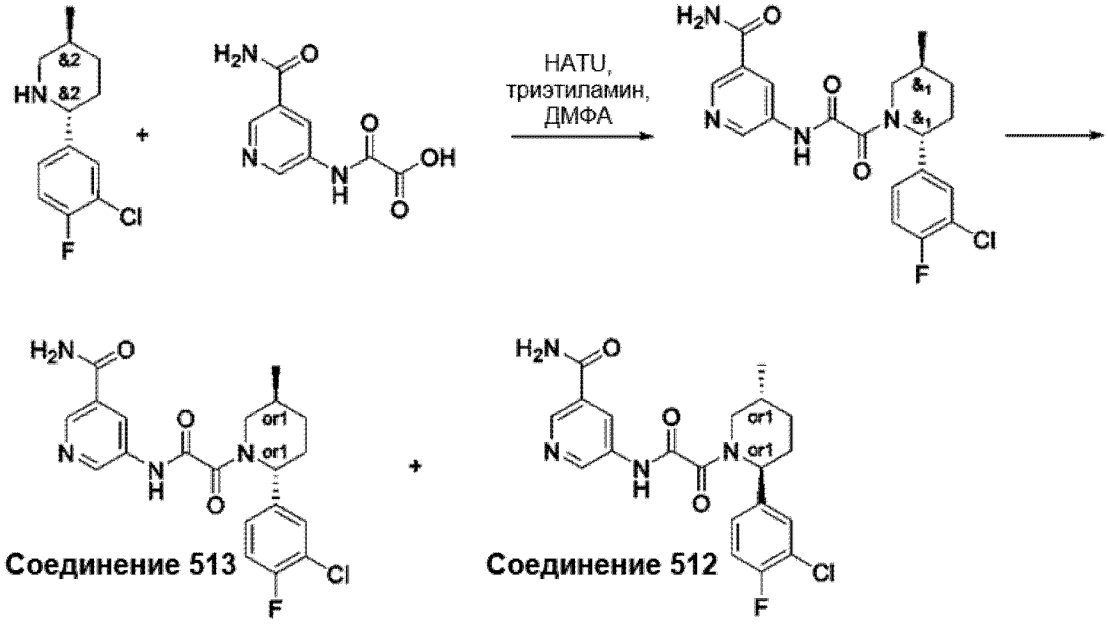
RT (IB, CO2-MeOH, 70-30, 2,0 мл/мин)=8,8722 мин.

Соединение 546: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,99-1,07 (м, 3H), 1,28-1,43 (м, 1H), 1,71-1,81 (м, 1H), 1,84-1,95 (м, 1H), 2,07-2,23 (м, 1H), 2,24-2,34 (м, 1H), 2,63-3,26 (м, 1H), 3,47-4,04 (м, 4H), 5,25-5,80 (м, 1H), 7,62-7,81 (м, 2H), 8,03-8,26 (м, 2H), 8,37-8,62 (м, 3H), 10,97-11,12 (м, 1H), 13,57-13,68 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 437,5; найдено 438,0; Rt=4,051 мин.

RT (IB, CO2-MeOH, 70-30, 2,0 мл/мин)=12,1912 мин.

Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-хлор-4-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 513) и 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-хлор-4-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 512)



Стадия 1. Синтез 5-[[2-[2-(3-хлор-4-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

2-[(5-Карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (545,17 мг, 1,76 ммоль, Et3N), HATU (667,93 мг, 1,76 ммоль) и триэтиламин (177,76 мг, 1,76 ммоль, 244,84 мкл) смешивали в сухом ДМФА (5 мл) при 21 °C, а полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. 2-(3-Хлор-4-фтор-фенил)-5-метил-пиперидин (0,4 г, 1,76 ммоль) добавляли к ней, а полученную смесь перемешивали при 21°C в течение ночи. Полученную смесь выливали в воду, экстрагировали 3 раза EtOAc, объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором и упаривали. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (50-80% 2-7 мин; вода-r1+nh3; 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин r1+nh3; колонка SunFire 19 * 100 мм). Получали две фракции 5-[[2-[2-(3-хлор-4-фтор-фенил)-5-метил-1-

пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (404,2 мг, 965,03 мкмоль, выход 54,94%): 1-я - 95,9 мг (92,55% транс) и 2-я - 308,3 мг (88,21% транс).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 418,1; найдено 419,2; Rt=3,248 мин.

*Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-хлор-4-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 513**) и 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-хлор-4-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 512**)*

Хиральное разделение: IA (100 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 15 мл/мин, V (растворитель)=0,225 л/вводимая проба; V вводимая проба=10 мл/вводимая проба; время составляет 0,5 часа/вводимая проба; Rt (**Соединение 513**)=11,9 мин; Rt (**Соединение 512**)=15,07 мин;

RT для 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-хлор-4-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (36,54 мг, 87,24 мкмоль, выход 38,10%)=7,7912 мин (IA-3, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,155 мл/мин)

RT для 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-хлор-4-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (31,56 мг, 75,35 мкмоль, выход 32,91%)=10,0042 мин (IA-3, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,155 мл/мин)

Соединение 512: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,05 (м, 3H), 1,25-1,41 (м, 1H), 1,59-1,69 (м, 1H), 1,81-1,95 (м, 1H), 1,99-2,14 (м, 1H), 2,14-2,28 (м, 1H), 2,77-3,24 (м, 1H), 3,46-4,06 (м, 1H), 5,11-5,59 (м, 1H), 7,29-7,38 (м, 1H), 7,38-7,46 (м, 1H), 7,46-7,53 (м, 1H), 7,56-7,66 (м, 1H), 8,08-8,23 (м, 1H), 8,43-8,53 (м, 1H), 8,71-8,81 (м, 1H), 8,81-8,92 (м, 1H), 11,09-11,39 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 418,1; найдено 419,2; Rt=2,789 мин.

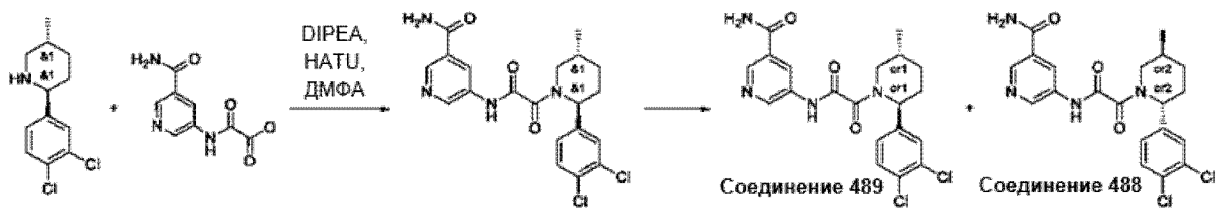
RT (IA-3, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,155 мл/мин)=10,0042 мин

Соединение 513: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,05 (м, 3H), 1,26-1,39 (м, 1H), 1,61-1,71 (м, 1H), 1,81-1,96 (м, 1H), 2,00-2,14 (м, 1H), 2,14-2,25 (м, 1H), 2,77-3,23 (м, 1H), 3,46-4,04 (м, 1H), 5,08-5,58 (м, 1H), 7,28-7,38 (м, 1H), 7,38-7,46 (м, 1H), 7,46-7,54 (м, 1H), 7,55-7,64 (м, 1H), 8,02-8,22 (м, 1H), 8,37-8,54 (м, 1H), 8,71-8,80 (м, 1H), 8,81-8,95 (м, 1H), 11,01-11,49 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 418,1; найдено 419,2; Rt=2,787 мин.

RT (IA-3, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,155 мл/мин)=7,7912 мин

Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 488) и 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 489)



Стадия 1: Синтез 5-[[2-[2-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (-[[2-[2-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

DIPEA (762,25 мг, 5,90 ммоль, 1,03 мл) добавляли к раствору соответствующего 2-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-пиперидин (0,36 г, 1,47 ммоль) и 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (308,39 мг, 1,26 ммоль, HCl) в ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением раствора HATU (616,69 мг, 1,62 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин 40-60% вода/acn+NH_3(загрузочный насос 4 мл) колонка: TRIART 100 * 20 5 MicroM) с получением чистого 5-[[2-[2-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,43 г, 987,82 мкмоль, выход 67,00%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 1,03 (д, 3H), 1,23 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 2,10 (м, 3H), 2,39 (с, 3H), 4,10 (м, 1H), 2,35 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 11,30 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 434,1; найдено 435,2; Rt=3,547 мин.

*Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 488**) и 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 489**)*

5-[[2-[2-(3,4-Дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (0,43 г, 987,82 мкмоль) разделяли хирально, получая **соединение 489** - отн-5-[[2-[(2R,5S)-2-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (125,57 мг, выход 29,20%) и **соединение 488** - отн-5-[[2-[(2S,5R)-2-(3,4-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (132,39 мг, выход 30,79%).

Условия хирального разделения: Chiralpak IA (250 * 30 мм, 5 мкм); гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25. Скорость потока: 28 мл/мин; температура колонки: 21 °C; длина волны: 205 нм. Время удерживания (изомер A)=12,85 мин; время удерживания (изомер B)=13,87 мин, время удерживания (изомер C)=16,97 мин, время удерживания (изомер D)=24,58 мин

Соединение 488: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,04 (м, 3H), 1,26-1,38 (м, 1H), 1,59-1,68 (м, 1H), 1,82-1,95 (м, 1H), 1,99-2,12 (м, 1H), 2,13-2,25 (м, 1H), 2,75-3,27 (м, 1H), 3,42-4,05 (м, 1H), 5,12-5,56 (м, 1H), 7,26-7,36 (м, 1H), 7,51-7,56 (м, 1H), 7,56-7,62 (м, 1H), 7,62-7,68 (м, 1H), 8,09-8,19 (м, 1H), 8,42-8,52 (м, 1H), 8,71-8,80 (м, 1H), 8,81-8,91 (м, 1H), 11,21-11,39 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 434,1; найдено 435,0; Rt=1,324 мин.

RT(гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,155 мл/мин)=14,85 мин

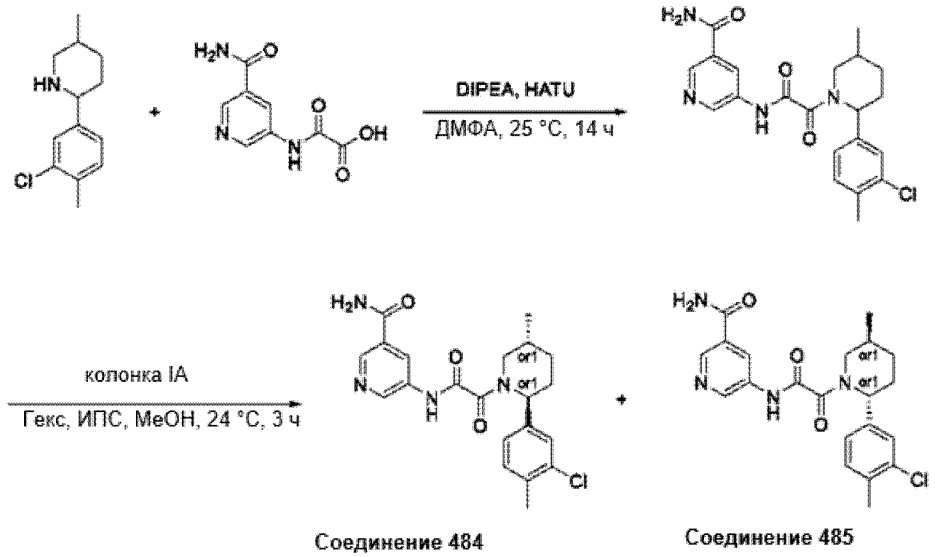
Соединение 489: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,94-1,04 (м, 3H), 1,24-1,40 (м,

1H), 1,56-1,71 (м, 1H), 1,83-1,96 (м, 1H), 2,00-2,13 (м, 1H), 2,14-2,25 (м, 1H), 2,75-3,27 (м, 1H), 3,45-4,08 (м, 1H), 5,13-5,59 (м, 1H), 7,27-7,36 (м, 1H), 7,51-7,57 (м, 1H), 7,57-7,62 (м, 1H), 7,62-7,68 (м, 1H), 8,09-8,19 (м, 1H), 8,42-8,52 (м, 1H), 8,70-8,80 (м, 1H), 8,80-8,92 (м, 1H), 11,13-11,37 (м, 1H).,

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 434,1; найдено 435,2; Rt=1,325 мин.

RT(гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,155 мл/мин)=9,49 мин

Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-хлор-4-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 484) и 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-хлор-4-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 485)



Стадия 1. Синтез 5-[[2-[2-(3-хлор-4-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

DIPEA (554,54 мг, 4,29 ммоль, 747,36 мкл) добавляли к раствору соответствующего 2-(3-хлор-4-метил-фенил)-5-метил-пиперидина (0,24 г, 1,07 ммоль) и 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (263,47 мг, 1,07 ммоль, HCl) в ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением раствора HATU (448,65 мг, 1,18 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters SunFire C18 19 * 100 мм 5 мкм, гексан-MeOH 50-50 в качестве подвижной фазы, скорость потока 12 мл/мин) с получением 5-[[2-[2-(3-хлор-4-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,349 г, 841,20 мкмоль, выход 78,42%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 414,1; найдено 415,2; Rt=3,513 мин.

*Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-хлор-4-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 484**) и 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-хлор-4-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-*

*карбоксамида (**Соединение 485**)*

Колонка: колонка IA (100 * 20 мм, 5 мкм) Chiralpak; обращенная фаза и градиент: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 15,0 мл/мин

5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-Хлор-4-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (64,53 мг, выход 18,49%). Время удерживания для соединения **485** в аналитических условиях 46,81 мин.

5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-Хлор-4-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (62,68 мг, выход 17,96%). Время удерживания для соединения **484** в аналитических условиях 15,45 мин.

Соединение 485: RT (IA, гексан-IPa-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=46,840 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,04 (м, 3H), 1,26-1,39 (м, 1H), 1,60-1,69 (м, 1H), 1,81-1,93 (м, 1H), 1,97-2,13 (м, 1H), 2,14-2,23 (м, 1H), 2,25-2,32 (м, 3H), 2,75-3,25 (м, 1H), 3,43-4,05 (м, 1H), 5,08-5,58 (м, 1H), 7,16-7,24 (м, 1H), 7,28-7,40 (м, 2H), 7,54-7,66 (м, 1H), 8,10-8,20 (м, 1H), 8,42-8,52 (м, 1H), 8,72-8,79 (м, 1H), 8,80-8,93 (м, 1H), 11,11-11,46 (м, 1H).

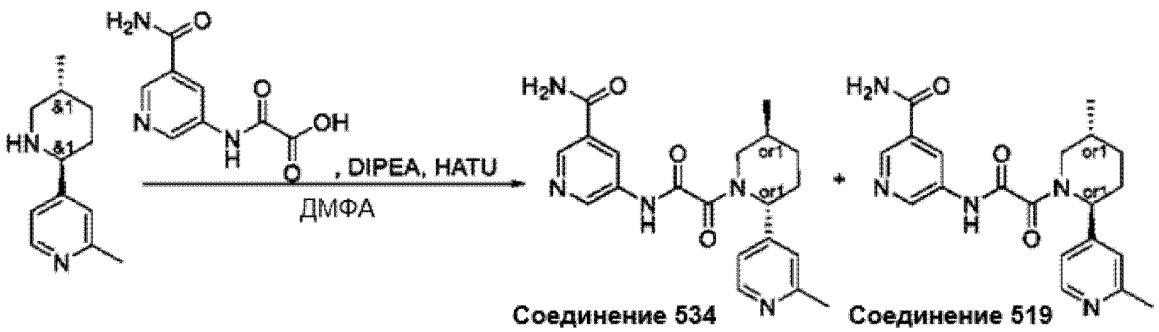
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 414,2; найдено 415,2; Rt=1,324 мин.

Соединение 484: RT (IA, гексан-IPa-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=15,499 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,05 (м, 3H), 1,24-1,36 (м, 1H), 1,58-1,69 (м, 1H), 1,80-1,94 (м, 1H), 1,96-2,14 (м, 1H), 2,14-2,22 (м, 1H), 2,26-2,32 (м, 3H), 2,74-3,25 (м, 1H), 3,43-4,05 (м, 1H), 5,10-5,58 (м, 1H), 7,15-7,24 (м, 1H), 7,28-7,40 (м, 2H), 7,51-7,64 (м, 1H), 8,08-8,21 (м, 1H), 8,40-8,52 (м, 1H), 8,69-8,80 (м, 1H), 8,80-8,92 (м, 1H), 11,05-11,44 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 414,2; найдено 415,2; Rt=1,325 мин.

Синтез 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-метил-2-(2-метил-4-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида и 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-метил-2-(2-метил-4-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 534 и соединение 519)



2-Метил-4-(5-метил-2-пиперидил)пиридин (0,3 г, 1,58 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (соль Et_3N, 362,73 мг, 1,73 ммоль) и DIPEA (611,28 мг, 4,73 ммоль, 823,82 мкл) растворяли в ДМФА (6 мл) при щадящем нагреве. HATU (719,36 мг, 1,89 ммоль) добавляли малыми порциями при интенсивном

перемешивании и периодическом нагревании. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов. После завершения реакции реакционную смесь очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Элюент: вода-ацетонитрил, 10% 0,5-6,5 мин; скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл/мин, ацетонитрил; колонка SunFire 19 * 100 мм, 5 мкм) и хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak AD-H (250×20 мм x 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20; скорость потока: 12 мл/мин) с получением 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-метил-2-(2-метил-4-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 534**, 80 мг, 209,74 мкмоль, выход 13,30%) и 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-метил-2-(2-метил-4-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 519**, 90 мг, 235,96 мкмоль, выход 14,97%) в виде белого твердого вещества.

13. **Соединение 534:** ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,33 (м, 1H), 1,56 (м, 1H), 2,06 (м, 3H), 2,44 (с, 2H), 2,77 (м, 0,4H), 3,23 (м, 0,6H), 3,51 (м, 0,6H), 4,06 (д, 0,4H), 5,17 (с, 0,4H), 5,52 (с, 0,6H), 7,14 (м, 2H), 7,59 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,44 (м, 2H), 8,82 (м, 2H), 11,25 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 381,2; найдено 382,2; Rt=2,926 мин.

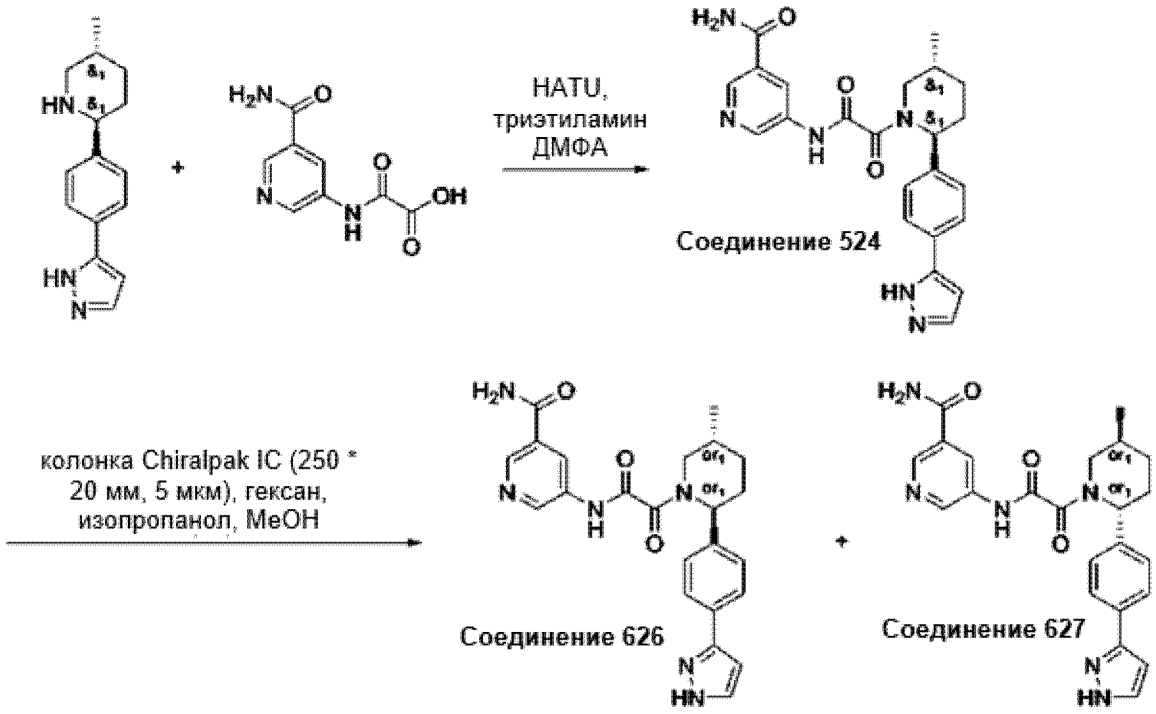
Хиральная ВЭЖХ: Rt=33,14 мин (Колонка: AD-H; элюент: гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20; скорость потока: 0,6 мл/мин).

14. **Соединение 519:** ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,33 (м, 1H), 1,56 (м, 1H), 2,06 (м, 3H), 2,44 (с, 2H), 2,77 (м, 0,4H), 3,23 (м, 0,6H), 3,51 (м, 0,6H), 4,06 (д, 0,4H), 5,17 (с, 0,4H), 5,52 (с, 0,6H), 7,14 (м, 2H), 7,59 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,44 (м, 2H), 8,82 (м, 2H), 11,25 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 381,2; найдено 382,2; Rt=2,922 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=19,89 мин (Колонка: AD-H; элюент: гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20; скорость потока: 0,6 мл/мин).

Синтез рац-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-5-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 524), 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-3-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 626) и 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-3-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 627)



*Стадия 1. Синтез рац-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-5-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 524**)*

К раствору (2S,5R)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-5-ил)фенил]пиперидина (125 мг, 397,77 мкмоль, 2HCl), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (97,70 мг, 397,77 мкмоль, HCl) и триэтиламина (241,50 мг, 2,39 ммоль, 332,65 мкл) порциями добавляли HATU (166,37 мг, 437,55 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч и подвергли ВЭЖХ: 30-30-70% 0-1-6 мин вода-метанол (NH_3 0,1%), скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол (NH_3 0,1%)), колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм ВД S-5 мкм) с получением 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-5-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (92 мг, 212,73 мкмоль, выход 53,48%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,00-1,06 (м, 3H), 1,29-1,43 (м, 1H), 1,65-1,76 (м, 1H), 1,79-1,97 (м, 1H), 2,02-2,16 (м, 1H), 2,16-2,30 (м, 1H), 2,75-3,27 (м, 1H), 3,47-4,07 (м, 1H), 5,13-5,65 (м, 1H), 6,66-6,73 (м, 1H), 7,32-7,39 (м, 2H), 7,39-7,98 (м, 5H), 8,07-8,23 (м, 1H), 8,44-8,53 (м, 1H), 8,65-8,80 (м, 1H), 8,82-8,96 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 432,2; найдено 433,2; Rt=2,020 мин.

*Стадия 2. Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-3-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 626**) и 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-3-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида **Соединение 627**)*

Хиральное разделение 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-3-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (82,7 мг, 191,23 мкмоль) (**Соединение 524**) выполняли, используя колонку Chiralpak IC (250 * 20 мм, 5 мкм) (191,23

мкмоль) гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25 в качестве подвижной фазы; скорость потока: 12 мл/мин; температуру колонки: 21 °C; длину волны: 205 нм, получая **соединение 626** - отн-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-3-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (19,1 мг, 44,16 мкмоль, выход 23,10%) (время удерживания=138,94 мин) и **соединение 627** - отн-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-3-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (22,03 мг, 50,94 мкмоль, выход 26,64%) время удерживания (изомер B)=158,77 мин).

Соединение 626: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,99-1,06 (м, 3H), 1,29-1,43 (м, 1H), 1,64-1,76 (м, 1H), 1,83-1,96 (м, 1H), 2,00-2,19 (м, 1H), 2,20-2,31 (м, 1H), 2,77-3,28 (м, 1H), 3,45-4,08 (м, 1H), 5,15-5,67 (м, 1H), 6,62-6,74 (м, 1H), 7,29-7,41 (м, 2H), 7,41-7,61 (м, 1H), 7,61-7,79 (м, 2H), 7,80-7,85 (м, 1H), 8,08-8,21 (м, 1H), 8,43-8,53 (м, 1H), 8,72-8,79 (м, 1H), 8,83-8,94 (м, 1H), 11,20-11,39 (м, 1H), 12,75-13,38 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 432,2; найдено 433,2; Rt=2,311 мин.

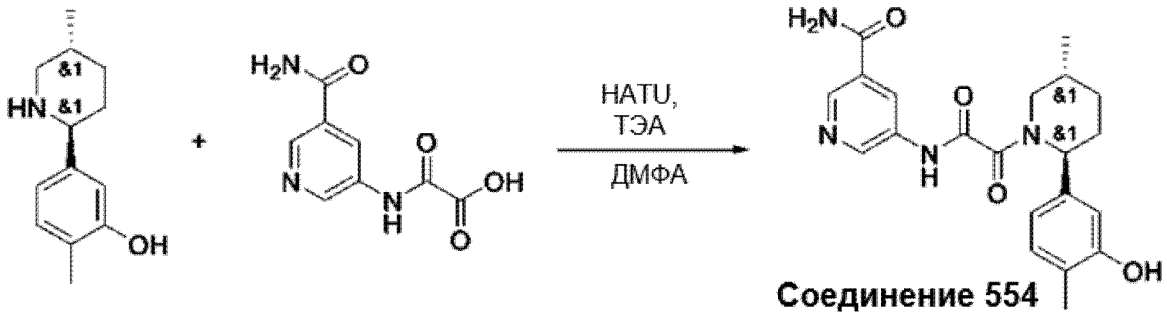
RT (гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 12 мл/мин)=10,3252 мин

Соединение 627: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,01-1,06 (м, 3H), 1,31-1,41 (м, 1H), 1,65-1,75 (м, 1H), 1,83-1,95 (м, 1H), 2,01-2,19 (м, 1H), 2,20-2,30 (м, 1H), 2,76-3,28 (м, 1H), 3,44-4,07 (м, 1H), 5,14-5,65 (м, 1H), 6,65-6,73 (м, 1H), 7,32-7,43 (м, 2H), 7,48-7,62 (м, 1H), 7,62-7,76 (м, 1H), 7,75-7,86 (м, 2H), 8,08-8,22 (м, 1H), 8,41-8,54 (м, 1H), 8,66-8,81 (м, 1H), 8,84-8,98 (м, 1H), 11,15-11,40 (м, 1H), 12,79-13,30 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 432,2; найдено 433,2; Rt=2,316 мин.

RT (гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 12 мл/мин)=6,410 мин

Синтез 5-(2-(2-(3-гидрокси-4-метилфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (Соединение 554)



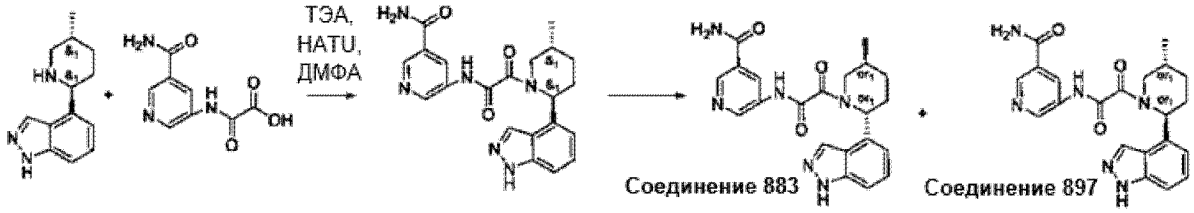
Соединение 554

К раствору 2-метил-5-[(*2S,5R*)-5-метил-2-пиперидил]фенола (299,37 мг, 1,46 ммоль, HCl), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (358,18 мг, 1,15 ммоль, Et_3N) и ТЕА (1,03 г, 10,21 ммоль, 1,42 мл) в ДМФА (5 мл) порциями добавляли HATU (609,92 мг, 1,60 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь подвергли ВЭЖХ (20-20-70% 0-1-6 мин 0,1% NH_3-MeOH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, MeOH) масса целевого пика 396, колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3-гидрокси-4-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (48 мг, 121,08 мкмоль, выход 8,30%). Продукт содержит 6% *цис*-изомера.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,94-1,07 (м, 3H), 1,25-1,35 (м, 1H), 1,66-1,73 (м, 1H), 1,79-1,91 (м, 1H), 1,92-2,04 (м, 1H), 2,04-2,09 (м, 4H), 2,78-3,24 (м, 1H), 3,48-4,06 (м, 1H), 5,04-5,56 (м, 1H), 6,61-6,69 (м, 1H), 6,70-6,82 (м, 1H), 7,00-7,08 (м, 1H), 7,52-7,65 (м, 1H), 8,07-8,23 (м, 1H), 8,38-8,54 (м, 1H), 8,67-8,80 (м, 1H), 8,82-8,96 (м, 1H), 9,16-9,30 (м, 1H), 11,01-11,37 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 396,4; найдено 397,2; Rt=2,351 мин.

Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 883) и 5-[[2-[(2R,5S)-2-(1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 897)



Стадия 1. Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

К перемешиваемой смеси 4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]-1H-индазола (475 мг, 1,32 ммоль, 2HCl), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (275,77 мг, 1,12 ммоль, HCl) и триэтиламина (667,07 мг, 6,59 ммоль, 918,83 мкл) в диметилформамиде (4 мл) добавляли HATU (551,45 мг, 1,45 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (30-30-60% 0-1-6 мин H_2O/MeOH/0,1% NH4OH, скорость потока: 30 мл/мин; колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм), получая 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (100 мг, 246,04 мкмоль, выход 18,66%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 406,2; найдено 407,2; Rt=2,098 мин.

*Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 883**) и 5-[[2-[(2R,5S)-2-(1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 897**)*

5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-Индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (10 мг, 24,60 мкмоль) разделяли на энантиомеры хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IA-I (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH 50-25-25, скорость потока: 12 мл/мин; 5 ввод. проба, 2 мг/ввод. проба. V=3,5 л, время 5,5 ч), получая: **соединение 883-5**-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (3,5 мг, 8,61 мкмоль, выход 70,00%) со временем удерживания=35,174 мин и соединен**ие 897-5**-[[2-[(2R,5S)-2-(1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (3 мг,

7,38 мкмоль, выход 60,00%) со временем удерживания=42,954 мин.

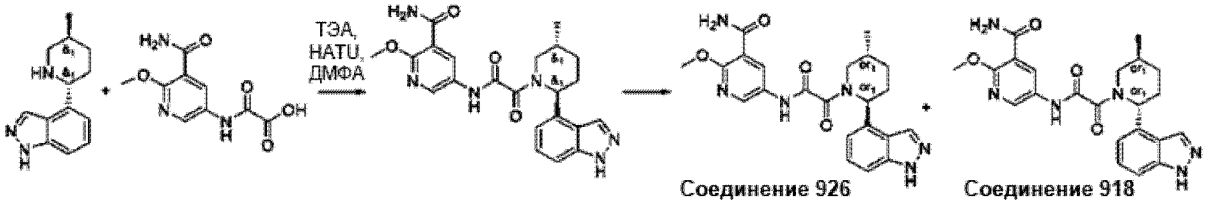
Соединение 883: ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 406,4; найдено 407,4; Rt=3,303 мин.

RT (гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 12 мл/мин)=25,1832 мин.

Соединение 897: ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 406,4; найдено 407,4; Rt=3,287 мин.

RT (гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 12 мл/мин)=35,4262 мин.

Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-(1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (Соединение 918) и 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (Соединение 926)



Стадия 1. Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида

К перемешиваемой смеси 4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]-1H-индазола (475 мг, 1,32 ммоль, 2HCl), 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (315,35 мг, 1,32 ммоль) и триэтиламина (667,07 мг, 6,59 ммоль, 918,83 мкл) в диметилформамиде (4 мл) добавляли HATU (551,45 мг, 1,45 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (20-20-50% 0-1-6 мин H_2O/MeCN/0,1% NH4OH, скорость потока: 30 мл/мин; колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм), получая 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамид (135 мг, 309,30 мкмоль, выход 23,46%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 436,2; найдено 437,0; Rt=2,420 мин.

*Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-(1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 918** и 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 926**)*

5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамид (135 мг, 309,30 мкмоль) разделяли на энантиомеры хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IB (250 * 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: CO2-MeOH, 60-40. Скорость потока: 80 мл/мин; температура колонки: 40°C; длина волны: 215 нм), получая **соединение 926-5**-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамид (25 мг, 57,28 мкмоль, выход 37,04%) со временем удерживания=7,46 мин и **соединение 918-5**-[[2-[(2R,5S)-2-(1H-

индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамид (24 мг, 54,99 мкмоль, выход 35,56%) со временем удерживания=9,87 мин.

Соединение 918: ^{1}H ЯМР(ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,03 (м, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,87 (м, 2H), 2,18 (м, 2H), 3,46 (м, 2H), 3,92 (м, 3H), 5,74 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,71 (м, 2H), 8,07 (м, 1H), 8,46 (м, 2H), 10,98 (м, 1H), 13,12 (с, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 436,2; найдено 437,2; Rt=2,431 мин.

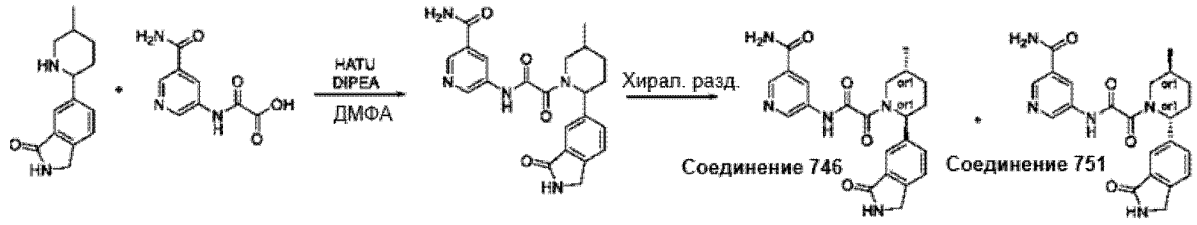
RT (CO_2-MeOH, 60-40, 80 мл/мин)=5,8212 мин.

Соединение 926: ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,02 (м, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,86 (м, 2H), 2,22 (м, 2H), 3,38 (м, 1H), 3,92 (м, 4H), 5,75 (м, 1H), 7,04 (м, 1H), 7,32 (т, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,71 (м, 2H), 8,07 (м, 1H), 8,45 (м, 2H), 10,99 (м, 1H), 13,12 (с, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 436,2; найдено 437,2; Rt=2,455 мин.

RT (CO_2-MeOH, 60-40, 80 мл/мин)=6,9102 мин.

Синтез 5-(2-(5-метил-2-(3-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 746 и соединение 751)



Стадия 1. Синтез 5-(2-(5-метил-2-(3-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

DIPEA (412,47 мг, 3,19 ммоль, 555,89 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (190,72 мг, 776,48 мкмоль, HCl) и 6-(5-метил-2-пиперидил)изоиндолин-1-она (0,21 г, 911,84 мкмоль) в ДМФА (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением HATU (381.38 мг, 1,00 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Waters Sunfire C18 20*100 5 мкм колонка и H_2O-MeOH в качестве элюирующей смеси) с получением 5-[[2-[5-метил-2-(3-оксоизоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,14 г, 332,19 мкмоль, выход 36,43%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02 (д, 3H), 1,36 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,08 (м, 1H), 2,28 (м, 1H), 2,72 (м, 1H), 3,56 (м, 1H), 3,96 (м, 1H), 4,34 (с, 2H), 5,56 (м, 1H), 7,62 (м, 3H), 8,21 (м, 1H), 8,49 (м, 1H), 8,62 (м, 1H), 8,78 (м, 1H), 8,96 (м, 1H), 11,32 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 421,2; найдено 422,2; Rt=1,882 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 751** и соединение **746**)*

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: AS (250 * 20, 10 мкм), CO_2-MeOH, 60-40, 50 мл/мин - скорость потока - 15 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 751** 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(3-оксоизоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (68,43 мг, 162,37 мкмоль, выход 48,88%) и **соединения 746** 5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(3-оксоизоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (65,37 мг, 155,11 мкмоль, выход 46,69%).

Время удерживания для соединения **751** в аналитических условиях (колонка: AS-H, CO_2-MeOH, 60-40, 2 мл/мин в качестве подвижной фазы) 5,80 мин и для **соединения 746** 3,93 мин.

Соединение 751: время удерживания: 5,80 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01-1,06 (м, 3H), 1,27-1,40 (м, 1H), 1,60-1,70 (м, 1H), 1,83-1,95 (м, 1H), 2,07-2,21 (м, 1H), 2,21-2,33 (м, 1H), 2,77-3,26 (м, 1H), 3,45-4,11 (м, 1H), 4,28-4,38 (м, 2H), 5,22-5,71 (м, 1H), 7,52-7,64 (м, 4H), 8,07-8,19 (м, 1H), 8,39-8,51 (м, 1H), 8,52-8,57 (м, 1H), 8,71-8,80 (м, 1H), 8,81-8,93 (м, 1H), 11,21-11,39 (м, 1H).

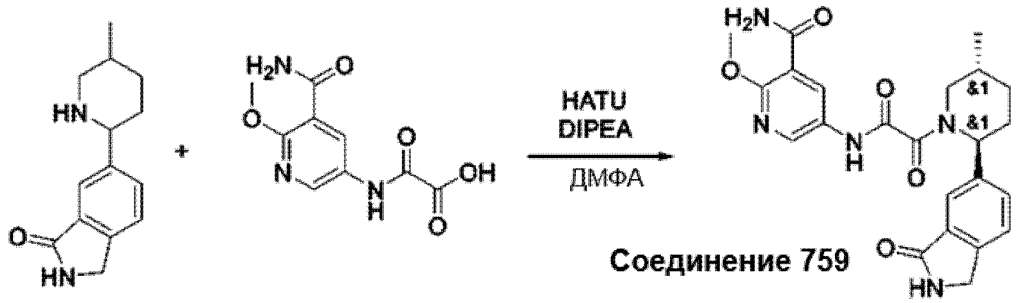
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 421,2; найдено 422,2; Rt=0,812 мин.

Соединение 746: время удерживания: 3,93 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,00-1,05 (м, 3H), 1,29-1,41 (м, 1H), 1,63-1,70 (м, 1H), 1,83-1,93 (м, 1H), 2,08-2,21 (м, 1H), 2,22-2,29 (м, 1H), 2,78-3,26 (м, 1H), 3,48-4,09 (м, 1H), 4,31-4,41 (м, 2H), 5,22-5,72 (м, 1H), 7,52-7,64 (м, 4H), 8,08-8,20 (м, 1H), 8,38-8,52 (м, 1H), 8,51-8,60 (м, 1H), 8,69-8,80 (м, 1H), 8,81-8,93 (м, 1H), 11,19-11,39 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 421,2; найдено 422,2; Rt=0,812 мин.

Синтез 2-метокси-5-(2-(5-метил-2-(3-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (Соединение 759)



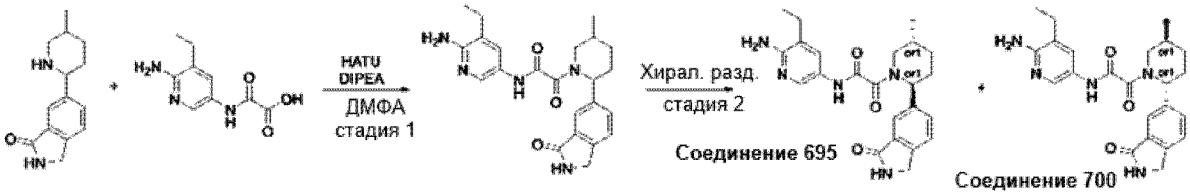
DIPEA (284,78 мг, 2,20 ммоль, 383,80 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,3 г, 881,38 мкмоль, Et_3N) и 6-(5-метил-2-пиперидил)изоиндолин-1-она (202,99 мг, 881,38 мкмоль) в ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением HATU (368,64 мг, 969,52 мкмоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20 * 100 5 мкм и H_2O-MeOH в качестве элюирующей смеси) с получением 2-метокси-5-[[2-

[(*2S,5R*)-5-метил-2-(3-оксоизоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (164,5 мг, 364,36 мкмоль, выход 41,34%).

^{1}Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01-1,03 (м, 3Н), 1,28-1,41 (м, 1Н), 1,60-1,71 (м, 1Н), 1,81-1,93 (м, 1Н), 2,05-2,20 (м, 1Н), 2,20-2,32 (м, 1Н), 2,74-3,27 (м, 1Н), 3,48-4,04 (м, 4Н), 4,32-4,35 (м, 2Н), 5,20-5,69 (м, 1Н), 7,51-7,60 (м, 3Н), 7,64-7,78 (м, 2Н), 8,37-8,47 (м, 1Н), 8,48-8,58 (м, 2Н), 10,99-11,10 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 451,2; найдено 452,2; Rt=2,197 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(3-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 700 и соединение 695)



Стадия 1. Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(3-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

DIPEA (617,79 мг, 4,78 ммоль, 832,60 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,25 г, 1,20 ммоль) и 6-(5-метил-2-пиперидил)изоиндолин-1-она (275,22 мг, 1,20 ммоль) в ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением HATU (499,82 мг, 1,31 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20*100 5 мкм и H_2O-MeOH+NH_3 в качестве элюирующей смеси) с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-(3-оксоизоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,37 г, 877,84 мкмоль, выход 73,46%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 421,2; найдено 422,2; Rt=1,852 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 700** и соединение **695**)*

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: IC-II, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 12 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 700** *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(3-оксоизоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (118,61 мг, 281,41 мкмоль, выход 32,06%) и **соединения 695** *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(3-оксоизоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (113,03 мг, 268,17 мкмоль, выход 30,55%).

Время удерживания для соединения **700** в аналитических условиях (колонка: IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 50,38 мин и для соединения **695** 37,16 мин.

Соединение 700: время удерживания: 50,38 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,07 (м, 6H), 1,36 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 2,08 (м, 1H), 2,33 (м, 3H), 2,97 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 4,33 (м, 2H), 5,61 (м, 3H), 7,56 (м, 4H), 8,01 (м, 1H), 8,54 (с, 1H), 10,54 (м, 1H).

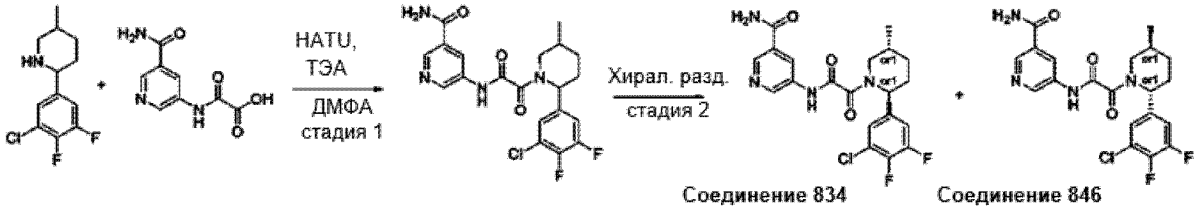
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 421,2; найдено 422,2; Rt=1,789 мин.

Соединение 695: время удерживания: 37,16 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,07 (м, 6H), 1,36 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 2,08 (м, 1H), 2,33 (м, 3H), 2,97 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 4,33 (м, 2H), 5,61 (м, 3H), 7,56 (м, 4H), 8,01 (м, 1H), 8,54 (м, 1H), 10,54 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 421,2; найдено 422,2; Rt=1,793 мин.

Синтез 5-(2-(2-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 834 и соединение 846)



Стадия 1. Синтез 5-(2-(2-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

К перемешиваемой смеси (*2R,5S*)-2-(3-хлор-4,5-дифтор-фенил)-5-метил-пиперидина (200 мг, 814,02 мкмоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (199,94 мг, 814,02 мкмоль, HCl) и ТЕА (247,11 мг, 2,44 ммоль, 340,37 мкл) в ДМФА (3 мл) добавляли HATU (340,46 мг, 895,42 мкмоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 5 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (40-90% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм), получая 5-[[2-*[(2R*,5S)-2-(3-хлор-4,5-дифтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (192 мг, 439,52 мкмоль, выход 53,99%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 436,2; найдено 437,2; Rt=2,972 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 834** и соединение **846**)*

5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3-Хлор-4,5-дифтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (192 мг, 439,52 мкмоль) разделяли на энантиомеры хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak AD-H-I (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: CO_2-MeOH 50-50; скорость потока: 40 мл/мин), получая: 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3-хлор-4,5-дифтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (55 мг, 125,90 мкмоль, выход 57,29%) со временем удерживания=6,3 мин (**Соединение 846**) и 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3-хлор-4,5-дифтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (68 мг, 155,66 мкмоль, выход 70,83%) со временем удерживания=8,98 мин (**Соединение 834**).

Время удерживания для **соединения 834** в аналитических условиях (колонка: AD-H, CO_2-MeOH, 50-50, 2 мл/мин в качестве подвижной фазы) 8,34 мин и для **соединения** 846 5,93 мин.

Соединение 834: время удерживания: 8,34 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,93-1,06 (м, 3H), 1,24-1,40 (м, 1H), 1,58-1,68 (м, 1H), 1,78-1,96 (м, 1H), 1,96-2,12 (м, 1H), 2,12-2,25 (м, 1H), 2,77-3,28 (м, 1H), 3,44-4,03 (м, 1H), 5,12-5,52 (м, 1H), 7,31-7,48 (м, 2H), 7,55-7,65 (м, 1H), 8,09-8,21 (м, 1H), 8,41-8,51 (м, 1H), 8,71-8,80 (м, 1H), 8,80-8,93 (м, 1H), 11,20-11,34 (м, 1H).

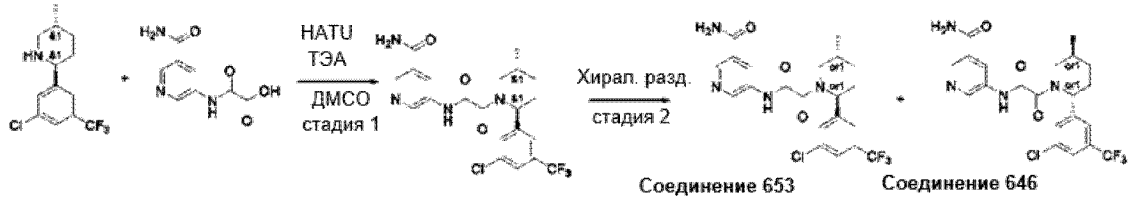
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 436,2; найдено 437,2; Rt=1,277 мин.

Соединение 846: время удерживания: 5,93 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,95-1,05 (м, 3H), 1,23-1,37 (м, 1H), 1,58-1,68 (м, 1H), 1,81-1,93 (м, 1H), 1,97-2,11 (м, 1H), 2,11-2,25 (м, 1H), 2,77-3,29 (м, 1H), 3,44-4,04 (м, 1H), 5,10-5,52 (м, 1H), 7,30-7,46 (м, 2H), 7,55-7,65 (м, 1H), 8,10-8,20 (м, 1H), 8,42-8,51 (м, 1H), 8,71-8,79 (м, 1H), 8,80-8,91 (м, 1H), 11,16-11,33 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 436,2; найдено 437,2; Rt=1,284 мин.

Синтез 5-(2-(2-(3-хлор-5-(трифторметил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 646 и соединение 653)



Стадия 1. Синтез 5-(2-(2-(3-хлор-5-(трифторметил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

2-[(5-Карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (279,38 мг, 900,21 мкмоль, (*2R,5S*)-2-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-5-метил-пиперидина (250 мг, 900,21 мкмоль), HATU (342,29 мг, 900,21 мкмоль) и TEA (91,09 мг, 900,21 мкмоль, 125,47 мкл) смешивали в ДМСО (2 мл) и перемешивали в течение 3 ч при 20 °C. Реакционную смесь подвергли очистке ВЭЖХ 2-10 мин 45-60% вода/ACN (загрузочный насос 4 мл ACN) колонка: TRIART 100 * 20, 5 мкм. Получали 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (240 мг, 511,88 мкмоль, выход 56,86%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 468,2; найдено 469,2; Rt=3,311 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 653** и соединение **646**)*

Рацемический 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (240 мг, 511,88 мкмоль) разделяли, используя колонку Chiralpak IA-II 250 * 20, 5 мкм; гексан-ИПС-MeOH, 80-10-10 в качестве подвижной фазы; скорость потока 12 мл/мин; объем вводимой пробы: 900 мкл; получая 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (82 мг, 174,89 мкмоль, выход 68,33%) и 5-[[2-

[(*2R,5S*)-2-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (86 мг, 183,43 мкмоль, выход 71,67%). Время удерживания для **соединения 653** в аналитических условиях (колонка: IA, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 13,53 мин и для **соединения** 646 20,36 мин.

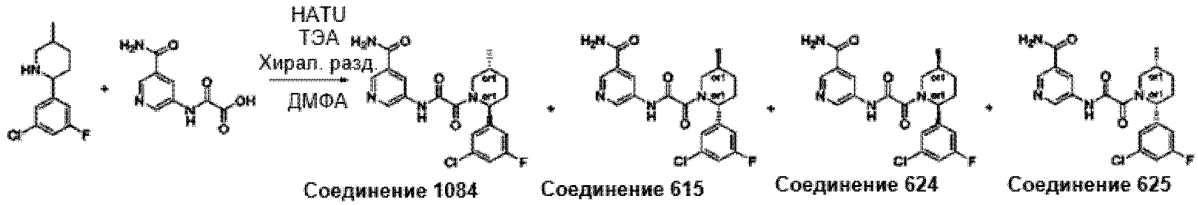
Соединение 653: время удерживания: 13,53 мин ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,32 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 2,18 (м, 3H), 3,78 (м, 1H), 5,41 (м, 1H), 7,59 (м, 2H), 7,68 (м, 1H), 7,77 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,46 (м, 1H), 8,80 (м, 2H), 11,30 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 468,2; найдено 469,2; Rt=3,312 мин.

Соединение 646: Время удерживания: 20,36 мин ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,33 (м, 1H), 1,61 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 2,19 (м, 3H), 3,78 (м, 1H), 5,41 (м, 1H), 7,63 (м, 3H), 7,77 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,46 (м, 1H), 8,80 (м, 2H), 11,29 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 468,2; найдено 469,2; Rt=3,313 мин.

Синтез 5-(2-(2-(3-хлор-5-фторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 1084, соединение 615, соединение 625 и соединение 624)



(*2R,5S*)-2-(3-Хлор-5-фтор-фенил)-5-метил-пиперидин (0,3 г, 1,32 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (323,60 мг, 1,32 ммоль, HCl) и DIPEA (340,55 мг, 2,63 ммоль, 458,97 мкл) растворяли в ДМФА (8 мл) при щадящем нагреве. HATU (500,95 мг, 1,32 ммоль) добавляли малыми порциями при интенсивном перемешивании и периодическом нагревании. После завершения реакции смесь очищали с помощью ВЭЖХ (23% 0,5-6,5 мин вода-MeCN; скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN); масса целевого пика 380; колонка: SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (L)) и энантиомеры разделяли хиральной хроматографией (IA (250 * 30, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 20 мл/мин) с получением 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3-хлор-5-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (83 мг, 198,16 мкмоль, выход 15,04%), 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3-хлор-5-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (87 мг, 207,71 мкмоль, выход 15,77%), 5-[[2-[(*2R,5R*)-2-(3-хлор-5-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (10 мг, 23,88 мкмоль, выход 1,81%) и 5-[[2-[(*2S,5S*)-2-(3-хлор-5-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (10 мг, 23,88 мкмоль, выход 1,81%).

Время удерживания для **соединения 1084** в аналитических условиях (колонка: IC, CO_2-MeOH, 70-30, 3 мл/мин в качестве подвижной фазы) 9,30 мин, **соединение 615** 10,08

мин, для соединения **625** 7,53 мин и для соединения **624** 6,97 мин.

Соединение 1084: время удерживания: 9,30 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,01 (м, 3H), 1,26-1,39 (м, 1H), 1,53-1,67 (м, 1H), 1,78-1,95 (м, 1H), 2,01-2,13 (м, 1H), 2,15-2,26 (м, 1H), 2,74-3,28 (м, 1H), 3,47-4,04 (м, 1H), 5,11-5,65 (м, 1H), 7,12-7,20 (м, 1H), 7,20-7,26 (м, 1H), 7,30-7,39 (м, 1H), 7,56-7,65 (м, 1H), 8,11-8,20 (м, 1H), 8,41-8,52 (м, 1H), 8,69-8,81 (м, 1H), 8,81-8,96 (м, 1H), 11,11-11,46 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 418,2; найдено 419,2; Rt=2,922 мин.

Соединение 615: время удерживания: 10,08 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,03 (м, 3H), 1,25-1,39 (м, 1H), 1,58-1,66 (м, 1H), 1,83-1,94 (м, 1H), 2,02-2,13 (м, 1H), 2,15-2,29 (м, 1H), 2,78-3,28 (м, 1H), 3,47-4,09 (м, 1H), 5,14-5,58 (м, 1H), 7,09-7,20 (м, 1H), 7,20-7,26 (м, 1H), 7,30-7,40 (м, 1H), 7,55-7,67 (м, 1H), 8,10-8,22 (м, 1H), 8,39-8,54 (м, 1H), 8,69-8,80 (м, 1H), 8,80-8,96 (м, 1H), 11,19-11,43 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 418,2; найдено 419,2; Rt=2,921 мин.

Соединение 625: время удерживания: 7,53 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,73-0,82 (м, 3H), 0,98-1,05 (м, 1H), 1,60-1,76 (м, 2H), 1,79-1,96 (м, 1H), 2,11-2,18 (м, 0,4H), 2,57-2,60 (м, 1,6H), 3,63-4,28 (м, 1H), 5,15-5,67 (м, 1H), 7,13-7,19 (м, 1H), 7,19-7,24 (м, 1H), 7,32-7,41 (м, 1H), 7,58-7,65 (м, 1H), 8,10-8,22 (м, 1H), 8,41-8,56 (м, 1H), 8,70-8,80 (м, 1H), 8,80-8,96 (м, 1H), 11,27-11,36 (м, 1H).

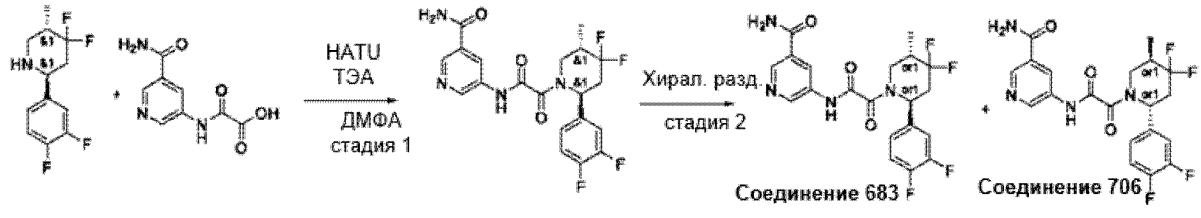
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 418,2; найдено 419,2; Rt=2,981 мин.

Соединение 624: время удерживания: 6,97 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,66-0,86 (м, 3H), 0,94-1,09 (м, 1H), 1,55-1,77 (м, 2H), 1,80-1,98 (м, 1H), 2,11-2,19 (м, 0,4H), 2,53-2,61 (м, 1,6H), 3,62-4,29 (м, 1H), 5,14-5,68 (м, 1H), 7,13-7,19 (м, 1H), 7,19-7,26 (м, 1H), 7,32-7,40 (м, 1H), 7,54-7,66 (м, 1H), 8,09-8,20 (м, 1H), 8,43-8,55 (м, 1H), 8,72-8,80 (м, 1H), 8,80-8,94 (м, 1H), 11,28-11,44 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 418,2; найдено 419,2; Rt=2,979 мин.

Синтез 5-(2-(2-(3,4-дифторфенил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 683 и соединение 706)



Стадия 1. Синтез 5-(2-(2-(3,4-дифторфенил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

К раствору (*2S,5S*)-2-(3,4-дифторфенил)-4,4-дифтор-5-метил-пиперидина (0,3 г, 1,21 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (298,04 мг, 1,21 ммоль, HCl) и ТЕА (613,94 мг, 6,07 ммоль, 845,65 мкл) порциями добавляли HATU (507,52 мг, 1,33 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч и

очищали ВЭЖХ: 30-70% 0-5 мин вода-MeOH, скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH) колонка: SunFireC18 100 * 19 мм 5 мкм) с получением 5-[[2-[(*2S,5S*)-2-(3,4-дифторфенил)-4,4-дифтор-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино] пиридин-3-карбоксамида (160 мг, 364,98 мкмоль, выход 30,08%). Данное соединение использовали для хирального разделения без Н-ЯМР.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 438,2; найдено 439,2; Rt=2,684 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 683** и соединение **706**)*

5-[[2-[(*2S,5S*)-2-(3,4-Дифторфенил)-4,4-дифтор-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (160 мг, 364,98 мкмоль) разделяли хирально (Информация по образцу: IA-I (250 * ,0, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 14 мл/мин) с получением 5-[[2-[(*2S,5S*)-2-(3,4-дифторфенил)-4,4-дифтор-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (73 мг, 166,52 мкмоль, выход 91,25%) и 5-[[2-[(*2R,5R*)-2-(3,4-дифторфенил)-4,4-дифтор-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (75 мг, 171,09 мкмоль, выход 93,75%).

Время удерживания для соединения **683** в аналитических условиях (колонка: AD-H, гексан-ИПС-MeOH 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 28,60 мин и для соединения **706** 16,55 мин.

Соединение 683: время удерживания: 28,60 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,08 (м, 3H), 2,20 (м, 2H), 2,86 (м, 1H), 3,45 (м, 1H), 4,07 (м, 1H), 5,69 (м, 1H), 7,17 (м, 1H), 7,43 (м, 2H), 7,60 (м, 1H), 8,18 (м, 1H), 8,48 (м, 1H), 8,82 (м, 2H), 11,36 (м, 1H).

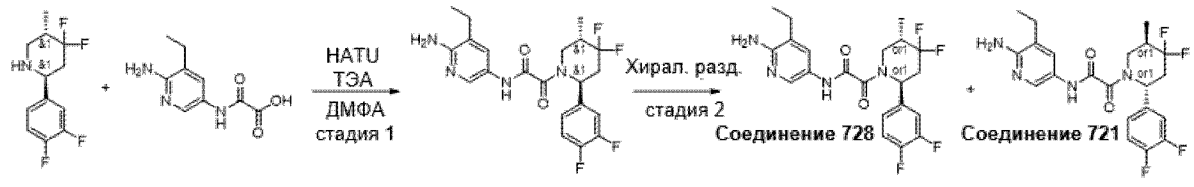
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 438,2; найдено 439,2; Rt=2,800 мин.

Соединение 706: время удерживания: 16,55 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,08 (м, 3H), 2,27 (м, 2H), 2,93 (м, 1H), 3,45 (м, 1H), 4,08 (м, 1H), 5,69 (м, 1H), 7,17 (м, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,60 (м, 1H), 8,15 (м, 1H), 8,48 (м, 1H), 8,82 (м, 2H), 11,28 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 438,2; найдено 439,2; Rt=2,796 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-(2-(3,4-дифторфенил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 721 и соединение 728)



Стадия 1. Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-(2-(3,4-дифторфенил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

К раствору (*2S,5S*)-2-(3,4-дифторфенил)-4,4-дифтор-5-метил-пиперидина (0,25 г, 1,01 ммоль), 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (296,16 мг, 1,42 ммоль) и ТЕА (511,62 мг, 5,06 ммоль, 704,71 мкл) порциями добавляли HATU (499,83 мг, 1,31 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч и очищали

ВЭЖХ: 0-5 мин 40-80% вода-MeOH (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH (NH_3 0,1%)) колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм ВД S-5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2S,5S*)-2-(3,4-дифторфенил)-4,4-дифтор-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (190 мг, 433,38 мкмоль, выход 42,86%). Данное соединение использовали для хирального разделения без Н-ЯМР.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 438,2; найдено 439,2; Rt=2,475 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 721** и **соединение 728**)*

N-(6-Амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2S,5S*)-2-(3,4-дифторфенил)-4,4-дифтор-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (190 мг, 433,38 мкмоль) разделяли хирально (объем вводимой пробы: 900 мкл, информация по образцу: AD-H I (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 13 мл/мин) с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2S,5S*)-2-(3,4-дифторфенил)-4,4-дифтор-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (73 мг, 166,51 мкмоль, выход 76,84%) и *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5R*)-2-(3,4-дифторфенил)-4,4-дифтор-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (74 мг, 168,79 мкмоль, выход 77,89%).

Время удерживания для соединения **721** в аналитических условиях (колонка: AD-H, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 31,65 мин и для соединения **728** 18,67 мин.

Соединение 721: время удерживания: 31,65 мин

^{1}Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,08 (м, 6Н), 2,18 (м, 1Н), 2,39 (м, 2Н), 2,93 (м, 2Н), 3,41 (м, 1Н), 3,96 (м, 1Н), 5,69 (м, 3Н), 7,15 (м, 1Н), 7,43 (м, 3Н), 8,03 (м, 1Н), 10,58 (м, 1Н).

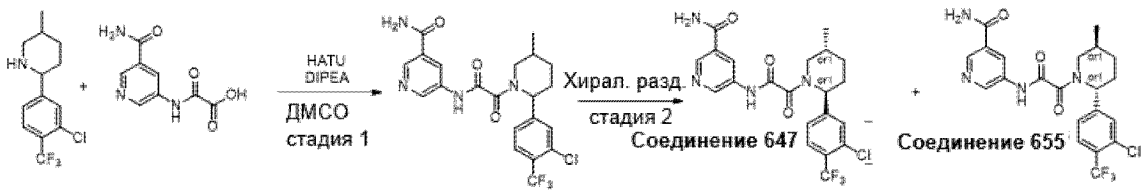
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 438,2; найдено 439,2; Rt=1,208 мин.

Соединение 728: время удерживания: 18,67 мин

^{1}Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,09 (м, 6Н), 2,18 (м, 1Н), 2,40 (м, 2Н), 2,92 (м, 2Н), 3,41 (м, 1Н), 3,97 (м, 1Н), 5,69 (м, 3Н), 7,15 (м, 1Н), 7,43 (м, 3Н), 8,03 (м, 1Н), 10,58 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 438,2; найдено 439,2; Rt=1,205 мин.

Синтез 5-(2-(2-(3-хлор-4-(трифторметил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 655, Соединение 647)



Стадия 1. Синтез 5-(2-(2-(3-хлор-4-(трифторметил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

К перемешиваемому раствору (*2R,5S*)-2-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-5-метил-пиперидина (0,9 г, 3,24 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (955,19 мг, 3,89 ммоль, HCl) и DIPEA (1,05 г, 8,10 ммоль, 1,41 мл) в ДМСО (5 мл)

добавляли HATU (1,48 г, 3,89 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 13 ч. После завершения реакции реакционную смесь подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: SunFire 19 * 100 мм, 5 мкл; MeOH в качестве элюирующей смеси) с получением 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,1 г, 213,29 мкмоль, выход 6,58%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 468,2; найдено 469,2; Rt=1,202 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 655** и соединение **647**)*

5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[3-Хлор-4-(трифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (0,1 г, 213,29 мкмоль) подвергли хиральному разделению (IA-II (250*20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 12 мл/мин) с получением 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,038 г, 81,05 мкмоль, выход 38,00%) и 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,039 г, 83,18 мкмоль, выход 39,00%). Время удерживания для **соединения 655** в аналитических условиях (колонка: AD-H, CO_2-MeOH, 60-40, 2,5 мл/мин в качестве подвижной фазы) 5,15 мин и для **соединения** 647 4,04 мин.

Соединение 655: время удерживания: 5,15 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,31 (м, 1H), 1,63 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 2,15 (м, 2H), 2,82 (м, 1H), 3,78 (м, 1H), 5,42 (м, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,86 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,46 (м, 1H), 8,76 (м, 1H), 8,86 (м, 1H), 11,27 (м, 1H).

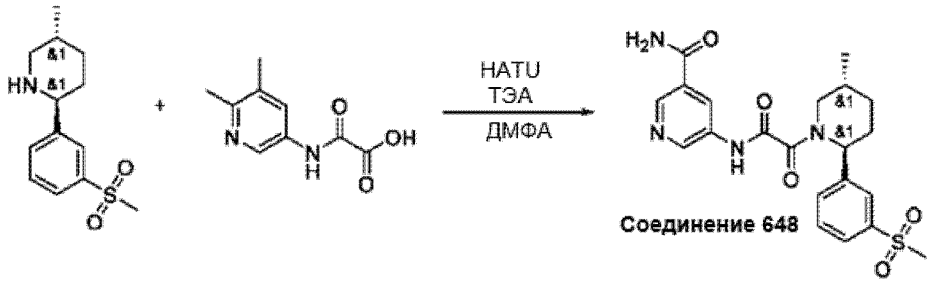
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 468,2; найдено 469,2; Rt=3,227 мин.

Соединение 647: время удерживания: 4,04 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,31 (м, 1H), 1,63 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 2,17 (м, 2H), 2,83 (м, 1H), 3,70 (м, 1H), 5,42 (д, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,86 (м, 1H), 8,13 (д, 1H), 8,46 (м, 1H), 8,76 (м, 1H), 8,86 (м, 1H), 11,27 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 468,2; найдено 469,2; Rt=3,226 мин.

Синтез *N*-(5,6-диметилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(3-(метилсульфонил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 648)



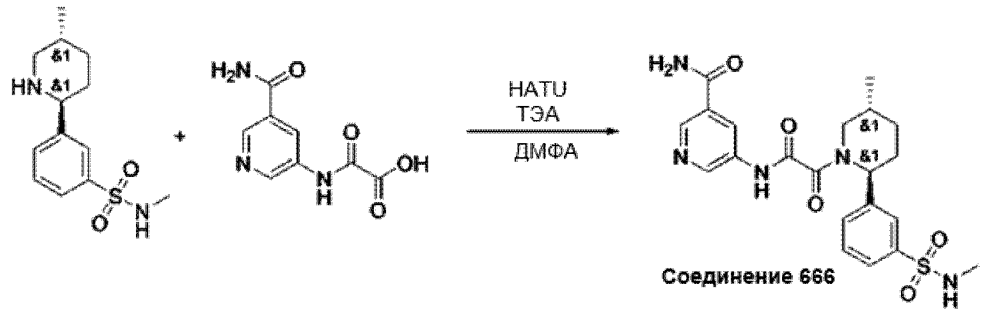
К перемешиваемому раствору (*2R,5S*)-5-метил-2-(3-метилсульфонилфенил)пиперидина (250,00 мг, 986,74 мкмоль), 2-[(5,6-диметил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (291,46 мг, 986,74 мкмоль) и TEA (998,48 мг, 9,87 ммоль, 1,38 мл) в ДМФА (5 мл) добавляли HATU (412,71 мг, 1,09 ммоль) при 25°C

малыми порциями в течение 0,5 ч. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм, подвижная фаза: 40-54% 0-5 мин 0,1% NH_3-MeOH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH)) с получением **соединения 648** *N*-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(3-метилсульфонилфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (180 мг, 419,06 мкмоль, выход 42,47%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01 (дд, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,64 (м, 1H), 1,89 (д, 1H), 2,07 (м, 1H), 2,20 (м, 4H), 2,34 (м, 4H), 3,21 (м, 3H), 3,77 (м, 1H), 5,43 (м, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,82 (м, 3H), 8,43 (м, 1H), 10,96 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 429,4; найдено 430,2; Rt=1,980 мин.

Синтез 5-(2-(5-метил-2-(3-(*N*-метилсульфамоил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (Соединение 666)

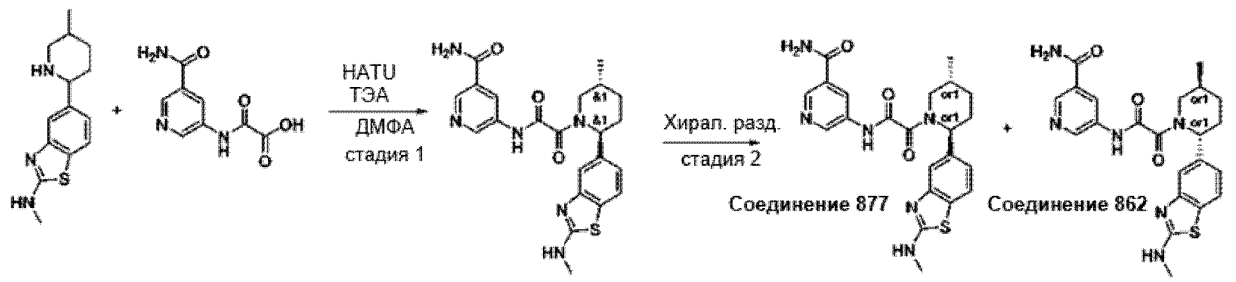


К перемешиваемой смеси *N*-метил-3-[(*2S,5R*)-5-метил-2-пиперидил]бензолсульфонамида (535 мг, 1,99 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (489,64 мг, 1,99 ммоль, HCl) и TEA (605,16 мг, 5,98 ммоль, 833,56 мкл) в ДМФА (4 мл) добавляли HATU (833,78 мг, 2,19 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-5 мин 10-60% вода-MeOH (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин), получая 5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-[3-(метилсульфамоил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (237 мг, 515,76 мкмоль, выход 25,87%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02 (м, 3H), 1,36 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 2,16 (м, 2H), 2,38 (м, 3H), 2,99 (м, 1H), 3,80 (м, 1H), 5,46 (м, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,69 (м, 2H), 8,16 (м, 1H), 8,47 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,86 (м, 1H), 11,26 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 459,4; найдено 460,2; Rt=2,036 мин.

Синтез 5-(2-(5-метил-2-(2-(метиламино)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 862 и соединение 877)



Стадия 1. Синтез 5-(2-(5-метил-2-(2-(метиламино)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

2-[(5-Карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (281,91 мг, 1,15 ммоль, HCl) и *N*-метил-5-(5-метил-2-пиперидил)-1,3-бензотиазол-2-амин (0,3 г, 1,15 ммоль) смешивали в ДМФА (20 мл). Реакционную суспензию охлаждали до 0°C и добавляли HATU (523,68 мг, 1,38 ммоль) с последующим добавлением TEA (348,42 мг, 3,44 ммоль, 479,91 мкл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме а полученный неочищенный продукт 0,36 г очищали препаративной 50-50-55% 0-1-6 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл с получением продукта 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[2-(метиламино)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,15 г, 331,47 мкмоль, выход 28,88%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 452,2; найдено 453,2; Rt=1,875 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 862** и соединение **877**)*

5-[[2-[(*2R,5S*)-5-Метил-2-[2-(метиламино)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (0,15 г, 331,47 мкмоль) подвергли очистке хиральной ВЭЖХ (Колонка: IA-II (250 * 20,5 мкм), элюент: гексан- ИПС-МеОН, 70-15-15, скорость потока: 15 мл/мин) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 877** 5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-[2-(метиламино)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,02767 г, 61,15 мкмоль, выход 18,45%) и **соединения 862** 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[2-(метиламино)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,03257 г, 71,97 мкмоль, выход 21,71%).

Время удерживания для **соединения 862** в аналитических условиях (колонка: IA-3, гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, 0,15 мл/мин в качестве подвижной фазы) 7,95 мин и для **соединения 877** 12,36 мин.

Соединение 862: время удерживания: 7,95 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,06 (м, 3H), 1,26-1,40 (м, 1H), 1,63-1,77 (м, 1H), 1,81-1,94 (м, 1H), 1,98-2,19 (м, 1H), 2,20-2,31 (м, 1H), 2,78-2,84 (м, 0,4H), 2,89-2,96 (м, 3H), 3,22-3,28 (м, 0,6H), 3,44-4,04 (м, 1H), 5,15-5,66 (м, 1H), 6,91-7,05 (м, 1H), 7,28-7,40 (м, 1H), 7,53-7,62 (м, 1H), 7,62-7,71 (м, 1H), 7,81-7,98 (м, 1H), 8,03-8,25 (м, 1H), 8,41-8,55 (м, 1H), 8,69-8,79 (м, 1H), 8,83-8,94 (м, 1H), 11,11-11,39 (м, 1H).

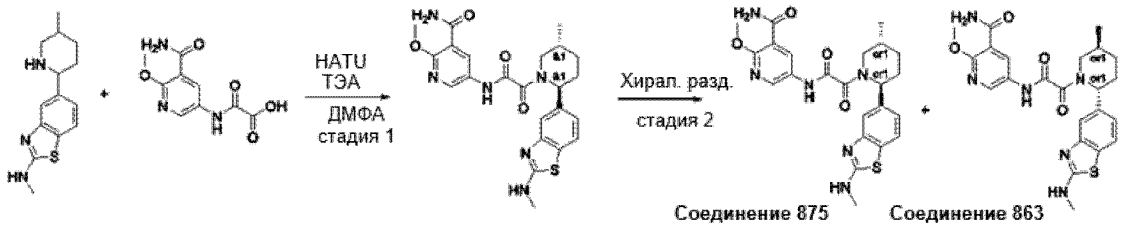
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 452,2; найдено 453,2; Rt=1,960 мин.

Соединение 877: время удерживания: 12,36 мин

^{1}Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,06 (м, 3Н), 1,30-1,40 (м, 1Н), 1,65-1,77 (м, 1Н), 1,81-1,93 (м, 1Н), 1,98-2,18 (м, 1Н), 2,19-2,31 (м, 1Н), 2,79-2,82 (м, 0,3Н), 2,88-2,93 (м, 3Н), 3,25-3,28 (м, 0,7Н), 3,44-4,03 (м, 1Н), 5,15-5,67 (м, 1Н), 6,94-7,03 (м, 1Н), 7,29-7,40 (м, 1Н), 7,54-7,62 (м, 1Н), 7,62-7,70 (м, 1Н), 7,89-7,94 (м, 1Н), 8,09-8,22 (м, 1Н), 8,42-8,51 (м, 1Н), 8,69-8,80 (м, 1Н), 8,82-8,94 (м, 1Н), 10,97-11,54 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 452,2; найдено 453,2; Rt=1,961 мин.

Синтез 2-метокси-5-(2-(5-метил-2-(2-(метиламино)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 863 и соединение 875)



Стадия 1. Синтез 2-метокси-5-(2-(5-метил-2-(2-(метиламино)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

2-[(5-Карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (201,31 мг, 841,67 мкмоль) и *N*-метил-5-(5-метил-2-пиперидил)-1,3-бензотиазол-2-амин (0,22 г, 841,67 мкмоль) смешивали в ДМФА (20 мл). Реакционную суспензию охлаждали до 0°С и добавляли HATU (384,03 мг, 1,01 ммоль) с последующим добавлением ТЕА (170,34 мг, 1,68 ммоль, 234,62 мкл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, а полученный неочищенный продукт 0,5 г очищали препаративной 55-75% 0-1-6 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин с получением продукта 2-метокси-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[2-(метиламино)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,155 г, 321,21 мкмоль, выход 38,16%).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,11 (д, 3Н), 1,42 (м, 1Н), 2,12 (м, 4Н), 2,98 (м, 3Н), 3,32 (м, 1Н), 3,52 (м, 1Н), 3,98 (м, 3Н), 5,55 (м, 1Н), 7,02 (м, 1Н), 7,46 (м, 1Н), 7,82 (м, 3Н), 7,96 (м, 1Н), 8,56 (м, 2Н), 11,12 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 482,2; найдено 483,2; Rt=2,409 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 863** и соединение **875**)*

2-Метокси-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[2-(метиламино)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (0,155 г, 321,21 мкмоль) подвергли очистке хиральной ВЭЖХ (Колонка: IA-II (250 * 20,5 мкм), элюент: гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, скорость потока: 12 мл/мин) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 863** 2-метокси-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[2-(метиламино)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,05441

г, 112,75 мкмоль, выход 35,10%) и **соединения 875** 2-метокси-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-[2-(метиламино)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,0451 г, 93,46 мкмоль, выход 29,10%).

Время удерживания для соединения **863** в аналитических условиях (колонка: IA, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 63,81 мин и для соединения **875** 38,60 мин.

Соединение 863: время удерживания: 63,81 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,03 (м, 3H), 1,27-1,37 (м, 1H), 1,65-1,74 (м, 1H), 1,79-1,92 (м, 1H), 1,99-2,17 (м, 1H), 2,20-2,30 (м, 1H), 2,77-2,81 (м, 0,3H), 2,89-2,92 (м, 3H), 3,24-3,28 (м, 0,7H), 3,42-3,49 (м, 0,7H), 3,89-3,96 (м, 3H), 3,99-4,04 (м, 0,3H), 5,13-5,74 (м, 1H), 6,90-7,04 (м, 1H), 7,29-7,38 (м, 1H), 7,58-7,68 (м, 1H), 7,68-7,78 (м, 2H), 7,87-7,95 (м, 1H), 8,33-8,48 (м, 1H), 8,49-8,59 (м, 1H), 10,93-11,21 (м, 1H).

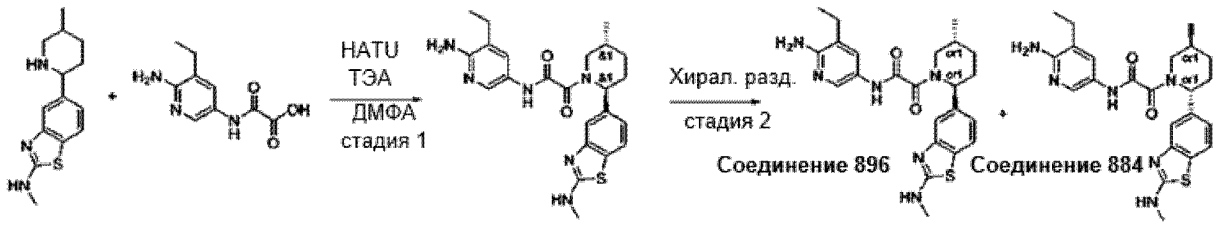
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 482,2; найдено 483,2; Rt=1,749 мин.

Соединение 875: время удерживания: 38,60 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,97-1,10 (м, 3H), 1,27-1,42 (м, 1H), 1,64-1,76 (м, 1H), 1,81-1,93 (м, 1H), 2,01-2,20 (м, 1H), 2,20-2,33 (м, 1H), 2,76-2,83 (м, 0,3H), 2,88-2,97 (м, 3H), 3,24-3,28 (м, 0,7H), 3,43-3,47 (м, 0,7H), 3,88-3,98 (м, 3H), 3,98-4,03 (м, 0,3H), 5,11-5,65 (м, 1H), 6,91-7,04 (м, 1H), 7,27-7,38 (м, 1H), 7,59-7,67 (м, 1H), 7,66-7,77 (м, 2H), 7,84-7,96 (м, 1H), 8,37-8,49 (м, 1H), 8,49-8,60 (м, 1H), 10,89-11,25 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 482,2; найдено 483,2; Rt=1,743 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(2-(метиламино)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 896 и соединение 884)



Стадия 1. Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(2-(метиламино)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

2-[(6-Амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (230,50 мг, 1,10 ммоль) и *N*-метил-5-(5-метил-2-пиперидил)-1,3-бензотиазол-2-амин (0,32 г, 1,22 ммоль) смешивали в ДМФА (20 мл). Реакционную суспензию охлаждали до 0°C и добавляли HATU (465,50 мг, 1,22 ммоль) с последующим добавлением TEA (247,76 мг, 2,45 ммоль, 341,27 мкл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, а полученный неочищенный продукт 0,61 г очищали препаративной 60-60-70% 0-1-6 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин с получением продукта *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[2-

(метиламино)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,18 г, 397,73 мкмоль, выход 32,49%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,18 (м, 6H), 1,36 (м, 1H), 2,12 (м, 3H), 2,48 (м, 2H), 2,98 (м, 2H), 3,12 (м, 2H), 3,36 (м, 2H), 4,12 (м, 1H), 5,62 (м, 2H), 7,02 (м, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,68 (м, 1H), 8,06 (м, 2H), 10,58 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 452,2; найдено 453,2; Rt=1,983 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 896** и соединение **884**)*

N-(6-Амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[2-(метиламино)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (0,18 г, 397,73 мкмоль) подвергли очистке хиральной ВЭЖХ (Колонка: IA-II (250 * 20,5 мкм), элюент: гексан- ИПС-МеОН, 60-20-20, скорость потока: 12 мл/мин) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 884** *N*--(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[2-(метиламино)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,026 г, 57,45 мкмоль, выход 14,44%) и **соединения 896** *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[2-(метиламино)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (30,20 мг, 66,73 мкмоль, выход 16,78%).

Время удерживания для соединения **896** в аналитических условиях (колонка: IA, гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 24,85 мин и для соединения **884** 43,94 мин.

Соединение 896: время удерживания: 24,85 мин

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,03 (м, 6H), 1,34 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 2,01 (м, 1H), 2,14 (м, 1H), 2,24 (м, 1H), 2,38 (м, 2H), 2,92 (м, 3H), 3,43 (м, 1H), 5,63 (м, 3H), 6,98 (м, 1H), 7,34 (д, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,64 (м, 1H), 7,92 (м, 1H), 8,03 (д, 1H), 10,54 (м, 1H).

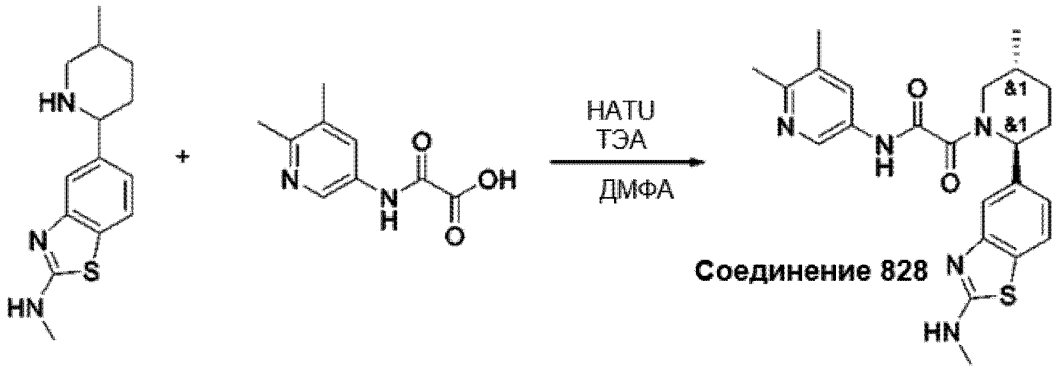
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 452,2; найдено 453,2; Rt=2,047 мин.

Соединение 884: время удерживания: 43,94 мин

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,03 (м, 6H), 1,32 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 2,01 (д, 1H), 2,18 (м, 1H), 2,38 (м, 3H), 2,92 (с, 3H), 3,43 (м, 1H), 5,62 (м, 3H), 6,98 (дд, 1H), 7,34 (д, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,64 (м, 1H), 7,92 (м, 1H), 8,03 (д, 1H), 10,53 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 452,2; найдено 453,2; Rt=2,051 мин.

Синтез *N*-(5,6-диметилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(2-(метиламино)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 828)

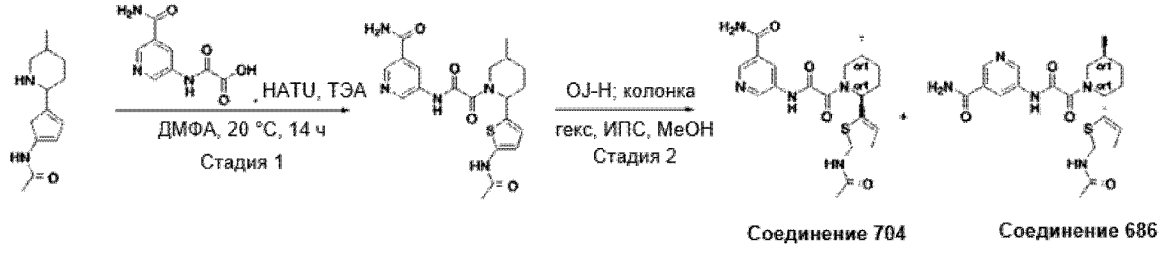


HATU (436,40 мг, 1,15 ммоль) добавляли порциями при комн. темп. к суспензии 2-[(5,6-диметил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (339,01 мг, 1,15 ммоль), *N*-метил-5-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазол-2-амина (300 мг, 1,15 ммоль) и ТЕА (696,83 мг, 6,89 ммоль, 959,83 мкл) в ДМФА (13 мл). Прозрачный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч, а растворители упаривали в вакууме с получением 1 г неочищенного материала. Подвергли ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; 40-55% 0-5 мин H_2O/MeCN/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением **соединение 828** *N*-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[2-(метиламино)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (293 мг, 669,63 мкмоль, выход 58,34%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,70-1,03 (м, 3H), 1,11-1,36 (м, 1H), 1,64-1,73 (м, 1H), 1,79-1,92 (м, 1H), 2,12-2,19 (м, 2H), 2,20-2,27 (м, 3H), 2,31-2,37 (м, 3H), 2,78-3,26 (м, 4H), 3,38-4,24 (м, 1H), 5,07-6,70 (м, 1H), 6,92-7,02 (м, 1H), 7,28-7,39 (м, 1H), 7,58-7,66 (м, 1H), 7,72-7,86 (м, 1H), 7,86-7,97 (м, 1H), 8,36-8,53 (м, 1H), 10,85-11,03 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 437,2; найдено 438,2; Rt=1,992 мин.

Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(5-ацетамидо-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 704) и 5-[[2-[(2R,5S)-2-(5-ацетамидо-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 686)



Стадия 1. Синтез 5-[[2-[2-(5-ацетамидо-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

2-[(5-Карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (627,34 мг, 2,55 ммоль, HCl) и N-[5-(5-метил-2-пиперидил)-2-тиенил]ацетамид (0,9 г, 2,55 ммоль, CF_3COOH) смешивали в ДМФА (15 мл). Реакционную суспензию охлаждали до 20°C и добавляли HATU (971,15 мг, 2,55 ммоль) с последующим добавлением ТЕА (1,29 г, 12,77

ммоль, 1,78 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме и выливали в воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2 * 30 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2 * 30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме а полученный неочищенный продукт 0,45 г очищали препаративной 25-75% 0-5 мин вода-метанол, скорость потока 30 мл/мин с получением продукта 5-[[2-[2-(5-ацетамидо-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,100 г, 232,83 мкмоль, выход 9,12%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 429,1; найдено 430,0; Rt=1,948 мин.

*Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(5-ацетамидо-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 704**) и 5-[[2-[(2R,5S)-2-(5-ацетамидо-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 686**)*

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: OJ-H (250 * 20, 5 мкм)), гексан-ИПС-МеОН, 70-15-15, 14 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 704** 5-[[2-[(2S,5R)-2-(5-ацетамидо-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (37,20 мг, 86,61 мкмоль, выход 37,20%) и **соединения 686** 5-[[2-[(2R,5S)-2-(5-ацетамидо-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,0461 г, 107,34 мкмоль, выход 46,10%).

Соединение 686: RT (IA, гексан-ИПС-МеОН, 70-15-15, 0,6 мл/мин)=30,346 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,78 (м, 3H), 1,30 (м, 2H), 1,68 (м, 2H), 1,88 (м, 1H), 2,02 (м, 3H), 2,21 (м, 1H), 3,90 (м, 1H), 5,53 (м, 1H), 6,47 (м, 1H), 6,69 (м, 1H), 7,58 (м, 1H), 8,15 (м, 1H), 8,49 (м, 1H), 8,81 (м, 2H), 11,05 (с, 1H), 11,23 (с, 1H).

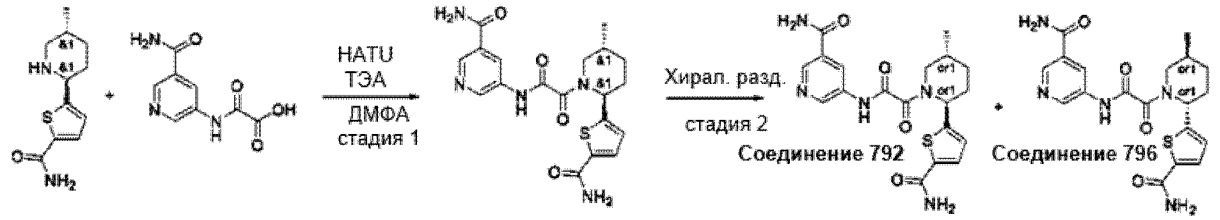
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 429,2; найдено 430,2; Rt=1,042 мин.

Соединение 704: RT (IA, гексан-ИПС-МеОН, 70-15-15, 0,6 мл/мин)=26,867 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,79 (дд, 3H), 1,31 (м, 1H), 1,68 (м, 2H), 1,89 (м, 1H), 2,01 (м, 3H), 2,20 (м, 1H), 2,72 (м, 1H), 3,89 (м, 1H), 5,53 (м, 1H), 6,47 (м, 1H), 6,69 (м, 1H), 7,59 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,49 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,87 (м, 1H), 11,05 (с, 1H), 11,23 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 429,2; найдено 430,2; Rt=1,041 мин.

Синтез 5-(2-(2-(5-карбамоилтиофен-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 796 и соединение 792)



Стадия 1. Синтез 5-(2-(2-(5-карбамоилтиофен-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

К перемешиваемой смеси 5-[(*2S,5R*)-5-метил-2-пиперидил]тиофен-2-карбоксамида (185 мг, 824,71 мкмоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (202,56 мг, 824,71 мкмоль, HCl) и TEA (250,36 мг, 2,47 ммоль, 344,84 мкл) в ДМФА (3 мл) добавляли HATU (344,94 мг, 907,18 мкмоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм ВД S-5 мкм; 20-40% 1-6 мин вода-MeOH (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин), получая 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(5-карбамоил-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (127 мг, 305,68 мкмоль, выход 37,07%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 415,2; найдено 416,2; Rt=1,784 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 796** и соединение **792**)*

5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(5-Карбамоил-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (59 мг, 142,01 мкмоль) разделяли на энантиомеры хиральной ВЭЖХ (CHIRALPAC IB 250 * 20 мм, 5 мкм; гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, скорость потока: 15 мл/мин, 10 мг/ввод. проб., 6 вводимых проб), получая: 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(5-карбамоил-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (24 мг, 57,77 мкмоль, выход 81,36%) со временем удерживания=27,71 мин (**Соединение 792**) и 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(5-карбамоил-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (26 мг, 62,58 мкмоль, выход 88,14%) со временем удерживания=46,89 мин (**Соединение 796**).

Время удерживания для **соединения 796** в аналитических условиях (колонка: IB, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 55,18 мин и для **соединения 792** 30,99 мин.

Соединение 796: время удерживания: 55,18 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,03 (м, 3H), 1,37-1,47 (м, 1H), 1,76-1,86 (м, 1H), 1,86-1,97 (м, 1H), 1,99-2,04 (м, 1H), 2,06-2,22 (м, 1H), 2,88-2,93 (м, 0,4H), 3,32-3,36 (м, 0,6H), 3,44-4,09 (м, 1H), 5,43-5,85 (м, 1H), 7,01 (с, 1H), 7,25-7,40 (м, 1H), 7,55-7,67 (м, 2H), 7,84-7,97 (м, 1H), 8,10-8,20 (м, 1H), 8,45-8,51 (м, 1H), 8,71-8,91 (м, 2H), 11,09-11,46 (м, 1H).

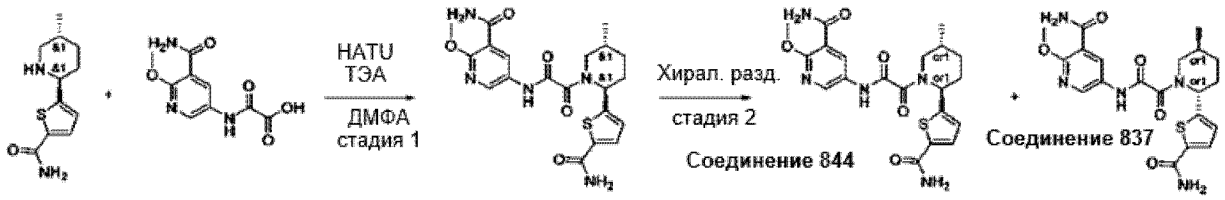
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 415,2; найдено 416,2; Rt=1,699 мин.

Соединение 792: время удерживания: 30,99 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,01 (м, 3H), 1,37-1,45 (м, 1H), 1,77-1,85 (м, 1H), 1,87-1,98 (м, 1H), 1,99-2,04 (м, 1H), 2,06-2,21 (м, 1H), 2,88-2,93 (м, 0,4H), 3,32-3,35 (м, 0,6H), 3,46-4,07 (м, 1H), 5,43-5,87 (м, 1H), 7,01 (с, 1H), 7,27-7,40 (м, 1H), 7,55-7,66 (м, 2H), 7,86-7,97 (м, 1H), 8,11-8,21 (м, 1H), 8,44-8,52 (м, 1H), 8,72-8,83 (м, 1H), 8,83-8,91 (м, 1H), 11,09-11,37 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 415,2; найдено 416,2; Rt=1,699 мин.

Синтез 5-(2-(2-(5-карбамоилтиофен-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-2-метоксиникотинамида (соединение 844 и соединение 837)



Стадия 1. Синтез 5-(2-(2-(5-карбамоилтиофен-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-2-метоксиникотинамида

К перемешиваемой смеси 5-[(*2S,5R*)-5-метил-2-пиперидил]тиофен-2-карбоксамида (190 мг, 847,00 мкмоль), 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (202,59 мг, 847,00 мкмоль) и ТЕА (171,42 мг, 1,69 ммоль, 236,11 мкл) в ДМФА (3 мл) добавляли HATU (354,26 мг, 931,70 мкмоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (20-60% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм), получая 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(5-карбамоил-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамид (164 мг, 368,13 мкмоль, выход 43,46%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.)

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 445,2; найдено 446,2; Rt=2,187 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 844** и соединение **837**)*

5-[[2-[(2*S*,5R)-2-(5-Карбамоил-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамид (164 мг, 368,13 мкмоль) разделяли на энантиомеры хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IA (250×20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, скорость потока: 12 мл/мин; температура колонки: 24 °C), получая: 5-[[2-[(2*S*,5R)-2-(5-карбамоил-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамид (40 мг, 89,79 мкмоль, выход 48,78%) со временем удерживания=45,11 мин (**Соединение** 844) и 5-[[2-[(2*R*,5S)-2-(5-карбамоил-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамид (40 мг, 89,79 мкмоль, выход 48,78%) со временем удерживания=77,66 мин (**Соединение** 837).

Время удерживания для **соединения 844** в аналитических условиях (колонка: IA, гексан-ИПС-MeOH, 40-30-30, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 30,58 мин и для **соединения 837** 49,18 мин.

Соединение 844: время удерживания: 30,58 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,97-1,00 (м, 3H), 1,37-1,45 (м, 1H), 1,75-1,84 (м, 1H), 1,85-1,96 (м, 1H), 1,98-2,04 (м, 1H), 2,07-2,21 (м, 1H), 2,88 (д, 1H), 3,44-4,06 (м, 4H), 5,43-5,81 (м, 1H), 6,98-7,02 (м, 1H), 7,29-7,35 (м, 1H), 7,59-7,64 (м, 1H), 7,68-7,76 (м, 2H), 7,86-7,94 (м, 1H), 8,42-8,49 (м, 1H), 8,51-8,55 (м, 1H), 10,99-11,04 (м, 1H).

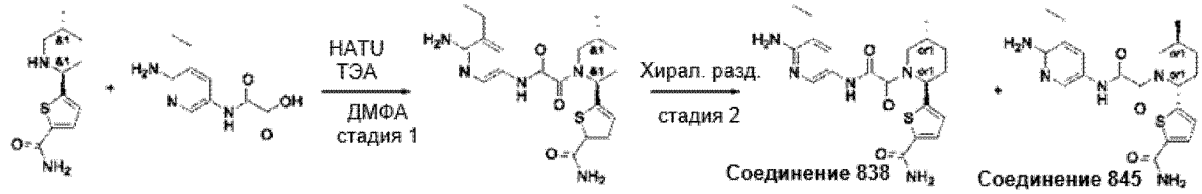
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 445,2; найдено 446,2; Rt=1,016 мин.

Соединение 837: время удерживания: 49,18 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96-1,00 (м, 3H), 1,36-1,45 (м, 1H), 1,76-1,94 (м, 2H), 1,95-2,03 (м, 1H), 2,05-2,19 (м, 1H), 2,85-3,27 (м, 1H), 3,44-4,07 (м, 4H), 5,40-5,82 (м, 1H), 6,93-7,06 (м, 1H), 7,24-7,40 (м, 1H), 7,55-7,67 (м, 1H), 7,67-7,78 (м, 2H), 7,83-7,97 (м, 1H), 8,42-8,49 (м, 1H), 8,51-8,56 (м, 1H), 10,97-11,06 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 445,2; найдено 446,2; Rt=1,017 мин.

Синтез 5-(1-(2-((6-амино-5-этилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-5-метилпиперидин-2-ил)тиофен-2-карбоксамида (соединение 845 и соединение 838)



Стадия 1. Синтез 5-(1-(2-((6-амино-5-этилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-5-метилпиперидин-2-ил)тиофен-2-карбоксамида

К перемешиваемой смеси 5-[(*2S,5R*)-5-метил-2-пиперидил]тиофен-2-карбоксамида (190 мг, 847,00 мкмоль), 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (177,19 мг, 847,00 мкмоль) и ТЕА (171,42 мг, 1,69 ммоль, 236,11 мкл) в ДМФА (3 мл) добавляли HATU (354,26 мг, 931,70 мкмоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (25-50% 0-5 мин H_2O/ACN/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм), получая 5-[(*2S,5R*)-1-[2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]тиофен-2-карбоксамид (147 мг, 353,78 мкмоль, выход 41,77%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.)

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 415,2; найдено 416,2; Rt=1,753 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 845** и соединение **838**)*

5-[(*2S,5R*)-1-[2-[(6-Амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]тиофен-2-карбоксамид (147 мг, 353,78 мкмоль) разделяли на энантиомеры хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IA(250 * 20, 5 мкм), подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20; скорость потока: 12 мл/мин. 24 °C), получая: 5-[(*2R,5S*)-1-[2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]тиофен-2-карбоксамид (60 мг, 144,40 мкмоль, выход 81,63%) со временем удерживания=32,2 мин (**Соединение 845**) и 5-[(*2S,5R*)-1-[2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]тиофен-2-карбоксамид (68 мг, 163,66 мкмоль, выход 92,52%) со временем удерживания=43,5 мин (**Соединение 838**).

Время удерживания для соединения **845** в аналитических условиях (колонка: IA, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 35,87 мин и для соединения **838** 54,27 мин.

Соединение 845: время удерживания: 35,87 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,97-1,11 (м, 6H), 1,34-1,44 (м, 1H), 1,73-1,96 (м, 2H), 1,96-2,17 (м, 2H), 2,36-2,42 (м, 2H), 2,82-3,28 (м, 1H), 3,38-4,04 (м, 1H), 5,38-5,83

(м, 3H), 6,94-7,03 (м, 1H), 7,23-7,39 (м, 1H), 7,42-7,52 (м, 1H), 7,58-7,65 (м, 1H), 7,80-7,95 (м, 1H), 7,95-8,06 (м, 1H), 10,42-10,54 (м, 1H).

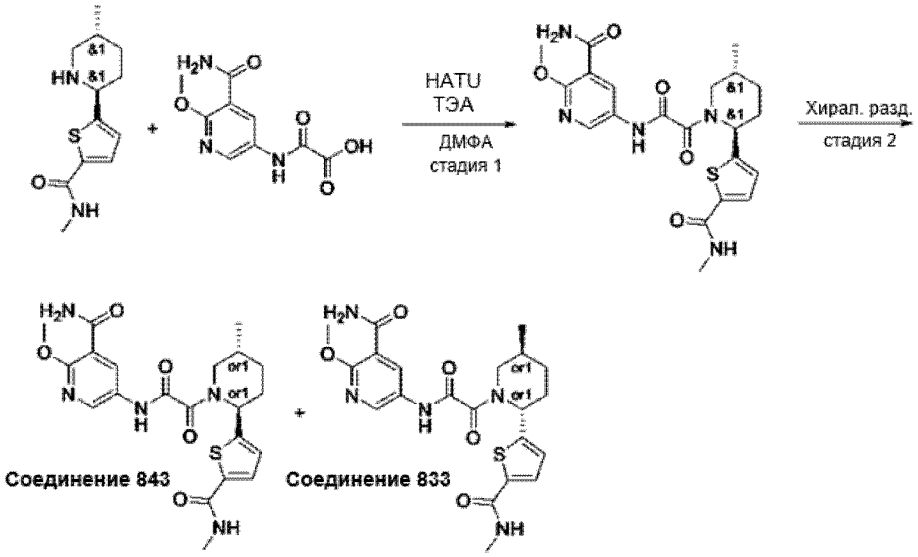
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 415,2; найдено 416,2; Rt=0,915 мин.

Соединение 838: время удерживания: 54,27 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,97-1,01 (м, 3H), 1,06-1,12 (м, 3H), 1,34-1,44 (м, 1H), 1,74-1,85 (м, 1H), 1,85-1,96 (м, 1H), 2,00-2,19 (м, 2H), 2,33-2,36 (м, 1H), 2,38-2,40 (м, 1H), 3,29 (с, 1H), 3,42-4,06 (м, 1H), 5,39-5,80 (м, 3H), 6,94-7,02 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,45-7,51 (м, 1H), 7,59-7,65 (м, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,97-8,06 (м, 1H), 10,45-10,53 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 415,2; найдено 416,2; Rt=0,916 мин.

Синтез 2-метокси-5-(2-(5-метил-2-(5-(метилкарбамоил)тиофен-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 833 и соединение 843)



Стадия 1. Синтез 2-метокси-5-(2-(5-метил-2-(5-(метилкарбамоил)тиофен-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

К перемешиваемой смеси *N*-метил-5-[(*2S,5R*)-5-метил-2-пиперидил]тиофен-2-карбоксамида (186 мг, 780,37 мкмоль), 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (186,65 мг, 780,37 мкмоль) и ТЕА (157,93 мг, 1,56 ммоль, 217,54 мкл) в ДМФА (3 мл) добавляли HATU (326,39 мг, 858,41 мкмоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (30-50% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм), получая 2-метокси-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-[5-(метилкарбамоил)-2-тиенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино] пиридин-3-карбоксамид (185 мг, 402,60 мкмоль, выход 51,59%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 459,2; найдено 460,2; Rt=2,264 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 833** и соединение **843**)*

2-Метокси-5-[[2-[(*2S*,5R)-5-метил-2-[5-(метилкарбамоил)-2-тиенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (185 мг, 402,60 мкмоль) разделяли на

энантиомеры хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IA (250×20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, скорость потока: 12 мл/мин; температура колонки: 24 °C), получая: 2-метокси-5-[[2-[(*2S*,5R)-5-метил-2-[5-(метилкарбамоил)-2-тиенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (81 мг, 176,27 мкмоль, выход 87,57%) со временем удерживания=55,00 мин (**Соединение** 843) и 2-метокси-5-[[2-[(2*R*,5S)-5-метил-2-[5-(метилкарбамоил)-2-тиенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (83 мг, 180,62 мкмоль, выход 89,73%) со временем удерживания=74,84 мин (**Соединение** 833).

Время удерживания для соединения **833** в аналитических условиях (колонка: IA, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 46,47 мин и для соединения **843** 34,75 мин.

Соединение 833: время удерживания: 46,47 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96-1,02 (м, 3H), 1,36-1,44 (м, 1H), 1,72-1,85 (м, 1H), 1,86-1,97 (м, 1H), 1,98-2,04 (м, 1H), 2,06-2,19 (м, 1H), 2,69-2,74 (м, 3H), 2,84-3,29 (м, 1H), 3,44-4,07 (м, 4H), 5,43-5,80 (м, 1H), 6,97-7,04 (м, 1H), 7,54-7,61 (м, 1H), 7,68-7,77 (м, 2H), 8,34-8,42 (м, 1H), 8,44-8,49 (м, 1H), 8,52-8,56 (м, 1H), 10,95-11,08 (м, 1H).

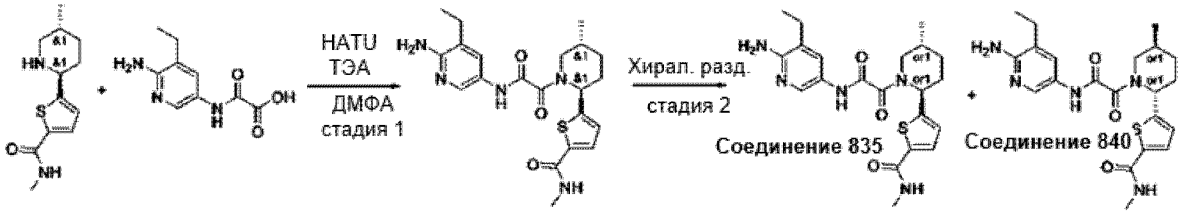
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 459,2; найдено 460,2; Rt=0,958 мин.

Соединение 843: время удерживания: 34,75 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,97-1,01 (м, 3H), 1,37-1,44 (м, 1H), 1,72-1,95 (м, 2H), 1,96-2,04 (м, 1H), 2,08-2,22 (м, 1H), 2,67-2,76 (м, 3H), 2,84-3,29 (м, 1H), 3,45-4,05 (м, 4H), 5,41-5,81 (м, 1H), 6,96-7,03 (м, 1H), 7,53-7,60 (м, 1H), 7,67-7,77 (м, 2H), 8,32-8,43 (м, 1H), 8,43-8,49 (м, 1H), 8,51-8,55 (м, 1H), 11,00-11,05 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 459,2; найдено 460,2; Rt=0,958 мин.

Синтез 5-(1-(2-((6-амино-5-этилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-5-метилпиперидин-2-ил)-*N*-метилтиофен-2-карбоксамида (соединение 840 и соединение 835)



Стадия 1. Синтез 5-(1-(2-((6-амино-5-этилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-5-метилпиперидин-2-ил)-N-метилтиофен-2-карбоксамида

К перемешиваемой смеси *N*-метил-5-[(*2S,5R*)-5-метил-2-пиперидил]тиофен-2-карбоксамида (186 мг, 780,37 мкмоль), 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (163,26 мг, 780,37 мкмоль) и ТЕА (157,93 мг, 1,56 ммоль, 217,54 мкл) в ДМФА (3 мл) добавляли HATU (326,39 мг, 858,41 мкмоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (20-45% 0-5

мин H_2O/ACN/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм), получая 5-[(*2S,5R*)-1-[2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]-*N*-метил-тиофен-2-карбоксамид (145 мг, 337,57 мкмоль, выход 43,26%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 429,2; найдено 430,2; Rt=1,942 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 840** и соединение **835**)*

5-[(*2S,5R*)-1-[2-[(6-Амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]-*N*-метил-тиофен-2-карбоксамид (145 мг, 337,57 мкмоль) разделяли на энантиомеры хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak AD-H (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25. скорость потока: 11 мл/мин; температура колонки: 20 °C), получая: 5-[(*2S,5R*)-1-[2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]-*N*-метил-тиофен-2-карбоксамид (76 мг, 176,94 мкмоль, выход 52,41%) со временем удерживания=30,25 мин (**Соединение 835**) и 5-[(*2R,5S*)-1-[2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]-*N*-метил-тиофен-2-карбоксамид (88 мг, 204,87 мкмоль, выход 60,69%) со временем удерживания=64,89 мин (**Соединение 840**).

Время удерживания для соединения **840** в аналитических условиях (колонка: AD-H, гексан-ИПС-МеОН, 40-30-30, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 50,87 мин и для соединения **835** 25,71 мин.

Соединение 840: время удерживания: 50,87 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96-1,01 (м, 3H), 1,07-1,12 (м, 3H), 1,35-1,44 (м, 1H), 1,73-1,84 (м, 1H), 1,86-2,04 (м, 2H), 2,05-2,18 (м, 1H), 2,36-2,41 (м, 2H), 2,69-2,74 (м, 3H), 2,82-3,28 (м, 1H), 3,41-4,06 (м, 1H), 5,41-5,78 (м, 3H), 6,95-7,03 (м, 1H), 7,44-7,50 (м, 1H), 7,53-7,59 (м, 1H), 7,99-8,05 (м, 1H), 8,34-8,40 (м, 1H), 10,46-10,53 (м, 1H).

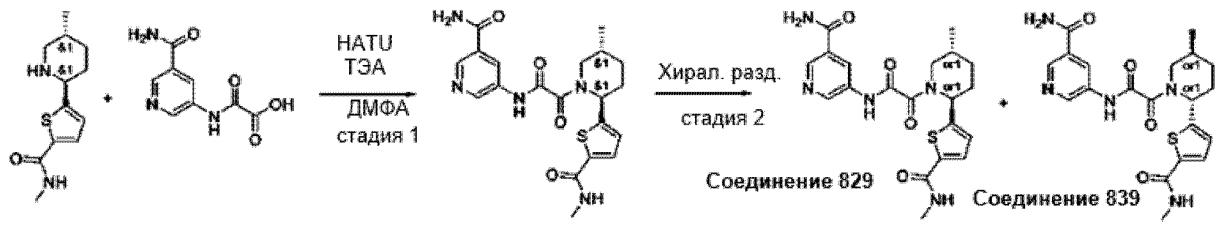
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 429,2; найдено 430,2; Rt=1,753 мин.

Соединение 835: время удерживания: 25,71 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,97-1,01 (м, 3H), 1,06-1,12 (м, 3H), 1,34-1,44 (м, 1H), 1,74-1,84 (м, 1H), 1,86-2,03 (м, 2H), 2,04-2,17 (м, 1H), 2,36-2,41 (м, 2H), 2,69-2,75 (м, 3H), 2,82-3,28 (м, 1H), 3,33-4,06 (м, 1H), 5,39-5,81 (м, 3H), 6,95-7,03 (м, 1H), 7,45-7,52 (м, 1H), 7,53-7,60 (м, 1H), 8,01-8,05 (м, 1H), 8,34-8,39 (м, 1H), 10,47-10,52 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 429,2; найдено 430,2; Rt=0,975 мин.

Синтез 5-(2-(5-метил-2-(5-(метилкарбамоил)тиофен-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 839 и соединение 829)



Стадия 1. Синтез 5-(2-(5-метил-2-(5-(метилкарбамоил)тиофен-2-ил)пиперидин-1-

ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

К перемешиваемой смеси *N*-метил-5-[(*2S,5R*)-5-метил-2-пиперидил]тиофен-2-карбоксамида (186 мг, 780,37 мкмоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (191,67 мг, 780,37 мкмоль, HCl) и TEA (236,90 мг, 2,34 ммоль, 326,30 мкл) в ДМФА (3 мл) добавляли HATU (326,39 мг, 858,41 мкмоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (20-45% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм), получая 5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-[5-(метилкарбамоил)-2-тиенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (195 мг, 454,02 мкмоль, выход 58,18%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 429,2; найдено 430,2; Rt=1,898 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 839** и соединение **829**)*

5-[[2-[(*2S*,5R)-5-метил-2-[5-(метилкарбамоил)-2-тиенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино] пиридин-3-карбоксамид (195 мг, 454,02 мкмоль) разделяли на энантиомеры хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IA (250 * 20, 5 мкм), подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20; скорость потока: 12 мл/мин. Температура колонки 24 °C), получая: 5-[[2-[(2R,5*S*)-5-метил-2-[5-(метилкарбамоил)-2-тиенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (45 мг, 104,77 мкмоль, выход 46,15%) со временем удерживания=27,9 мин (**Соединение** 839) и 5-[[2-[(2S,5*R*)-5-метил-2-[5-(метилкарбамоил)-2-тиенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (48 мг, 111,76 мкмоль, выход 49,23%) со временем удерживания=35,6 мин (**Соединение** 829).

Время удерживания для соединения **839** в аналитических условиях (колонка: IA, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 20,57 мин и для соединения **829** 25,04 мин.

Соединение 839: время удерживания: 20,57 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,92-1,06 (м, 3H), 1,36-1,46 (м, 1H), 1,74-1,97 (м, 2H), 2,00-2,21 (м, 2H), 2,69-2,76 (м, 3H), 2,85-3,28 (м, 1H), 3,45-4,08 (м, 1H), 5,42-5,82 (м, 1H), 6,95-7,05 (м, 1H), 7,53-7,64 (м, 2H), 8,10-8,19 (м, 1H), 8,35-8,43 (м, 1H), 8,45-8,52 (м, 1H), 8,73-8,79 (м, 1H), 8,87-8,91 (м, 1H), 11,20-11,30 (м, 1H).

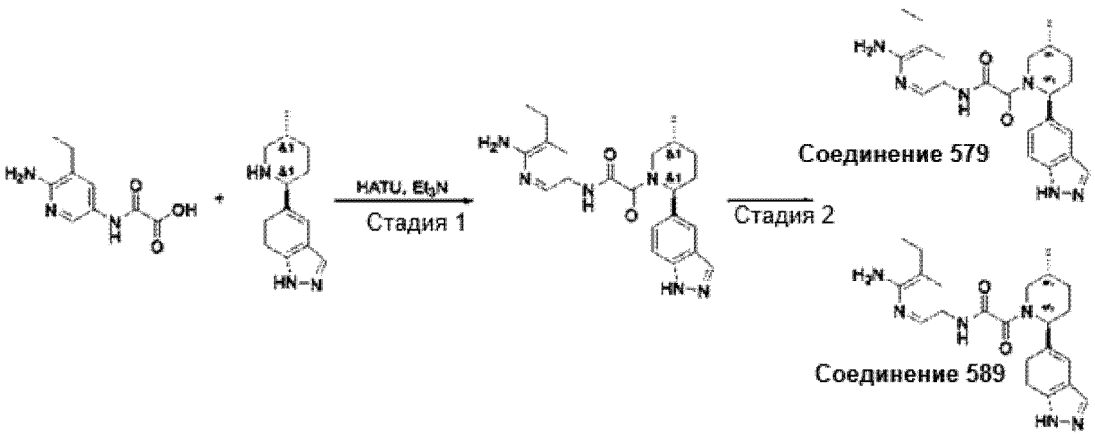
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 429,2; найдено 430,2; Rt=1,000 мин.

Соединение 829: время удерживания: 25,04 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,01 (м, 3H), 1,37-1,45 (м, 1H), 1,74-1,91 (м, 2H), 1,91-2,02 (м, 1H), 2,07-2,18 (м, 1H), 2,66-2,77 (м, 3H), 2,87-3,29 (м, 1H), 3,33-4,08 (м, 1H), 5,42-5,83 (м, 1H), 6,98-7,08 (м, 1H), 7,50-7,66 (м, 2H), 8,07-8,21 (м, 1H), 8,32-8,44 (м, 1H), 8,44-8,51 (м, 1H), 8,68-8,81 (м, 1H), 8,83-8,93 (м, 1H), 11,18-11,30 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 429,2; найдено 430,2; Rt=0,999 мин.

Синтез отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 579) и отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 589)



Стадия 1: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

К раствору 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,5 г, 2,39 ммоль), 5-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]-1H-индазола (321,60 мг, 1,49 ммоль) и триэтиламина (906,93 мг, 8,96 ммоль, 1,25 мл) в ДМФА (5,0 мл) порциями добавляли HATU (681,57 мг, 1,79 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч и подвергли ВЭЖХ (40-40-80% 0-1-5 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол) масса целевого пика 406 колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм) с получением N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,2 г, 492,03 мкмоль, выход 32,94%). Данное соединение использовали для хирального разделения без ЯМР.

Стадия 2: Хиральное разделение N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

N-(6-Амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (0,2 г, 492,03 мкмоль) разделяли хирально (Информация по образцу: IC-I (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, скорость потока 12 мл/мин) с получением **соединения 579** - отн-2-((2R,5S)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (92 мг, 226,33 мкмоль, выход 92,00%) и **соединения 589** - отн-2-((2R,5S)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (88 мг, 216,49 мкмоль, выход 88,00%).

Соединение 579 RT (IB, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=9,16 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,00-1,04 (м, 4H), 1,05-1,14 (м, 3H), 1,29-1,38 (м, 1H), 1,71-1,80 (м, 1H), 1,80-1,89 (м, 1H), 2,03-2,16 (м, 1H), 2,22-2,30 (м, 1H), 2,38-2,41 (м, 1H), 2,72-3,24 (м, 1H), 3,43-4,03 (м, 1H), 5,20-5,60 (м, 1H), 5,61-5,71 (м, 2H), 7,25-7,38 (м, 1H), 7,41-7,50 (м, 1H), 7,51-7,56 (м, 1H), 7,66-7,73 (м, 1H), 7,95-8,03 (м, 1H), 8,03-8,09 (м, 1H), 10,43-10,58 (м, 1H), 13,01 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 406,2; найдено 407,2; Rt=3,684 мин.

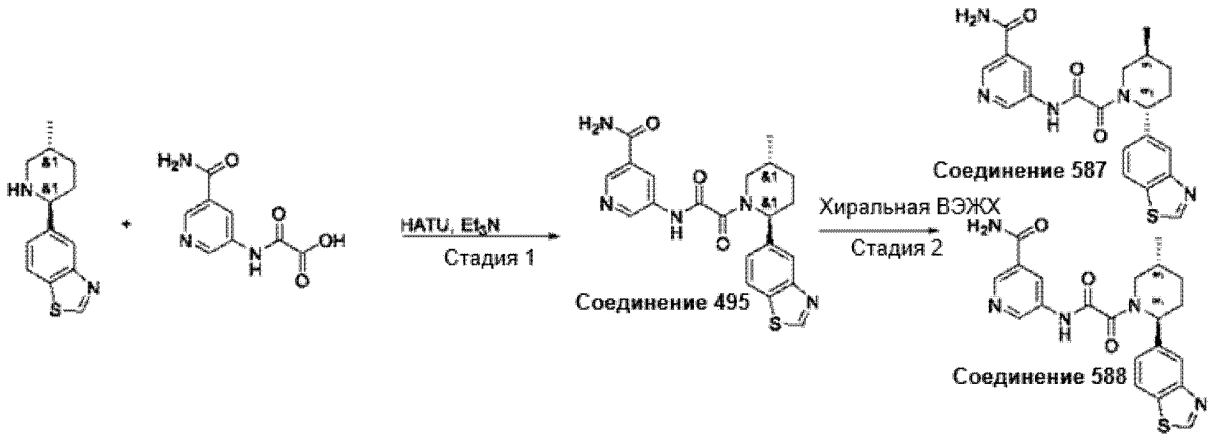
Соединение 589: RT (IB, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=12,20 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,97-1,14 (м, 6H), 1,28-1,42 (м, 1H), 1,68-1,80 (м, 1H), 1,80-1,92 (м, 1H), 2,00-2,21 (м, 1H), 2,23-2,30 (м, 1H), 2,31-2,35 (м, 1H), 2,37-2,41 (м,

1H), 2,71-3,26 (м, 1H), 3,40-4,04 (м, 1H), 5,18-5,60 (м, 1H), 5,61-5,74 (м, 2H), 7,23-7,38 (м, 1H), 7,38-7,57 (м, 2H), 7,65-7,73 (м, 1H), 7,95-8,09 (м, 2H), 10,44-10,57 (м, 1H), 13,01 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 406,2; найдено 407,2; Rt=1,957 мин.

Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 495), 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 587) и 5-[[2-[(2R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 588)



*Стадия 1. Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 495**)*

HATU (654,60 мг, 1,72 ммоль) добавляли порциями при комн. темп. к суспензии 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (422,86 мг, 1,72 ммоль, HCl), 5-(5-метил-2-пиперидил)-1,3-бензотиазола (400 мг, 1,72 ммоль) и TEA (1,05 г, 10,33 ммоль, 1,44 мл) в ДМФА (10 мл). Прозрачный раствор перемешивали при 25°C в течение 32 ч, а растворители упаривали в вакууме с получением 1 г неочищенного материала. Подвергли ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; 30-60% 0-5 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением **соединения** 495 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (290 мг, 684,79 мкмоль, выход 39,78%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,09 (м, 3H), 1,31-1,44 (м, 1H), 1,67-1,77 (м, 1H), 1,81-1,97 (м, 1H), 2,07-2,24 (м, 1H), 2,29-2,36 (м, 1H), 2,81-3,29 (м, 1H), 3,46-4,12 (м, 1H), 5,28-5,79 (м, 1H), 7,42-7,52 (м, 1H), 7,52-7,65 (м, 1H), 8,01-8,06 (м, 1H), 8,09-8,24 (м, 2H), 8,35-8,54 (м, 1H), 8,69-8,79 (м, 1H), 8,81-8,93 (м, 1H), 9,35-9,43 (м, 1H), 11,05-11,46 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 423,2; найдено 242,0; Rt=2,322 мин.

*Стадия 2. Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 587**) и 5-[[2-[(2R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида*

(Соединение 588)

5-[[2-[(2S,5R)-2-(1,3-Бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (125,6 мг, 296,59 мкмоль) хирально разделяли, используя колонку Chiralpak IA-I(250 * 20 мм, 5 мкм); гексан-ИПС-МеОН 40-30-30 в качестве подвижной фазы; скорость потока: 12 мл/мин; 2 штифта, 60 мг/1 штифт, получая **соединение** 587-5-[[2-[(2S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (52,93 мг, 124,99 мкмоль, выход 42,14%) (RT (IA, гексан-ИПС-МеОН, 40-30-30, 0,6 мл/мин)=44,85 мин) в виде желтого твердого вещества и **соединение** 588-5-[[2-[(2R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (50,51 мг, 119,27 мкмоль, выход 40,21%) (RT (IA, гексан-ИПС-МеОН, 40-30-30, 0,6 мл/мин=72,39 мин) в виде бежевого твердого вещества.

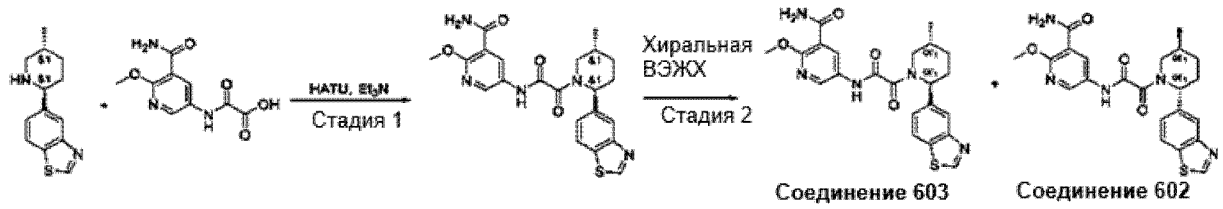
Соединение 587: 1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,00-1,09 (м, 3H), 1,32-1,45 (м, 1H), 1,68-1,76 (м, 1H), 1,83-1,98 (м, 1H), 2,05-2,32 (м, 1H), 2,32-2,37 (м, 1H), 2,80-3,27 (м, 1H), 3,48-4,08 (м, 1H), 5,30-5,76 (м, 1H), 7,42-7,53 (м, 1H), 7,53-7,66 (м, 1H), 8,00-8,05 (м, 1H), 8,08-8,23 (м, 2H), 8,39-8,52 (м, 1H), 8,69-8,79 (м, 1H), 8,80-8,93 (м, 1H), 9,36-9,41 (м, 1H), 11,15-11,40 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 423,2; найдено 242,2; Rt=2,381 мин.

Соединение 588: 1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,00-1,09 (м, 3H), 1,32-1,45 (м, 1H), 1,68-1,76 (м, 1H), 1,83-1,98 (м, 1H), 2,05-2,32 (м, 1H), 2,32-2,37 (м, 1H), 2,80-3,27 (м, 1H), 3,48-4,08 (м, 1H), 5,30-5,76 (м, 1H), 7,42-7,53 (м, 1H), 7,53-7,66 (м, 1H), 8,00-8,05 (м, 1H), 8,08-8,23 (м, 2H), 8,39-8,52 (м, 1H), 8,69-8,79 (м, 1H), 8,80-8,93 (м, 1H), 9,36-9,41 (м, 1H), 11,15-11,40 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 423,2; найдено 242,2; Rt=2,380 мин.

Синтез отн-5-[[2-[(2S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (Соединение 603) и отн-5-[[2-[(2R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (Соединение 602)



Стадия 1: Синтез 5-[[2-[2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида

HATU (490,95 мг, 1,29 ммоль) добавляли порциями при комн. темп. к суспензии 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (439,49 мг, 1,29 ммоль, C6H15N), 5-(5-метил-2-пиперидил)-1,3-бензотиазола (300 мг, 1,29 ммоль) и TEA (783,93 мг, 7,75 ммоль, 1,08 мл) в ДМФА (10 мл). Прозрачный раствор перемешивали при 20°C в течение 18 ч, а растворители упаривали в вакууме с получением 1 г неочищенного

материала. Подвергли ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм ВД S-5 мкм; 0-5 мин 20-70% вода-метанол (NH_3 0,1%), скорость потока: 30 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением 5-[[2-[2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (214 мг, 471,87 мкмоль, выход 36,55%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 453,2; найдено 454,2; Rt=2,724 мин.

Стадия 2: Синтез отн-5-[[2-[(2S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида ***(Соединение 603)*** *и отн-5-[[2-[(2R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида* ***(Соединение 602)***

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: IC-I (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 12 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 603** 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (44 мг, 97,02 мкмоль, выход 41,12%), время удерживания=69,1 мин, и соединен**ия 602** 5-[[2-[(2R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (62 мг, 136,71 мкмоль, выход 57,94%), время удерживания=96,6 мин.

Соединение 603 RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=49,073 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,01-1,05 (м, 3H), 1,32-1,42 (м, 1H), 1,68-1,76 (м, 1H), 1,83-1,94 (м, 1H), 2,07-2,22 (м, 1H), 2,28-2,35 (м, 1H), 2,80-3,26 (м, 1H), 3,51-4,10 (м, 4H), 5,28-5,77 (м, 1H), 7,39-7,53 (м, 1H), 7,66-7,80 (м, 2H), 7,97-8,07 (м, 1H), 8,12-8,20 (м, 1H), 8,39-8,59 (м, 2H), 9,36-9,41 (м, 1H), 11,01-11,17 (м, 1H).

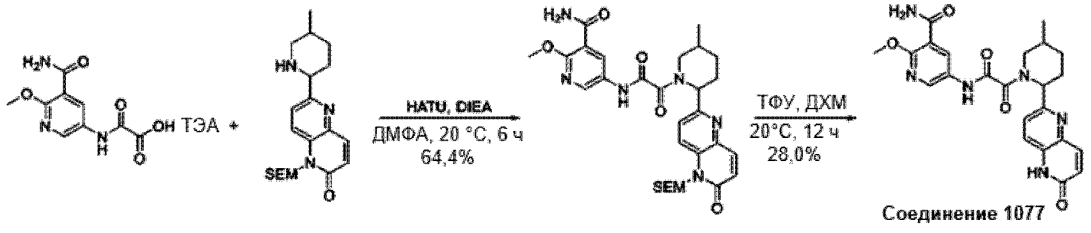
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 453,1; найдено 454,2; Rt=4,695 мин.

Соединение 602: RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=67,435 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,01-1,06 (м, 3H), 1,32-1,40 (м, 1H), 1,69-1,75 (м, 1H), 1,83-1,93 (м, 1H), 2,08-2,23 (м, 1H), 2,29-2,35 (м, 1H), 2,77-3,28 (м, 1H), 3,50-4,09 (м, 4H), 5,26-5,75 (м, 1H), 7,41-7,51 (м, 1H), 7,65-7,78 (м, 2H), 8,00-8,04 (м, 1H), 8,14-8,20 (м, 1H), 8,38-8,57 (м, 2H), 9,35-9,44 (м, 1H), 10,98-11,21 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 453,1; найдено 454,0; Rt=4,695 мин.

Синтез 2-метокси-5-[[2-[5-метил-2-(6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-2-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1077)



Стадия 1: Синтез 2-метокси-5-[[2-[5-метил-2-[6-оксо-5-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-

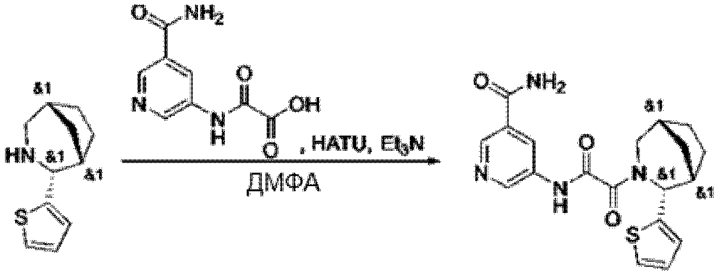
ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

К раствору 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (100 мг, 0,418 ммоль, TEA), 6-(5-метил-2-пиперидил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,5-нафтиридин-2-она (300 мг, 0,803 ммоль), HATU (250 мг, 0,658 ммоль)в ДМФА (8 мл) добавляли DIEA (300 мкл, 1,72 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 6 часов. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 12 г AgelaFlash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~100%, затем EtOAc/MeOH с MeOH от 0~5%, скорость потока=30 мл/мин, 254 нм) с получением 2-метокси-5-[[2-[5-метил-2-[6-оксо-5-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (160 мг, выход 64,4%) в виде желтого масла.

Стадия 2: Синтез 2-метокси-5-[[2-[5-метил-2-(6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-2-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида ***(Соединение 1077)***

К раствору 2-метокси-5-[[2-[5-метил-2-[6-оксо-5-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (160 мг, 0,269 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (800 мкл, 0,010 моль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Прибор: жидкостный манипулятор Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Welch Xtimate C18 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза A: H_2O с 0,225% FA (% об.); подвижная фаза B: MeCN; градиент: B от 16% до 46% за 9,5 мин, выдерживание 100% B за 2 мин; скорость потока: 25 мл/мин; температура колонки: 30 °C; длина волны: 220 нм, 254 нм) с получением 2-метокси-5-[[2-[5-метил-2-(6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-2-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (35 мг, 28,0%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 11,58 (шир. с, 1 H), 10,72 (шир. с, 1 H), 8,42-8,69 (м, 2 H), 7,90 (д, J=9,8 Гц, 1 H), 7,72 (шир д, J=8,5 Гц, 1 H), 7,50 (шир. с, 3 H), 6,72 (д, J=9,8 Гц, 1 H), 5,29-5,81 (м, 1 H), 3,88-4,16 (м, 4 H), 2,43 (шир д, J=10,8 Гц, 1 H), 1,73-2,23 (м, 4 H), 1,37 (шир д, J=9,8 Гц, 1 H), 1,07 (шир д, J=7,0 Гц, 3 H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 465,2, найдено 465,1; ВЭЖХ: 98,73% при 254 нм.

Синтез 5-[[2-оксо-2-[(1*S*,4*S*,5*R*)-4-(2-тиенил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 79)



Соединение 79

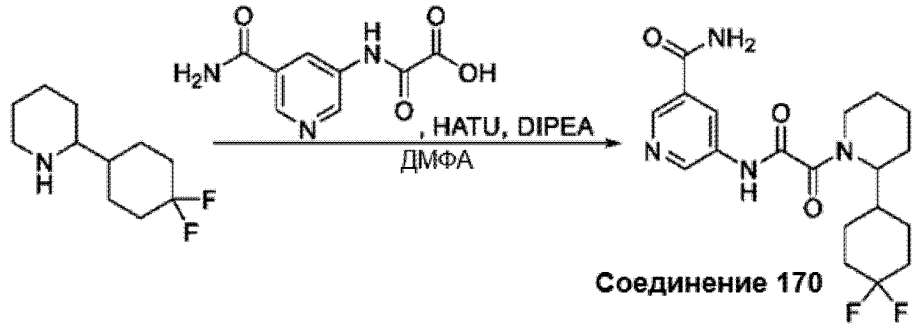
Суспензию (1*S*,4*S*,5*R*)-4-(2-тиенил)-3-азабицикло[3.2.1]октана (300,00 мг, 1,55 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (соль Et_3N, 324,60

мг, 1,05 ммоль), HATU (619,59 мг, 1,63 ммоль) и триэтиламина (785,20 мг, 7,76 ммоль, 1,08 мл) в ДМФА (3 мл) перемешивали при 40°C в течение 12 часов. Через 12 часов реакционную смесь концентрировали в вакууме, а неочищенный продукт подвергали очистке обращенно-фазной ВЭЖХ (Элюент: 40-40-60%, 0-1-6 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл/мин, метанол; колонка: YMC Actus Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением продукта 5-[[2-оксо-2-[(1*S*,4*S*,5*R*)-4-(2-тиенил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 79**, 56 мг, 145,66 мкмоль, выход 9,39%) в виде белого твердого вещества.

Примечание: указанное в заголовке соединение получали в виде индивидуального диастереомера. Структуру подтверждали как *транс*- с помощью 2D ЯМР.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 384,1; найдено 385,0; Rt=1,121 мин.

Синтез 5-[[2-[2-(4,4-дифторциклогексил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 170)

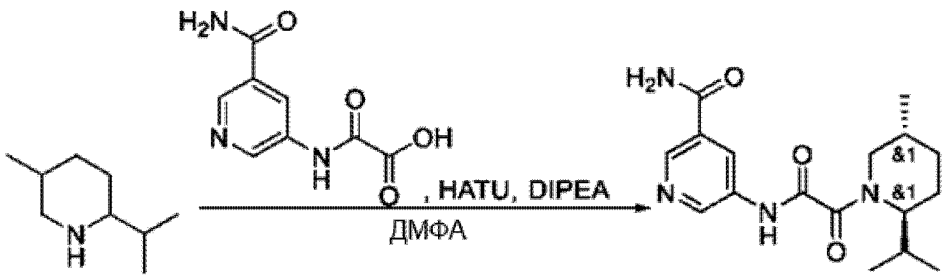


Смесь 2-(4,4-дифторциклогексил)пиперидина (0,2 г, 983,91 мкмоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (305,35 мг, 983,91 мкмоль, соль Et_3N) и триэтиламина (995,62 мг, 9,84 ммоль, 1,37 мл) в ДМФА (3 мл) перемешивали при 25°C в течение 20 минут. Через 20 минут добавляли HATU (561,17 мг, 1,48 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (3×20 мл), солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и сушили при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали очистке обращенно-фазной ВЭЖХ (Элюент: 20-60%, 1,3-11 мин, 0,1% NH_3-метанол; скорость потока: 30 мл/мин; колонка: XBridge C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением 5-[[2-[2-(4,4-дифторциклогексил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 170**, 50,3 мг, 127,53 мкмоль, выход 12,96%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Соединение 170: ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$ 400 МГц): δ (м. д.) 1,34 (м, 3H), 1,83 (м, 14H), 2,95 (м, 1H), 4,55 (м, 2H), 7,24 (с, 1H), 8,56 (м, 1H), 8,78 (м, 1H), 8,97 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 394,2; найдено 395,2; Rt =2,927 мин.

Синтез 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 176)



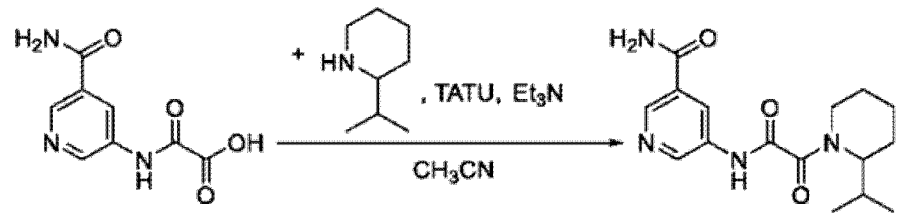
Соединение 176

К перемешиваемому раствору 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,23 г, 1,10 ммоль) и 2-изопропил-5-метил-пиперидина (195,42 мг, 1,10 ммоль, HCl) в ДМФА (10 мл) добавляли DIPEA (497,42 мг, 3,85 ммоль, 670,38 мкл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 минут. Через 5 минут добавляли раствор HATU (439,02 мг, 1,15 ммоль) в ДМФА (2 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении, а неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ и подвергли лиофильной сушке с получением 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 176**, 50,9 мг, 153,13 мкмоль, выход 13,93%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 0,89 (м, 9H), 1,30 (м, 1H), 1,64 (м, 1H), 1,89 (м, 3H), 2,21 (м, 1H), 2,90 (м, 1H), 3,42 (м, 1H), 4,04 (м, 1H), 7,61 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,49 (м, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,89 (м, 1H), 11,08 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 332,2; найдено 333,4; Rt=2,739 мин.

Синтез 5-[[2-(2-изопропил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 100)



Соединение 100

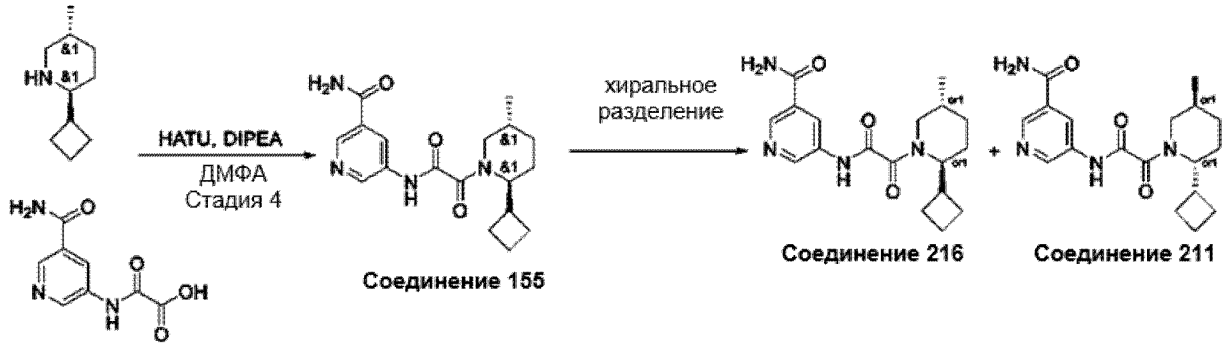
2-[(5-Карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,3 г, 966,66 мкмоль, соль Et_3N), TATU (342,46 мг, 1,06 ммоль) и триэтиламин (195,63 мг, 1,93 ммоль, 269,47 мкл) смешивали вместе в сухом CH_3CN (25 мл) при 21 °C, а полученную смесь перемешивали в течение 15 минут. Через 15 минут добавляли 2-изопропилпиперидин (135,28 мг, 826,47 мкмоль, соль HCl), а полученную смесь перемешивали при 21°C в течение ночи. Полученную смесь упаривали досуха и подвергли очистке ВЭЖХ (Элюент: 2-7 мин, 15-30% CH_3CN, скорость потока: 30 мл/мин; колонка: SunFire C18 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением 5-[[2-(2-изопропил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-

карбоксамида (**Соединение 100**, 52,9 мг, 166,16 мкмоль, выход 17,19%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

1H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ (м. д.) 0,89 (м, 6H), 1,58 (м, 5H), 1,85 (м, 1H), 2,20 (м, 1H), 2,99 (м, 1H), 3,49 (м, 1H), 4,14 (м, 1H), 7,63 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,89 (д, 1H), 11,10 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+Boc]^+$ m/z: рассчит. 318,2; найдено 319,2; Rt=0,983 мин.

Синтез 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-циклобутил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 155), 5-[[2-[(2S,5R)-2-циклобутил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида и 5-[[2-[(2R,5S)-2-циклобутил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (соединение 216 и соединение 211)



*Стадия 1. Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-циклобутил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 155**)*

К перемешиваемому раствору 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,23 г, 1,10 ммоль) и 2-циклобутил-5-метил-пиперидина (168,54 мг, 1,10 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли DIPEA (355,30 мг, 2,75 ммоль, 478,84 мкл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 минут. Через 5 минут добавляли раствор HATU (439,02 мг, 1,15 ммоль) в ДМФА (2 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении, а неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ и подвергли лиофильной сушке с получением *рац*-5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-циклобутил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 155**, 20,4 мг, 59,23 мкмоль, выход 5,39%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 0,95 (дд, 3H), 1,32 (м, 2H), 1,80 (м, 9H), 2,93 (м, 2H), 3,81 (м, 1H), 4,24 (м, 1H), 7,62 (м, 1H), 8,18 (м, 1H), 8,50 (м, 1H), 8,78 (м, 1H), 8,90 (м, 1H), 11,09 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 344,2; найдено 345,4; Rt=2,876 мин.

*Стадия 2. Хиральное разделение 5-[[2-[(2S,5R)-2-циклобутил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]тридин-3-карбоксамида и 5-[[2-[(2R,5S)-2-циклобутил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]тридин-3-карбоксамида (**соединение 216** и соединение 211)*

рац-5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-циклобутил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (Соединение 155) подвергли хиральной хроматографии (Колонка: IA-II 250 * 20 мм, 5 мкм, элюент: гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, скорость потока: 12 мл/мин) с получением 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-циклобутил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 211) и 5-[[2-[(*2S*,5*R*)-2-циклобутил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 216) в виде белого твердого вещества.

Соединение 216: ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 344,2; найдено 345,2; Rt=4,427 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=31,56 мин (Колонка: IA; элюент: гексан-MeOH-ИПС, 70-15-15; скорость потока: 0,6 мл/мин).

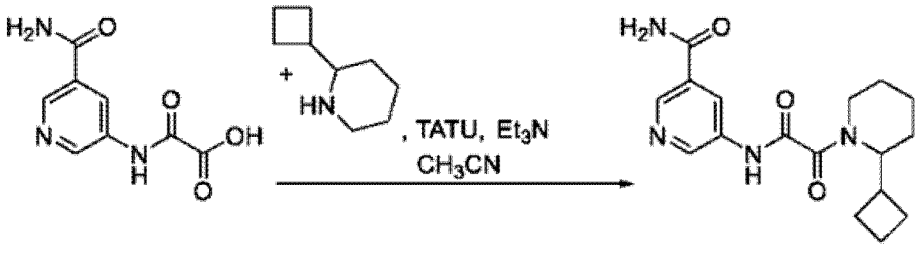
1H ЯМР (Хлороформ-d, 400 МГц): δ (м. д.) 0,99 (м, 3H), 1,38 (м, 2H), 1,83 (м, 10H), 3,04 (м, 2H), 4,29 (м, 1H), 4,75 (м, 1H), 6,35 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 8,70 (м, 1H), 8,91 (м, 1H), 9,10 (м, 1H), 10,05 (м, 1H)

Соединение 211: ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 344,2; найдено 345,2; Rt=4,425 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=22,02 мин (Колонка: IA; элюент: гексан-MeOH-ИПС, 70-15-15; скорость потока: 0,6 мл/мин).

1H ЯМР (Хлороформ-d, 400 МГц): δ (м. д.) 0,99 (м, 3H), 1,38 (м, 2H), 1,83 (м, 10H), 3,04 (м, 2H), 4,29 (м, 1H), 4,75 (м, 1H), 6,35 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 8,70 (м, 1H), 8,91 (м, 1H), 9,10 (м, 1H), 10,05 (м, 1H)

Синтез 5-[[2-(2-циклобутил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 103)



Соединение 103

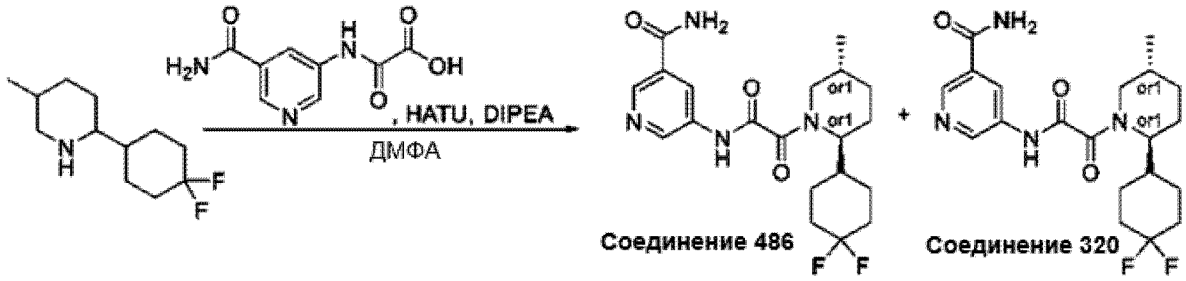
2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (0,3 г, 966,66 мкмоль, соль Et_3N), TATU (311,33 мг, 966,66 мкмоль) и триэтиламин (97,82 мг, 966,66 мкмоль, 134,73 мкл) смешивали в сухом CH_3CN (25 мл) при 21 °C, а полученную смесь перемешивали в течение 15 минут. Через 15 минут добавляли 2-циклобутилпиперидин (148,05 мг, 1,06 ммоль), а полученную смесь перемешивали при 21°C в течение ночи. Полученную смесь упаривали досуха и подвергли очистке ВЭЖХ (Элюент: 2-7 мин, 15-30% CH_3CN; скорость потока: 30 мл/мин; колонка: SunFire C18 100 * 19 мм, 5 мкМ) с получением 5-[[2-(2-циклобутил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-

карбоксамида (**Соединение 103**, 91,3 мг, 276,35 мкмоль, выход 28,59%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ (м. д.) 1,92 (м, 13H), 3,00 (м, 2H), 4,89 (м, 1H), 6,27 (м, 2H), 8,73 (д, 1H), 8,98 (м, 2H), 9,72 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 330,2; найдено 331,2; Rt=2,637 мин.

Синтез 5-[[2-[(*2S*,5*R*)-2-(4,4-дифторциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида *и* 5-[[2-[(*2R*,5*S*)-2-(4,4-дифторциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (соединение 486 и соединение 320)



Смесь 2-(4,4-дифторциклогексил)-5-метил-пиперидина (370 мг, 1,70 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (418,22 мг, 1,70 ммоль, соль HCl) и триэтиламина (1,72 г, 17,03 ммоль, 2,37 мл) в ДМФА (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 20 минут. Через 20 минут HATU (712,17 мг, 1,87 ммоль) добавляли малыми порциями в течение 30 минут. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. После завершения реакции неочищенную реакционную смесь подвергали очистке обращенно-фазной ВЭЖХ (Элюент: 35-40%, 0-5 мин, 0,1% NH_3-метанол; скорость потока: 30 мл/мин; колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением 120 мг рацемического продукта (100% чистота по ЖХМС), который дополнительно очищали хиральной ВЭЖХ (Элюент: гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20; скорость потока:12 мл/мин; колонка: AD-H-III (250×20 мм, 5 мкм) с получением 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2-(4,4-дифторциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 486**, 62,1 мг, 152,04 мкмоль, выход 8,93%) и 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-(4,4-дифторциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 320**, 62 мг, 151,80 мкмоль, выход 8,91%) в виде белых твердых веществ.

15. **Соединение 486:**

16. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,91-0,99 (м, 3H), 1,10-1,23 (м, 2H), 1,25-1,34 (м, 1H), 1,53-1,73 (м, 3H), 1,73-1,90 (м, 5H), 1,90-2,11 (м, 4H), 2,90-3,27 (м, 1H), 3,53-4,18 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,42-8,51 (м, 1H), 8,70-8,80 (м, 1H), 8,84-8,89 (м, 1H), 11,01-11,10 (м, 1H).

17. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 408,2; найдено 409,2; Rt=3,077 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=10,737 мин (Элюент: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25; скорость потока: 0,6 мл/мин; колонка: AD-H).

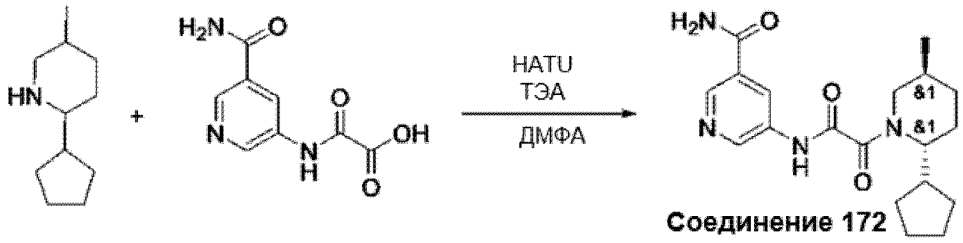
18. **Соединение 320:**

19. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,93-0,99 (м, 3H), 1,08-1,23 (м, 2H), 1,24-1,34 (м, 1H), 1,56-1,73 (м, 3H), 1,73-1,89 (м, 5H), 1,91-2,13 (м, 4H), 2,89-3,28 (м, 1H), 3,52-4,17 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,42-8,49 (м, 1H), 8,70-8,79 (м, 1H), 8,84-8,91 (м, 1H), 11,00-11,11 (м, 1H).

20. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 408,2; найдено 409,2; Rt=3,090 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=28,151 мин (Элюент: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25; скорость потока: 0,6 мл/мин; колонка: AD-H).

Синтез 5-(2-(2-циклопентил-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (Соединение 172)

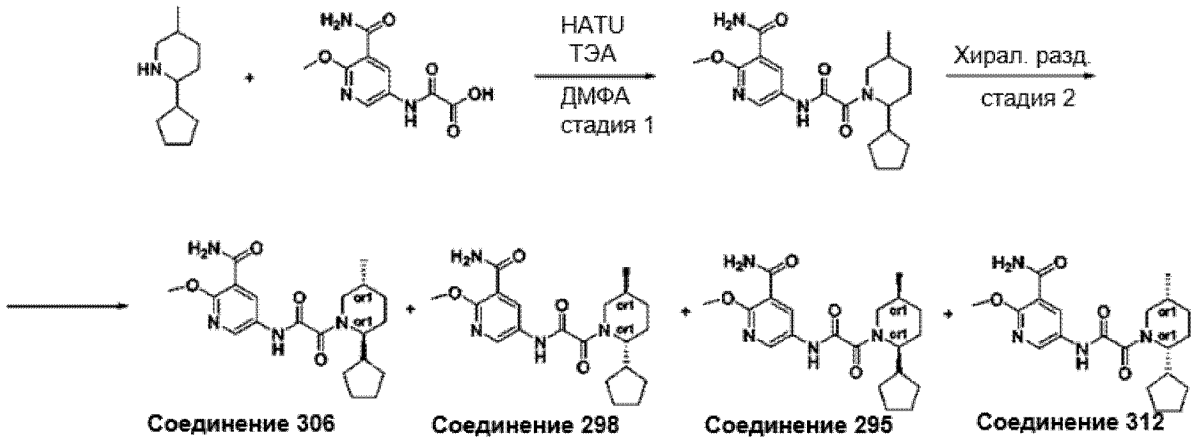


2-Циклопентил-5-метил-пиперидин (200,00 мг, 1,20 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (371,03 мг, 1,20 ммоль), триэтиламин (1,21 г, 11,96 ммоль, 1,67 мл) смешивали в ДМФА (5 мл), а затем добавляли HATU (681,86 мг, 1,79 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь упаривали при пониженном давлении и очищали ВЭЖХ (30-40% вода-MeCN, 10 мин, скорость потока 30 мл/мин) с получением 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-циклопентил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (45,1 мг, 125,83 мкмоль, выход 10,52%), E/Z=1/9.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,97 (м, 3H), 1,24 (м, 3H), 1,64 (м, 9H), 1,94 (м, 3H), 3,53 (м, 1H), 4,14 (м, 1H), 7,63 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,50 (м, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 11,09 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 358,4; найдено 359,2; Rt=1,249 мин.

Синтез 5-(2-(2-циклопентил-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-2-метоксиникотинамида (соединение 306, соединение 298, соединение 295, соединение 312)



Стадия 1: Синтез 5-(2-(2-циклопентил-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-2-метоксиникотинамида

2-[(5-Карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (0,5 г, 1,47 ммоль, Et_3N), TATU (567,73 мг, 1,76 ммоль) и TEA (148,65 мг, 1,47 ммоль, 204,75 мкл) смешивали в сухом ДМФА (15 мл) при 21 °C, а полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. 2-Циклопентил-5-метил-пиперидин (245,75 мг, 1,47 ммоль) добавляли к ней, а полученную смесь перемешивали при 21°C в течение ночи. Полученную смесь выливали в воду, экстрагировали 3 раза EtOAc, объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором и упаривали. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (50-100% 2-7 мин; вода-MeOH+NH_3; 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин вода; колонка XBridge 19 * 100 мм). 5-[[2-(2-Циклопентил-5-метил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамид (189 мг, 486,54 мкмоль, выход 33,12%) получали в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,97 (д, 3H), 1,57 (м, 11H), 2,05 (м, 2H), 2,44 (м, 1H), 3,40 (м, 1H), 4,22 (с, 3H), 4,56 (м, 2H), 6,24 (м, 1H), 7,75 (м, 1H), 8,71 (м, 1H), 8,86 (с, 1H), 9,70 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 388,4; найдено 389,2; Rt=3,704 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 306**, **соединение 298**, **соединение 295** и соединение **312**)*

5-[[2-(2-Циклопентил-5-метил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамид (180 мг, 463,37 мкмоль) разделяли, используя колонку Chiralpak IC 250 * 20, 5 мкм; гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15 в качестве подвижной фазы; скорость потока 12 мл/мин; объем вводимой пробы: 900 мкл; колонку Chiralpak IA 250 * 30, 5 мкм; гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15 в качестве подвижной фазы; скорость потока 27 мл/мин; объем вводимой пробы: 900 мкл; получая **соединение 306-5**-[[2-[(*2S,5R*)-2-циклопентил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамид (60,96 мг, 156,93 мкмоль, выход 33,87%) (RT (IB, гексан-ИПС-MeOH, 90-5-5, 0,6 мл/мин)=43,14 мин) в виде белого твердого вещества, **соединение 298-5**-[[2-[(*2R,5S*)-2-циклопентил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамид (75,83 мг,

195,21 мкмоль, выход 42,13%) (RT (IB, гексан-ИПС-MeOH, 90-5-5, 0,6 мл/мин)=29,19 мин) в виде белого твердого вещества, **соединение 295-5**-[[2-[(*2S,5S*)-2-циклопентил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамид (12,95 мг, 33,34 мкмоль, выход 7,19%) (RT (IB, гексан-ИПС-MeOH, 90-5-5, 0,6 мл/мин)=27,47 мин) в виде белого твердого вещества и соединен**ие 312-5**-[[2-[(*2R,5R*)-2-циклопентил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамид (10,81 мг, 27,83 мкмоль, выход 6,01%) (RT (IB, гексан-ИПС-MeOH, 90-5-5, 0,6 мл/мин)=39,37 мин) в виде белого твердого вещества.

Соединение 306: время удерживания: 43,14 мин

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,91-1,00 (м, 3H), 1,02-1,23 (м, 2H), 1,27-1,35 (м, 1H), 1,42-1,78 (м, 8H), 1,87-2,00 (м, 2H), 2,93-3,26 (м, 1H), 3,36-3,60 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 4,00-4,27 (м, 1H), 7,74 (с, 2H), 8,41-8,48 (м, 1H), 8,52-8,58 (м, 1H), 10,81-10,90 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,2; Rt=3,520 мин.

Соединение 298: время удерживания: 29,19 мин

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,92-0,98 (м, 3H), 1,00-1,08 (м, 1H), 1,12-1,28 (м, 2H), 1,28-1,36 (м, 1H), 1,45-1,77 (м, 8H), 1,87-1,98 (м, 2H), 2,96-3,19 (м, 1H), 3,42-3,59 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 4,00-4,25 (м, 1H), 7,74 (с, 2H), 8,41-8,48 (м, 1H), 8,53-8,57 (м, 1H), 10,82-10,89 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,2; Rt=3,513 мин.

Соединение 295: время удерживания: 27,47 мин

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,78-0,93 (м, 3H), 1,01-1,23 (м, 2H), 1,29-1,40 (м, 1H), 1,48-1,75 (м, 10H), 2,41-2,44 (м, 1H), 2,78-3,19 (м, 1H), 3,49-3,56 (м, 1H), 3,92-3,98 (м, 3H), 4,15-4,29 (м, 1H), 7,70-7,80 (м, 2H), 8,43-8,49 (м, 1H), 8,51-8,57 (м, 1H), 10,79-10,96 (м, 1H).

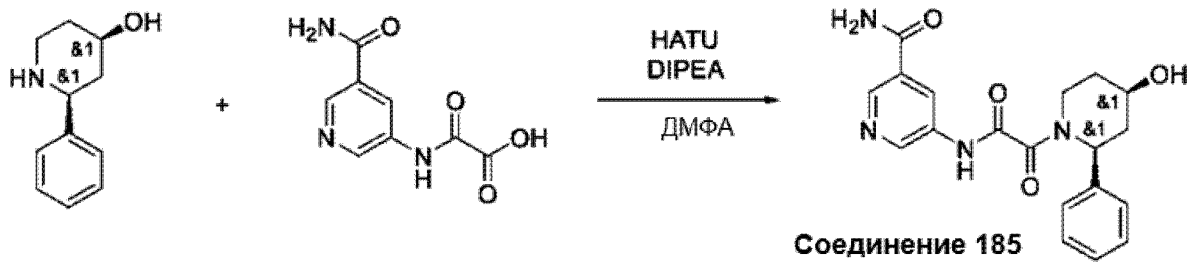
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,2; Rt=3,556 мин.

Соединение 312: время удерживания: 39,37 мин

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,81-0,92 (м, 3H), 1,00-1,26 (м, 3H), 1,32-1,41 (м, 1H), 1,49-1,61 (м, 7H), 1,64-1,79 (м, 3H), 2,41-2,44 (м, 1H), 2,79-2,86 (м, 0,5H), 3,50-3,53 (м, 0,5H), 3,95-3,98 (м, 3H), 4,12-4,25 (м, 1H), 7,72-7,79 (м, 2H), 8,43-8,49 (м, 1H), 8,49-8,57 (м, 1H), 10,81-10,93 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,2; Rt=3,556 мин.

Синтез 5-(2-(4-гидрокси-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (Соединение 185)



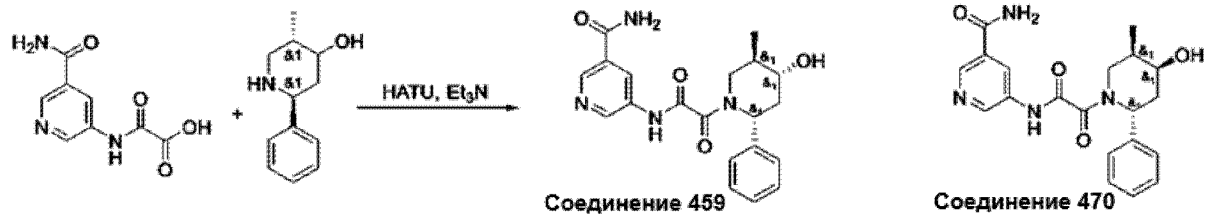
Соединение 185

DIPEA (145,76 мг, 1,13 ммоль, 196,44 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,1 г, 322,22 мкмоль, Et_3N) и (*2S,4R*)-2-фенилпиперидин-4-ола (57,11 мг, 267,24 мкмоль, HCl) в ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением раствора HATU (134,77 мг, 354,44 мкмоль) в ДМФА (2 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ с получением чистого 5-[[2-[(*2R,4S*)-4-гидрокси-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (61,2 мг, 166,13 мкмоль, выход 51,56%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,54 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,07 (м, 1H), 2,37 (м, 1H), 3,49 (м, 1H), 3,83 (м, 2H), 4,46 (м, 1H), 5,29 (м, 1H), 7,29 (м, 5H), 7,57 (м, 1H), 8,13 (м, 1H), 8,44 (м, 1H), 8,80 (м, 2H), 11,14 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 368,4; найдено 369,2; Rt=1,828 мин.

Синтез рац-5-[[2-[(2R,4R,5R)-4-гидрокси-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 459), рац-5-[[2-[(2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 470)



(2R,5R)-5-Метил-2-фенил-пиперидин-4-ол (0,1 г, 522,82 мкмоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (162,26 мг, 522,82 мкмоль, NEt3), TEA (529,05 мг, 5,23 ммоль, 728,71 мкл) и HATU (298,19 мг, 784,24 мкмоль) растворяли в ДМФА (5 мл) и перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом трижды, а затем органический слой промывали трижды солевым раствором. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при 40°C с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ (0-80% MeCN/вода, 2-10 мин, скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN) колонка: SunFire 100 * 19 5 мМ) с получением 5-[[2-[(2R,4R,5R)-4-гидрокси-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,034 г, 88,91 мкмоль, выход 17,01%) **соединения 459** и 5-[[2-[(2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,017 г, 44,45 мкмоль, выход 8,50%) **соединения 470**.

Соединение 470:

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,88-0,95 (м, 3H), 1,78-1,99 (м, 2H), 2,32-2,38 (м, 1H),

2,67-3,21 (м, 1H), 3,56-4,22 (м, 2H), 4,75-4,82 (м, 1H), 5,25-5,81 (м, 1H), 7,23-7,31 (м, 2H), 7,31-7,42 (м, 3H), 7,54-7,66 (м, 1H), 8,08-8,22 (м, 1H), 8,43-8,53 (м, 1H), 8,71-8,80 (м, 1H), 8,82-8,95 (м, 1H), 11,19-11,33 (м, 1H).

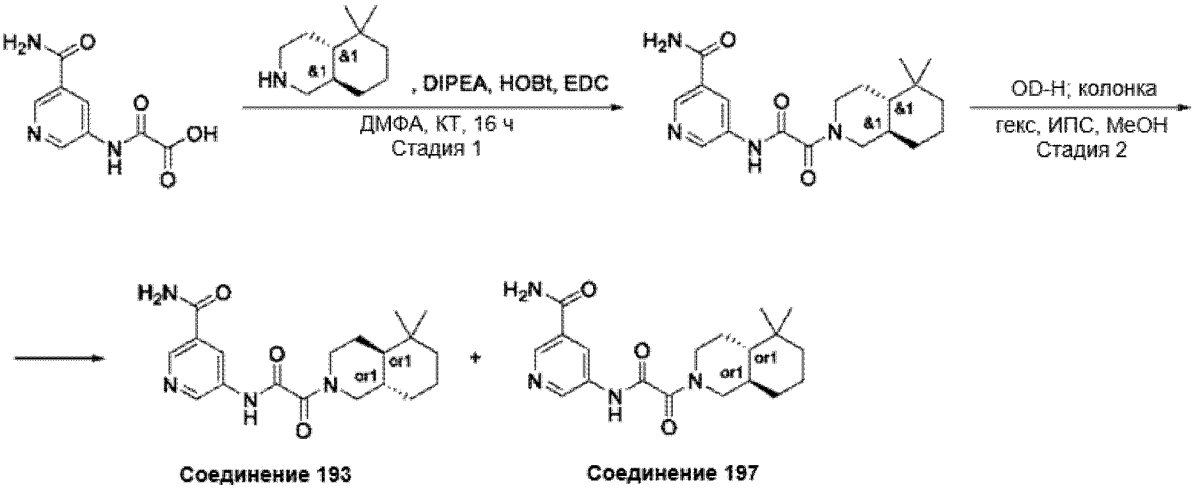
ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 382,2; найдено 383,2; Rt=2,221 мин

Соединение 459:

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,99 (д, 3H), 1,67-1,73 (м, 1H), 2,10-2,19 (м, 2H), 3,48-3,52 (м, 1H), 3,71-3,91 (м, 1H), 4,61-4,69 (м, 1H), 5,13-5,38 (м, 1H), 7,09-7,28 (м, 2H), 7,29-7,36 (м, 4H), 7,51-7,64 (м, 1H), 8,07-8,19 (м, 1H), 8,26-8,52 (м, 1H), 8,68-8,77 (м, 1H), 8,77-8,94 (м, 1H), 10,87-11,24 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 382,2; найдено 383,2; Rt=2,221 мин

Синтез 5-[[2-[(4aR,8aS)-5,5-диметил-1,3,4,4a,6,7,8,8a-октагидроизохинолин-2-ил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 193) и 5-[[2-[(4aS,8aR)-5,5-диметил-1,3,4,4a,6,7,8,8a-октагидроизохинолин-2-ил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 197)



Стадия 1: Синтез 5-[[2-[(4aS,8aR)-5,5-диметил-1,3,4,4a,6,7,8,8a-октагидроизохинолин-2-ил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

К раствору (4aS,8aR)-5,5-диметил-2,3,4,4a,6,7,8,8a-октагидро-1H-изохинолина (239,95 мг, 1,43 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (300 мг, 1,43 ммоль, триэтиламин), DIPEA (556,11 мг, 4,30 ммоль, 749,48 мкл) в ДМФА (5 мл) порциями добавляли EDC (329,95 мг, 1,72 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 25 °C. Затем растворитель упаривали, а остаток подвергли очистке ВЭЖХ (35-70% 0-5 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин) с получением 5-[[2-[(4aS,8aR)-5,5-диметил-1,3,4,4a,6,7,8,8a-октагидроизохинолин-2-ил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (87 мг, 242,72 мкмоль, выход 16,92%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 358,2; найдено 359,2; Rt=3,392 мин.

*Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(4aR,8aS)-5,5-диметил-1,3,4,4a,6,7,8,8a-октагидроизохинолин-2-ил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 193**) и 5-[[2-[(4aS,8aR)-5,5-диметил-1,3,4,4a,6,7,8,8a-октагидроизохинолин-2-ил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 197**)*

5-[[2-[(4aS,8aR)-5,5-Диметил-1,3,4,4a,6,7,8,8a-октагидроизохинолин-2-ил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (87 мг, 242,72 мкмоль) разделяли хиральной хроматографией (OD-H (250 * 30, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 30 мл/мин) с получением 5-[[2-[(4aR,8aS)-5,5-диметил-1,3,4,4a,6,7,8,8a-октагидроизохинолин-2-ил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (37 мг, 103,23 мкмоль, выход 42,53%) (RT=12,56 мин) и 5-[[2-[(4aS,8aR)-5,5-диметил-1,3,4,4a,6,7,8,8a-октагидроизохинолин-2-ил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (36 мг, 100,44 мкмоль, выход 41,38%) (RT=19,56 мин).

Соединение 193:

RT (OD-H, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=12,56 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО, 600 МГц): δ (м. д.) 0,82 (м, 6H), 0,91 (д, 1H), 1,04 (м, 2H), 1,18 (м, 2H), 1,36 (м, 3H), 1,57 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 2,30 (м, 1H), 2,65 (м, 1H), 2,88 (м, 1H), 3,74 (м, 1H), 4,31 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,47 (м, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 11,09 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 358,2; найдено 359,2; Rt=3,175 мин.

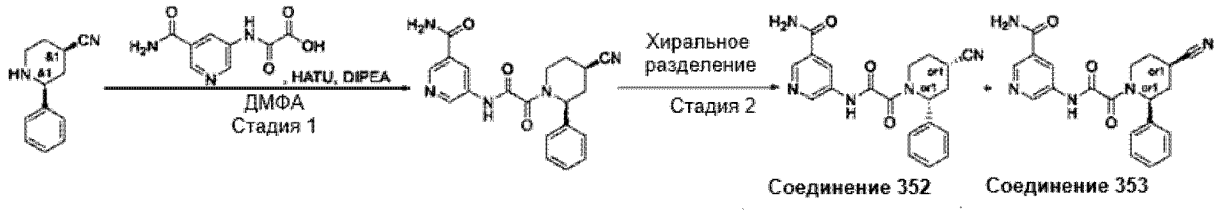
Соединение 197:

RT (OD-H, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=19,56 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО, 600 МГц): δ (м. д.) 0,80 (м, 6H), 1,03 (м, 2H), 1,18 (м, 2H), 1,38 (м, 4H), 1,70 (м, 1H), 2,30 (м, 1H), 2,64 (м, 1H), 2,88 (м, 1H), 3,74 (м, 1H), 4,31 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,47 (м, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 11,09 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 358,2; найдено 359,2; Rt=3,175 мин.

Синтез 5-[[2-[(2*R*,4*S*)-4-циано-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида и 5-[[2-[(2*S*,4*R*)-4-циано-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (соединение 353 и соединение 352)



Стадия 1. Синтез 5-[[2-[(2S,4R)-4-циано-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

К перемешиваемому раствору 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,2 г, 814,27 мкмоль, соль HCl) и (2*S*,4*R*)-2-фенилпиперидин-4-карбонитрила (151,66 мг, 680,96 мкмоль, соль HCl) в ДМФА (10 мл) добавляли DIPEA (578,81 мг, 4,48 ммоль, 780,07 мкл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут. Через 5 минут добавляли HATU (340,57 мг, 895,69 мкмоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении.

Полученный неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с получением чистого 5-[[2-[(2*S*,4*R*)-4-циано-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,15 г, 397,46 мкмоль, выход 48,81%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+Boc]^+$ m/z: рассчит. 377,2; найдено 378,4; Rt=2,314 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение 5-[[2-[(2R,4S)-4-циано-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида и 5-[[2-[(2S,4R)-4-циано-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**соединение 353** и соединение **352**)*

5-[[2-[(2*S*,4*R*)-4-циано-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (0,15 г) подвергли хиральной ВЭЖХ (колонка: IB (250 * 20, 5 мкм); элюент: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25; скорость потока: 13 мл/мин) с получением 5-[[2-[(2*R*,4*S*)-4-циано-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 353**, 48,8 мг) и 5-[[2-[(2*S*,4*R*)-4-циано-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 352**, 57,1 мг) в виде светло-желтых твердых веществ.

Соединение 353: ^{1}H ЯМР(ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,84-1,90 (м, 1H), 1,98-2,06 (м, 1H), 2,20-2,29 (м, 1H), 2,59-2,71 (м, 1H), 3,05-3,23 (м, 1H), 3,34-3,50 (м, 1H), 3,88-4,44 (м, 1H), 5,30-5,62 (м, 1H), 7,22-7,29 (м, 1H), 7,31-7,40 (м, 4H), 7,51-7,65 (м, 1H), 8,09-8,21 (м, 1H), 8,34-8,56 (м, 1H), 8,71-8,95 (м, 2H), 11,06-11,32 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 377,2; найдено 378,2; Rt=3,903 мин.

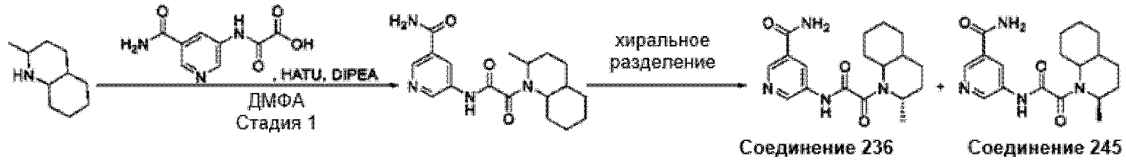
Хиральная ВЭЖХ: Rt=14,44 мин (колонка: IB; элюент: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25; скорость потока: 0,15 мл/мин).

Соединение 352: ^{1}H ЯМР(ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,83-2,04 (м, 2H), 2,20-2,25 (м, 1H), 2,59-2,72 (м, 1H), 3,04-3,24 (м, 1H), 3,32-3,52 (м, 1H), 3,87-4,46 (м, 1H), 5,31-5,58 (м, 1H), 7,21-7,28 (м, 1H), 7,31-7,38 (м, 4H), 7,51-7,65 (м, 1H), 8,06-8,21 (м, 1H), 8,36-8,55 (м, 1H), 8,71-8,93 (м, 2H), 11,07-11,31 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 377,2; найдено 378,2; Rt=3,897 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=8,97 мин (колонка: IB; элюент: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25; скорость потока: 0,15 мл/мин).

Синтез 5-[[2-[(2*S*,4aR,8a*R*)-2-метил-3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидро-2*H*-хинолин-1-ил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида и 5-[[2-[(2*R*,4aS,8a*S*)-2-метил-3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидро-2*H*-хинолин-1-ил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (соединение 245 и соединение 236)



Стадия 1: Синтез 5-[[2-(2-метил-3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидро-2H-хинолин-1-ил)-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

К перемешиваемому раствору 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,5 г, 1,61 ммоль, соль Et_3N) и 2-метил-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-декагидрохинолина (305,67 мг, 1,61 ммоль, соль HCl) в ДМФА (10 мл) добавляли DIPEA (728,78 мг, 5,64 ммоль, 982,18 мкл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут. Через 5 минут добавляли HATU (673,85 мг, 1,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением 5-[[2-(2-метил-3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидро-2*H*-хинолин-1-ил)-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,18 г, 522,64 мкмоль, выход 32,44%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 344,2; найдено 345,2; Rt=1,180 мин.

*Хиральное разделение 5-[[2-[(2S,4aR,8aR)-2-метил-3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидро-2H-хинолин-1-ил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида и 5-[[2-[(2R,4aS,8aS)-2-метил-3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидро-2H-хинолин-1-ил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**соединение 245** и соединение **236**)*

5-[[2-(2-метил-3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидро-2*H*-хинолин-1-ил)-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (0,18 г) подвергли хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IA (250 * 20 мм, 5 мкм); элюент: гексан-ИПС-MeOH, 80-10-10; скорость потока: 12 мл/мин) с получением 5-[[2-[(2*S*,4a*R*,8a*R*)-2-метил-3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидро-2*H*-хинолин-1-ил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 245**, 10 мг) и 5-[[2-[(2*R*,4a*S*,8a*S*)-2-метил-3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидро-2*H*-хинолин-1-ил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 236**, 9,6 мг) в виде белых твердых веществ.

Соединение 236: ^{1}H ЯМР(ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,96-1,18 (м, 1H), 1,20-1,30 (м, 5H), 1,30-1,40 (м, 1H), 1,40-1,55 (м, 1H), 1,55-1,66 (м, 4H), 1,68-1,77 (м, 2H), 1,78-1,87 (м, 1H), 1,90-2,03 (м, 1H), 3,61-4,00 (м, 1H), 4,28-4,58 (м, 1H), 7,58-7,65 (м, 1H), 8,09-8,19 (м, 1H), 8,43-8,50 (м, 1H), 8,72-8,78 (м, 1H), 8,80-8,86 (м, 1H), 11,00-11,11 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 344,2; найдено 345,2; Rt=3,080 мин.

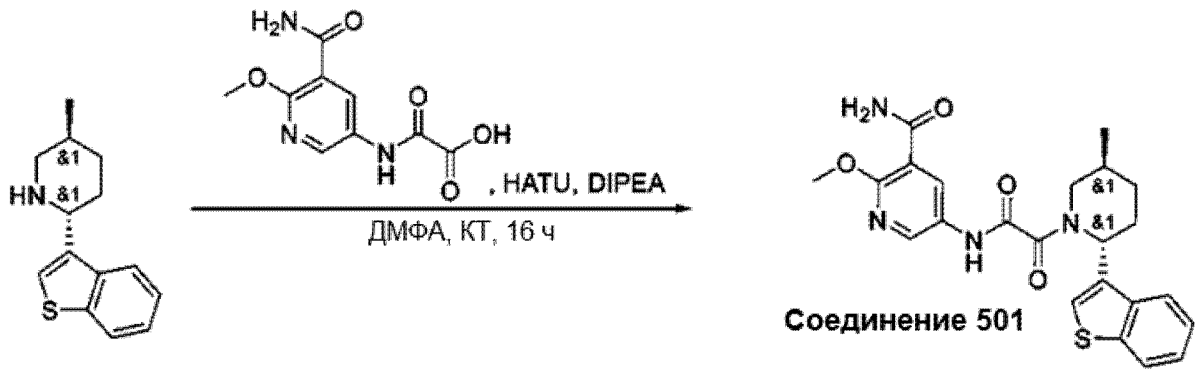
Хиральная ВЭЖХ: Rt=21,02 мин (колонка: IA; элюент: гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15; скорость потока: 0,6 мл/мин).

Соединение 245: ^{1}H ЯМР(ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,95-1,18 (м, 1H), 1,20-1,30 (м, 5H), 1,31-1,43 (м, 1H), 1,44-1,56 (м, 1H), 1,56-1,66 (м, 4H), 1,68-1,77 (м, 2H), 1,78-1,89 (м, 1H), 1,93-2,05 (м, 1H), 3,59-4,03 (м, 1H), 4,24-4,58 (м, 1H), 7,54-7,66 (м, 1H), 8,11-8,20 (м, 1H), 8,41-8,49 (м, 1H), 8,71-8,79 (м, 1H), 8,81-8,87 (м, 1H), 10,99-11,12 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 344,2; найдено 345,2; Rt=2,560 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=17,37 мин (колонка: IA; элюент: гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15; скорость потока: 0,6 мл/мин).

Синтез 5-[[2-[2-(бензотиофен-3-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (Соединение 501)



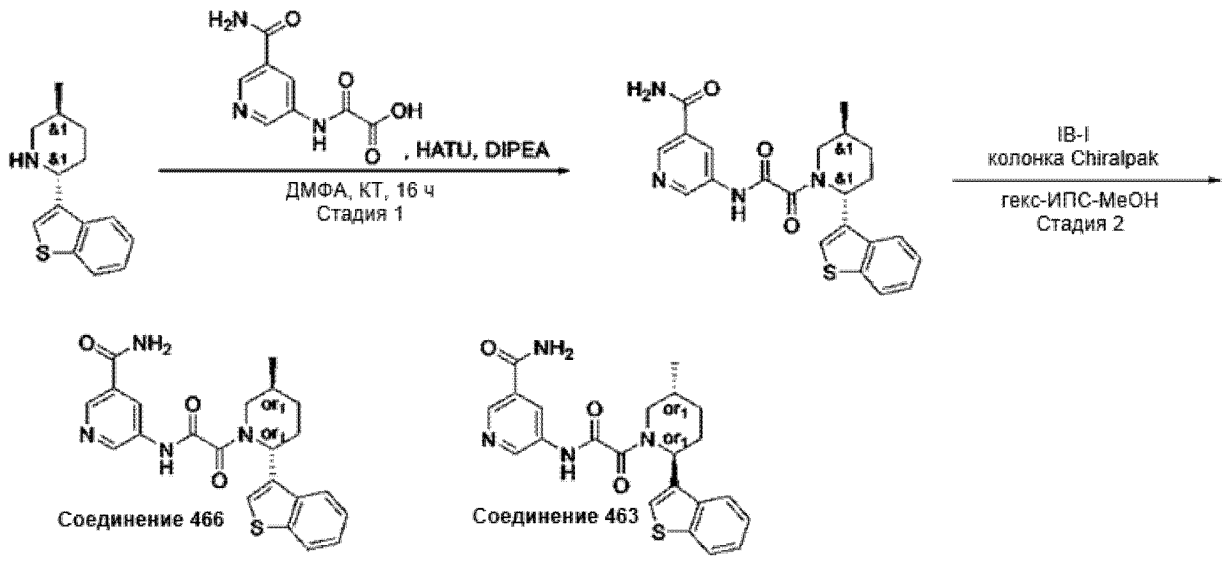
К перемешиваемому раствору 2-(бензотиофен-3-ил)-5-метил-пиперидина (0,3 г, 1,30 ммоль), 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (441,36 мг, 1,30 ммоль, Et_3N) и N, N-диизопропилэтиламина (837,95 мг, 6,48 ммоль, 1,13 мл) в ДМФА (6 мл) добавляли HATU (591,65 мг, 1,56 ммоль) при 25 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 16 ч. Анализ ЖХМС неочищенной реакционной смеси указал площадь под кривой массы 31,88% желаемого продукта при RT=1,353 мин. Неочищенную реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: SunFireC18 100 * 19 мм 5 мкм, подвижная фаза: 30-30-70% 0-1-5 мин вода-ацетонитрил, скорость потока: 30 мл/мин, загрузочный насос 4 мл/мин, ацетонитрил) с получением продукта **соединения 501-5**-[[2-[2-(бензотиофен-3-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (200 мг, 441,96 мкмоль, выход 34,08%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,94-1,08 (м, 3H), 1,33-1,57 (м, 1H), 1,91-1,99 (м, 1H), 2,00-2,13 (м, 2H), 2,13-2,30 (м, 1H), 3,35-3,48 (м, 1H), 3,48-3,65 (м, 1H), 3,91-4,05 (м, 3H), 5,51-6,00 (м, 1H), 7,28-7,41 (м, 2H), 7,67-7,74 (м, 2H), 7,75-7,81 (м, 1H), 7,81-7,90 (м, 1H), 7,92-8,02 (м, 1H), 8,34-8,46 (м, 1H), 8,45-8,58 (м, 1H), 10,86-11,12 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 452,1; найдено 453,4; Rt=3,392 мин.

Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-(бензотиофен-3-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 466) и 5-[[2-[(2S,5R)-2-(бензотиофен-3-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

(Соединение 463)



Стадия 1. Синтез 5-[[2-[2-(бензотиофен-3-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

К перемешиваемому раствору 2-(бензотиофен-3-ил)-5-метил-пиперидина (0,3 г, 1,30 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (318,50 мг, 1,30 ммоль, HCl) и N, N-диизопропилэтиламина (837,95 мг, 6,48 ммоль, 1,13 мл) в ДМФА (6 мл) добавляли HATU (591,65 мг, 1,56 ммоль) при 25 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. ЖХМС неочищенной реакционной смеси указывала 55,77% площади под поверхностью массы желаемого продута RT=1,25 мин. Неочищенную реакционную смесь очищали преп-ВЭЖХ (колонка: SunFireC18 100 * 19 мм 5 мкм, подвижная фаза: 30-30-65% 0-1-5 мин вода-ацетонитрил, скорость потока: 30 мл/мин, загрузочный насос 4 мл/мин ацетонитрила) с получением 5-[[2-[2-(бензотиофен-3-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (400 мг, 946,75 мкмоль, выход 73,01%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,04 (м, 3H), 1,42 (м, 1H), 2,12 (м, 4H), 3,40 (м, 1H), 3,56 (м, 2H), 6,00 (м, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,94 (м, 1H), 8,01 (м, 1H), 8,18 (м, 1H), 8,51 (м, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,91 (м, 1H), 11,28 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 422,1; найдено 423,2; Rt=3,45 мин.

Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-(бензотиофен-3-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида ***(Соединение 466)*** *и 5-[[2-[(2S,5R)-2-(бензотиофен-3-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида* ***(Соединение 463)***

Рацемический 5-[[2-[(2S,5R)-2-(бензотиофен-3-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (130 мг, 307,69 мкмоль) подвергли препаративной хиральной ВЭЖХ (колонка: IB-I (250 * 20, 5 мкм), подвижная фаза: гексан-ИПС-МеОН, 70-15-15, скорость потока: 12 мл/мин) с получением чистого продукта (**Соединение 466**) 5-[[2-[(2R,5S)-2-(бензотиофен-3-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (68,5 мг, 162,13 мкмоль, выход 52,69%) (RT=28,469 мин) в виде белого твердого вещества и фракции с примесями (RT=18,587 мин), которую дополнительно

очищали препаративной хиральной ВЭЖХ (колонка: IA-II (250 * 20, 5 мкм), подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, скорость потока: 10 мл/мин) с получением чистого продукта (**Соединение 463**) 5-[[2-[(2S,5R)-2-(бензотиофен-3-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (49,8 мг, 117,87 мкмоль, выход 38,31%) (RT=26,354 мин) в виде белого твердого вещества.

Соединение 466: RT (IA, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=19,058 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,97-1,04 (м, 3H), 1,36-1,47 (м, 1H), 1,91-2,01 (м, 1H), 2,05-2,15 (м, 2H), 2,15-2,32 (м, 1H), 3,33-3,45 (м, 1H), 3,50-4,06 (м, 1H), 5,50-5,97 (м, 1H), 7,24-7,41 (м, 2H), 7,52-7,63 (м, 1H), 7,70-7,87 (м, 2H), 7,90-8,02 (м, 1H), 8,06-8,19 (м, 1H), 8,34-8,50 (м, 1H), 8,69-8,91 (м, 2H), 11,01-11,39 (м, 1H).

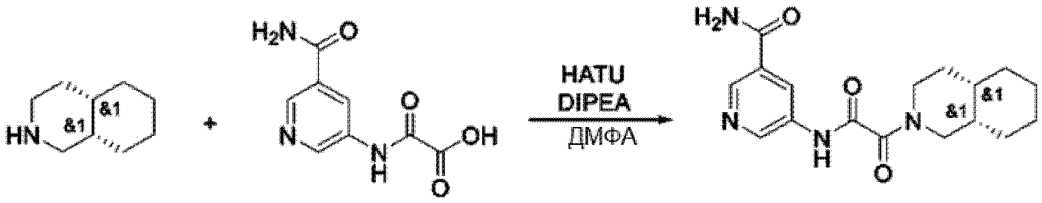
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 422,1; найдено 423,0; Rt=3,309 мин.

Соединение 463: RT (IA, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=23,854 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,06 (м, 3H), 1,37-1,46 (м, 1H), 1,93-2,01 (м, 1H), 2,05-2,14 (м, 2H), 2,14-2,31 (м, 1H), 3,33-3,43 (м, 1H), 3,52-4,04 (м, 1H), 5,52-5,94 (м, 1H), 7,28-7,41 (м, 2H), 7,53-7,62 (м, 1H), 7,69-7,88 (м, 2H), 7,90-8,01 (м, 1H), 8,07-8,19 (м, 1H), 8,34-8,52 (м, 1H), 8,68-8,91 (м, 2H), 11,01-11,34 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 422,1; найдено 423,0; Rt =3,310 мин.

Синтез 5-(2-(октагидроизохинолин-2(*1H*)-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (Соединение 429)



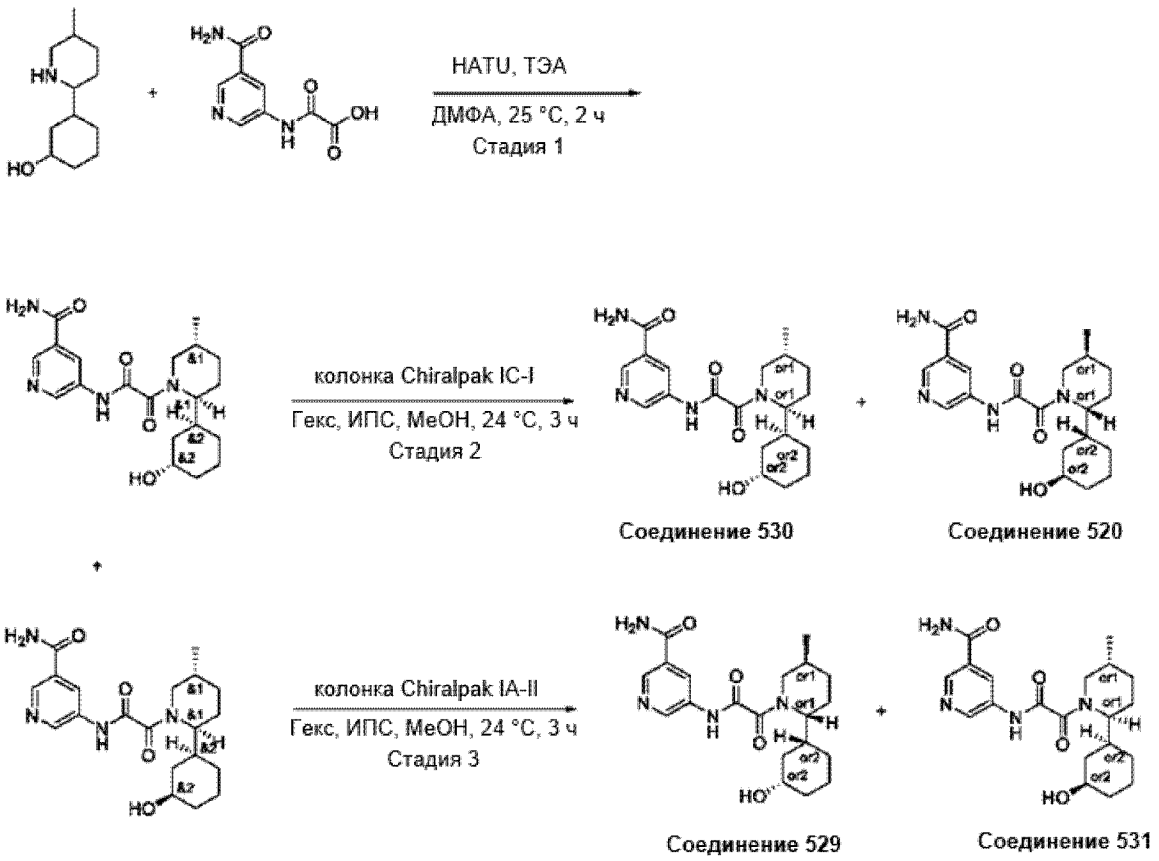
Соединение 429

DIPEA (123,14 мг, 952,77 мкмоль, 165,96 мкл) добавляли к раствору соответствующего (*4aS,8aS*)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-декагидроизохинолина (37,2 мг, 211,73 мкмоль, HCl) и 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (57,20 мг, 232,90 мкмоль, HCl) в ДМФА (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением HATU (96,61 мг, 254,07 мкмоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20*100 5 мкм и MeOH+NH_3 в качестве элюирующей смеси) с получением 5-[[2-[(*4aS,8aS*)-3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидро-*1H*-изохинолин-2-ил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (51,4 мг, 155,58 мкмоль, выход 73,48%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,17-1,33 (м, 2H), 1,33-1,42 (м, 3H), 1,43-1,52 (м, 2H), 1,52-1,62 (м, 2H), 1,63-1,81 (м, 2H), 1,84-1,95 (м, 1H), 2,92-3,25 (м, 2H), 3,52-3,73 (м, 1H), 3,77-4,11 (м, 1H), 7,47-7,76 (с, 1H), 8,08-8,24 (с, 1H), 8,38-8,58 (м, 1H), 8,69-8,81 (м, 1H), 8,82-8,94 (м, 1H), 10,57-11,17 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 330,4; найдено 331,2; Rt=2,719 мин.

Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1S,3S)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 530), 5-[[2-[(2R,5S)-2-[(1R,3R)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 520), 5-[[2-[(2R,5S)-2-[(1R,3S)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 529) м 5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1S,3R)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 531)



Стадия 1: Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1S,3S)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида и 5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1S,3R)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

Смесь 3-(5-метил-2-пиперидил)циклогексанола (400,00 мг, 2,03 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (497,92 мг, 2,03 ммоль, HCl) и триэтиламина (2,05 г, 20,27 ммоль, 2,83 мл) в ДМФА (6 мл) перемешивали при 25°C в течение 0,25 ч, затем HATU (847,88 мг, 2,23 ммоль) добавляли малыми порциями в течение 0,5 ч. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC-Triart C18 100 * 20 мм 5 мкм, подвижная фаза: 20-55% 0-5 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин), что позволило получить 5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1S,3S)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-

ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (161 мг, 414,46 мкмоль, выход 20,44%) и 5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1S,3R)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (257 мг, 661,59 мкмоль, выход 32,64%) в виде светло-желтых смол.

1[я] фракция:

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,9 (м, 2H), 1,01 (м, 3H), 1,31 (м, 2H), 1,65 (м, 4H), 1,98 (м, 5H), 2,87 (м, 1H), 3,61 (м, 1H), 4,12 (м, 3H), 4,56 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,51 (м, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,90 (м, 1H), 11,05 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,2; Rt=2,317 мин.

2[я] фракция:

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,9 (м, 2H), 1,00 (м, 3H), 1,31 (м, 2H), 1,82 (м, 10H), 3,61 (м, 1H), 4,09 (м, 3H), 4,52 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,51 (м, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,90 (м, 1H), 11,05 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,2; Rt=2,636 мин.

*Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1S,3S)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 530**) и 5-[[2-[(2R,5S)-2-[(1R,3R)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 520**)*

Рацемический 5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1S,3S)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (161 мг, 414,46 мкмоль) подвергли препаративной хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IC-I (250 * 20 мм, 5 мкм);подвижная фаза: гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25. скорость потока: 12 мл/мин; температура колонки: 23°C; длина волны: 205 нм.) с получением **соединения 530** 5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1S,3S)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (62,7 мг, 161,41 мкмоль, выход 38,94%) (R.T.=25,85 мин) и **соединения 520** 5-[[2-[(2R,5S)-2-[(1R,3R)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (62,7 мг, 161,41 мкмоль, выход 38,94%) (R.T.=49,50 мин) в виде белых твердых веществ.

Соединение 530: RT (IC-3, гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, 0,15 мл/мин)=11,276 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,58-0,81 (м, 2H), 0,92-0,98 (м, 3H), 1,13-1,31 (м, 2H), 1,41-1,53 (м, 1H), 1,53-1,69 (м, 3H), 1,69-2,04 (м, 6H), 2,83-3,26 (м, 1H), 3,32-3,53 (м, 2H), 3,92-4,19 (м, 1H), 4,43-4,56 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,42-8,51 (м, 1H), 8,71-8,79 (м, 1H), 8,82-8,90 (м, 1H), 10,95-11,15 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,2; Rt=3,610 мин.

Соединение 520: RT (IC-3, гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, 0,15 мл/мин)=21,019 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,59-0,79 (м, 2H), 0,93-1,02 (м, 3H), 1,13-1,30 (м, 2H), 1,40-1,53 (м, 1H), 1,52-1,68 (м, 3H), 1,68-2,01 (м, 6H), 2,85-3,26 (м, 1H), 3,32-3,53 (м, 2H), 3,95-4,17 (м, 1H), 4,43-4,57 (м, 1H), 7,53-7,62 (м, 1H), 8,09-8,19 (м, 1H), 8,43-8,50 (м, 1H), 8,70-8,78 (м, 1H), 8,83-8,91 (м, 1H), 10,92-11,13 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,2; Rt=3,615 мин.

*Стадия 3: Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-[(1R,3S)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 529**) и 5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1S,3R)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 531**)*

Рацемический 5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1S,3R)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (257 мг, 661,59 мкмоль) первый раз очищали от других примесей, используя препаративную хиральную ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IA-II (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25; скорость потока: 12 мл/мин), а затем разделяли энантиомеры, используя препаративную хиральную ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IC-I (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25; скорость потока: 12 мл/мин) с получением **соединения 529** 5-[[2-[(2R,5S)-2-[(1R,3S)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (78 мг, 200,79 мкмоль, выход 30,35%) (R.T.=35,628 мин.) и **соединения 531** 5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1S,3R)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (76 мг, 195,64 мкмоль, выход 29,57%) (R.T.=53,630 мин.) в виде белых твердых веществ.

Соединение 529: RT (IC-3, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,15 мл/мин)=14,944 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,58-0,78 (м, 2H), 0,92-0,98 (м, 3H), 1,17-1,30 (м, 2H), 1,54-1,75 (м, 5H), 1,75-2,00 (м, 5H), 2,84-3,27 (м, 1H), 3,34-3,57 (м, 2H), 3,99-4,15 (м, 1H), 4,43-4,54 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,41-8,55 (м, 1H), 8,69-8,79 (м, 1H), 8,84-8,92 (м, 1H), 10,92-11,20 (м, 1H).

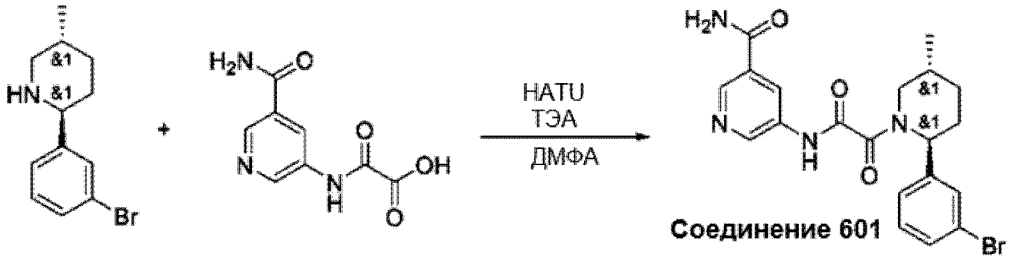
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,2; Rt=4,009 мин.

Соединение 531: RT (IC-3, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,15 мл/мин)=23,569 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,57-0,78 (м, 2H), 0,92-0,98 (м, 3H), 1,17-1,30 (м, 2H), 1,52-1,75 (м, 5H), 1,75-2,01 (м, 5H), 2,84-3,24 (м, 1H), 3,33-3,57 (м, 2H), 3,98-4,15 (м, 1H), 4,42-4,52 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,42-8,52 (м, 1H), 8,73-8,78 (м, 1H), 8,86-8,91 (м, 1H), 10,92-11,19 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,2; Rt=4,013 мин.

Синтез 5-(2-(2-(3-бромфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (Соединение 601)



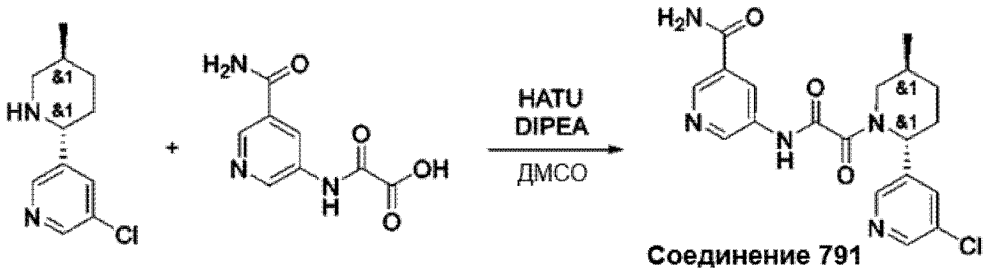
К раствору (*2S,5R*)-2-(3-бромфенил)-5-метил-пиперидина (374,58 мг, 1,29 ммоль, HCl), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (400 мг, 1,29 ммоль, Et_3N) и ТЕА (1,30 г, 12,89 ммоль, 1,80 мл) в ДМФА (3 мл) порциями добавляли HATU

(539,08 мг, 1,42 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь затем очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (50-50-90% 0-1-5 мин 0,2% FA-MeOH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN) масса целевого пика 445, колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3-бромфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (153 мг, 343,58 мкмоль, выход 26,66%) в виде 2 фракций: 1-я: 55 мг (100% ЖХМС); 2-я: 98 мг (97% ЖХМС).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,03 (м, 3H), 1,27-1,36 (м, 1H), 1,59-1,68 (м, 1H), 1,82-1,94 (м, 1H), 1,99-2,14 (м, 1H), 2,15-2,25 (м, 1H), 2,75-3,26 (м, 1H), 3,47-4,06 (м, 1H), 5,10-5,60 (м, 1H), 7,31-7,37 (м, 2H), 7,43-7,50 (м, 2H), 7,55-7,67 (м, 1H), 8,09-8,21 (м, 1H), 8,44-8,52 (м, 1H), 8,70-8,80 (м, 1H), 8,80-8,95 (м, 1H), 11,11-11,42 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 445,4; найдено 446,2; Rt=3,051 мин.

Синтез 5-(2-(2-(5-хлорпиридин-3-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (Соединение 791)

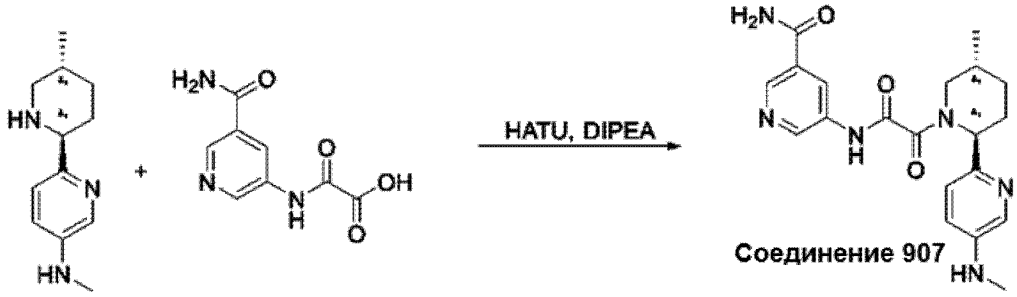


3-Хлор-5-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]пиридин (0,17 г, 806,82 мкмоль) и 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (168,75 мг, 687,06 мкмоль, HCl) растворяли в ДМСО (6 мл) при щадящем нагреве. HATU (368,13 мг, 968,19 мкмоль) добавляли малыми порциями при интенсивном перемешивании и периодическом нагревании. После завершения реакции (на основании ЖХМС реакционной смеси), смесь очищали с помощью ВЭЖХ (14% 0,5-6,5 мин вода-MeCN; скорость потока 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MecN); масса целевого пика 575; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (L)) с получением 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(5-хлор-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,3 г, 746,55 мкмоль, выход 92,53%) в виде 2 фракций с различным соотношением цис/транс-изомеров: 1 фракция 3:97 (200 мг); 2 фракция 20:80 (100 мг) (на основании НЯМР и ЖХМС).

Соединение 791: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,95-1,10 (м, 3H), 1,26-1,41 (м, 1H), 1,61-1,71 (м, 1H), 1,84-1,95 (м, 1H), 2,04-2,14 (м, 1H), 2,19-2,31 (м, 1H), 2,80-3,29 (м, 1H), 3,36-4,08 (м, 1H), 5,24-5,62 (м, 1H), 7,56-7,67 (м, 1H), 7,80-7,88 (м, 1H), 8,09-8,22 (м, 1H), 8,40-8,50 (м, 1H), 8,50-8,60 (м, 2H), 8,71-8,80 (м, 1H), 8,80-8,92 (м, 1H), 11,15-11,34 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 401,2; найдено 402,2; Rt=2,211 мин.

Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[5-(метиламино)-2-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 907)



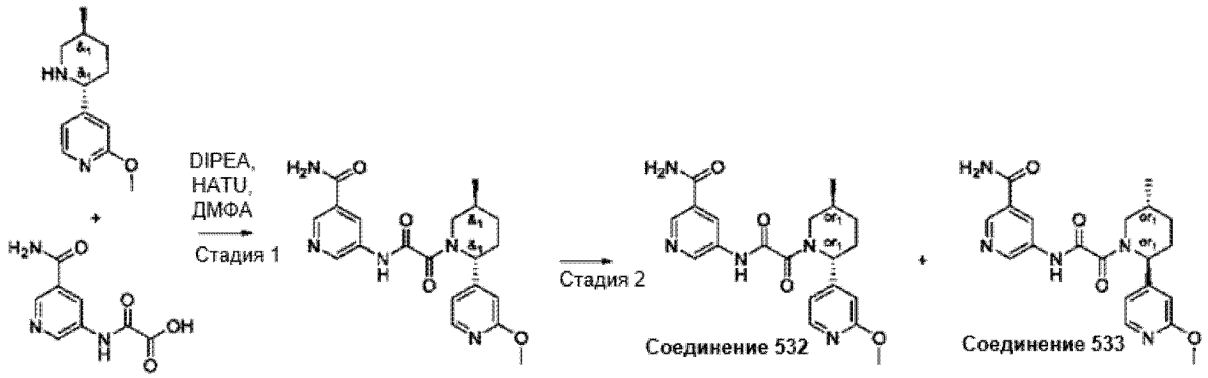
2-[(5-Карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (10,77 мг, 43,84 мкмоль, HCl) и N-метил-6-(5-метил-2-пиперидил)пиридин-3-амин (0,009 г, 43,84 мкмоль) смешивали в ДМФА (2 мл). Реакционную суспензию охлаждали до 20°C и добавляли HATU (18,34 мг, 48,22 мкмоль) с последующим добавлением TEA (13,31 мг, 131,52 мкмоль, 18,33 мкл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, а полученный неочищенный продукт 0,06 г очищали препаративной 25-60% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH4OH, скорость потока: 30 мл/мин с получением продукта 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[5-(метиламино)-2-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,0035 г, 8,83 мкмоль, выход 20,14%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,00 (м, 3H), 1,30 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,86 (м, 2H), 2,36 (м, 2H), 2,68 (м, 3H), 2,77 (м, 1H), 3,81 (м, 1H), 5,26 (м, 1H), 5,83 (м, 1H), 6,88 (м, 1H), 7,08 (м, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,90 (м, 1H), 8,12 (м, 1H), 8,45 (м, 1H), 8,72 (м, 1H), 8,84 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 396,2; найдено 397,2; Rt=1,457 мин.

Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-(2-метокси-4-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 533) и 5-[[2-[(2S,5R)-2-(2-метокси-4-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

(Соединение 532)



Стадия 1. Синтез 5-[[2-[2-(2-метокси-4-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

DIPEA (701,72 мг, 5,43 ммоль, 945,71 мкл) добавляли к раствору соответствующего 2-метокси-4-(5-метил-2-пиперидил)пиридина (0,28 г, 1,36 ммоль) и 2-[(5-карбамоил-3-

пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (333,39 мг, 1,36 ммоль, HCl) в ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением раствора HATU (448,65 мг, 1,18 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ с получением чистого 5-[[2-[2-(2-метокси-4-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,33 г, 830,34 мкмоль, выход 61,17%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 397,2; найдено 398,2; Rt=2,593 мин.

Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-(2-метокси-4-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида ***(Соединение 533)*** *и 5-[[2-[(2S,5R)-2-(2-метокси-4-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида* ***(Соединение 532)***

5-[[2-[2-(2-Метокси-4-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (330,0 мг, 830,34 мкмоль) хирально разделяли, используя Chiralpak IC 250 * 20 мм 5 мкм колонка, ИПС-MeOH, 50-50 в качестве подвижной фазы, скорость потока 12 мл/мин, получая **соединение 532-5**-[[2-[(2S,5R)-2-(2-метокси-4-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (162,88 мг, выход 49,36%) и **соединение 533-5**-[[2-[(2R,5S)-2-(2-метокси-4-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (141,67 мг, выход 42,93%).

Время удерживания для соединения **532** (IC, MeOH-ИПС, 50-50, 0,6 мл/мин)=18,87 мин

Время удерживания для соединения **533** (IC, MeOH-ИПС, 50-50, 0,6 мл/мин)=35,96 мин

Соединение 533: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,99-1,01 (м, 3H), 1,29-1,42 (м, 1H), 1,51-1,61 (м, 1H), 1,80-1,94 (м, 1H), 1,97-2,14 (м, 1H), 2,13-2,24 (м, 1H), 2,74-3,25 (м, 1H), 3,45-3,54 (м, 0,7H), 3,80-3,88 (м, 3H), 4,00-4,09 (м, 0,3H), 5,06-5,69 (м, 1H), 6,70-6,78 (м, 1H), 6,91-6,97 (м, 1H), 7,50-7,67 (м, 1H), 8,05-8,21 (м, 2H), 8,40-8,54 (м, 1H), 8,69-8,80 (м, 1H), 8,81-8,96 (м, 1H), 11,18-11,35 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 397,2; найдено 398,2; Rt=0,895 мин.

RT (IC, ИПС-MeOH, 50-50, 12 мл/мин)=35,9532 мин

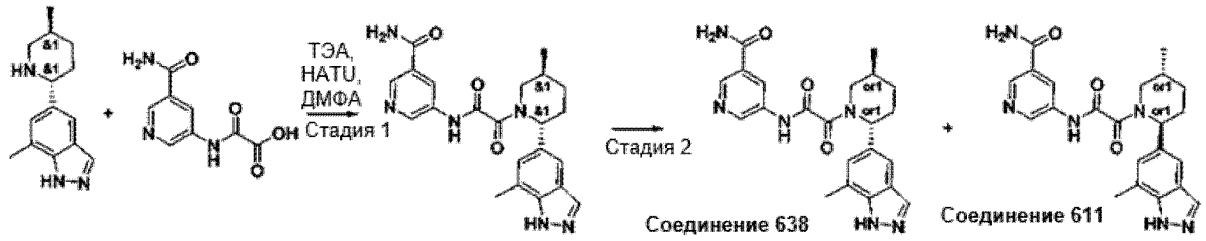
Соединение 532: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,00-1,01 (м, 3H), 1,29-1,36 (м, 1H), 1,54-1,60 (м, 1H), 1,75-1,97 (м, 1H), 1,97-2,13 (м, 1H), 2,13-2,23 (м, 1H), 2,75-3,23 (м, 1H), 3,47-3,50 (м, 0,7H), 3,82-3,85 (м, 3H), 4,02-4,06 (м, 0,3H), 5,12-5,50 (м, 1H), 6,71-6,73 (м, 1H), 6,92-6,95 (м, 1H), 7,56-7,63 (м, 1H), 8,11-8,17 (м, 2H), 8,43-8,50 (м, 1H), 8,71-8,78 (м, 1H), 8,83-8,90 (м, 1H), 11,20-11,30 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 397,2; найдено 398,2; Rt=4,140 мин.

RT (IC, ИПС-MeOH, 50-50, 12 мл/мин)=18,8732 мин.

Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-

оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 638) и 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 611)



Стадия 1. Синтез 5-[[2-[5-метил-2-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

2-[(5-Карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (638,46 мг, 3,05 ммоль) и 7-метил-5-(5-метил-2-пиперидил)-1H-индазол (0,7 г, 3,05 ммоль) смешивали в ДМФА (25 мл). Реакционную суспензию охлаждали до 0°C и добавляли HATU (1,16 г, 3,05 ммоль) с последующим добавлением TEA (926,65 мг, 9,16 ммоль, 1,28 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме и выливали в воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2 * 30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме, а полученный неочищенный продукт 0,82 г очищали препаративной 30-80% 1-6 мин вода-метанол (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин с получением продукта 5-[[2-[5-метил-2-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,042 г, 99,89 мкмоль, выход 3,27%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 420,2; найдено 421,2; Rt=1,124 мин.

*Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 638**) и 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 611**)*

5-[[2-[5-Метил-2-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (0,03 г, 71,35 мкмоль) подвергли очистке хиральной ВЭЖХ (Колонка: IC-II (250 * 20, 5 мкм), элюент: гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20 в качестве подвижной фазы, скорость потока: 12 мл/мин) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения** 611-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,007 г, 16,65 мкмоль, выход 23,33%) и **соединения** 638-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,007 г, 16,65 мкмоль, выход 23,33%).

Соединение 638: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,00-1,06 (м, 3H), 1,33-1,42 (м, 1H), 1,75-1,91 (м, 2H), 1,98-2,11 (м, 1H), 2,11-2,25 (м, 1H), 2,41-2,45 (м, 3H), 2,79-3,24 (м, 1H), 3,46-4,05 (м, 1H), 5,19-5,70 (м, 1H), 7,05-7,16 (м, 1H), 7,48-7,68 (м, 2H), 7,99-8,08 (м, 1H), 8,09-8,22 (м, 1H), 8,41-8,56 (м, 1H), 8,70-8,79 (м, 1H), 8,79-8,99 (м, 1H), 11,16-11,38 (м,

1H), 13,06-13,17 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 420,5; найдено 421,4; Rt=3,923 мин.

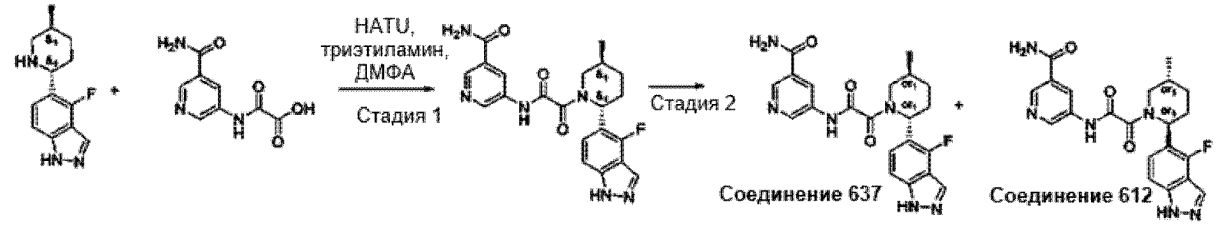
RT (гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 12 мл/мин)=52,9202 мин.

Соединение 611: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,97-1,10 (м, 3H), 1,30-1,44 (м, 1H), 1,72-1,92 (м, 2H), 2,04-2,19 (м, 1H), 2,23-2,30 (м, 1H), 2,40-2,47 (м, 3H), 2,81-3,28 (м, 1H), 3,46-4,08 (м, 1H), 5,10-5,73 (м, 1H), 7,04-7,17 (м, 1H), 7,49-7,55 (м, 1H), 7,55-7,69 (м, 1H), 7,99-8,08 (м, 1H), 8,09-8,21 (м, 1H), 8,41-8,57 (м, 1H), 8,70-8,80 (м, 1H), 8,80-8,96 (м, 1H), 11,10-11,46 (м, 1H), 13,01-13,27 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 420,5; найдено 421,4; Rt=3,926 мин.

RT (гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 12 мл/мин)=34,8442 мин.

Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-фтор-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 637) и 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-фтор-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 612)



Стадия 1. Синтез 5-[[2-[2-(4-фтор-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

4-Фтор-5-(5-метил-2-пиперидил)-1H-индазол (0,3 г, 1,29 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (315,86 мг, 1,29 ммоль, HCl) и триэтиламин (1,30 г, 12,86 ммоль, 1,79 мл) смешивали вместе в ДМФА (5 мл). HATU (733,46 мг, 1,93 ммоль) добавляли к предыдущей смеси, а полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин 50-60% MeOH/H_2O, 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeOH, колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 микро) с получением 5-[[2-[2-(4-фтор-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,0866 г, 204,04 мкмоль, выход 15,87%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 424,2; найдено 425,2; Rt=1,066 мин.

*Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-фтор-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 637**) и 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-фтор-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 612**)*

5-[[2-[2-(4-Фтор-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (0,0886 г, 208,75 мкмоль) разделяли хирально (Колонка: Chiralpak IC (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-

25. Скорость потока: 12 мл/мин; температура колонки: 24 °C; длина волны: 205 нм с получением:

время удерживания=54,05 мин: 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-фтор-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,04274 г, 100,70 мкмоль, выход 48,24%)

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,00-1,03 (м, 3H), 1,16-1,36 (м, 1H), 1,83-1,94 (м, 1H), 1,98-2,20 (м, 3H), 3,53-3,98 (м, 2H), 5,45-5,58 (м, 1H), 7,23-7,39 (м, 2H), 7,51-7,65 (м, 1H), 7,98-8,20 (м, 2H), 8,27-8,54 (м, 1H), 8,58-8,91 (м, 2H), 10,70-11,39 (м, 1H), 13,11-13,52 (м, 1H).

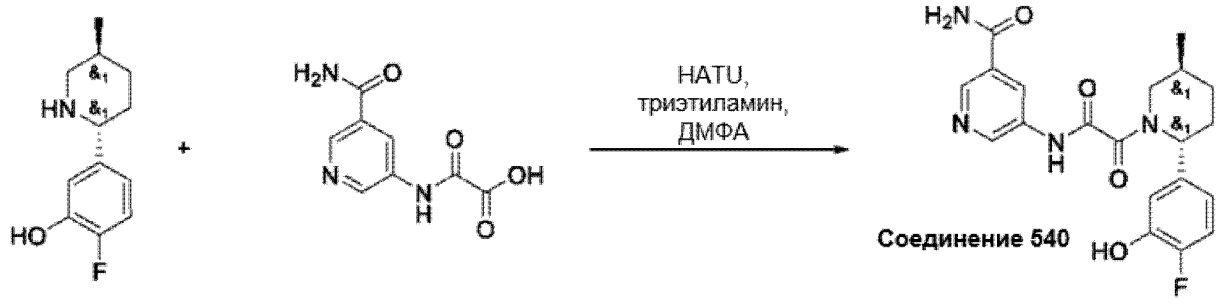
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 424,4; найдено 425,2; Rt=4,117 мин.

время удерживания=26,80 мин: 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-фтор-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (43,61 мг, 102,75 мкмоль, выход 49,22%)

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,00-1,01 (м, 3H), 1,18-1,41 (м, 1H), 1,82-2,02 (м, 3H), 2,04-2,13 (м, 1H), 3,56-3,91 (м, 2H), 5,45-5,56 (м, 1H), 7,22-7,38 (м, 2H), 7,48-7,64 (м, 1H), 8,00-8,17 (м, 2H), 8,26-8,48 (м, 1H), 8,61-8,92 (м, 2H), 10,75-11,33 (м, 1H), 13,12-13,46 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 424,4; найдено 425,2; Rt=4,115 мин.

Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-фтор-3-гидрокси-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 540)



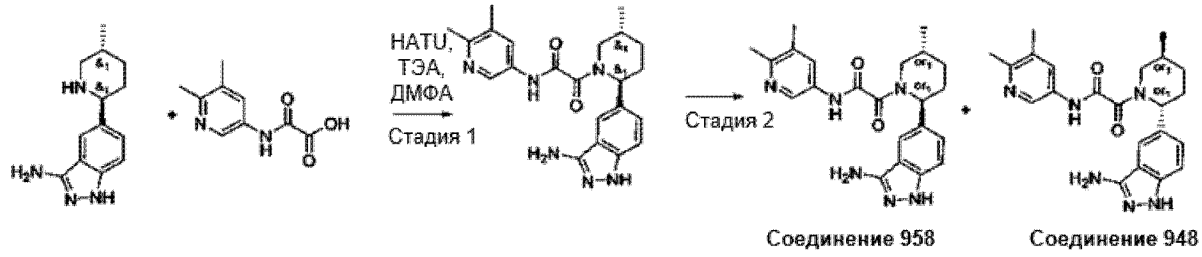
К перемешиваемому раствору 2-фтор-5-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенола (500 мг, 1,72 ммоль, HBr), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (423,23 мг, 1,72 ммоль, HCl) и триэтиламина (1,74 г, 17,23 ммоль, 2,40 мл) в ДМФА (20 мл) небольшими порциями добавляли HATU (1,31 г, 3,45 ммоль) при 25 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч, затем концентрировали в вакууме до приблизительно 5 мл и подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм, подвижная фаза 30-30-60% 0-1-6 мин 0,2% муравьиная кислота-метанол, скорость потока: 30 мл/мин) с получением **соединения 540** 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-фтор-3-гидрокси-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (128 мг, 319,68 мкмоль, выход 18,55%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,93-1,07 (м, 3H), 1,25-1,38 (м, 1H), 1,62-1,73 (м,

1H), 1,81-2,14 (м, 3H), 2,74-3,24 (м, 1H), 3,44-4,04 (м, 1H), 5,06-5,52 (м, 1H), 6,67-6,78 (м, 1H), 6,84-6,97 (м, 1H), 7,04-7,16 (м, 1H), 7,54-7,63 (м, 1H), 8,08-8,20 (м, 1H), 8,42-8,50 (м, 1H), 8,71-8,79 (м, 1H), 8,83-8,92 (м, 1H), 9,75-9,92 (м, 1H), 11,13-11,31 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 400,4; найдено 401,2; Rt=2,299 мин.

Синтез 2-[(2R,5S)-2-(3-амино-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 958) и 2-[(2S,5R)-2-(3-амино-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 948)



Стадия 1: Синтез 2-[(2R,5S)-2-(3-амино-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида

2-[(5,6-Диметил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (177,07 мг, 599,47 мкмоль, C6H15N) и 5-(5-метил-2-пиперидил)-1H-индазол-3-амин (0,21 г, 911,82 мкмоль) смешивали в ДМФА (15 мл). Реакционную суспензию охлаждали до 0°C и добавляли HATU (381,37 мг, 1,00 ммоль) с последующим добавлением TEA (276,80 мг, 2,74 ммоль, 381,27 мкл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, а полученный неочищенный продукт 0,31 г очищали препаративной 40-70% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH4OH, скорость потока: 30 мл/мин с получением продукта 2-[(2R,5S)-2-(3-амино-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (22,60 мг, 55,60 мкмоль, выход 6,10%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 406,2; найдено 407,0; Rt=1,599 мин.

*Стадия 2: Синтез 2-[(2R,5S)-2-(3-амино-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 958**) и 2-[(2S,5R)-2-(3-амино-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 948**)*

2-[(2R,5S)-2-(3-Амино-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид (0,0456 г, 112,18 мкмоль) подвергли очистке хиральной ВЭЖХ (Колонка: IA-II (250 * 20,5 мкм), элюент: гексан- ИПС-MeOH, 60-20-20, скорость потока: 12 мл/мин) с получением двух индивидуальных энантиомеров соединения **958** 2-[(2R,5S)-2-(3-амино-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (0,01055 г, 25,95 мкмоль, выход 23,14%) и соединения 948 2-[(2S,5R)-2-(3-амино-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(5,6-диметил-3-**пиридил**)-2-оксо-ацетамида (0,01676 г, 41,23 мкмоль, выход 36,75%)

Соединение 958: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,97-1,06 (м, 3H), 1,30-1,40 (м,

1H), 1,79-1,93 (м, 2H), 2,01-2,28 (м, 5H), 2,31-2,37 (м, 3H), 2,75-3,24 (м, 1H), 3,41-4,02 (м, 1H), 5,13-5,69 (м, 3H), 7,09-7,20 (м, 1H), 7,20-7,26 (м, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,73-7,85 (м, 1H), 8,37-8,55 (м, 1H), 10,82-10,92 (м, 1H), 11,28-11,36 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 406,2; найдено 407,2; Rt=0,762 мин.

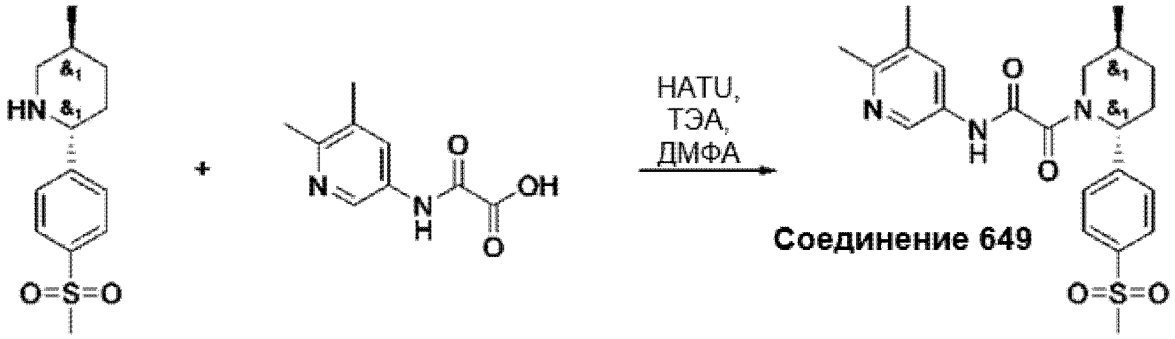
RT (гексан-ИПС-MeOH, 80-10-10, 0,6 мл/мин)=31,4212 мин.

Соединение 948: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,00-1,05 (м, 3H), 1,30-1,38 (м, 1H), 1,82-1,93 (м, 2H), 2,00-2,12 (м, 1H), 2,13-2,27 (м, 5H), 2,30-2,36 (м, 3H), 2,78-3,19 (м, 1H), 3,41-4,02 (м, 1H), 5,14-5,30 (м, 2H), 7,10-7,20 (м, 1H), 7,20-7,26 (м, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,73-7,85 (м, 1H), 8,38-8,52 (м, 1H), 10,82-10,91 (м, 1H), 11,29-11,35 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 406,2; найдено 407,2; Rt=0,692 мин.

RT (гексан-ИПС-MeOH, 80-10-10, 0,6 мл/мин)=36,6272 мин.

Синтез N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 649)



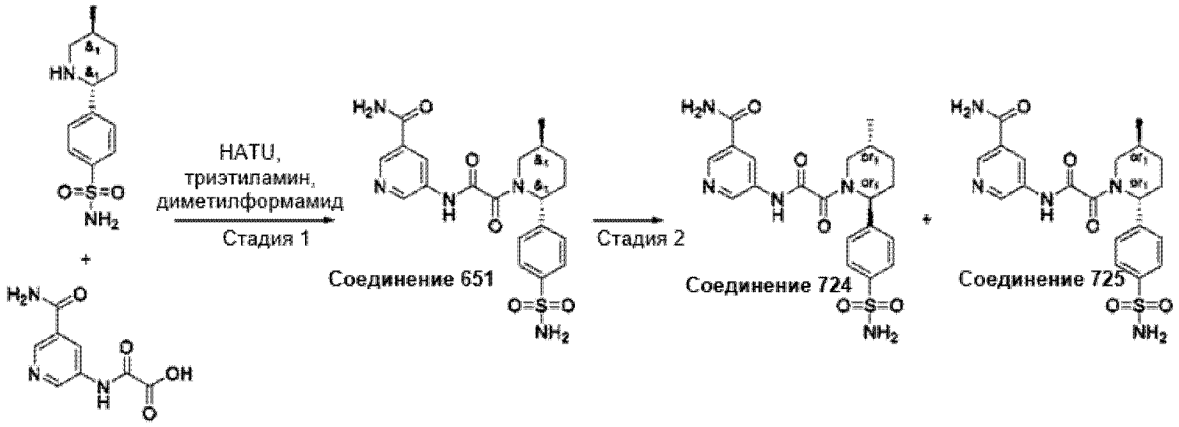
К перемешиваемому раствору (2R,5S)-5-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)пиперидина (250 мг, 986,74 мкмоль), 2-[(5,6-диметил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (291,46 мг, 986,74 мкмоль, N(C2H5)3) и триэтиламина (998,48 мг, 9,87 ммоль, 1,38 мл) в ДМФА (5 мл) добавляли HATU (412,71 мг, 1,09 ммоль) при 25°C малыми порциями в течение 0,5 ч. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч . Неочищенную реакционную смесь очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: SunFireC18 100×19 мм 5 мкм, подвижная фаза: 15-40% 0-5 мин вода-метанол+FA, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, **метанол**)) с получением соединения 649 N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (87 мг, 202,55 мкмоль, выход 20,53%).

^{1}H ЯМР(ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,01 (дд, 3H), 1,33 (м, 1H), 1,63 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 2,06 (м, 1H), 2,21 (м, 4H), 2,36 (м, 4H), 3,20 (м, 3H), 3,76 (м, 1H), 5,41 (м, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,81 (м, 1H), 7,92 (м, 2H), 8,48 (м, 1H), 10,97 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 429,2; найдено 430,2; Rt=1,962 мин.

Синтез рац-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(4-сульфамоилфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 651), 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(4-сульфамоилфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-

карбоксамида (Соединение 725) и 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-сульфамоилфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 724)



*Стадия 1. Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(4-сульфамоилфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 651**)*

К перемешиваемой смеси 4-(5-метил-2-пиперидил)бензолсульфонамида (350 мг, 1,20 ммоль, HCl), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (295,61 мг, 1,20 ммоль, HCl) и триэтиламина (608,93 мг, 6,02 ммоль, 838,75 мкл) в диметилформамиде (4 мл) добавляли HATU (503,38 мг, 1,32 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 5 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; 10-10-40% 0-2-6 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин - 1-й прогон, и 30-30-65% 0-1-5 мин 0,2% FA-метанол, скорость потока: 30 мл/мин; 2-й прогон), получая 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(4-сульфамоилфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (57 мг, 127,95 мкмоль, выход 10,63%).

^{1}H ЯМР(ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,01 (дд, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 1,93 (м, 1H), 2,19 (м, 3H), 3,79 (м, 1H), 5,42 (м, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,52 (м, 2H), 7,59 (м, 1H), 7,82 (м, 2H), 8,14 (м, 1H), 8,47 (м, 1H), 8,76 (м, 1H), 8,90 (м, 1H), 11,23 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 445,2; найдено 446,2; Rt=1,855 мин.

*Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(4-сульфамоилфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 725**) и 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-сульфамоилфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 724**)*

5-[[2-[(2R,5S)-5-Метил-2-(4-сульфамоилфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (47,0 мг, 105,50 мкмоль) хирально разделяли, используя колонку IB (250 * 20, 5 мкм) Chiralpak, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15 в качестве подвижной фазы, скорость потока 12 мл/мин, получая **соединение 724-5**-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-сульфамоилфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (22,43 мг, 50,35 мкмоль, выход 47,72%) (RT=58,148 мин) в виде бежевого твердого вещества и соединение **725-5**-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(4-сульфамоилфенил)-1-

пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (20,4 мг, 45,79 мкмоль, выход 43,40%) (RT=39,671 мин) в виде бежевого твердого вещества.

Соединение 724: (IB, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин)=72,148 мин.

Соединение 725: (IB, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин)=51,595 мин.

Соединение 725: ^{1}H ЯМР(ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,02 (м, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,64 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,17 (м, 2H), 2,77 (м, 1H), 3,79 (м, 1H), 5,42 (м, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,55 (м, 3H), 7,82 (м, 2H), 8,14 (м, 1H), 8,47 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,87 (м, 1H), 11,24 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 445,2; найдено 446,2; Rt=0,785 мин.

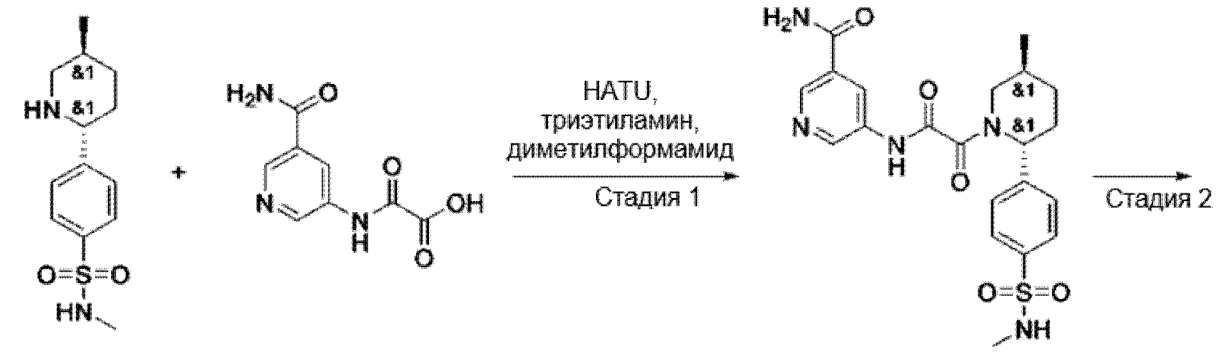
RT (гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин)=51,622 мин.

Соединение 724: ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,00 (м, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,61 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,17 (м, 2H), 2,79 (м, 1H), 3,79 (м, 1H), 5,42 (м, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,54 (м, 3H), 7,82 (м, 2H), 8,14 (м, 1H), 8,47 (м, 1H), 8,77 (м, 1H), 8,87 (м, 1H), 11,22 (м, 1H)

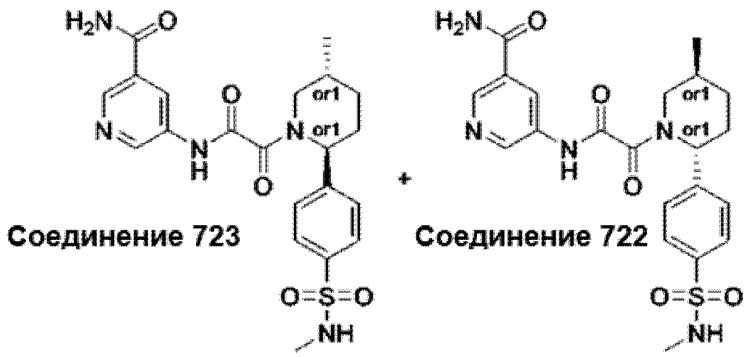
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 445,2; найдено 446,2; Rt=0,785 мин.

RT (гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин)=72,1842 мин.

Синтез рац-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(метилсульфамоил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 652), 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(метилсульфамоил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 722) и 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(метилсульфамоил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 723)



Соединение 652



Соединение 723

Соединение 722

Стадия 1: Синтез рац-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(метилсульфамоил)фенил]-1-

*пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 652**)*

К перемешиваемой смеси N-метил-4-(5-метил-2-пиперидил)бензолсульфонамида (370 мг, 1,38 ммоль, HCl), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (338,63 мг, 1,38 ммоль, HCl) и триэтиламина (697,54 мг, 6,89 ммоль, 960,80 мкл) в диметилформамиде (4 мл) добавляли HATU (576,63 мг, 1,52 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 5 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; 10-10-60% 0-1-6 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин), получая 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(метилсульфамоил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (130 мг, 282,91 мкмоль, выход 20,52%).

^{1}H ЯМР(ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,02 (м, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,64 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,20 (м, 3H), 2,37 (м, 3H), 3,78 (м, 1H), 5,60 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,56 (м, 3H), 7,77 (м, 2H), 8,13 (м, 1H), 8,45 (м, 1H), 8,74 (м, 1H), 8,86 (м, 1H), 11,22 (с, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 459,2; найдено 460,2; Rt=2,096 мин.

*Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(метилсульфамоил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 722**) и 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(метилсульфамоил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 723**)*

5-[[2-[(2S,5R)-5-Метил-2-[4-(метилсульфамоил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (120,00 мг, 261,14 мкмоль) разделяли на энантиомеры хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IA II(250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH 40-30-30 скорость потока: 12 мл/мин; m=0,12 г, 2 вводимые пробы, 60 мг/ввод. проба., V=2,5 л, время =3 ч), получая: 5-[[2-[(2S,5R)-5-Метил-2-[4-(метилсульфамоил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (33 мг, 71,81 мкмоль, выход 55,00%) со временем удерживания=19,304 мин (**Соединение** 723) и 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(метилсульфамоил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (30 мг, 65,29 мкмоль, выход 50,00%) со временем удерживания=42,724 мин (**Соединение** 722)

Соединение 722: ^{1}H ЯМР(ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,02 (м, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,64 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 2,23 (м, 1H), 2,38 (м, 3H), 2,77 (м, 1H), 3,69 (м, 1H), 5,43 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,56 (м, 3H), 7,77 (м, 2H), 8,14 (м, 1H), 8,46 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,86 (м, 1H), 11,25 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 459,2; найдено 460,2; Rt=2,059 мин.

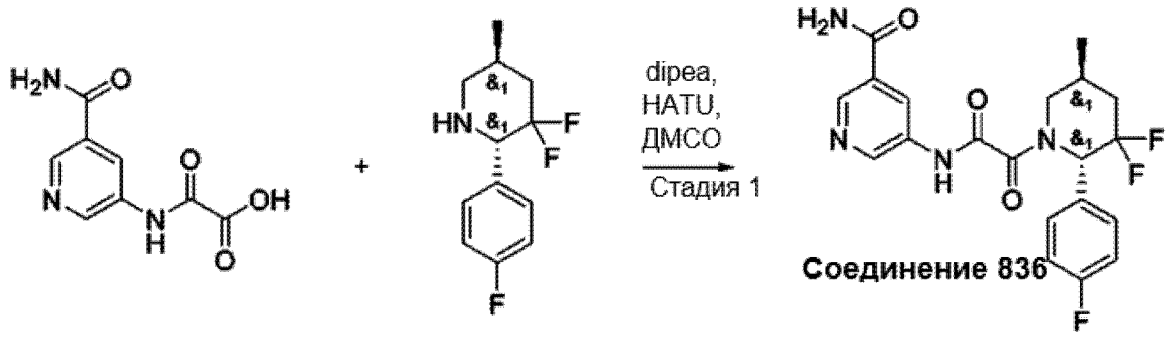
RT (ИПС-MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин)=18,2272 мин.

Соединение 723: ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,02 (м, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,64 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,15 (м, 2H), 2,38 (м, 3H), 2,91 (м, 1H), 3,78 (м, 1H), 5,43 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,56 (м, 3H), 7,77 (м, 2H), 8,14 (м, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,87 (м, 1H), 11,23 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 459,2; найдено 460,2; Rt=2,059 мин.

RT (ИПС-MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин)=11,0232 мин.

Синтез 5-[[2-[(2S,5S)-3,3-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 836)



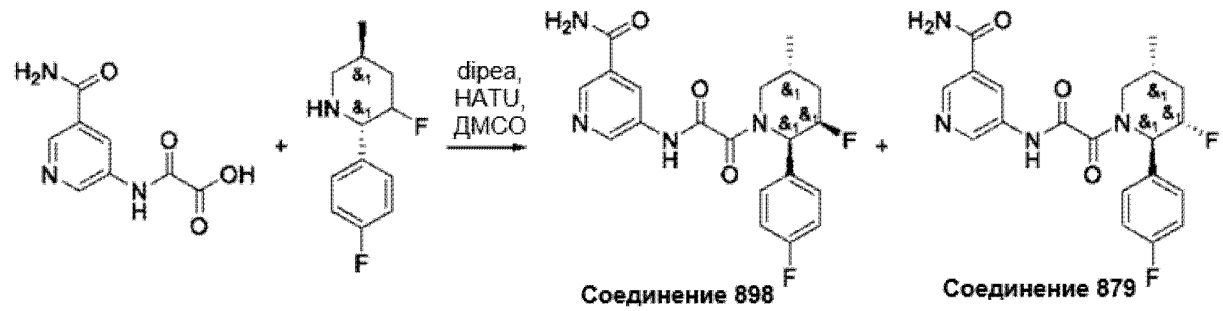
2-[(5-Карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (203,76 мг, 974,21 мкмоль), (2S,5S)-3,3-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-пиперидин (223,33 мг, 974,21 мкмоль) и dipea (377,73 мг, 2,92 ммоль, 509,07 мкл) растворяли в ДМСО (6 мл) при щадящем нагреве. HATU (444,51 мг, 1,17 ммоль) добавляли малыми порциями при интенсивном перемешивании и периодическом нагревании. После завершения реакции смесь очищали с помощью ВЭЖХ с получением 5-[[2-[(2S,5S)-3,3-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (35 мг, 83,26 мкмоль, выход 8,55%)

Условия ВЭЖХ: (23% 0,5-6,5 мин вода-ацетонитрил; скорость потока 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин, ацетонитрил); масса целевого пика 420; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (L))

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,04-1,09 (м, 3H), 1,90-2,01 (м, 1H), 2,20-2,27 (м, 1H), 2,37-2,46 (м, 1H), 3,38-3,54 (м, 1H), 3,58-4,05 (м, 1H), 5,58-5,78 (м, 1H), 7,15-7,29 (м, 2H), 7,44-7,53 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,80-8,91 (м, 1H), 11,11-11,34 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 420,2; найдено 421,2; Rt=2,607 мин.

Синтез 5-[[2-[(2R,3R,5R)-3-фтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 898) и 5-[[2-[(2R,3S,5R)-3-фтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 879)



2-[(5-Карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (203,76 мг, 974,21 мкмоль), (2S,5S)-3-фтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-пиперидин (205,80 мг, 974,21 мкмоль) и dipea (377,73 мг, 2,92 ммоль, 509,07 мкл) растворяли в ДМСО (6 мл) при щадящем нагреве. HATU (444,51 мг, 1,17 ммоль) добавляли малыми порциями при интенсивном перемешивании и периодическом нагревании. После завершения реакции смесь очищали с помощью ВЭЖХ с получением 5-[[2-[(2R,3R,5R)-3-фтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (130 мг, 323,07 мкмоль, выход 33,16%) и второго изомера, который повторно очищали (16-18% 0,5-7 мин вода-ацетонитрил+NH_3; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, ацетонитрил); масса целевого пика 200; колонка XBridge 100×19 мм 5 мкм) с получением 5-[[2-[(2R,3S,5R)-3-фтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (15 мг, 37,28 мкмоль, выход 3,83%)

Условия ВЭЖХ: 19-23% 0,5-6 мин вода-ацетонитрил; скорость потока 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин, ацетонитрил); масса целевого пика 402; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (L))

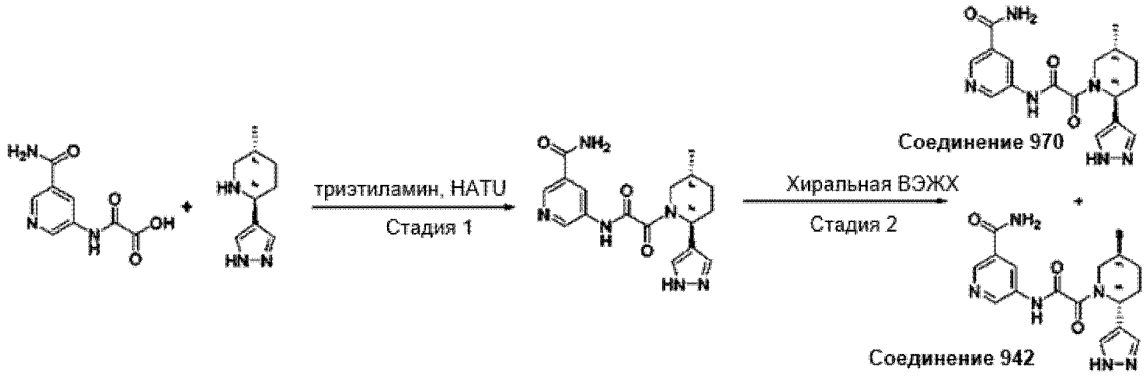
Соединение 879: ^{1}H ЯМР(ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,07 (м, 3H), 1,73 (м, 1H), 1,89 (м, 2H), 3,36 (м, 1H), 3,71 (м, 1H), 5,59 (м, 2H), 7,23 (м, 2H), 7,42 (м, 2H), 7,58 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,49 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,87 (м, 1H), 11,28 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 402,2; найдено 403,2; Rt=2,565 мин.

Соединение 898: ^{1}H ЯМР(ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,03 (д, 3H), 1,36 (м, 1H), 2,20 (м, 2H), 3,63 (м, 2H), 5,34 (м, 2H), 7,20 (м, 2H), 7,36 (м, 2H), 7,59 (м, 1H), 8,13 (м, 1H), 8,40 (м, 1H), 8,79 (м, 2H), 11,09 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 402,2; найдено 403,0; Rt=2.

Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 970) и 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 942)



Стадия 1. 5-[[2-[(2R,5S)-5-Метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид

HATU (702,48 мг, 1,85 ммоль) добавляли малыми порциями в течение периода 1,5 ч к перемешиваемой смеси (2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)пиперидина (400 мг, 1,68 ммоль, 2HCl), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (474,41 мг, 1,93 ммоль, HCl) и триэтиламина (1,36 г, 13,44 ммоль, 1,87 мл) в ДМФА (6 мл) при 25 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч, а затем подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10-50% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол) с получением 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (173 мг, 485,44 мкмоль, выход 28,90%) в виде светло-желтой смолы, которую непосредственно подвергли препаративной хиральной ВЭЖХ.

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 356,2; найдено 357,2; Rt=1,525 мин.

*Стадия 2. Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 970**) и 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 942**)*

Рацемический 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (173 мг, 485,44 мкмоль) подвергли препаративной хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak AD-H-III(250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан- ИПС-MeOH 60-20-20; скорость потока: 12 мл/мин) с получением **соединения 970** 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (73 мг, 204,84 мкмоль, выход 42,20%) (R.T.=23,439 мин.), и соединен**ия 942** 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (72 мг, 202,03 мкмоль, выход 41,62%) (R.T.=32,685 мин.).

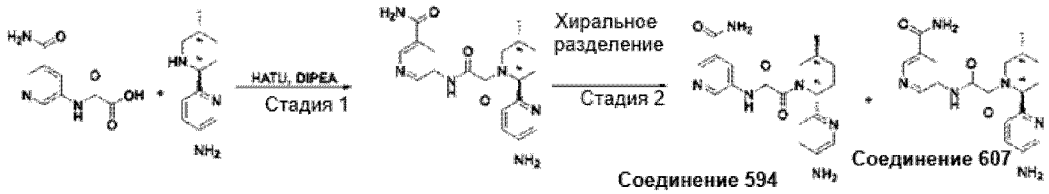
Соединение 970 1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,96-1,01 (м, 3H), 1,30-1,43 (м, 1H), 1,74-1,89 (м, 2H), 1,90-2,02 (м, 2H), 2,79-3,27 (м, 1H), 3,34-3,97 (м, 1H), 5,02-5,63 (м, 1H), 7,35-7,77 (м, 3H), 8,10-8,21 (м, 1H), 8,43-8,52 (м, 1H), 8,72-8,79 (м, 1H), 8,84-8,91 (м, 1H), 11,08-11,21 (м, 1H), 12,77 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 356,2; найдено 357,4; Rt=1,589 мин.

Соединение 942 1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,96-1,01 (м, 3H), 1,30-1,43 (м, 1H), 1,74-1,89 (м, 2H), 1,90-2,02 (м, 2H), 2,79-3,27 (м, 1H), 3,34-3,97 (м, 1H), 5,02-5,63 (м, 1H), 7,35-7,77 (м, 3H), 8,10-8,21 (м, 1H), 8,43-8,52 (м, 1H), 8,72-8,79 (м, 1H), 8,84-8,91 (м, 1H), 11,08-11,21 (м, 1H), 12,77 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 356,2; найдено 357,2; Rt=1,584 мин.

Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(5-амино-2-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 607) и 5-[[2-[(2R,5S)-2-(5-амино-2-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 594)



Стадия 1. трет-Бутил-(2R,5S)-5-метил-2-[1-(1H-пиразол-3-ил)пиразол-4-ил]пиперидин

DIPEA (260,15 мг, 2,01 ммоль, 350,60 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (120,29 мг, 489,73 мкмоль, HCl) и 6-(5-метил-2-пиперидил)пиридин-3-амина (0,11 г, 575,10 мкмоль) в ДМФА (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением HATU (240,54 мг, 632,61 мкмоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ с получением чистого 5-[[2-[2-(5-амино-2-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (69,4 мг, 181,48 мкмоль, выход 31,56%) с цис-примесью.

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 382,2; найдено 383,2; Rt=1,322 мин.

*Стадия 2. Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(5-амино-2-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 607**) и 5-[[2-[(2R,5S)-2-(5-амино-2-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 594**)*

Рацемат разделяли в следующих условиях OJ-H (250 * 30, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 13 мл/мин, RT(**Соединение 607**)=10,557 мин, RT(**Соединение 594**)=20,873 мин. Из 69 мг рацемата получали 17,8 мг (**Соединение 607**) и 4,96 мг (**Соединение 594**) энантиомеров.

Аналитические данные записываются в следующих условиях - прибор: обращенно-фазная и градиент: гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин, колонка:OD-H

Время удерживания для соединения **594** в аналитических условиях 20,10 мин

Время удерживания для соединения **607** в аналитических условиях 35,91 мин

Соединение 594: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,68-0,83 (м, 3H), 1,02-1,18 (м, 1H), 1,37-1,67 (м, 2H), 1,67-1,85 (м, 1H), 2,11-2,36 (м, 1H), 2,66-3,28 (м, 1H), 3,57-4,22 (м, 1H), 5,00-5,57 (м, 3H), 6,88-7,10 (м, 2H), 7,53-7,63 (м, 1H), 7,87-7,95 (м, 1H), 8,08-8,19 (м, 1H), 8,44-8,54 (м, 1H), 8,70-8,79 (м, 1H), 8,79-8,91 (м, 1H), 11,09-11,37 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 382,4; найдено 383,2; Rt=3,825 мин.

Соединение 607: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,69-0,84 (м, 3H), 1,07-1,15 (м, 1H), 1,52-1,68 (м, 2H), 1,68-1,84 (м, 1H), 2,15-2,21 (м, 0,5H), 2,58-2,73 (м, 1,5H), 3,57-4,22 (м, 1H), 5,01-5,55 (м, 3H), 6,88-7,08 (м, 2H), 7,51-7,66 (м, 1H), 7,86-7,93 (м, 1H), 8,09-8,19 (м, 1H), 8,43-8,55 (м, 1H), 8,67-8,79 (м, 1H), 8,79-8,94 (м, 1H), 11,05-11,28 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 382,4; найдено 383,2; Rt=3,742 мин.

Синтез 5-[[2-[5-метил-2-(2-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида и 5-[[2-[(2R,5R)-5-метил-2-(2-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 584), 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 590) и 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 578)



*Стадия 1. Синтез 5-[[2-[5-метил-2-(2-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида и 5-[[2-[(2R,5R)-5-метил-2-(2-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 584**)*

2-(5-Метил-2-пиперидил)пиридин (0,5 г, 2,35 ммоль, HCl) растворяли в ДМФА (8 мл) и добавляли триэтиламин (2,38 г, 23,51 ммоль, 3,28 мл) с последующим добавлением 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (491,63 мг, 2,00 ммоль, HCl). Затем по каплям добавляли HATU (1,34 г, 3,53 ммоль), а реакционную смесь перемешивали в течение ночи. На следующий день упаривали в вакууме и очищали ВЭЖХ с получением 5-[[2-[5-метил-2-(2-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,1135 г, 308,93 мкмоль, выход 13,14%) и 5-[[2-[(2R,5R)-5-метил-2-(2-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (86,47 мг, 235,36 мкмоль, выход 53,05%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 367,2; найдено 368,2; Rt=1,758 мин. (транс-)

Соединение 584

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,72-0,83 (м, 3H), 0,98-1,08 (м, 1H), 1,59-1,73 (м, 2H), 1,78-1,95 (м, 1H), 2,25-2,30 (м, 0H), 2,63-2,80 (м, 2H), 3,66-4,28 (м, 1H), 5,45 (дд, 1H), 7,25-7,31 (м, 1H), 7,31-7,43 (м, 1H), 7,54-7,65 (м, 1H), 7,77-7,89 (м, 1H), 8,09-8,21 (м, 1H), 8,42-8,54 (м, 1H), 8,54-8,62 (м, 1H), 8,69-8,80 (м, 1H), 8,80-8,94 (м, 1H), 11,11-11,39 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 367,2; найдено 368,2; Rt=1,876 мин. (цис-)

*Стадия 2. Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 590**) и 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 578**)*

5-[[2-[5-Метил-2-(2-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (0,1135 г, 308,93 мкмоль) разделяли хирально (Колонка: YMC CHIRAL ART целлюлоза-SC 250 * 20, 5 гексан-ИПС-MeOH,50-25-25, 13 мл/мин, время удерживания

(**Соединение 578**)=19,244 мин и время удерживания (**Соединение 578**)=29,63 мин) с получением 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,047 г, 127,93 мкмоль, выход 41,41%) и 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,046 г, 125,20 мкмоль, выход 40,53%)

Соединение 590:

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,01-1,04 (м, 3H), 1,29-1,37 (м, 1H), 1,58-1,65 (м, 1H), 1,83-1,94 (м, 1H), 1,94-2,04 (м, 1H), 2,04-2,14 (м, 1H), 2,85-3,40 (м, 1H), 3,51-4,08 (м, 1H), 5,21-5,61 (м, 1H), 7,23-7,44 (м, 2H), 7,49-7,64 (м, 1H), 7,74-7,87 (м, 1H), 8,05-8,22 (м, 1H), 8,39-8,52 (м, 1H), 8,53-8,61 (м, 1H), 8,68-8,79 (м, 1H), 8,79-8,93 (м, 1H), 11,05-11,34 (м, 1H).

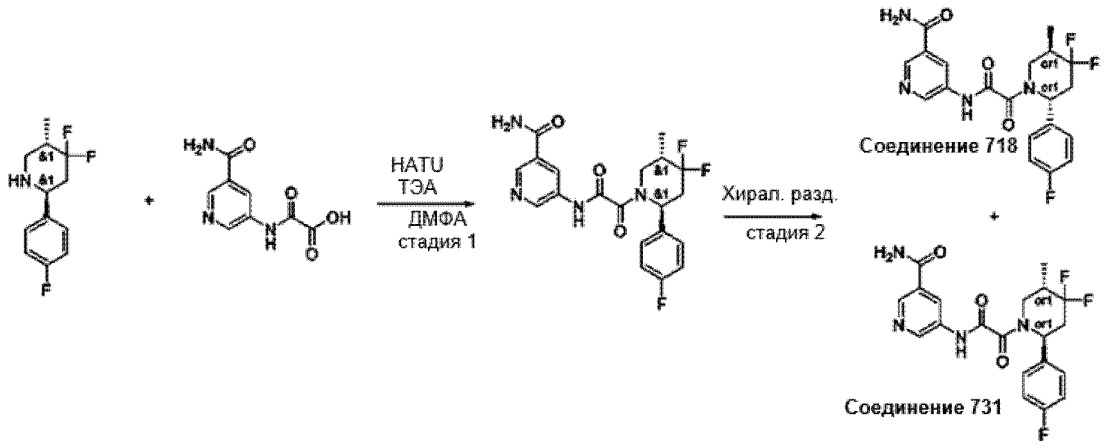
ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 367,2; найдено 368,2; Rt=1,758 мин.

Соединение 578:

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,02-1,05 (м, 3H), 1,26-1,38 (м, 1H), 1,56-1,69 (м, 1H), 1,81-1,95 (м, 1H), 1,95-2,13 (м, 1H), 2,41-2,44 (м, 1H), 2,85-3,39 (м, 1H), 3,44-4,14 (м, 1H), 5,21-5,61 (м, 1H), 7,22-7,31 (м, 1H), 7,31-7,46 (м, 1H), 7,51-7,65 (м, 1H), 7,75-7,87 (м, 1H), 8,05-8,20 (м, 1H), 8,42-8,50 (м, 1H), 8,53-8,61 (м, 1H), 8,69-8,80 (м, 1H), 8,81-8,92 (м, 1H), 11,07-11,28 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 367,2; найдено 368,2; Rt=1,758 мин.

Синтез 5-[[2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 718) и 5-[[2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 731)



Стадия 1. Синтез рац-5-[[2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

(2R,5R)-4,4-Дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-пиперидин (0,6 г, 2,62 ммоль), TEA (2,65 г, 26,17 ммоль, 3,65 мл) и 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (642,87 мг, 2,62 ммоль, HCl) растворяли в (26 мл) и одной порцией добавляли HATU (1,49 г, 3,93 ммоль), полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 20 °C.

Реакционную смесь выливали в воду, а водную фазу экстрагировали EA (3 раза), затем объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (3 раза), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (2-10 мин 50-60% ACN/H_2O 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл ACN), колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм). Реакция прошла успешно. Желаемый продукт (5-[[2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (0,205 г, 487,65 мкмоль, выход 18,63%)) выделяли в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 420,2; найдено 421,2; Rt=1,146 мин.

Стадия 2: Хиральное разделение для 5-[[2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида ***(Соединение 718)*** *и*

5-[[2-[(2S,5S)-4,4-Дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид ***(Соединение 731)***

Хиральное разделение выполняли, используя (Колонка: Chiralcel OJ-H (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 12 мл/мин), с получением 5-[[2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,083 г, 197,44 мкмоль, выход 40,49%) - **соединение 731** время удерживания составляет 16,022 мин (Chiralcel OJ-3 (150 * 2,1, 3 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,15 мл/мин), и 5-[[2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,085 г, 202,20 мкмоль, выход 41,46%) - **соединение 718** время удерживания составляет 10,577 мин (Chiralcel OJ-3 (150 * 2,1, 3 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,15 мл/мин).

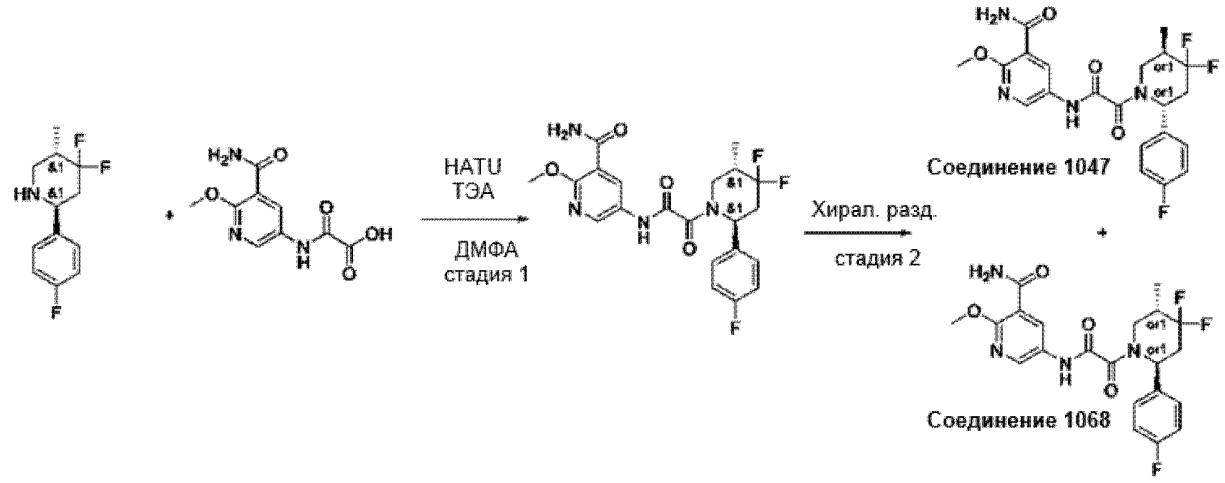
Соединение 718 ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,08 (м, 3H), 2,20 (м, 1H), 2,84 (м, 1H), 3,05 (д, 1H), 3,44 (м, 1H), 3,99 (м, 1H), 5,69 (м, 1H), 7,19 (м, 2H), 7,36 (м, 2H), 7,59 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,47 (м, 1H), 8,76 (м, 1H), 8,87 (м, 1H), 11,27 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 420,2; найдено 421,2; Rt=2,034 мин.

Соединение 731 ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,08 (м, 3H), 2,20 (м, 1H), 2,84 (м, 1H), 3,05 (д, 1H), 3,44 (м, 1H), 3,99 (м, 1H), 5,69 (м, 1H), 7,19 (м, 2H), 7,36 (м, 2H), 7,59 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,47 (м, 1H), 8,76 (м, 1H), 8,87 (м, 1H), 11,27 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 420,2; найдено 421,2; Rt=2,034 мин.

Синтез 5-[[2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1047) и 5-[[2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1068)



Стадия 1. Синтез 5-[[2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида

(2R,5R)-4,4-Дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-пиперидин (0,4 г, 1,74 ммоль), TEA (1,77 г, 17,45 ммоль, 2,43 мл) и 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (417,35 мг, 1,74 ммоль) растворяли в ДМФА (18 мл) и одной порцией добавляли HATU (995,19 мг, 2,62 ммоль), полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 20 °C. Реакционную смесь выливали в воду и водную фазу экстрагировали EA (3 раза), затем объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (3 раза), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (2-10 мин 10-50% метанол, 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл метанол), колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм). Реакция прошла успешно. Желаемый продукт 5-[[2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамид (0,151 г, 335,25 мкмоль, выход 19,21%) выделяли в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 450,2; найдено 451,2; Rt=1,340 мин.

Стадия 2. Разделение для 5-[[2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида ***(Соединение 1047)*** *и 5-[[2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида* ***(Соединение 1068)***

Хиральное разделение выполняли, используя (колонка: Chiralcel OJ-H (250 * 20, 5 мкм), ИПС-MeOH, 50-50, 12 мл/мин) с получением 5-[[2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (0,068 г, 150,97 мкмоль, выход 45,03%) - время удерживания составляет 32,799 мин и 5-[[2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (0,063 г, 139,87 мкмоль, выход 41,72%) - время удерживания составляет 10,884 мин.

Соединение 1068 1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,08 (д, 3H), 2,12-2,28 (м, 1H), 2,40-2,46 (м, 1H), 2,79-2,89 (м, 1H), 2,99-3,07 (м, 0,3H), 3,41-3,50 (м, 0,7H), 3,79-3,91 (м, 0,7H), 3,90-3,99 (м, 3H), 4,23-4,34 (м, 0,3H), 5,52-6,01 (м, 1H), 7,13-7,27 (м, 2H), 7,33-7,41

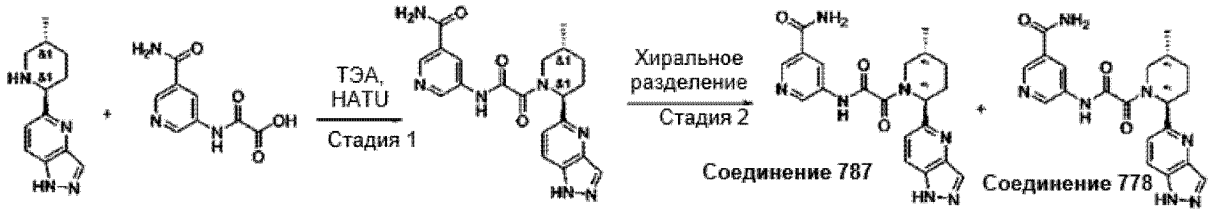
(м, 2H), 7,66-7,81 (м, 2H), 8,41-8,62 (м, 2H), 10,76-11,27 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 450,2; найдено 451,2; Rt=3,147 мин.

Соединение 1047 1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,08 (д, 3H), 2,12-2,28 (м, 1H), 2,40-2,46 (м, 1H), 2,79-2,89 (м, 1H), 2,99-3,07 (м, 0,3H), 3,41-3,50 (м, 0,7H), 3,79-3,91 (м, 0,7H), 3,90-3,99 (м, 3H), 4,23-4,34 (м, 0,3H), 5,52-6,01 (м, 1H), 7,13-7,27 (м, 2H), 7,33-7,41 (м, 2H), 7,66-7,81 (м, 2H), 8,41-8,62 (м, 2H), 10,76-11,27 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 450,2; найдено 451,2; Rt=3,147 мин.

Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 787) и 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 778)



Стадия 1. Синтез рац-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

2-[(5-Карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (241,77 мг, 1,16 ммоль) и 5-(5-метил-2-пиперидил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (0,25 г, 1,16 ммоль) смешивали в ДМФА (20 мл). Реакционную суспензию охлаждали до 0°C и добавляли HATU (439,51 мг, 1,16 ммоль) с последующим добавлением TEA (116,97 мг, 1,16 ммоль, 161,11 мкл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, а полученный неочищенный продукт 0,48 г очищали препаративной 25-45% 1-6 мин вода-метанол (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин с получением продукта 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,14 г, 343,62 мкмоль, выход 29,73%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 407,2; найдено 408,2; Rt=1,756 мин.

*Стадия 2. Разделение для 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 787**) и 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 778**)*

5-[[2-[(2R,5S)-5-Метил-2-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (187,70 мг, 460,70 мкмоль) подвергли разделению хиральной ВЭЖХ (Колонка: IC-II (250 * 20, 5 мкм), элюент: гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, скорость потока: 12 мл/мин) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения** 778 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,056 г, 137,45 мкмоль, выход

29,83%) и **соединения** 787 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (61,63 мг, 151,27 мкмоль, выход 32,83%)

Соединение 778 RT (AD-H, CO2-MeOH, 60-40, 2,0 мл/мин)=11,035 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,01-1,10 (м, 3H), 1,33-1,41 (м, 1H), 1,73-1,85 (м, 1H), 1,85-1,98 (м, 1H), 1,99-2,15 (м, 1H), 2,50-2,55 (м, 1H), 2,88-2,95 (м, 0,4H), 3,34-3,42 (м, 0,6H), 3,50-4,13 (м, 1H), 5,28-5,82 (м, 1H), 7,28-7,50 (м, 1H), 7,53-7,65 (м, 1H), 8,00-8,07 (м, 1H), 8,08-8,19 (м, 1H), 8,22-8,31 (м, 1H), 8,42-8,53 (м, 1H), 8,69-8,79 (м, 1H), 8,81-8,93 (м, 1H), 11,07-11,37 (м, 1H), 13,30 (уш. с, 1H).

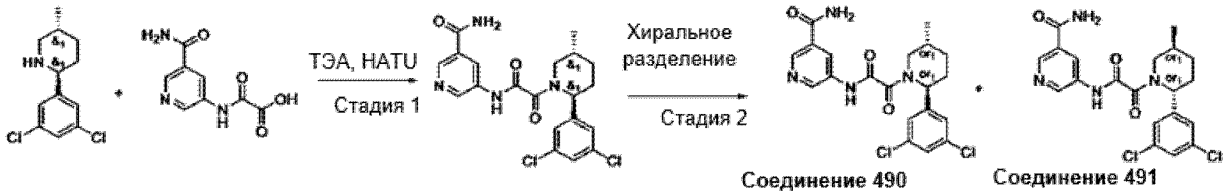
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 408,2; найдено 415,2; Rt=1,558 мин.

Соединение 787 RT (AD-H, CO2-MeOH, 60-40, 2,0 мл/мин)=7,7 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,01-1,10 (м, 3H), 1,33-1,41 (м, 1H), 1,73-1,85 (м, 1H), 1,85-1,98 (м, 1H), 1,99-2,15 (м, 1H), 2,50-2,55 (м, 1H), 2,88-2,95 (м, 0,4H), 3,34-3,42 (м, 0,6H), 3,50-4,13 (м, 1H), 5,28-5,82 (м, 1H), 7,28-7,50 (м, 1H), 7,53-7,65 (м, 1H), 8,00-8,07 (м, 1H), 8,08-8,19 (м, 1H), 8,22-8,31 (м, 1H), 8,42-8,53 (м, 1H), 8,69-8,79 (м, 1H), 8,81-8,93 (м, 1H), 11,07-11,37 (м, 1H), 13,30 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 408,2; найдено 415,2; Rt=1,558 мин.

Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 490) и 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 491)



Стадия 1. Синтез 5-[[2-[2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

2-[(5-Карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (508,43 мг, 1,64 ммоль, Et3N), HATU (622,92 мг, 1,64 ммоль) и триэтиламин (165,78 мг, 1,64 ммоль, 228,34 мкл) смешивали в сухом ДМФА (5 мл) при 21 °C, а полученную смесь перемешивали в течение 5 ч. 2-(3,5-Дихлорфенил)-5-метил-пиперидин (0,4 г, 1,64 ммоль) добавляли к ней, а полученную смесь перемешивали при 21°C в течение ночи. Полученную смесь выливали в воду, экстрагировали 3 раза EtOAc, объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором и упаривали. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (50-100% 2-7 мин; вода-r1+nh3 30 мл/мин; загрузочный насос r1+h3 4 мл/мин; колонка YMC-Actus triat 19 * 100 мм). Получали две фракции 5-[[2-[2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (347,9 мг, 799,21 мкмоль, выход 48,78%): 233,7 мг (90,57% транс) и 114,2 мг (80,33% транс).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 435,1; найдено 436,0; Rt=1,222 мин.

*Стадия 2. Разделение для 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 490** и 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 491**)*

Хиральное разделение проводили в следующих условиях: IA-II (250 * 20 мм, 5 мкм) гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 12 мл/мин, RT (**соединения 491**)=29,063 мин, RT (**соединения 490**)=19,574 мин.

RT 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида **соединения 490** (85,97 мг, 197,49 мкмоль, выход 36,79%)=20,8502 мин (IA, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин)

RT 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида **соединения 491** (92,28 мг, 211,99 мкмоль, выход 39,49%)=31,7442 мин (IA, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин)

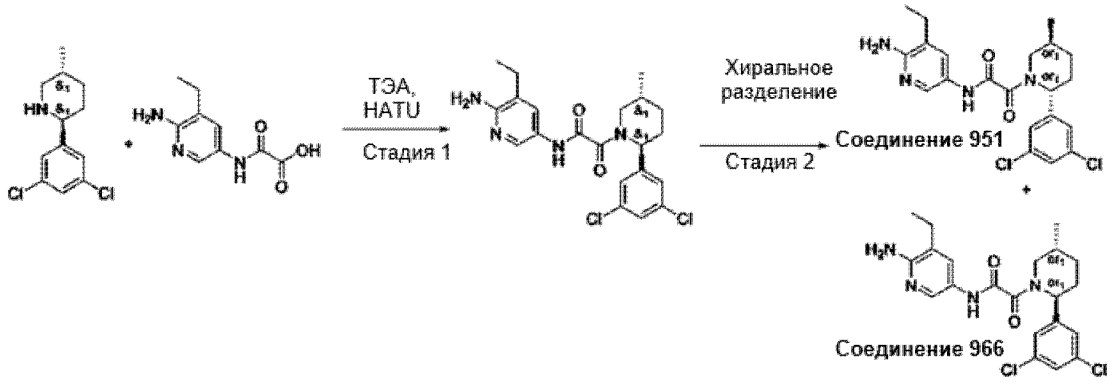
Соединение 490: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,96-1,04 (м, 3H), 1,23-1,38 (м, 1H), 1,56-1,68 (м, 1H), 1,84-1,95 (м, 1H), 1,98-2,14 (м, 1H), 2,14-2,29 (м, 1H), 2,76-3,27 (м, 1H), 3,47-4,07 (м, 1H), 5,12-5,56 (м, 1H), 7,30-7,38 (м, 2H), 7,49-7,55 (м, 1H), 7,56-7,65 (м, 1H), 8,04-8,20 (м, 1H), 8,41-8,54 (м, 1H), 8,72-8,80 (м, 1H), 8,80-8,91 (м, 1H), 11,23-11,44 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 434,2; найдено 345,2; Rt=3,594 мин.

Соединение 491: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,96-1,04 (м, 3H), 1,23-1,38 (м, 1H), 1,56-1,68 (м, 1H), 1,84-1,95 (м, 1H), 1,98-2,14 (м, 1H), 2,14-2,29 (м, 1H), 2,76-3,27 (м, 1H), 3,47-4,07 (м, 1H), 5,12-5,56 (м, 1H), 7,30-7,38 (м, 2H), 7,49-7,55 (м, 1H), 7,56-7,65 (м, 1H), 8,04-8,20 (м, 1H), 8,41-8,54 (м, 1H), 8,72-8,80 (м, 1H), 8,80-8,91 (м, 1H), 11,23-11,44 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 434,2; найдено 345,2; Rt=3,594 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 966) и N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 951)



Стадия 1. Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

2-[(6-Амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (0,2 г, 956,01 мкмоль), HATU (363,51 мг, 956,01 мкмоль) и триэтиламин (106,41 мг, 1,05 ммоль, 146,57 мкл) смешивали в сухом ДМФА (5 мл) при 21 °C, а полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. (2S,5R)-2-(3,5-Дихлорфенил)-5-метил-пиперидин (233,42 мг, 956,01 мкмоль) добавляли к ней, а полученную смесь перемешивали при 21°C в течение ночи. Полученную смесь выливали в воду, экстрагировали 3 раза EtOAc, объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором и упаривали. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (50-75% 0,5-6 мин вода-ацетонитрил; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин; ацетонитрил); колонка SunFire 100×19 мм 5 мкм (R)). Получали три фракции N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (258,3 мг, 593,32 мкмоль, выход 62,06%): 1-я - 41,1 мг (100% по ЖХМС); 2-я - 109,3 мг (93,46% транс, 6,54% цис); 3-я - 107,9 мг (84,79% транс, 13,83% цис) в виде бежевых твердых веществ.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 434,2; найдено 435,2; Rt=2,909 мин.

Стадия 2. Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида ***(Соединение 966)*** *и N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида* ***(Соединение 951)***

Энантиомеры разделяли в следующих условиях: CHIRALPAC AD-H 250 * 20, 5 гексан-ИПС-MeOH,50-25-25, 12 мл/мин. RT (**Соединение 966**)=13,308 мин, RT (**Соединение 951**)=25,111 мин

RT N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (39,37 мг, 90,43 мкмоль, выход 26,18%)=7,7182 мин (Chiralpak AD-3 (150 * 2,1, 3 мкм), гексан-ИПС-MeOH,50-25-25, 0,15 мл/мин)

RT N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (53,66 мг, 123,26 мкмоль, выход 35,68%)=15,6142 мин (Chiralpak AD-3 (150 * 2,1, 3 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,15 мл/мин)

Соединение 951: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,96-1,02 (м, 3H), 1,06-1,13 (м, 3H), 1,23-1,36 (м, 1H), 1,56-1,65 (м, 1H), 1,82-1,93 (м, 1H), 1,96-2,10 (м, 1H), 2,11-2,24 (м, 1H), 2,39 (к, 2H), 2,70-3,28 (м, 1H), 3,44-4,04 (м, 1H), 5,09-5,54 (м, 1H), 5,56-5,68 (м, 2H), 7,26-7,39 (м, 2H), 7,39-7,55 (м, 2H), 7,90-8,10 (м, 1H), 10,48-10,64 (м, 1H).

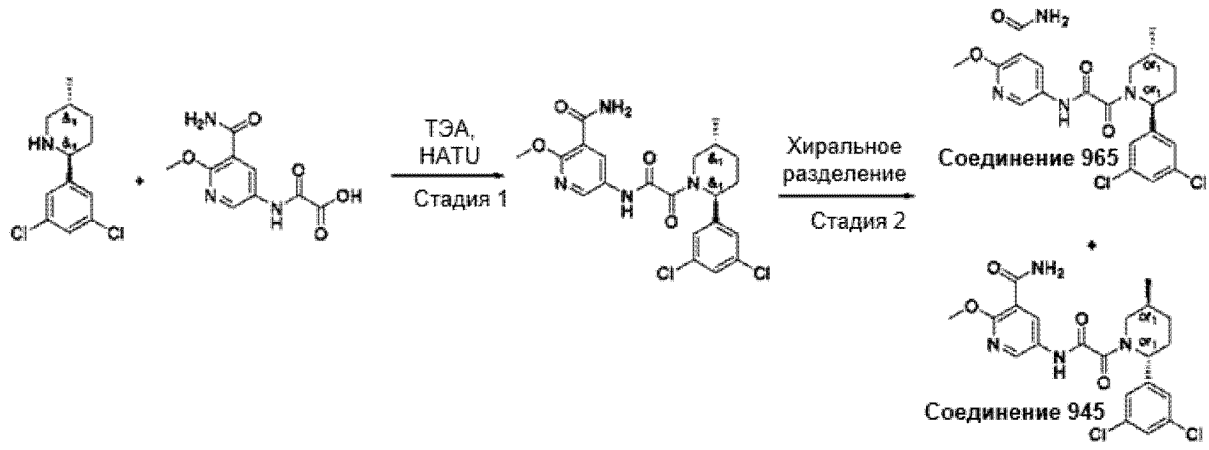
ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 434,2; найдено 435,2; Rt=2,936 мин.

Соединение 966: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,96-1,02 (м, 3H), 1,06-1,13 (м, 3H), 1,23-1,36 (м, 1H), 1,56-1,65 (м, 1H), 1,82-1,93 (м, 1H), 1,96-2,10 (м, 1H), 2,11-2,24 (м, 1H), 2,39 (к, 2H), 2,70-3,28 (м, 1H), 3,44-4,04 (м, 1H), 5,09-5,54 (м, 1H), 5,56-5,68 (м, 2H), 7,26-7,39 (м, 2H), 7,39-7,55 (м, 2H), 7,90-8,10 (м, 1H), 10,48-10,64 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 434,2; найдено 435,2; Rt=2,936 мин.

Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (Соединение 945) и 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-

пиридин-3-карбоксамида (Соединение 965)



Стадия 1. Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида

2-[(5-Карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (0,2 г, 836,17 мкмоль), HATU (317,94 мг, 836,17 мкмоль) и триэтиламин (93,07 мг, 919,79 мкмоль, 128,20 мкл) смешивали в сухом ДМФА (5 мл) при 21 °C, а полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. (2S,5R)-2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-пиперидин (204,16 мг, 836,17 мкмоль) добавляли к ней, а полученную смесь перемешивали при 21°C в течение ночи. Полученную смесь выливали в воду, экстрагировали 3 раза EtOAc, объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором и упаривали. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (45-70% 0,5-6 мин вода-ацетонитрил; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин; ацетонитрил); колонка SunFire 100×19 мм 5 мкм (R)). Получали три фракции: 1-я - 76,5 мг (100%); 2-я - 89,8 мг (89,71% транс, 10,29% цис); 3-я - 95,8 мг (82,39% транс, 17,61% цис) в виде белых твердых веществ.

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 464,2; найдено 465,2; Rt=3,489 мин.

*Стадия 2. Разделение для 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 945**) и 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 965**)*

Энантиомеры разделяли в следующих условиях: Chiralpak IC 250 * 20, 5-II гексан-ИПС-MeOH,60-20-20, 15 мл/мин

Препаративные условия: CHIRALPAK-IC (250 * 20 мм, 5 мкм) гексан-ИПС MeOH, 60-20-20, 15 мл/мин

RT 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида **Соединение 965** (74,22 мг, 159,50 мкмоль, выход 44,63%)=17,005 мин

RT 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида **Соединение 945** (77,71 мг, 167,00 мкмоль, выход 46,73%)=23,346 мин

RT 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида **Соединение 945** (74,22 мг, 159,50 мкмоль, выход 44,63%)=21,185 мин (Chiralpak IC-3 (150 * 2,1, 3 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,15 мл/мин)

RT 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида **Соединение 965** (77,71 мг, 167,00 мкмоль, выход 46,73%)=15,456 мин (Chiralpak IC-3 (150 * 2,1, 3мкм), гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,15 мл/мин)

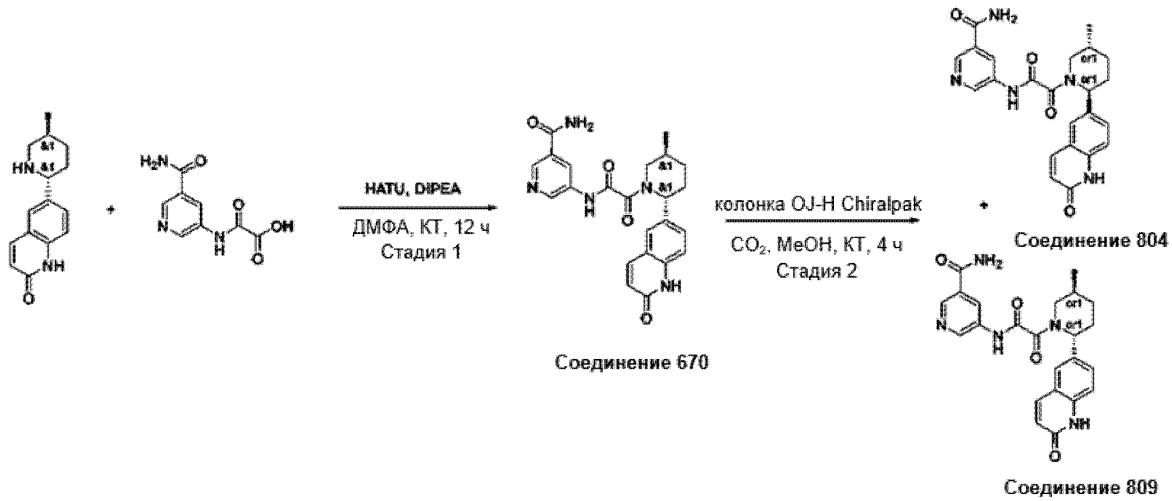
Соединение 945: 1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,97-1,02 (м, 3H), 1,23-1,37 (м, 1H), 1,56-1,67 (м, 1H), 1,82-1,94 (м, 1H), 1,95-2,24 (м, 2H), 2,59-3,11 (м, 1H), 3,48-4,04 (м, 4H), 5,14-5,52 (м, 1H), 7,29-7,38 (м, 2H), 7,48-7,55 (м, 1H), 7,66-7,78 (м, 2H), 8,40-8,58 (м, 2H), 10,99-11,18 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 464,2; найдено 465,2; Rt=3,591 мин.

Соединение 965: 1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,97-1,02 (м, 3H), 1,23-1,37 (м, 1H), 1,56-1,67 (м, 1H), 1,82-1,94 (м, 1H), 1,95-2,24 (м, 2H), 2,59-3,11 (м, 1H), 3,48-4,04 (м, 4H), 5,14-5,52 (м, 1H), 7,29-7,38 (м, 2H), 7,48-7,55 (м, 1H), 7,66-7,78 (м, 2H), 8,40-8,58 (м, 2H), 10,99-11,18 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 464,2; найдено 465,2; Rt=3,591 мин.

Синтез рац-5-(2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (Соединение 670), отн-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 804) и отн-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 809)



*Стадия 1: Синтез рац-5-(2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (**Соединение 670**)*

6-(5-Метил-2-пиперидил)-1H-хинолин-2-он (0,25 г, 1,03 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (253,41 мг, 1,03 ммоль, HCl) и триэтиламин

(1,04 г, 10,32 ммоль, 1,44 мл) смешивали вместе в ДМФА (5 мл). Добавляли HATU (588,43 мг, 1,55 ммоль), а полученную смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток очищали с помощью ВЭЖХ 2-10 мин 50-60% MeOH/H_2O, 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeOH), колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,2025 г, 467,17 мкмоль, выход 45,28%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,03 (м, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,73 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 2,19 (м, 2H), 2,82 (м, 1H), 3,74 (м, 1H), 5,40 (м, 1H), 6,47 (м, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,61 (м, 2H), 7,87 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,47 (м, 1H), 8,80 (м, 2H), 11,21 (м, 1H), 11,70 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 433,2; найдено 434,0; Rt=1,879 мин.

*Стадия 2: Синтез отн-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 804**) и отн-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 809**)*

Смесь диастереомеров разделяли хиральной хроматографией (OJ-H, CO2-MeOH, 70-30, 3,0 мл/мин) с получением **соединения 804** - отн-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (36,05 мг, 83,17 мкмоль, выход 23,02%) и **соединения 809** - отн-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (37,44 мг, 86,37 мкмоль, выход 23,91%).

Соединение 804:RT (OJ-H, CO_2-MeOH, 70-30, 3,0 мл/мин)=2,726 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО, 600 МГц): δ (м. д.) 0,99-1,07 (м, 3H), 1,28-1,44 (м, 1H), 1,66-1,77 (м, 1H), 1,81-1,95 (м, 1H), 2,01-2,16 (м, 1H), 2,20-2,31 (м, 1H), 2,78-3,23 (м, 1H), 3,45-4,05 (м, 1H), 5,15-5,67 (м, 1H), 6,42-6,50 (м, 1H), 7,26-7,36 (м, 1H), 7,40-7,52 (м, 1H), 7,54-7,68 (м, 2H), 7,82-7,96 (м, 1H), 8,05-8,24 (м, 1H), 8,40-8,56 (м, 1H), 8,68-8,79 (м, 1H), 8,79-8,96 (м, 1H), 10,92-11,49 (м, 1H), 11,51-11,89 (м, 1H).

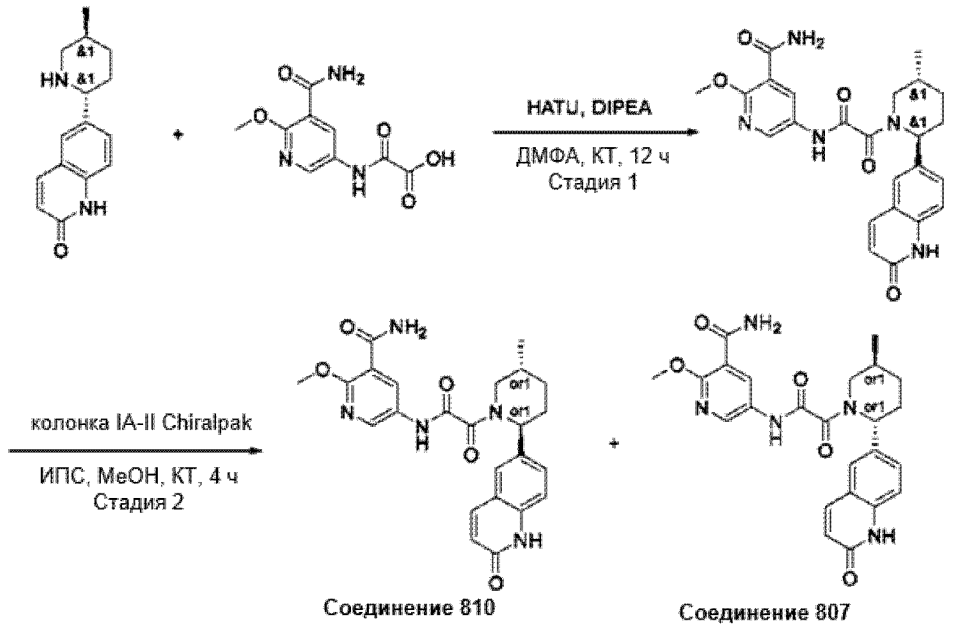
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 433,2; найдено 434,2; Rt=1,005 мин.

Соединение 809: RT (OJ-H, CO_2-MeOH, 70-30, 3,0 мл/мин)=4,383 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО, 600 МГц): δ (м. д.) 1,00-1,09 (м, 3H), 1,30-1,42 (м, 1H), 1,67-1,79 (м, 1H), 1,82-1,95 (м, 1H), 2,01-2,19 (м, 1H), 2,20-2,29 (м, 1H), 2,78-3,23 (м, 1H), 3,44-4,02 (м, 1H), 5,11-5,70 (м, 1H), 6,41-6,56 (м, 1H), 7,25-7,37 (м, 1H), 7,39-7,52 (м, 1H), 7,53-7,67 (м, 2H), 7,84-7,93 (м, 1H), 8,08-8,23 (м, 1H), 8,39-8,54 (м, 1H), 8,69-8,79 (м, 1H), 8,79-8,98 (м, 1H), 11,11-11,52 (м, 1H), 11,52-11,92 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 433,2; найдено 434,2; Rt=1,917 мин.

Синтез отн-2-метокси-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 810) и отн-2-метокси-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 807)



Стадия 1. Синтез рац-2-метокси-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-1Н-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

6-(5-Метил-2-пиперидил)-1Н-хинолин-2-он (0,3 г, 1,24 ммоль), 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (296,12 мг, 1,24 ммоль), триэтиламин (626,39 мг, 6,19 ммоль, 862,80 мкл) смешивали в ДМФА (10 мл), а затем добавляли HATU (706,12 мг, 1,86 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Растворитель упаривали, а полученную смесь перемешивали с SiliaMetS® DMT (50 мг) в метаноле (10 мл). Смесь фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин 40-45% метанол/H_2O, 30 мл/мин) с получением рац-2-метокси-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-1Н-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (138,6 мг, 299,04 мкмоль, выход 24,15%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 463,2; найдено 464,1; Rt=1,087 мин.

Стадия 2: Синтез отн-2-метокси-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-1Н-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (, ***Соединение 810****) и отн-2-метокси-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-1Н-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (,* ***Соединение 807****)*

Смесь диастереомеров разделяли хиральной хроматографией (IA-II (250 * 20,5 мкм), ИПС-MeOH, 50-50, 12 мл/мин) с получением **(Соединение 807)** - отн-2-метокси-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-1Н-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (38,31 мг, 82,66 мкмоль, выход 27,64%) и **(Соединение 810)** - отн-2-метокси-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-1Н-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (37,06 мг, 79,96 мкмоль, выход 26,74%).

Препаративные условия:

RT для соединения **807** (IA-II (250 * 20,5 мкм), ИПС-MeOH, 50-50, 12 мл/мин)=41,297 мин.

RT для соединения **810** (IA-II (250 * 20,5 мкм), ИПС-MeOH, 50-50, 12 мл/мин)=31,249 мин.

Соединение 810: RT (IC, ИПС-MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин)=24,885 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО, 600 МГц): δ (м. д.) 0,98-1,09 (м, 3H), 1,30-1,44 (м, 1H), 1,63-1,76 (м, 1H), 1,81-1,93 (м, 1H), 2,02-2,18 (м, 1H), 2,19-2,28 (м, 1H), 2,77-3,24 (м, 1H), 3,45-3,50 (м, 0,6H), 3,88-3,96 (м, 3H), 3,97-4,02 (м, 0,4H), 5,11-5,72 (м, 1H), 6,40-6,54 (м, 1H), 7,21-7,36 (м, 1H), 7,37-7,50 (м, 1H), 7,57-7,64 (м, 1H), 7,65-7,77 (м, 2H), 7,82-7,93 (м, 1H), 8,37-8,59 (м, 2H), 10,91-11,11 (м, 1H), 11,66-11,76 (м, 1H).

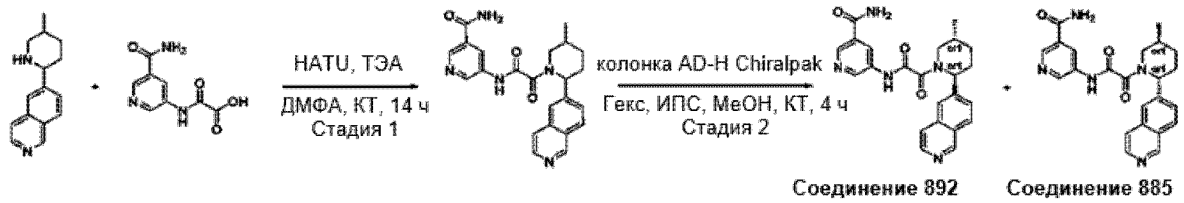
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 463,2; найдено 464,2; Rt=2,401 мин.

Соединение 807: RT (IC, ИПС-MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин)=32,686 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО, 600 МГц): δ (м. д.) 0,97-1,04 (м, 3H), 1,27-1,38 (м, 1H), 1,66-1,75 (м, 1H), 1,81-1,94 (м, 1H), 2,01-2,17 (м, 1H), 2,20-2,31 (м, 1H), 2,80-3,23 (м, 1H), 3,46-3,53 (м, 1H), 3,89-3,96 (м, 3H), 5,15-5,67 (м, 1H), 6,40-6,52 (м, 1H), 7,23-7,36 (м, 1H), 7,39-7,50 (м, 1H), 7,57-7,62 (м, 1H), 7,66-7,77 (м, 2H), 7,83-7,91 (м, 1H), 8,40-8,59 (м, 2H), 10,92-11,14 (м, 1H), 11,60-11,77 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 463,2; найдено 464,0; Rt=2,401 мин.

Синтез отн-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 892) и отн-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 885)



Стадия 1. Синтез 5-[[2-[2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

6-(5-Метил-2-пиперидил)изохинолин (0,3 г, 1,33 ммоль) растворяли в ДМФА и добавляли триэтиламин (1,34 г, 13,26 ммоль, 1,85 мл) с последующим добавлением 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (325,59 мг, 1,33 ммоль, HCl). Затем по каплям добавляли HATU (756,04 мг, 1,99 ммоль), а реакционную смесь перемешивали в течение ночи. На следующий день упаривали в вакууме и очищали ВЭЖХ с получением 5-[[2-[2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,11 г, 263,50 мкмоль, выход 19,88%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 417,2; найдено 418,2; Rt=0,681 мин.

*Стадия 2: Синтез отн-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 892**) и отн-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-*

*изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 885**)*

рац-5-[[2-[2-(6-Изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (0,11 г, 263,50 мкмоль) разделяли хирально (Колонка: Chiralpak AD-H (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15 скорость потока: 12 мл/мин; температура колонки: 24 °C; длина волны: 205 нм, 210 нм, 254 нм время удерживания (изомер A)=41,75 мин) с получением **соединения 892-5**-[[2-[(2S,5R)-2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,05085 г, 121,81 мкмоль, выход 46,23%) и **соединения 885-5**-[[2-[(2R,5S)-2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,04934 г, 118,19 мкмоль, выход 44,85%).

Соединение 892: RT (AD-H, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=23,254 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,06 (т, 3H), 1,39 (м, 1H), 1,73 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,18 (м, 1H), 2,39 (м, 2H), 3,83 (дд, 1H), 5,58 (м, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,83 (м, 1H), 7,92 (м, 1H), 8,15 (м, 2H), 8,49 (м, 2H), 8,75 (м, 1H), 8,87 (м, 1H), 9,28 (м, 1H), 11,29 (м, 1H).

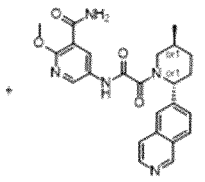
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 417,2; найдено 418,2; Rt=0,854 мин.

Соединение 885: RT (AD-H, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=34,603 мин.

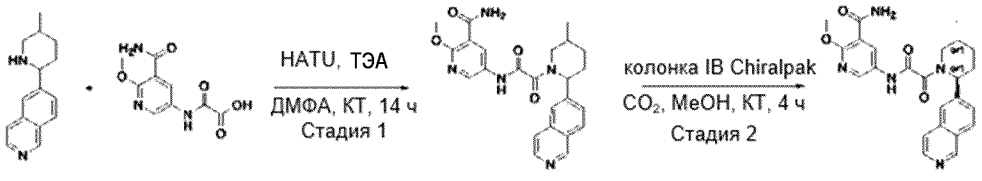
^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,06 (м, 3H), 1,39 (м, 1H), 1,79 (м, 2H), 2,25 (м, 3H), 3,83 (дд, 1H), 5,58 (м, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,82 (т, 1H), 7,92 (д, 1H), 8,15 (м, 2H), 8,49 (м, 2H), 8,76 (м, 1H), 8,87 (м, 1H), 9,28 (м, 1H), 11,29 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 417,2; найдено 418,2; Rt=0,855 мин.

Синтез отн-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (Соединение 914) и отн-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (Соединение 933)



Соединение 914



Соединение 933

Стадия 1. Синтез 5-[[2-[2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида

6-(5-Метил-2-пиперидил)изохинолин (0,44 г, 1,94 ммоль) растворяли в ДМФА (10 мл) и добавляли триэтиламин (1,97 г, 19,44 ммоль, 2,71 мл) с последующим добавлением 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (465,02 мг, 1,94 ммоль). Затем по каплям добавляли HATU (1,11 г, 2,92 ммоль), а реакционную смесь перемешивали в течение ночи. На следующий день упаривали в вакууме и очищали ВЭЖХ с получением 5-[[2-[2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (0,12 г, 268,17 мкмоль, выход 13,79%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 447,2; найдено 448,0; Rt=0,954 мин.

*Стадия 2: Синтез отн-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 914**) и отн-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 933**)*

5-[[2-[2-(6-Изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамид (0,12 г, 268,17 мкмоль) разделяли хирально (Колонка: Chiralpak IB (250 * 30 мм, 5 мкм); CO_2-MeOH, 65-35 в качестве подвижной фазы, 90 мл/мин; температура колонки: 40 °C; длина волны: 215 нм. Время удерживания (изомер A)=8,55 мин; время удерживания (изомер B)=9,23 мин) с получением **соединения 933** - отн-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (0,04984 г, 111,38 мкмоль, выход 41,53%) и **соединения 914-5**-[[2-[(2R,5S)-2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (56,12 мг, 125,41 мкмоль, выход 46,77%).

Соединение 933: RT (IB, CO2-MeOH, 60-40, 2,0 мл/мин)=6,159 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,04 (м, 3H), 1,37 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 2,19 (м, 1H), 2,37 (м, 1H), 2,84 (м, 1H), 3,92 (м, 4H), 5,56 (д, 1H), 7,66 (м, 3H), 7,81 (м, 1H), 7,90 (м, 1H), 8,13 (м, 1H), 8,51 (м, 3H), 9,27 (м, 1H), 11,07 (м, 1H).

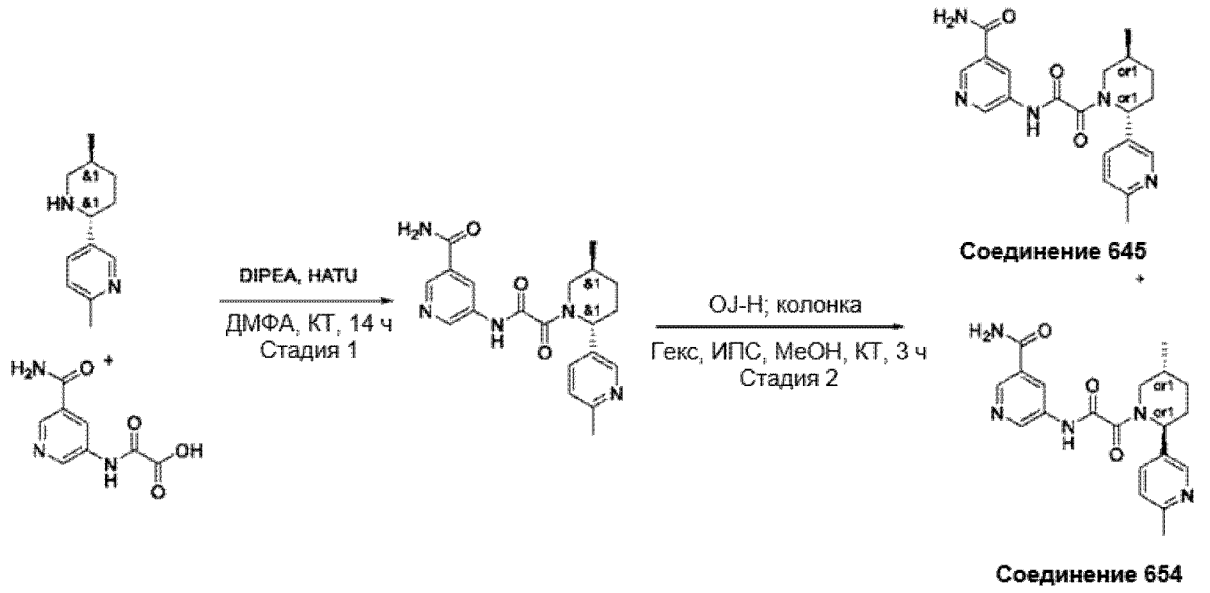
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 447,2; найдено 448,2; Rt=0,964 мин.

Соединение 914: RT (IB, CO2-MeOH, 60-40, 2,0 мл/мин)=6,890 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,02 (м, 3H), 1,38 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 2,20 (м, 1H), 2,37 (м, 1H), 2,84 (м, 1H), 3,92 (м, 4H), 5,56 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,90 (м, 1H), 8,13 (дд, 1H), 8,50 (м, 3H), 9,27 (м, 1H), 11,07 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 447,2; найдено 448,2; Rt=0,962 мин.

Синтез отн-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 645) и отн-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 654)



Стадия 1. Синтез 5-[[2-[5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

DIPEA (631,43 мг, 4,89 ммоль, 850,98 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,3 г, 1,22 ммоль, HCl) и 2-метил-5-(5-метил-2-пиперидил)пиридина (232,41 мг, 1,22 ммоль) в ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением HATU (510,85 мг, 1,34 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire 100 * 19 мм, 5 мкм и H_2O-MeOH в качестве элюирующей смеси) с получением 5-[[2-[5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,23 г, 603,00 мкмоль, выход 49,37%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 381,4; найдено 382,4; Rt=1,202 мин.

*Стадия 2: Синтез отн-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 645**) и отн-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 654**)*

5-[[2-[5-Метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (180,0 мг, 471,91 мкмоль) хирально разделяли, используя колонку OJ-H I (250 * 20 мм, 5 мкм) Chiralpak и гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15 в качестве подвижной фазы, скорость потока 15 мл/мин, получая **соединение 645** - отн-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (79,97 мг, выход 43,89%) и **соединение 654** - отн-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (94,9 мг, выход 52,72%).

Соединение 645: RT (OJ-H, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин)=23,503 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,02 (м, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 2,07 (м, 1H), 2,21 (м, 1H), 2,38 (м, 3H), 3,00 (м, 1H), 3,73 (м, 1H), 5,38 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,61 (м, 2H), 8,17 (м, 1H), 8,44 (м, 2H), 8,75 (м, 1H), 8,86 (м, 1H), 11,21 (м, 1H).

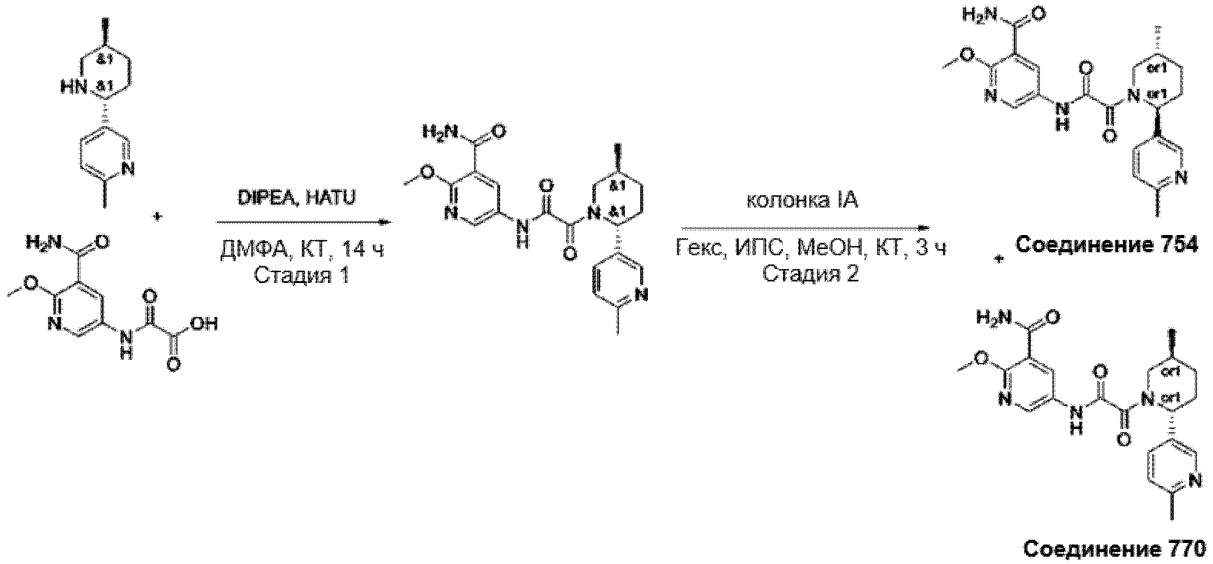
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 381,2; найдено 382,2; Rt=0,787 мин.

Соединение 654: RT (OJ-H, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин)=14,127 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,33 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,05 (м, 1H), 2,20 (м, 1H), 2,38 (м, 3H), 2,99 (м, 1H), 3,69 (м, 1H), 5,38 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,60 (м, 2H), 8,14 (м, 1H), 8,44 (м, 2H), 8,75 (м, 1H), 8,86 (м, 1H), 11,21 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 381,2; найдено 382,2; Rt=0,789 мин.

Синтез отн-2-метокси-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 754) и отн-2-метокси-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 770)



Стадия 1. Синтез 2-метокси-5-[[2-[5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

DIPEA (398,69 мг, 3,08 ммоль, 537,32 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,3 г, 881,38 мкмоль, Et_3N) и 2-метил-5-(5-метил-2-пиперидил)пиридина (167,71 мг, 881,38 мкмоль) в ДМФА (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением HATU (368,64 мг, 969,52 мкмоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20 * 100 5 мкм и H_2O-MeCN в качестве элюирующей смеси) с получением 2-метокси-5-[[2-[5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,13 г, 315,95 мкмоль, выход 35,85%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,94 (с, 3H), 1,07 (м, 1H), 1,44 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 2,01 (м, 2H), 2,41 (м, 2H), 3,09 (с, 3H), 3,42 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 5,19 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,72 (м, 2H), 8,49 (м, 2H), 8,56 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 411,2; найдено 412,0; Rt=1,467 мин.

*Стадия 5: Синтез отн-2-метокси-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 754**) и отн-2-метокси-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 770**)*

2-Метокси-5-[[2-[5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (130,0 мг, 315,95 мкмоль) хирально разделяли, используя Chiralpak IA (250 * 20 мм, 5 мкм) и гексан-ИПС-MeOH, 40-30-30 в качестве подвижной фазы, скорость потока: 12 мл/мин; температура колонки: 24 °C; длина волны: 205 нм, 266 нм, 308 нм), время удерживания (изомер A)=35,04 мин; время удерживания (изомеры B)=46,12 мин, получая **соединение** 754 - отн-2-метокси-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (22,66 мг, выход 17,43%) и **соединение** 770-2-метокси-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (40,84 мг, выход 31,42%).

Соединение 754: RT (IA, гексан-ИПС-MeOH, 40-30-30, 0,6 мл/мин)=10,508 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,93-1,08 (м, 3H), 1,26-1,40 (м, 1H), 1,56-1,74 (м, 1H), 1,83-1,93 (м, 1H), 1,98-2,15 (м, 1H), 2,15-2,25 (м, 1H), 2,41-2,45 (м, 3H), 2,71-3,24 (м, 1H), 3,44-4,02 (м, 4H), 5,12-5,62 (м, 1H), 7,19-7,32 (м, 1H), 7,51-7,65 (м, 1H), 7,65-7,77 (м, 2H), 8,34-8,47 (м, 2H), 8,47-8,58 (м, 1H), 10,88-11,10 (м, 1H).

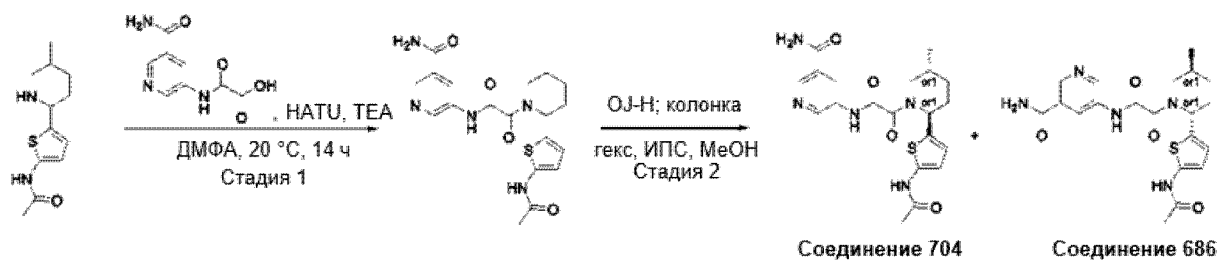
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 411,2; найдено 412,2; Rt=0,862 мин.

Соединение 770: RT (IA, гексан-ИПС-MeOH, 40-30-30, 0,6 мл/мин)=72,637 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,02-1,04 (м, 3H), 1,27-1,38 (м, 1H), 1,59-1,70 (м, 1H), 1,80-1,93 (м, 1H), 1,99-2,15 (м, 1H), 2,15-2,25 (м, 1H), 2,41-2,44 (м, 3H), 2,72-3,24 (м, 1H), 3,44-4,02 (м, 4H), 5,13-5,60 (м, 1H), 7,19-7,30 (м, 1H), 7,54-7,65 (м, 1H), 7,66-7,78 (м, 2H), 8,37-8,47 (м, 2H), 8,47-8,56 (м, 1H), 10,94-11,08 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 411,2; найдено 412,2; Rt=0,862 мин.

Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(5-ацетамидо-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 704) и 5-[[2-[(2R,5S)-2-(5-ацетамидо-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 686)



Стадия 1. Синтез 5-[[2-[2-(5-ацетамидо-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

2-[(5-Карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (627,34 мг, 2,55 ммоль, HCl) и N-[5-(5-метил-2-пиперидил)-2-тиенил]ацетамид (0,9 г, 2,55 ммоль, CF_3COOH) смешивали в ДМФА (15 мл). Реакционную суспензию охлаждали до 20°C и добавляли HATU (971,15 мг, 2,55 ммоль) с последующим добавлением TEA (1,29 г, 12,77 ммоль, 1,78 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме и выливали в воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2 * 30 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2 * 30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме а полученный неочищенный продукт 0,45 г очищали препаративной 25-75% 0-5 мин вода-метанол, скорость потока 30 мл/мин с получением продукта 5-[[2-[2-(5-ацетамидо-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,100 г, 232,83 мкмоль, выход 9,12%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 429,1; найдено 430,0; Rt=1,948 мин.

*Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(5-ацетамидо-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 704**) и 5-[[2-[(2R,5S)-2-(5-ацетамидо-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 686**)*

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: OJ-H (250 * 20, 5 мкм)), гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 14 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 704** 5-[[2-[(2S,5R)-2-(5-ацетамидо-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (37,20 мг, 86,61 мкмоль, выход 37,20%) и **соединения 686** 5-[[2-[(2R,5S)-2-(5-ацетамидо-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,0461 г, 107,34 мкмоль, выход 46,10%).

Соединение 686: RT (IA, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин)=30,346 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,78 (м, 3H), 1,30 (м, 2H), 1,68 (м, 2H), 1,88 (м, 1H), 2,02 (м, 3H), 2,21 (м, 1H), 3,90 (м, 1H), 5,53 (м, 1H), 6,47 (м, 1H), 6,69 (м, 1H), 7,58 (м, 1H), 8,15 (м, 1H), 8,49 (м, 1H), 8,81 (м, 2H), 11,05 (с, 1H), 11,23 (с, 1H).

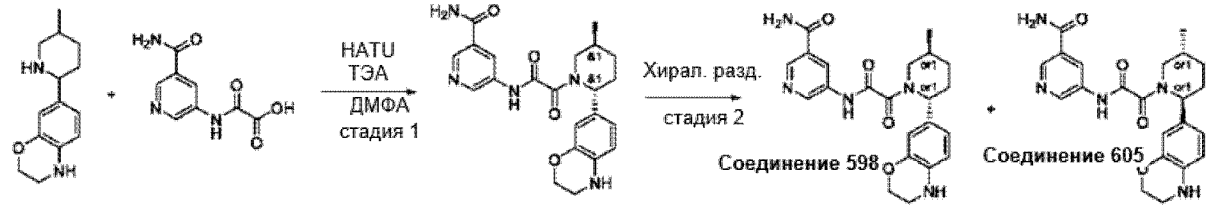
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 429,2; найдено 430,2; Rt=1,042 мин.

Соединение 704: RT (IA, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин)=26,867 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,79 (дд, 3H), 1,31 (м, 1H), 1,68 (м, 2H), 1,89 (м, 1H), 2,01 (м, 3H), 2,20 (м, 1H), 2,72 (м, 1H), 3,89 (м, 1H), 5,53 (м, 1H), 6,47 (м, 1H), 6,69 (м, 1H), 7,59 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,49 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,87 (м, 1H), 11,05 (с, 1H), 11,23 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 429,2; найдено 430,2; Rt=1,041 мин.

Синтез 5-(2-(2-(3,4-дигидро-*2H*-бензо[*b*][*1,4*]оксазин-7-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 598 и соединение 605)



Стадия 1. Синтез 5-(2-(2-(3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

7-(5-Метил-2-пиперидил)-3,4-дигидро-*2H*-1,4-бензоксазин- (0,68 г, 1,46 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (359,46 мг, 1,46 ммоль, HCl), ТЕА (740,46 мг, 7,32 ммоль, 1,02 мл) смешивали в ДМФА (10 мл), а затем добавляли HATU (834,70 мг, 2,20 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 13 ч. Смесь упаривали при пониженном давлении и очищали ВЭЖХ (2-10 мин 50-60% MeOH/H_20+NH_3, 30 мл/мин) с получением 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3,4-дигидро-*2H*-1,4-бензоксазин-7-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (166,9 мг, 394,13 мкмоль, выход 26,93%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 423,2; найдено 424,2; Rt=1,029 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 598** и соединение **605**)*

Смесь диастереомеров разделяли хиральной хроматографией (IA-II (250*20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 40-30-30, 10 мл/мин) с получением 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3,4-дигидро-*2H*-1,4-бензоксазин-7-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (58,99 мг, 139,30 мкмоль, выход 35,34%) (RT=57,029) и 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3,4-дигидро-*2H*-1,4-бензоксазин-7-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (48,14 мг, 113,68 мкмоль, выход 28,84%) (RT=32,475).

Время удерживания для соединения **598** в аналитических условиях (колонка: IA, ИПС-MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 48,55 мин и для соединения **605** 15,51 мин.

Соединение 598: время удерживания: 48,55 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96-1,03 (м, 3H), 1,24-1,35 (м, 1H), 1,65-1,78 (м, 1H), 1,78-1,90 (м, 1H), 1,91-2,06 (м, 1H), 2,06-2,14 (м, 1H), 2,77-3,26 (м, 3H), 3,36-3,97 (м, 1H), 4,05-4,17 (м, 2H), 4,92-5,74 (м, 2H), 6,49-6,60 (м, 2H), 6,60-6,65 (м, 1H), 7,47-7,63 (м, 1H), 8,08-8,21 (м, 1H), 8,42-8,51 (м, 1H), 8,70-8,80 (м, 1H), 8,81-8,95 (м, 1H), 10,84-11,39 (м, 1H).

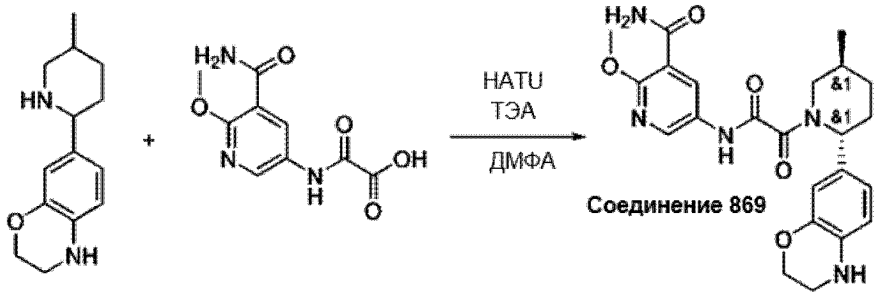
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 423,2; найдено 424,2; Rt=2,289 мин.

Соединение 605: время удерживания: 15,51 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,95-1,03 (м, 3H), 1,24-1,37 (м, 1H), 1,65-1,76 (м, 1H), 1,79-1,90 (м, 1H), 1,93-2,06 (м, 1H), 2,06-2,15 (м, 1H), 2,75-3,24 (м, 3H), 3,37-3,98 (м, 1H), 4,05-4,12 (м, 2H), 4,86-5,77 (м, 2H), 6,49-6,60 (м, 2H), 6,60-6,64 (м, 1H), 7,45-7,65 (м, 1H), 8,07-8,21 (м, 1H), 8,38-8,51 (м, 1H), 8,68-8,79 (м, 1H), 8,83-8,93 (м, 1H), 10,94-11,31 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 423,2; найдено 424,2; Rt=2,290 мин.

Синтез 5-(2-(2-(3,4-дигидро-*2H*-бензо[*b*][*1,4*]оксазин-7-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-2-метоксиникотинамида (Соединение 869)

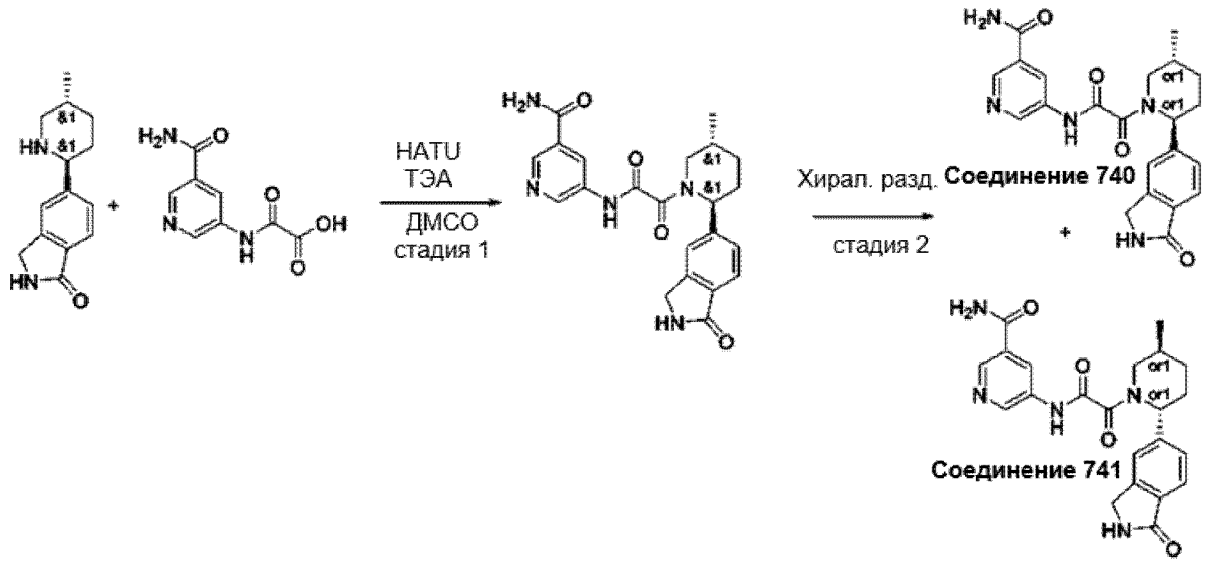


7-[(*2R,5S*)-5-Метил-2-пиперидил]-3,4-дигидро-*2H*-1,4-бензоксазин- (0,2 г, 860,88 мкмоль), ТЕА (871,12 мг, 8,61 ммоль, 1,20 мл) и 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (205,91 мг, 860,88 мкмоль) растворяли в ДМФА (8,5 мл) и одной порцией добавляли HATU (491,00 мг, 1,29 ммоль), полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 20 °C. Реакционную смесь выливали в воду, а водную фазу экстрагировали EtOAc (3 раза), затем объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (3 раза), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (2-10 мин 10-25% MeCN/H_2O 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeCN); колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3,4-дигидро-*2H*-1,4-бензоксазин-7-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (0,052 г, 114,67 мкмоль, выход 13,32%) в виде белого твердого вещества. Реакция прошла успешно. Желаемый продукт 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3,4-дигидро-*2H*-1,4-бензоксазин-7-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамид (0,052 г, 114,67 мкмоль, выход 13,32%) выделяли в виде белого твердого вещества.

Соединение 869: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,94-1,03 (м, 3H), 1,25-1,34 (м, 1H), 1,62-1,75 (м, 1H), 1,77-1,88 (м, 1H), 1,90-2,04 (м, 1H), 2,06-2,13 (м, 1H), 2,74-3,20 (м, 1H), 3,21-3,25 (м, 2H), 3,36-3,40 (м, 1H), 3,90-3,95 (м, 3H), 4,05-4,13 (м, 2H), 4,91-5,50 (м, 1H), 5,69 (с, 1H), 6,48-6,68 (м, 3H), 7,66-7,79 (м, 2H), 8,39-8,47 (м, 1H), 8,48-8,60 (м, 1H), 10,75-11,21 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 453,2; найдено 454,2; Rt=1,129 мин.

Синтез 5-(2-(5-метил-2-(1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 741 и соединение 740)



Стадия 1. Синтез 5-(2-(5-метил-2-(1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

5-[(*2R,5S*)-5-Метил-2-пиперидил]изоиндолин-1-он (200,00 мг, 868,41 мкмоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (269,51 мг, 868,41 мкмоль), HATU (363,22 мг, 955,26 мкмоль) и TEA (87,87 мг, 868,41 мкмоль, 121,04 мкл) смешивали в ДМСО (4 мл) и перемешивали в течение 3 ч при 20 °C. Реакционную смесь подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин 0-65% MeCN/вода 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeCN) колонка: YMC-ACTUS TRIART C18 100 * 20 5 мкм) с получением 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(1-оксоизоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (190 мг, 450,83 мкмоль, выход 51,91%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 421,2; найдено 422,2; Rt=1,884 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 741** и соединение **740**)*

рац-5-(2-((*2R,5S*)-5-Метил-2-(1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамид (190 мг, 450,83 ммоль) разделяли на энантиомеры хиральной ВЭЖХ (AD (250 * 30, 20 мкм), CO2-MeOH, 55-45, 90 мл/мин - скорость потока - 30 мл/мин).

Время удерживания для соединения **741** в аналитических условиях (колонка: AD-H, CO_2-MeOH, 50-50, 2 мл/мин в качестве подвижной фазы) 14,43 мин и для соединения **740** 10,20 мин.

Соединение 741: время удерживания: 14,43 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,03 (м, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,07 (м, 1H), 2,20 (м, 1H), 2,97 (м, 1H), 3,69 (м, 1H), 4,35 (м, 2H), 5,46 (м, 1H), 7,44 (м, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,67 (м, 1H), 8,15 (м, 1H), 8,48 (м, 2H), 8,75 (м, 1H), 8,87 (м, 1H), 11,23 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 421,2; найдено 422,2; Rt=1,981 мин.

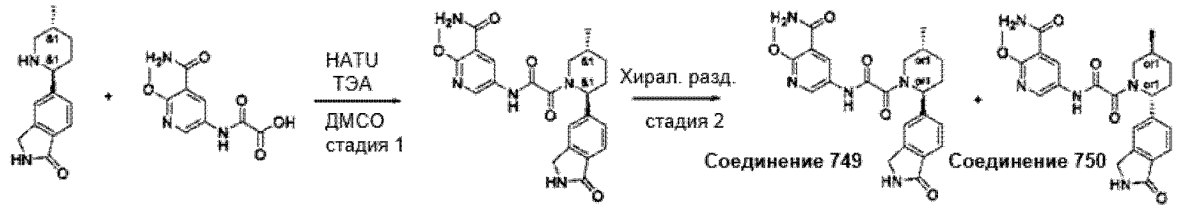
Соединение 740: время удерживания: 10,20 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,03 (м, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,96 (м, 2H), 2,23 (м, 1H), 2,83 (м, 1H), 3,78 (м, 1H), 4,35 (м, 2H), 5,46 (м, 1H), 7,57 (м, 4H), 8,14

(м, 1H), 8,48 (м, 2H), 8,80 (м, 2H), 11,23 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 421,2; найдено 422,2; Rt=1,982 мин.

Синтез 2-метокси-5-(2-(5-метил-2-(1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 749 и соединение 750)



Стадия 1. Синтез 2-метокси-5-(2-(5-метил-2-(1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

5-[(*2R,5S*)-5-Метил-2-пиперидил]изоиндолин-1-он (200,00 мг, 868,41 мкмоль), 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (295,59 мг, 868,41 мкмоль), HATU (363,22 мг, 955,26 мкмоль) и TEA (87,87 мг, 868,41 мкмоль, 121,04 мкл) смешивали в ДМСО (4 мл) и перемешивали в течение 3 ч при 20 °C. Реакционную смесь подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин 45-60% вода/MeOH+NH_3 (загрузочный насос 4 мл MeOH+NH_3) колонка: TRIART 100 * 20 5 мкм). Получали 2-метокси-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(1-оксоизоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (170 мг, 376,54 мкмоль, выход 43,36%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 451,2; найдено 452,2; Rt=2,251 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 749** и **соединение 750**)*

рац-2-Метокси-5-(2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамид (170 мг, 376,54 ммоль) разделяли на энантиомеры хиральной ВЭЖХ (IA, ИПС-MeOH, 50-50, 12 мл/мин).

Время удерживания для соединения **749** в аналитических условиях (колонка: IA, ИПС-MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 20,24 мин и для соединения **750** 37,82 мин.

Соединение 749: время удерживания: 20,24 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,00-1,04 (м, 3H), 1,26-1,41 (м, 1H), 1,59-1,74 (м, 1H), 1,81-1,94 (м, 1H), 2,04-2,19 (м, 1H), 2,19-2,32 (м, 1H), 2,79-3,27 (м, 1H), 3,47-3,56 (м, 0,6H), 3,89-3,98 (м, 3H), 4,00-4,06 (м, 0,4H), 4,31-4,41 (м, 2H), 5,24-5,70 (м, 1H), 7,39-7,47 (м, 1H), 7,49-7,56 (м, 1H), 7,62-7,68 (м, 1H), 7,68-7,78 (м, 2H), 8,41-8,58 (м, 3H), 10,87-11,15 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 451,2; найдено 452,2; Rt=2,124 мин.

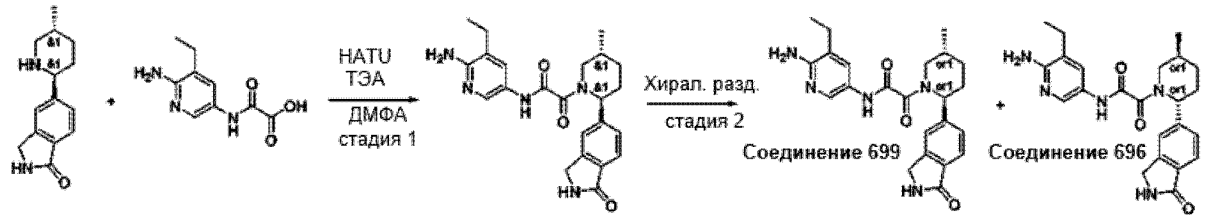
Соединение 750: время удерживания: 37,82 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,00-1,07 (м, 3H), 1,30-1,42 (м, 1H), 1,61-1,71 (м, 1H), 1,82-1,95 (м, 1H), 2,02-2,18 (м, 1H), 2,20-2,31 (м, 1H), 2,78-3,26 (м, 1H), 3,46-3,56 (м, 0,7H), 3,87-3,98 (м, 3H), 4,01-4,05 (м, 0,3H), 4,28-4,42 (м, 2H), 5,25-5,71 (м, 1H), 7,39-7,47 (м, 1H), 7,49-7,55 (м, 1H), 7,62-7,67 (м, 1H), 7,68-7,79 (м, 2H), 8,40-8,60 (м, 3H), 11,01

(уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 451,2; найдено 452,2; Rt=2,134 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 696 и соединение 699)



Стадия 1. Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

2-[(6-Амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (472,35 мг, 2,26 ммоль) и ТЕА (1,76 г, 17,37 ммоль, 2,42 мл) растворяли в ДМФА (12 мл) и охлаждали до 0 °C, добавляли HATU (990,59 мг, 2,61 ммоль, а смесь перемешивали в течение 15 мин при 0 °C. Добавляли 5-[(*2S,5R*)-5-метил-2-пиперидил]изоиндолин-1-он (0,4 г, 1,74 ммоль), а смесь нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 3 ч. Добавляли этилацетат, и органическую фазу трижды промывали солевым раствором. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме при 45°C с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин 60-80% MeOH/H_2O 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeOH), колонка: SunFire 100*19 мм, 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(1-оксоизоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,049 г, 116,25 мкмоль, выход 6,69%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 421,2; найдено 422,2; Rt=0,967 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 696** и соединение **699**)*

Хиральное разделение выполняли, используя колонку: Chiralpak IB (250 * 30 мм, 5 мкм); подвижную фазу: CO_2-MeOH 70-30 скорость потока: 80 мл/мин, с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(1-оксоизоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,016 г, 37,96 мкмоль, выход 32,65%) и *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(1-оксоизоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (15,7 мг, 37,25 мкмоль, выход 32,04%).

Время удерживания для **соединения** 699 в аналитических условиях (колонка: IB, CO_2-MeOH, 70-30, 2 мл/мин в качестве подвижной фазы) 28,36 мин и для **соединения** 696 14,52 мин.

Соединение 699: время удерживания: 28,36 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,06 (м, 6H), 1,33 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 2,06 (м, 1H), 2,23 (м, 1H), 2,36 (м, 1H), 2,40 (м, 1H), 2,77 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 4,35 (м, 2H), 5,52 (м, 3H), 7,46 (м, 3H), 7,66 (м, 1H), 8,01 (м, 1H), 8,50 (с, 1H), 10,50 (м, 1H).

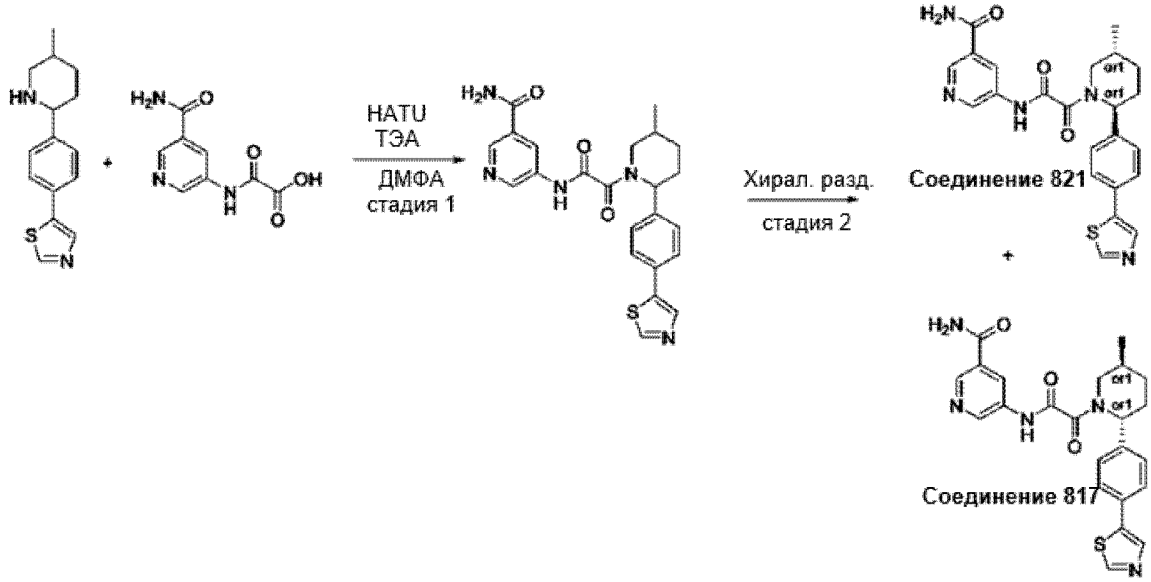
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 421,2; найдено 422,2; Rt=0,859 мин.

Соединение 696: время удерживания: 14,52 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,05 (м, 6H), 1,34 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 2,06 (м, 1H), 2,24 (м, 1H), 2,36 (м, 2H), 2,78 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 4,35 (м, 2H), 5,52 (м, 3H), 7,46 (м, 3H), 7,65 (м, 1H), 8,02 (м, 1H), 8,51 (с, 1H), 10,51 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 421,2; найдено 422,2; Rt=0,864 мин.

Синтез 5-(2-(5-метил-2-(4-(тиазол-5-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 821 и соединение 817)



Стадия 1. Синтез 5-(2-(5-метил-2-(4-(тиазол-5-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

DIPEA (331,50 мг, 2,56 ммоль, 446,77 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,18 г, 732,84 мкмоль, HCl) и 5-[4-(5-метил-2-пиперидил)фенил]тиазолу (189,35 мг, 732,84 мкмоль) в ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением HATU (306,51 мг, 806,12 мкмоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20 * 100 5 мкм и MeCN в качестве элюирующей смеси) с получением 5-[[2-[5-метил-2-(4-тиазол-5-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,18 г, 400,42 мкмоль, выход 54,64%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 449,2; найдено 450,2; Rt=2,576 мин.

*Стадия 6: Хиральное разделение (**соединение 817** и **соединение 821**)*

5-(2-(5-Метил-2-(4-(тиазол-5-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамид (185 мг, 411,55 ммоль) разделяли на энантиомеры хиральной ВЭЖХ (IC-II (250 * 20, 5 мкм), ИПС-МеОН, 50-50, 10 мл/мин).

Время удерживания для **соединения** 817 в аналитических условиях (колонка: IC, CO_2-MeOH, 50-50, 2 мл/мин в качестве подвижной фазы) 25,94 мин и для **соединения** 821 56,45 мин.

Соединение 817: время удерживания: 25,94 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,00-1,05 (м, 3H), 1,32-1,41 (м, 1H), 1,63-1,73 (м, 1H), 1,85-1,96 (м, 1H), 2,04-2,17 (м, 1H), 2,20-2,30 (м, 1H), 2,77-3,26 (м, 1H), 3,47-4,08 (м, 1H), 5,15-5,69 (м, 1H), 7,36-7,44 (м, 2H), 7,55-7,63 (м, 1H), 7,66-7,73 (м, 2H), 8,10-8,20 (м, 1H), 8,28-8,33 (м, 1H), 8,45-8,52 (м, 1H), 8,71-8,81 (м, 1H), 8,82-8,93 (м, 1H), 9,04-9,09 (м, 1H), 11,21-11,34 (м, 1H).

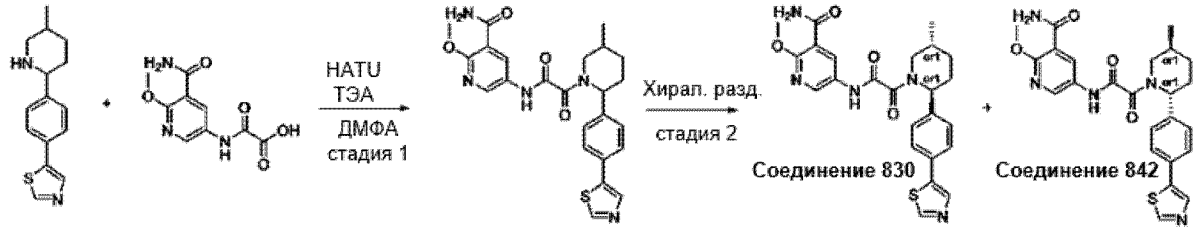
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 449,2; найдено 450,2; Rt=2,573 мин.

Соединение 821: время удерживания: 56,45 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,00-1,05 (м, 3H), 1,33-1,40 (м, 1H), 1,64-1,72 (м, 1H), 1,84-1,94 (м, 1H), 2,03-2,15 (м, 1H), 2,22-2,32 (м, 1H), 2,79-3,27 (м, 1H), 3,47-4,08 (м, 1H), 5,14-5,64 (м, 1H), 7,35-7,45 (м, 2H), 7,56-7,66 (м, 1H), 7,66-7,77 (м, 2H), 8,10-8,22 (м, 1H), 8,25-8,35 (м, 1H), 8,41-8,55 (м, 1H), 8,71-8,81 (м, 1H), 8,82-8,93 (м, 1H), 9,02-9,11 (м, 1H), 11,18-11,33 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 449,2; найдено 450,2; Rt=2,573 мин.

Синтез 2-метокси-5-(2-(5-метил-2-(4-(тиазол-5-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 830 и соединение 842)



Стадия 1. Синтез 2-метокси-5-(2-(5-метил-2-(4-(тиазол-5-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

DIPEA (187,58 мг, 1,45 ммоль, 252,80 мкл) добавляли к раствору соответствующего 5-[4-(5-метил-2-пиперидил)фенил]тиазола (0,15 г, 580,54 мкмоль) и 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (138,86 мг, 580,54 мкмоль) в ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением HATU (242,81 мг, 638,59 мкмоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20 * 100 5 мкм и MeCN в качестве элюирующей смеси) с получением 2-метокси-5-[[2-[5-метил-2-(4-тиазол-5-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (187,1 мг, 390,16 мкмоль, выход 67,21%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 479,2; найдено 480,2; Rt=2,929 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 830** и соединение **842**)*

2-Метокси-5-[[2-[5-метил-2-(4-тиазол-5-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (187,1 мг, 390,16 ммоль) разделяли на энантиомеры хиральной ВЭЖХ (AS (250 * 20 мм, 5 мкм), CO_2-MeOH, 55-45, 50 мл/мин;).

Время удерживания для **соединения 830** в аналитических условиях (колонка: AS-H, CO_2-MeOH, 55-45, 2 мл/мин в качестве подвижной фазы) 5,64 мин и для **соединения** 842 7,27 мин.

Соединение 830: время удерживания: 5,64 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,00-1,05 (м, 3H), 1,30-1,40 (м, 1H), 1,63-1,71 (м, 1H), 1,83-1,92 (м, 1H), 2,03-2,15 (м, 1H), 2,20-2,28 (м, 1H), 2,77-3,27 (м, 1H), 3,45-4,05 (м, 4H), 5,15-5,62 (м, 1H), 7,35-7,43 (м, 2H), 7,65-7,72 (м, 3H), 7,72-7,75 (м, 1H), 8,26-8,33 (м, 1H), 8,41-8,48 (м, 1H), 8,48-8,58 (м, 1H), 9,03-9,10 (м, 1H), 10,98-11,08 (м, 1H).

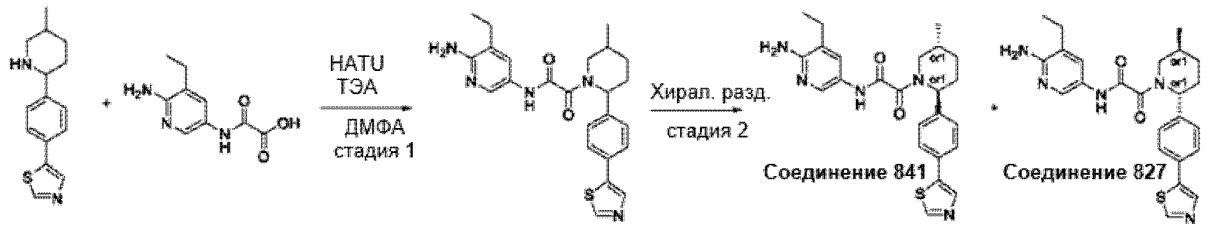
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 479,2; найдено 480,2; Rt=1,299 мин.

Соединение 842: время удерживания: 7,27 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,04 (м, 3H), 1,28-1,38 (м, 1H), 1,59-1,72 (м, 1H), 1,82-1,95 (м, 1H), 2,00-2,15 (м, 1H), 2,19-2,28 (м, 1H), 2,76-3,26 (м, 1H), 3,45-4,05 (м, 4H), 5,15-5,63 (м, 1H), 7,36-7,43 (м, 2H), 7,65-7,76 (м, 4H), 8,28-8,32 (м, 1H), 8,40-8,48 (м, 1H), 8,48-8,58 (м, 1H), 9,03-9,08 (м, 1H), 10,99-11,08 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 479,2; найдено 480,2; Rt=1,297 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(4-(тиазол-5-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 827 и соединение 841)



Стадия 1. Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(4-(тиазол-5-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

DIPEA (231,67 мг, 1,79 ммоль, 312,23 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,15 г, 717,01 мкмоль) и 5-[4-(5-метил-2-пиперидил)фенил]тиазолу (185,26 мг, 717,01 мкмоль) в ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением HATU (299,89 мг, 788,71 мкмоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20 * 100 5 мкм и MeCN в качестве элюирующей смеси) с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-(4-тиазол-5-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (140 мг, 311,41 мкмоль, выход 43,43%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 449,2; найдено 450,2; Rt=0,948 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 841** и соединение **827**)*

N-(6-Амино-5-этил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-(4-тиазол-5-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (140 мг, 311,46 ммоль) разделяли на энантиомеры хиральной ВЭЖХ (OD-H (250 * 30 мм, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 75-15-15, 28 мл/мин;).

Время удерживания для соединения **841** в аналитических условиях (колонка: IB, CO_2-MeOH, 70-30, 2 мл/мин в качестве подвижной фазы) 17,44 мин и для соединения **827** 13,86 мин.

Соединение 841: время удерживания: 17,44 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,02 (м, 3H), 1,04-1,13 (м, 3H), 1,29-1,38 (м, 1H), 1,59-1,71 (м, 1H), 1,80-1,94 (м, 1H), 1,97-2,14 (м, 1H), 2,16-2,27 (м, 1H), 2,31-2,35 (м, 1H), 2,38-2,41 (м, 1H), 2,71-3,25 (м, 1H), 3,42-4,06 (м, 1H), 5,13-5,69 (м, 3H), 7,32-7,51 (м, 3H), 7,64-7,73 (м, 2H), 7,97-8,09 (м, 1H), 8,24-8,33 (м, 1H), 9,04-9,79 (м, 1H), 10,47-10,57 (м, 1H).

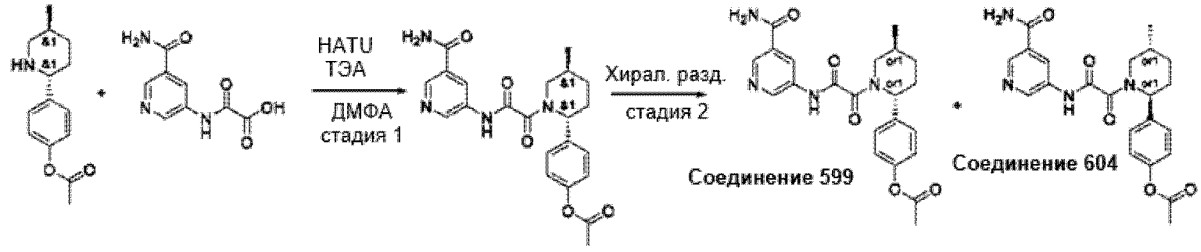
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 449,2; найдено 450,2; Rt=1,082 мин.

Соединение 827: время удерживания: 13,86 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,02 (м, 3H), 1,04-1,12 (м, 3H), 1,26-1,40 (м, 1H), 1,59-1,69 (м, 1H), 1,81-1,92 (м, 1H), 1,98-2,14 (м, 1H), 2,16-2,29 (м, 1H), 2,29-2,35 (м, 1H), 2,38-2,41 (м, 1H), 2,69-3,26 (м, 1H), 3,42-4,04 (м, 1H), 5,10-5,68 (м, 3H), 7,31-7,52 (м, 3H), 7,61-7,73 (м, 2H), 7,95-8,07 (м, 1H), 8,24-8,34 (м, 1H), 9,06 (с, 1H), 10,45-10,55 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 449,2; найдено 450,2; Rt=1,088 мин.

Синтез 4-(1-(2-((5-карбамоилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-5-метилпиперидин-2-ил)фенилацетата (соединение 599 и соединение 604)



Стадия 1. Синтез 4-(1-(2-((5-карбамоилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-5-метилпиперидин-2-ил)фенилацетата

2-[(5-Карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (291,36 мг, 1,19 ммоль, HCl) и ТЕА (1,20 г, 11,86 ммоль, 1,65 мл) растворяли в ДМФА (12 мл) и охлаждали до 0 °C, добавляли HATU (676,55 мг, 1,78 ммоль), а смесь перемешивали в течение 15 мин при 0 °C. Добавляли [4-[(*2S,5R*)-5-метил-2-пиперидил]фенил] ацетат (0,32 г, 1,19 ммоль, HCl), а смесь нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 3 ч. Добавляли 10 мл этилацетата, а органическую фазу промывали солевым раствором трижды. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме при 45°C с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин 35-60% MeOH, 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeOH), колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5

мкм) с получением [4-[(*2S,5R*)-1-[2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]фенил]ацетата (0,101 г, 237,96 мкмоль, выход 20,06%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 424,2; найдено 425,2; Rt=1,181 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 604** и соединение **599**)*

Хиральное разделение выполняли, используя колонку: Chiralpak IB (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижную фазу: гексан-ИПС-МеОН 60-20-20, скорость потока: 13 мл/мин, с получением [4-[(*2S,5R*)-1-[2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]фенил]ацетата (0,051 г, 120,16 мкмоль, выход 51,00%) и [4-[(*2R,5S*)-1-[2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]фенил]ацетат (0,048 г, 113,09 мкмоль, выход 48,00%).

Время удерживания для соединения **604** в аналитических условиях (колонка: IB, гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 11,42 мин и для соединения **599** 15,56 мин.

Соединение 604: время удерживания: 11,42 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,05 (м, 3H), 1,29-1,39 (м, 1H), 1,63-1,71 (м, 1H), 1,83-1,94 (м, 1H), 1,99-2,13 (м, 1H), 2,13-2,23 (м, 1H), 2,23-2,26 (м, 3H), 2,72-3,23 (м, 1H), 3,46-4,05 (м, 1H), 5,13-5,60 (м, 1H), 7,08-7,16 (м, 2H), 7,30-7,41 (м, 2H), 7,53-7,65 (м, 1H), 8,09-8,20 (м, 1H), 8,40-8,51 (м, 1H), 8,67-8,80 (м, 1H), 8,81-8,92 (м, 1H), 11,17-11,30 (м, 1H).

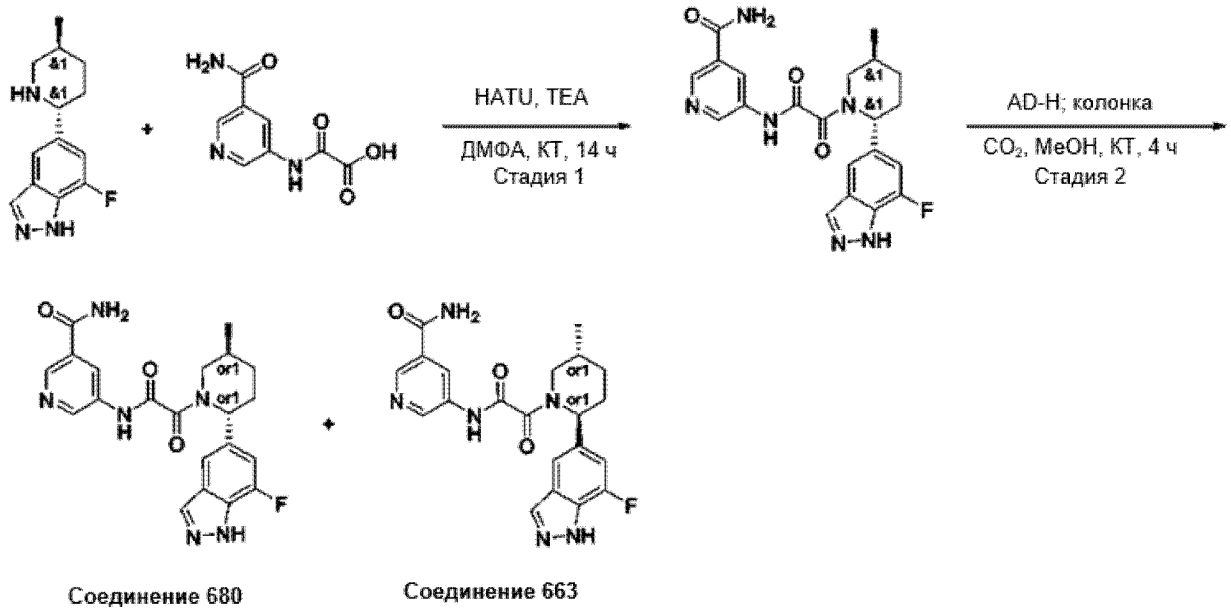
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 424,2; найдено 425,2; Rt=2,373 мин.

Соединение 599: время удерживания: 15,56 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,04 (м, 3H), 1,25-1,41 (м, 1H), 1,60-1,75 (м, 1H), 1,79-1,97 (м, 1H), 2,00-2,15 (м, 1H), 2,15-2,23 (м, 1H), 2,23-2,25 (м, 3H), 2,73-3,27 (м, 1H), 3,45-4,06 (м, 1H), 5,15-5,58 (м, 1H), 7,10-7,16 (м, 2H), 7,33-7,41 (м, 2H), 7,53-7,65 (м, 1H), 8,10-8,20 (м, 1H), 8,39-8,50 (м, 1H), 8,72-8,79 (м, 1H), 8,83-8,91 (м, 1H), 11,13-11,29 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 424,2; найдено 425,2; Rt=2,372 мин.

Синтез отн-5-[[2-[(2S,5R)-2-(7-фтор-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 663) и отн-5-[[2-[(2R,5S)-2-(7-фтор-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 680)



Стадия 1. Синтез рац-5-[[2-[2-(7-фтор-1Н-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

7-Фтор-5-(5-метил-2-пиперидил)-1Н-индазол (0,180 г, 771,59 мкмоль) растворяли в ДМФА (6 мл) и добавляли триэтиламин (780,77 мг, 7,72 ммоль, 1,08 мл) с последующим добавлением 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (159,42 мг, 649,07 мкмоль, HCl). Затем по каплям добавляли HATU (440,07 мг, 1,16 ммоль), а реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин 50-60% метанол/H_2O 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл метанол) колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением 62,9 мг.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 424,1; найдено 425,2; Rt=1,034 мин.

*Стадия 2: Синтез отн-5-[[2-[(2S,5R)-2-(7-фтор-1Н-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 663**) и отн-5-[[2-[(2R,5S)-2-(7-фтор-1Н-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 680**)*

рац-5-[[2-[2-(7-Фтор-1Н-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (0,0629 г, 148,20 мкмоль) разделяли хирально (Колонка: Chiralpak AD-H (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: CO2-MeOH, 50-50. Скорость потока: 45 мл/мин; температура колонки: 40 °C; длина волны: 215 нм. время удерживания (изомер B)=6,48 мин) с получением **соединения 680** - отн-5-[[2-[(2R,5S)-2-(7-фтор-1Н-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,022 г, 51,83 мкмоль, выход 34,98%) и

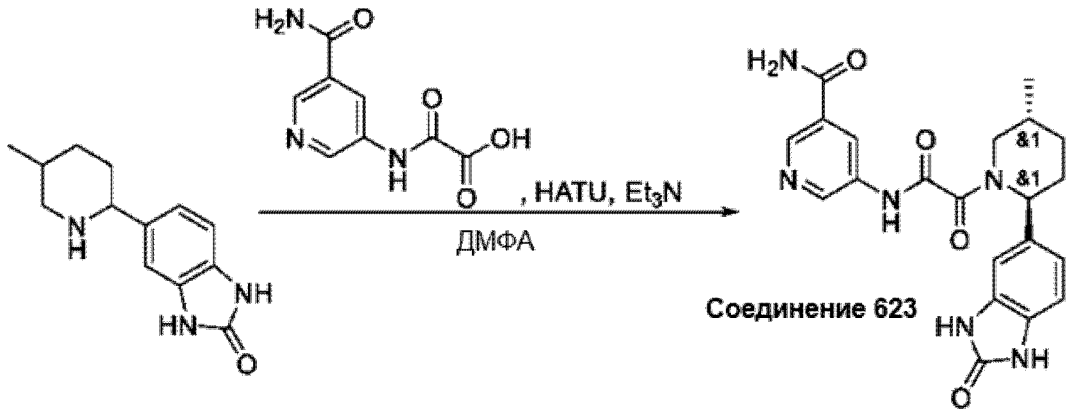
Соединение 680: ^{1}Н ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,03 (м, 3Н), 1,35 (м, 1Н), 1,74 (м, 1Н), 1,88 (м, 1Н), 2,11 (м, 1Н), 2,27 (м, 1Н), 2,96 (м, 1Н), 3,75 (м, 1Н), 5,44 (м, 1Н), 7,17 (м, 1Н), 7,57 (м, 2Н), 8,14 (м, 2Н), 8,47 (м, 1Н), 8,75 (м, 1Н), 8,86 (м, 1Н), 11,26 (м, 1Н), 13,59 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 424,2; найдено 425,0; Rt=1,055 мин.

Соединение 663: ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,03 (м, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,77 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,11 (м, 1H), 2,27 (м, 1H), 2,82 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 5,44 (м, 1H), 7,17 (м, 1H), 7,57 (м, 2H), 8,12 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,47 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,86 (м, 1H), 11,26 (м, 1H), 13,59 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 424,2; найдено 425,2; Rt=1,055 мин.

Синтез *рац*-5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-метил-2-(2-оксо-1,3-дигидробензимидазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 623)

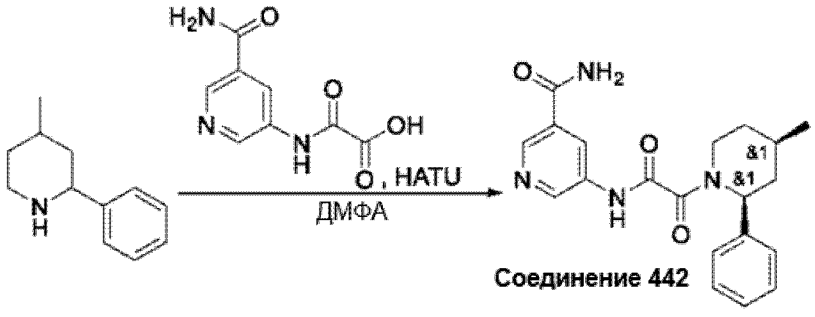


К перемешиваемому раствору *рац*-5-[(2*R*,5*S*)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-дигидробензимидазол-2-он (50,4 мг, 217,91 мкмоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (46,02 мг, 217,91 мкмоль) и триэтиламина (110,25 мг, 1,09 ммоль, 151,86 мкл) в ДМФА (1 мл) добавляли HATU (124,28 мг, 326,86 мкмоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при той же температуре. Через 12 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением *рац*-5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-метил-2-(2-оксо-1,3-дигидробензимидазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 623**, 23 мг, 54,45 мкмоль, выход 24,99%) в виде белого твердого вещества.

21. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,98-1,05 (м, 3H), 1,28-1,38 (м, 1H), 1,68-1,77 (м, 1H), 1,81-1,94 (м, 1H), 1,96-2,12 (м, 1H), 2,13-2,24 (м, 1H), 2,78-3,25 (м, 1H), 3,43-4,04 (м, 1H), 5,08-5,64 (м, 1H), 6,83-6,96 (м, 3H), 7,47-7,65 (м, 1H), 8,04-8,19 (м, 1H), 8,43-8,52 (м, 1H), 8,69-8,81 (м, 1H), 8,81-8,94 (м, 1H), 10,53-10,62 (м, 2H), 11,13-11,37 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 422,2; найдено 423,2; Rt=1,916 мин.

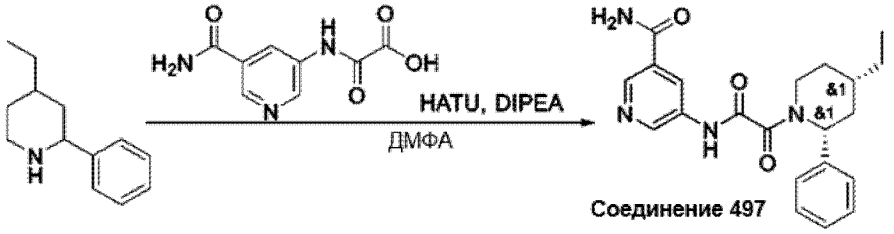
Синтез 5-(2-(4-метил-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (Соединение 442)



К перемешиваемому раствору 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (177,07 мг, 570,55 мкмоль, соль Et_3N) в ДМФА (2 мл) добавляли HATU (216,94 мг, 570,55 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 10 минут. Через 10 минут добавляли 4-метил-2-фенил-пиперидин (0,1 г, 570,55 мкмоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 часов. Через 12 часов неочищенную реакционную смесь очищали с помощью ВЭЖХ (Элюент: 0,5-6,5 мин, 15-30%, вода - ацетонитрил; скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл/мин; ацетонитрил; колонка: SunFire 19×100 мм, 5 мкм) с получением 5-(2-(4-метил-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (**Соединение 442**, 0,0114 г, 31,11 мкмоль, выход 5,45%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

22. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,86 (м, 4H), 1,27 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 2,07 (м, 2H), 3,48 (м, 1H), 5,18 (м, 1H), 7,29 (м, 6H), 7,62 (м, 1H), 8,16 (м, 1H), 8,52 (м, 1H), 8,78 (м, 1H), 8,92 (м, 1H), 11,20 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 366,2; найдено 367,0; Rt=2,951 мин. Синтез *рац*-5-[[2-[(2*S*,4*R*)-4-этил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 497)

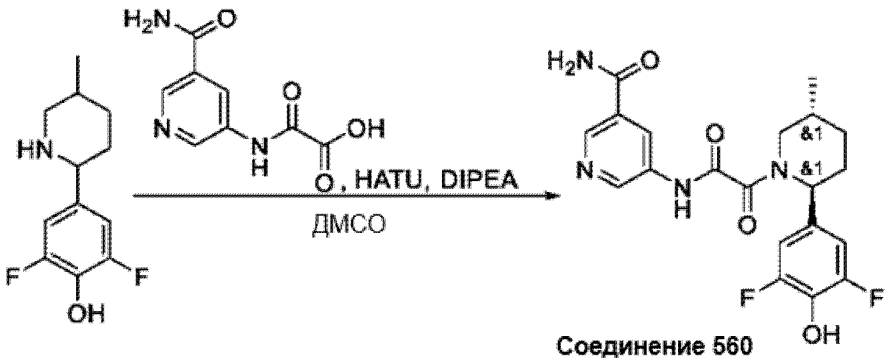


К перемешиваемому раствору 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (331,48 мг, 1,58 ммоль, соль Et_3N), *рац*-(2*S*,4*R*)-4-этил-2-фенил-пиперидина (0,3 г, 1,58 ммоль) и DIPEA (614,47 мг, 4,75 ммоль, 828,12 мкл) в ДМФА (6 мл) добавляли HATU (723,12 мг, 1,90 ммоль) при щадящем нагреве малыми порциями при интенсивном перемешивании. После завершения реакции неочищенную реакционную смесь очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Элюент: 0,5-6,5 мин, 21%, вода-ацетонитрил; скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл/мин; колонка: SunFire 19×100 мм, 5 мкм) с получением *рац*-5-[[2-[(2*S*,4*R*)-4-этил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 497,** 0,35 г, 919,99 мкмоль, выход 58,05%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ (м. д.) 0,76-0,91 (м, 3H), 1,14-1,42 (м, 3H), 1,54-1,91 (м, 2H), 1,97-2,19 (м, 2H), 3,17-3,31(0,25H), 3,42-3,56 (м, 0,75H), 3,77-4,28 (м, 1H), 5,11-5,18 (м, 1H), 7,08-7,30 (м, 2H), 7,30-7,39 (м, 3H), 7,56-7,70 (м, 1H), 8,08-8,24 (м, 1H), 8,27-8,58 (м, 1H), 8,63-8,99 (м, 2H), 10,73-11,31 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 380,2; найдено 381,2; Rt=3,236 мин.

Синтез *рац*-5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-(3,5-дифтор-4-гидрокси-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 560)



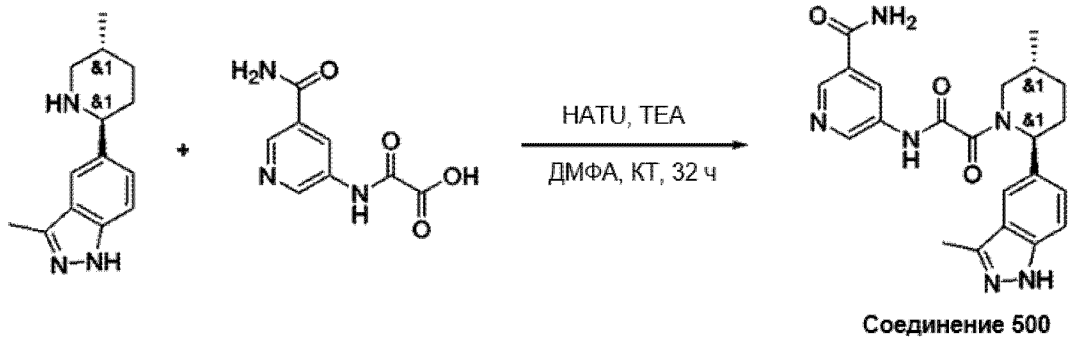
Соединение 560

К перемешиваемому раствору *рац*-2,6-дифтор-4-[(2*R*,5*S*)-5-метил-2-пиперидил]фенола (0,05 г, 220,02 мкмоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (55,22 мг, 264,03 мкмоль, соль Et_3N) и добавляли HATU (117,12 мг, 308,03 мкмоль) в ДМСО (1 мл) DIPEA (56,87 мг, 440,04 мкмоль, 76,65 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Через 16 часов реакционную смесь очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Элюент: 2-10 мин, 90%, MeOH/H_2O; скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл, MeOH; колонка: SunFireC18 100×19 мм, 5 мкм) с получением *рац*-5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-(3,5-дифтор-4-гидрокси-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение** 560, 0,012 г, 28,68 мкмоль, выход 13,04%) в виде бежевого твердого вещества.

23. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,97-1,02 (м, 3H), 1,23-1,35 (м, 1H), 1,58-1,74 (м, 1H), 1,80-1,93 (м, 1H), 1,94-2,10 (м, 1H), 2,10-2,19 (м, 1H), 2,75-3,24 (м, 1H), 3,40-4,04 (м, 1H), 4,98-5,53 (м, 1H), 6,85-7,02 (м, 2H), 7,51-7,65 (м, 1H), 8,12-8,19 (м, 1H), 8,40-8,52 (м, 1H), 8,68-8,80 (м, 1H), 8,80-8,91 (м, 1H), 11,07-11,49 (м, 1H).

24. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 418,2; найдено 419,2; Rt=2,057 мин.

Синтез рац-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(3-метил-1H-индазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 500)



Соединение 500

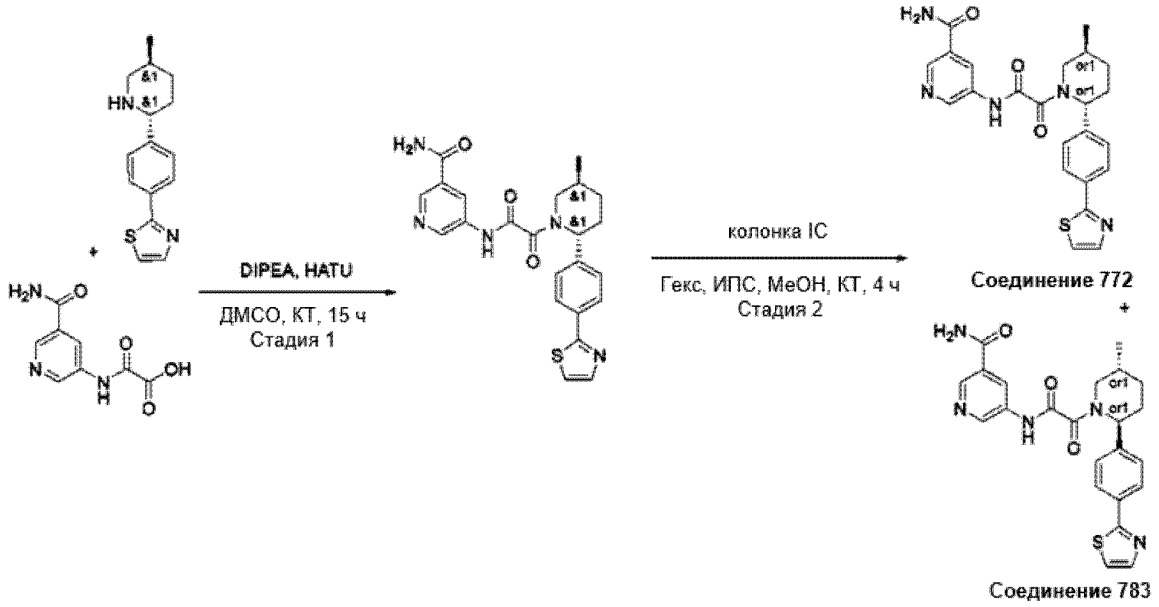
Порциями добавляли HATU (411,20 мг, 1,08 ммоль) при комн. темп. к суспензии 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (265,63 мг, 1,08 ммоль, HCl), 3-метил-5-(5-метил-2-пиперидил)-1H-индазола (310 мг, 1,08 ммоль) и TEA (656,60 мг, 6,49 ммоль, 904,40 мкл) в ДМФА (10 мл). Прозрачный раствор перемешивали при 25°C в течение 32 ч, а растворители упаривали в вакууме с получением 1 г неочищенного материала. Подвергли ОФ-ВЭЖХ (колонка: SunFireC18 100×19 мм 5 мкм; 40-50% 0-6 мин

вода-метанол+FA, скорость потока: 30 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением **соединения** 500 рац-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(3-метил-1H-индазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (150 мг, 356,75 мкмоль, выход 32,99%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,01-1,07 (м, 3H), 1,30-1,42 (м, 1H), 1,71-1,94 (м, 2H), 1,95-2,25 (м, 1H), 2,28-2,37 (м, 1H), 2,42-2,46 (м, 3H), 2,82-3,27 (м, 1H), 3,36-4,08 (м, 1H), 5,17-5,73 (м, 1H), 7,24-7,36 (м, 1H), 7,39-7,47 (м, 1H), 7,53-7,67 (м, 2H), 8,07-8,21 (м, 1H), 8,42-8,54 (м, 1H), 8,71-8,79 (м, 1H), 8,79-8,95 (м, 1H), 11,14-11,32 (м, 1H), 12,54-12,63 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 420,2; найдено 421,2; Rt=2,640 мин

Синтез отн-5-[[2-[(2R,5S)-5-Метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 772) и отн-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 783)



Стадия 1. Синтез рац-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

К перемешиваемому раствору 2-[4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенил]тиазола (315,59 мг, 1,22 ммоль), DIPEA (473,56 мг, 3,66 ммоль, 638,22 мкл) и DIPEA (473,56 мг, 3,66 ммоль, 638,22 мкл) в ДМСО (4 мл) добавляли HATU (557,30 мг, 1,47 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. После завершения реакции реакционную смесь подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ с получением рац-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,12 г, 266,95 мкмоль, выход 21,86%).

Данные ВЭЖХ: 2-10 мин 50-60% R1/H_2O, 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл ACN), колонка: HILIC, 5 мкм

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 449,2; найдено 450,2; Rt=1,171 мин.

Стадия 2: Синтез отн-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-

*пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 772**) и отн-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 783**)*

рац-5-[[2-[(2R,5S)-5-Метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (0,12 г, 266,95 мкмоль) подвергли хиральному разделению с получением **соединения 772** - отн-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,056 г, 124,58 мкмоль, выход 46,67%) и **соединения 783** - отн-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,051 г, 113,45 мкмоль, выход 42,50%) в виде белых твердых веществ.

Данные хроматографии: колонка: Chiralpak IC (250 * 20, 5 мкм), подвижная фаза: гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25; скорость потока: 12 мл/мин. 24 ^{o}C, длина волны: 205 нм, 225 нм, время удерживания (изомер 1(SR)) **соединение 783**=35,4; время удерживания (изомер 2(RS) **соединение 772**)=109,9

Соединение 772: RT (IB, гексан-ИПС-МеОН, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=24,123 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,99-1,05 (м, 3H), 1,33-1,44 (м, 1H), 1,65-1,73 (м, 1H), 1,84-1,97 (м, 1H), 2,07-2,18 (м, 1H), 2,22-2,31 (м, 1H), 2,81-3,27 (м, 1H), 3,48-4,08 (м, 1H), 5,20-5,66 (м, 1H), 7,43-7,51 (м, 2H), 7,55-7,64 (м, 1H), 7,75-7,78 (м, 1H), 7,87-7,93 (м, 1H), 7,93-8,00 (м, 2H), 8,11-8,22 (м, 1H), 8,42-8,54 (м, 1H), 8,70-8,81 (м, 1H), 8,84-8,96 (м, 1H), 11,09-11,34 (м, 1H).

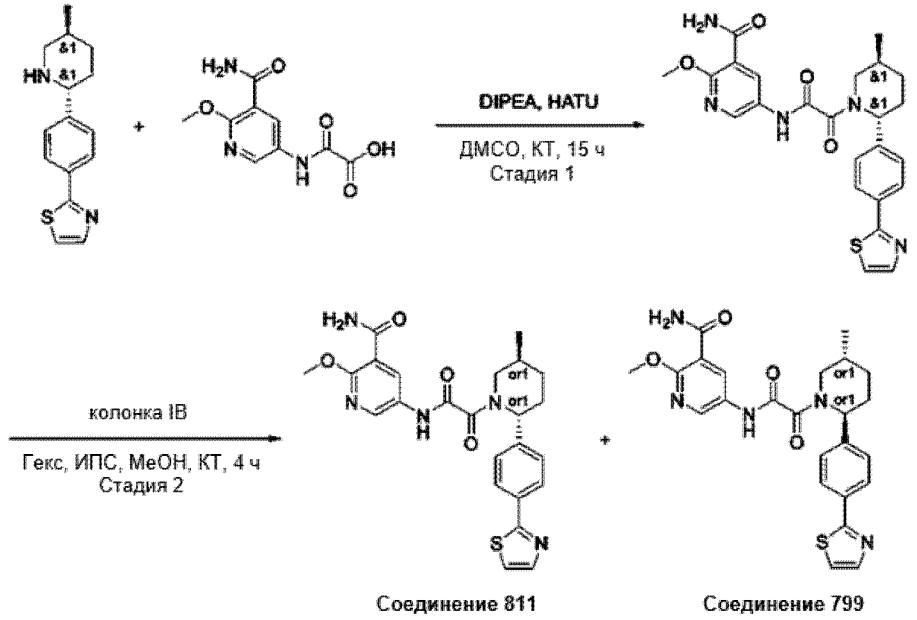
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 449,2; найдено 450,2; Rt=2,715 мин.

Соединение 783: RT (IB, гексан-ИПС-МеОН, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=20,994 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,99-1,06 (м, 3H), 1,29-1,43 (м, 1H), 1,59-1,76 (м, 1H), 1,84-1,96 (м, 1H), 2,04-2,19 (м, 1H), 2,19-2,32 (м, 1H), 2,78-3,27 (м, 1H), 3,48-4,09 (м, 1H), 5,20-5,69 (м, 1H), 7,43-7,53 (м, 2H), 7,54-7,64 (м, 1H), 7,75-7,78 (м, 1H), 7,89-7,92 (м, 1H), 7,92-7,99 (м, 2H), 8,08-8,21 (м, 1H), 8,43-8,53 (м, 1H), 8,69-8,81 (м, 1H), 8,82-8,95 (м, 1H), 11,15-11,43 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 449,2; найдено 450,2; Rt=2,734 мин.

Синтез отн-2-метокси-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 811) и отн-2-метокси-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 799)



Стадия 1. Синтез рац-2-метокси-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

К перемешиваемому раствору рац-2-[4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенил]тиазола (0,15 г, 580,54 мкмоль), 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (138,86 мг, 580,54 мкмоль, триэтиламин) и DIPEA (150,06 мг, 1,16 ммоль, 202,23 мкл) в ДМСО (3 мл) добавляли HATU (264,89 мг, 696,65 мкмоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 14 ч. После завершения реакции реакционную смесь подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ с получением рац-2-метокси-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,085 г, 177,25 мкмоль, выход 30,53%).

ВЭЖХ: 2-10 мин 50-60% MeOH/H_2O; 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeOH), колонка: SunFire C18, 5 мкм.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 479,2; найдено 480,2; Rt=1,316 мин.

*Стадия 2: Синтез отн-2-метокси-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 811**) и отн-2-метокси-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 799**)*

рац-2-Метокси-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (0,085 г, 177,25 мкмоль) подвергли хиральному разделению с получением **соединения 811** - отн-2-метокси-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,034 г, 70,90 мкмоль, выход 40,00%) и **соединения 799** - отн-2-метокси-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,034 г, 70,90 мкмоль, выход 40,00%).

Данные разделения: Chiralpak IB 250 * 20, 5-II гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 15 мл/мин; Rt1=23,43 мин; Rt2=30,94 мин

Соединение 811: RT (IB, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=17,214 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО, 600 МГц): δ (м. д.) 0,97-1,05 (м, 3H), 1,31-1,41 (м, 1H), 1,64-1,72 (м, 1H), 1,83-1,94 (м, 1H), 2,04-2,17 (м, 1H), 2,19-2,29 (м, 1H), 2,80-3,26 (м, 1H), 3,46-3,54 (м, 0,6H), 3,89-3,99 (м, 3H), 4,01-4,07 (м, 0,4H), 5,20-5,69 (м, 1H), 7,40-7,51 (м, 2H), 7,66-7,76 (м, 2H), 7,76-7,78 (м, 1H), 7,88-7,92 (м, 1H), 7,92-8,00 (м, 2H), 8,36-8,68 (м, 2H), 10,87-11,31 (м, 1H).

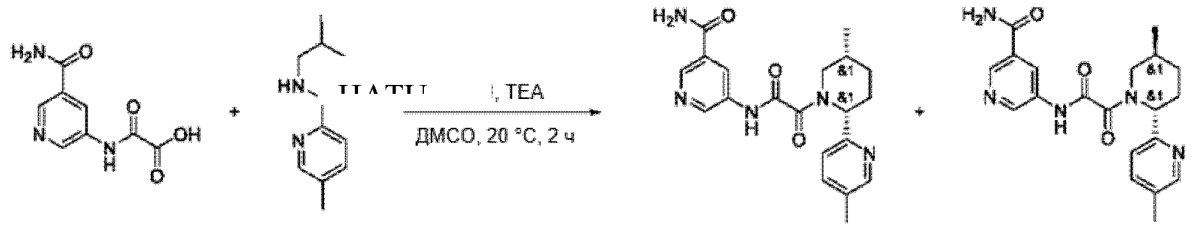
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 479,2; найдено 480,2; Rt=2,983 мин.

Соединение 799: RT (IB, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=13,684 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО, 600 МГц): δ (м. д.) 1,00-1,08 (м, 3H), 1,31-1,43 (м, 1H), 1,63-1,74 (м, 1H), 1,81-1,94 (м, 1H), 2,02-2,17 (м, 1H), 2,20-2,29 (м, 1H), 2,79-3,26 (м, 1H), 3,47-3,54 (м, 0,6H), 3,87-3,97 (м, 3H), 4,01-4,06 (м, 0,4H), 5,19-5,71 (м, 1H), 7,41-7,50 (м, 2H), 7,67-7,75 (м, 2H), 7,76-7,79 (м, 1H), 7,88-7,92 (м, 1H), 7,92-8,00 (м, 2H), 8,41-8,60 (м, 2H), 10,87-11,23 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 479,2; найдено 480,2; Rt=2,983 мин.

Синтез 5-[[2-[(2R,5R)-5-метил-2-(5-метил-2-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 880) и 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(5-метил-2-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 937)



Соединение 880 Соединение 937

2-[(5-Карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (195,72 мг, 630,64 мкмоль, N(C2H5)3), 5-метил-2-(5-метил-2-пиперидил)пиридин (120 мг, 630,64 мкмоль), HATU (263,77 мг, 693,70 мкмоль) и TEA (70,20 мг, 693,70 мкмоль, 96,69 мкл) смешивали в ДМСО (2 мл) и перемешивали в течение 2 ч при 20 °C. Реакционную смесь подвергли очистке ВЭЖХ.

Данные ВЭЖХ: 2-10 мин 20-45% MeCN/H_2O+ТФУ 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeCN) колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм

5-[[2-[(2R,5R)-5-Метил-2-(5-метил-2-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (96,7 мг, 253,52 мкмоль, выход 40,20%) получали (цис, светло-коричневое, твердое вещество). Цис-конфигурацию подтверждали 2D НЯМР (**соединение 880**, H2359620)

Получали 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(5-метил-2-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (44,7 мг, 117,19 мкмоль, выход 18,58%) (транс). Транс-конфигурацию подтверждали 2D НЯМР (**Соединение 937**, H2359619)

Соединение 880: ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,76 (дд, 3H), 1,03 (м, 1H),

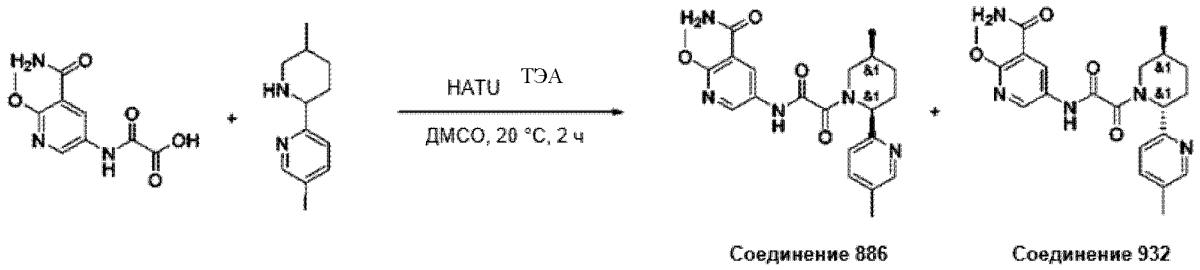
1,70 (м, 3H), 2,27 (м, 3H), 2,68 (м, 2H), 3,96 (дд, 1H), 5,40 (м, 1H), 7,27 (дд, 1H), 7,61 (м, 2H), 8,14 (д, 1H), 8,46 (м, 2H), 8,75 (дд, 1H), 8,86 (дд, 1H), 11,21 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 381,2; найдено 382,2; Rt=1,971 мин.

Соединение 937: ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,02 (т, 3H), 1,32 (м, 1H), 1,61 (м, 1H), 1,91 (м, 2H), 2,27 (м, 3H), 2,41 (м, 2H), 2,86 (м, 1H), 3,77 (дд, 1H), 5,38 (м, 1H), 7,29 (дд, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,66 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,41 (м, 1H), 8,47 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,87 (м, 1H), 11,19 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 381,2; найдено 382,0; Rt=1,831 мин.

Синтез 2-метокси-5-[[2-[(2R,5R)-5-метил-2-(5-метил-2-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 886) и 2-метокси-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(5-метил-2-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 932)



Соединение 886 Соединение 932

2-[(5-Карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (214,65 мг, 630,64 мкмоль, N(C2H5)3), 5-метил-2-(5-метил-2-пиперидил)пиридин (120 мг, 630,64 мкмоль), HATU (263,77 мг, 693,70 мкмоль) и ТЕА (70,20 мг, 693,70 мкмоль, 96,69 мкл) смешивали в ДМСО (2 мл) и перемешивали в течение 2 ч при 20 °С. Реакционную смесь подвергли очистке ВЭЖХ.

Данные ВЭЖХ: 2-10 мин 20-45% MeCN/H_2O+ТФУ 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeCN) колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм

Получали 2-метокси-5-[[2-[(2R,5R)-5-метил-2-(5-метил-2-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (101,7 мг, 247,17 мкмоль, выход 39,19%). Цис-конфигурацию подтверждали 2D НЯМР (**Соединение 886**, H2359596)

Получали 2-метокси-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(5-метил-2-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (36,2 мг, 87,98 мкмоль, выход 13,95%). Транс-конфигурацию подтверждали 2D НЯМР (**Соединение 932**, H2359618)

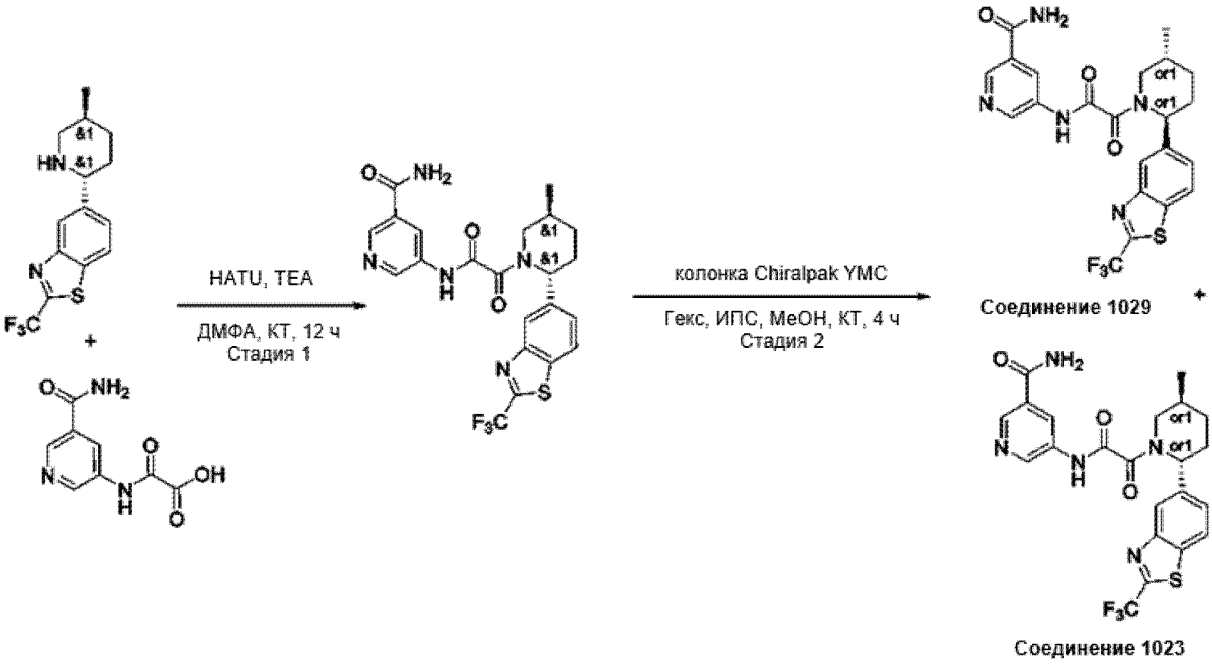
Соединение 886: ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,75 (дд, 3H), 1,02 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,79 (м, 1H), 2,27 (м, 3H), 2,69 (м, 2H), 3,93 (м, 4H), 5,40 (м, 1H), 7,25 (дд, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,71 (м, 2H), 8,44 (м, 2H), 8,53 (дд, 1H), 11,01 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 411,2; найдено 412,2; Rt=2,337 мин.

Соединение 932: ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,31 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 1,95 (м, 2H), 2,27 (м, 3H), 2,41 (м, 1H), 2,72 (м, 1H), 3,78 (м, 4H), 5,37 (м, 1H), 7,27 (м, 1H), 7,69 (м, 3H), 8,48 (м, 3H), 10,98 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 411,2; найдено 412,0; Rt=2,194 мин.

Синтез отн-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1029) и отн-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1023)



Стадия 1. Синтез рац-5-[[2-[5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

рац-2-[(5-Карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (269,87 мг, 1,10 ммоль, HCl) и 5-(5-метил-2-пиперидил)-2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол (0,33 г, 1,10 ммоль) смешивали в ДМФА (15 мл). Реакционную суспензию охлаждали до 0°C и добавляли HATU (459,55 мг, 1,21 ммоль) с последующим добавлением TEA (222,36 мг, 2,20 ммоль, 306,29 мкл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, а полученный неочищенный продукт 0,46 г очищали препаративной 60-80% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин с получением продукта рац-5-[[2-[5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,210 г, 427,28 мкмоль, выход 38,89%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 491,2; найдено 492,2; Rt=3,092 мин.

Стадия 2: Синтез отн-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида ***(Соединение 1029)*** *и отн-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида* ***(Соединение 1023)***

рац-5-[[2-[5-Метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (0,210 г, 427,28 мкмоль) подвергли очистке хиральной ВЭЖХ (Колонка: ChiralArt YMC (250 * 20, 5 мкм), элюент: гексан-ИПС-MeOH,

50-25-25, скорость потока: 14 мл/мин) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения** 1029 - отн-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,0696 г, 141,61 мкмоль, выход 33,14%) и **соединения** 1023 - отн-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,0876 г, 178,24 мкмоль, выход 41,71%).

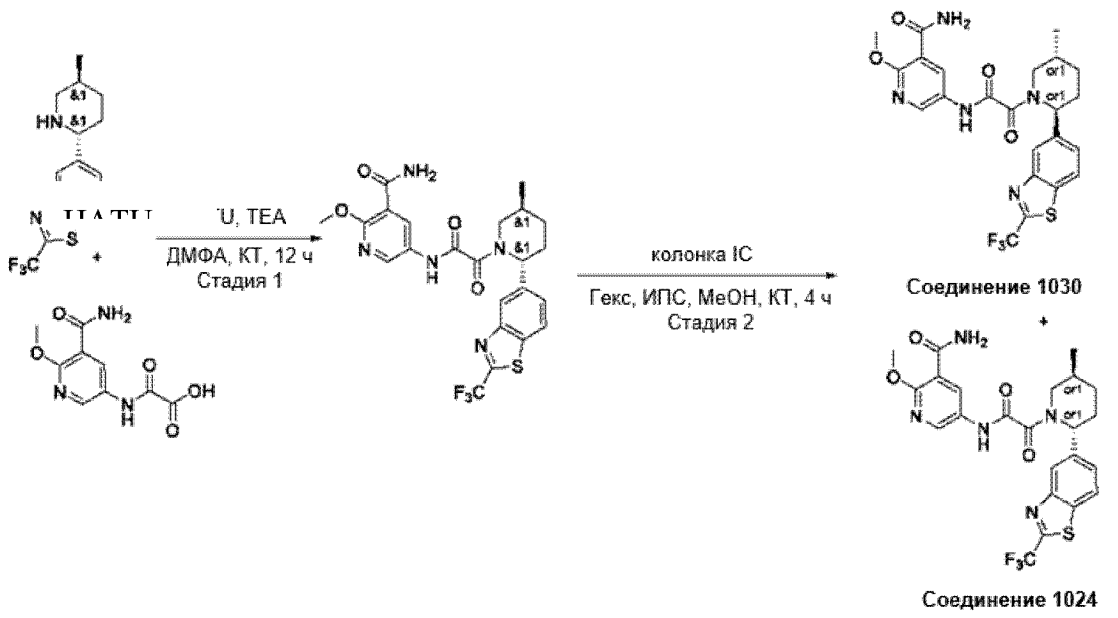
Соединение 1029: RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=18,399 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 491,2; найдено 492,0; Rt=1,224 мин.

Соединение 1023: RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=34,083 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 491,2; найдено 492,0; Rt=1,224 мин.

Синтез отн-2-метокси-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1030) и отн-2-метокси-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1024)



Стадия 1. Синтез рац-2-метокси-5-[[2-[5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

2-[(5-Карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (238,91 мг, 998,86 мкмоль) и рац-5-(5-метил-2-пиперидил)-2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол (0,30 г, 998,86 мкмоль) смешивали в ДМФА (15 мл). Реакционную суспензию охлаждали до 0°C и добавляли HATU (417,78 мг, 1,10 ммоль) с последующим добавлением TEA (202,15 мг, 2,00 ммоль, 278,44 мкл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, а полученный неочищенный продукт 0,39 г очищали препаративной 55-90% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин с получением продукта рац-2-метокси-5-[[2-[5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-

бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,1596 г, 306,03 мкмоль, выход 30,64%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 521,2; найдено 522,2; Rt=3,608 мин.

Стадия 2: Синтез отн-2-метокси-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида ***(Соединение 1030)*** *и отн-2-метокси-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида* ***(Соединение 1024)***

рац-2-Метокси-5-[[2-[5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (0,1596 г, 306,03 мкмоль) подвергли очистке хиральной ВЭЖХ (Колонка: ChiralPac IC (250 * 20, 5 мкм), элюент: гексан-ИПС-МеОН, 60-20-20, скорость потока: 15 мл/мин) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 1030** - отн-2-метокси-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,0521 г, 99,90 мкмоль, выход 32,64%) и **соединения 1024** - отн-2-метокси-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,0575 г, 110,26 мкмоль, выход 36,03%).

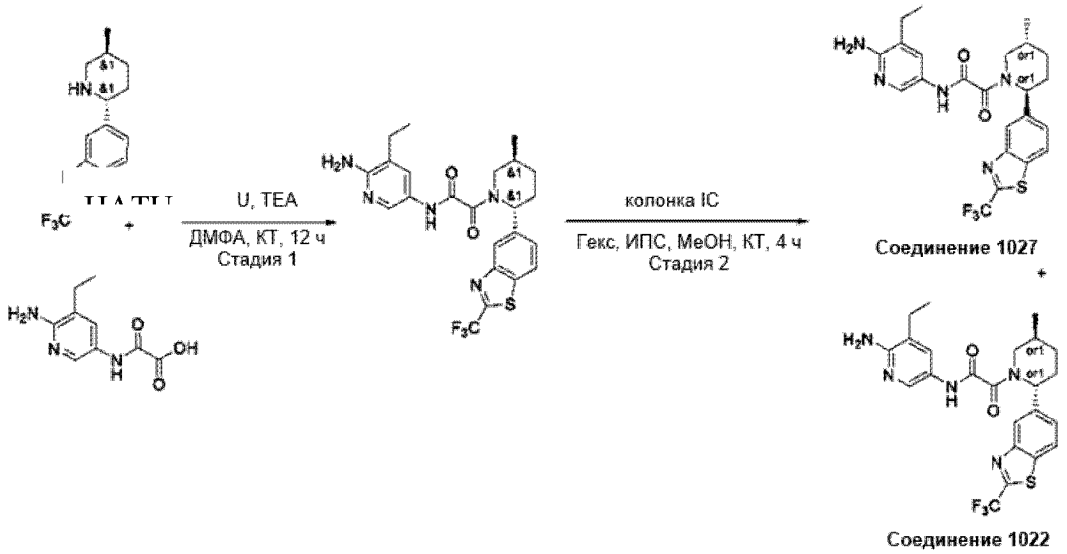
Соединение 1030: RT (IC, гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=19,034 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 521,0; найдено 522,0; Rt=3,459 мин.

Соединение 1024: RT (IC, гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=29,406 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 521,0; найдено 522,0; Rt=3,459 мин.

Синтез отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1027) и отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1022)



Стадия 1: Синтез рац-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

2-[(6-Амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (208,96 мг, 998,86 мкмоль) и рац-5-(5-метил-2-пиперидил)-2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол (0,3 г, 998,86 мкмоль) смешивали в ДМФА (15 мл). Реакционную суспензию охлаждали до 0°C и добавляли HATU (417,78 мг, 1,10 ммоль) с последующим добавлением TEA (202,15 мг, 2,00 ммоль, 278,44 мкл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме а полученный неочищенный продукт 0,39 г очищали препаративной 65-85% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH4OH, скорость потока: 30 мл/мин с получением продукта рац-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (227,20 мг, 462,23 мкмоль, выход 46,28%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 491,2; найдено 492,2; Rt=2,992 мин.

Стадия 2: Синтез отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида ***(Соединение 1027)*** *и отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида* ***(Соединение 1022)***

рац-N-(6-Амино-5-этил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (227,20 мг, 462,23 мкмоль) подвергли очистке хиральной ВЭЖХ (Колонка: ChiralArt YMC (250 * 20, 5 мкм), элюент: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, скорость потока: 14 мл/мин) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения** 1027 - отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,0675 г, 137,33 мкмоль, выход 29,71%) и **соединения** 1022 - отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,0795 г, 161,74 мкмоль, выход 34,99%).

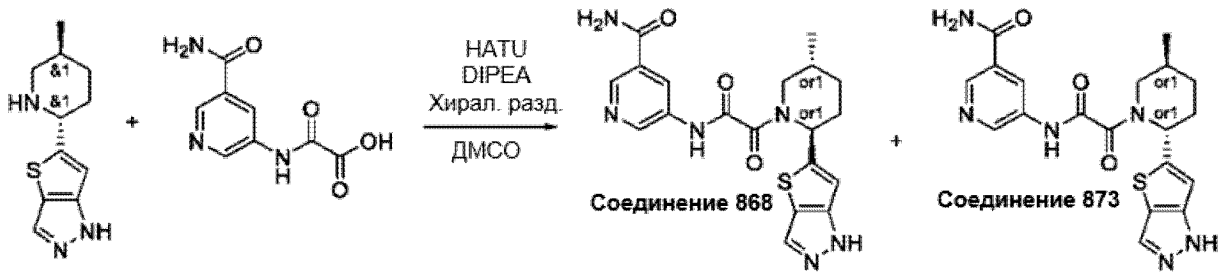
Соединение 1027: RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=12,813 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 491,0; найдено 492,0; Rt=1,146 мин.

Соединение 1022: RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=20,716 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 491,0; найдено 492,2; Rt=3,364 мин.

Синтез 5-(2-(5-метил-2-(*1H*-тиено[*3,2-c*]пиразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 868 и соединение 873)



2-[(5-Карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (236,26 мг, 1,13 ммоль), 5-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]-*1H*-тиено[*3,2-c*]пиразол (0,25 г, 1,13 ммоль) и DIPEA (437,96 мг, 3,39 ммоль, 590,24 мкл) растворяли в ДМСО (6 мл) при щадящем

нагреве. HATU (515,40 мг, 1,36 ммоль) добавляли малыми порциями при интенсивном перемешивании и периодическом нагревании. После завершения реакции смесь очищали с помощью ВЭЖХ (39% 0,5-6,5 мин вода-MeOH; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH); масса целевого пика 412; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (R)) с получением рацемического продукта. После хиральной ВЭЖХ (IA-I (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 12 мл/мин) получали 5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(*1H*-тиено[*3,2-c*]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (29 мг, 70,31 мкмоль, выход 6,22%) и 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(*1H*-тиено[*3,2-c*]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (29 мг, 70,31 мкмоль, выход 6,22%).

Время удерживания для соединения **868** в аналитических условиях (колонка: IA, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 37,50 мин и для соединения **873** 54,49 мин.

Соединение 868: время удерживания: 37,50 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,97-1,03 (м, 3H), 1,35-1,49 (м, 1H), 1,82-2,01 (м, 2H), 2,04-2,20 (м, 2H), 2,96-3,02 (м, 0,4H), 3,39-3,43 (м, 0,6H), 3,45-4,14 (м, 1H), 5,46-5,89 (м, 1H), 6,98-7,20 (м, 1H), 7,55-7,66 (м, 1H), 7,68-8,02 (м, 1H), 8,10-8,23 (м, 1H), 8,44-8,52 (м, 1H), 8,71-8,94 (м, 2H), 11,19-11,32 (м, 1H), 12,93-13,36 (м, 1H).

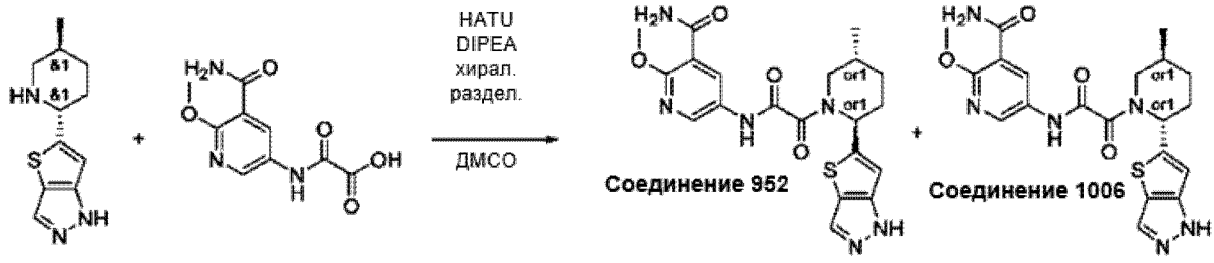
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 412,2; найдено 413,2; Rt=1,676 мин.

Соединение 873: время удерживания: 54,49 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,95-1,02 (м, 3H), 1,39-1,48 (м, 1H), 1,81-1,98 (м, 2H), 2,05-2,24 (м, 2H), 2,96-3,02 (м, 0,4H), 3,37-3,43 (м, 0,6H), 3,43-4,14 (м, 1H), 5,43-5,91 (м, 1H), 7,00-7,15 (м, 1H), 7,54-7,65 (м, 1H), 7,66-8,01 (м, 1H), 8,11-8,21 (м, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,70-8,94 (м, 2H), 11,11-11,39 (м, 1H), 12,79-13,38 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 412,2; найдено 413,2; Rt=1,700 мин.

Синтез 2-метокси-5-(2-(5-метил-2-(*1H*-тиено[*3,2-c*]пиразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 1006 и соединение 952)



5-[(*2R,5S*)-5-Метил-2-пиперидил]-*1H*-тиено[*3,2-c*]пиразол (300,79 мг, 1,36 ммоль), 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (325,07 мг, 1,36 ммоль) и DIPEA (526,94 мг, 4,08 ммоль, 710,16 мкл) растворяли в ДМСО (6 мл) при щадящем нагреве. HATU (620,11 мг, 1,63 ммоль) добавляли малыми порциями при интенсивном перемешивании и периодическом нагревании. После завершения реакции смесь очищали с помощью ВЭЖХ (46% 0,5-6,5 мин вода-MeOH; скорость потока 30

мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH); масса целевого пика 442; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (R)) с получением рацемического продукта. После хиральной ВЭЖХ (Chiral ART целлюлоза-SC (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 12 мл/мин) изомер 2-метокси-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(*1H*-тиено[*3,2-c*]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (40 мг, 90,40 мкмоль, выход 6,65%) выделяли в оптически чистой форме, но с неизвестными примесями; очищали ВЭЖХ (18% 0,5-6,5 мин вода-MeCN; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN); масса целевого пика 442; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (R)) дала чистый продукт. Изомер 2 - метокси-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(*1H*-тиено[*3,2-c*]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино] пиридин-3-карбоксамид (53 мг, 119,78 мкмоль, выход 8,81%) выделяли с соответствующей *цис*-примесью и очищали хиральной ВЭЖХ (Chiralcel OJ-H (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: ИПС-MeOH, 50-50, скорость потока: 10 мл/мин; температура колонки: 24 °C; длина волны: 205 нм, 254 нм, 306 нм), время удерживания (изомер A)=21,24 мин; время удерживания (изомер B)=29,74 мин) с получением чистого продукта 2-метокси-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(*1H*-тиено[*3,2-c*]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (53 мг, 119,78 мкмоль, выход 8,81%).

Время удерживания для соединения **1006** в аналитических условиях (колонка: IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 74,26 мин и для соединения **952** 31,77 мин.

Соединение 1006: время удерживания: 74,26 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,95-1,06 (м, 3H), 1,37-1,48 (м, 1H), 1,84-1,99 (м, 2H), 2,03-2,22 (м, 2H), 2,94-3,01 (м, 0,4H), 3,39-3,44 (м, 0,6H), 3,47-3,52 (м, 0,6H), 3,91-3,97 (м, 3H), 4,03-4,08 (м, 0,4H), 5,42-5,88 (м, 1H), 7,00-7,10 (м, 1H), 7,68-7,75 (м, 2H), 7,80 (уш. с, 1H), 8,44-8,50 (м, 1H), 8,52-8,57 (м, 1H), 11,01 (уш. с, 1H), 13,06 (уш. с, 1H).

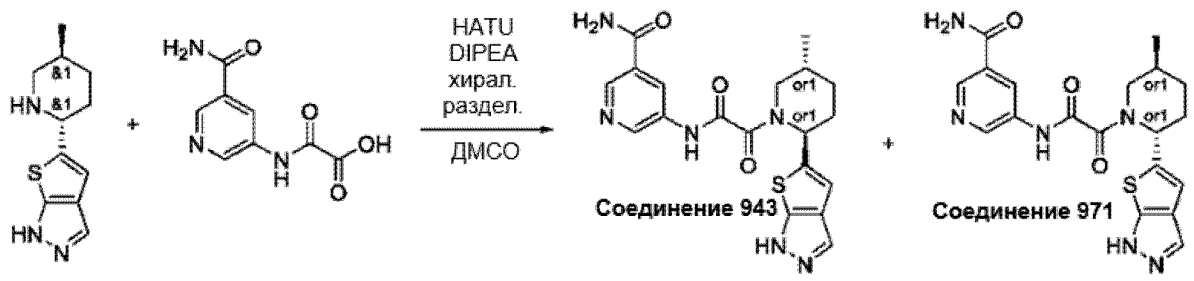
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 442,2; найдено 443,2; Rt=2,428 мин.

Соединение 952: время удерживания: 31,77 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,02 (м, 3H), 1,37-1,46 (м, 1H), 1,82-1,98 (м, 2H), 2,05-2,20 (м, 2H), 2,92-3,42 (м, 1H), 3,47-4,06 (м, 4H), 5,45-5,86 (м, 1H), 6,97-7,15 (м, 1H), 7,63-8,04 (м, 3H), 8,41-8,51 (м, 1H), 8,51-8,57 (м, 1H), 11,05 (с, 1H), 12,93-13,34 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 442,2; найдено 443,2; Rt=2,430 мин.

Синтез 5-(2-(5-метил-2-(*1H*-тиено[*2,3-c*]пиразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 971 и соединение 943)



2-[(5-Карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (284,26 мг, 1,36 ммоль), 5-[(*2S,5R*)-5-метил-2-пиперидил]-*2H*-тиено[*2,3-c*]пиразол (300,79 мг, 1,36 ммоль) и DIPEA (526,94 мг, 4,08 ммоль, 710,16 мкл) растворяли в ДМСО (6 мл) при щадящем нагреве. HATU (620,11 мг, 1,63 ммоль) добавляли малыми порциями при интенсивном перемешивании и периодическом нагревании. После завершения реакции смесь очищали с помощью ВЭЖХ (40-90% 0,5-6,5 мин вода-MeOH; скорость потока 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH); масса целевого пика 498; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (L)) и хиральной ВЭЖХ (Chiralpak IA-II (250 * 30, 5мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 12 мл/мин) с получением 5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(*1H*-тиено[*2,3-c*]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (55 мг, 133,34 мкмоль, выход 9,81%) и 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(*1H*-тиено[2,3-c]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (90 мг, 218,20 мкмоль, выход 16,06%), и 5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(*1H*-тиено[*2,3-c*]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (55 мг, 133,34 мкмоль, выход 9,81%).

Время удерживания для соединения **971** в аналитических условиях (колонка: IA, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 81,55 мин и для соединения **943** 41,81 мин.

Соединение 971: время удерживания: 81,55 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01 (д, 3H), 1,41 (м, 1H), 1,89 (м, 2H), 2,17 (м, 2H), 3,12 (м, 1H), 4,02 (м, 1H), 5,65 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,94 (уш. с, 1H), 8,13 (д, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 11,23 (уш. с, 1H), 13,29 (уш. с, 1H).

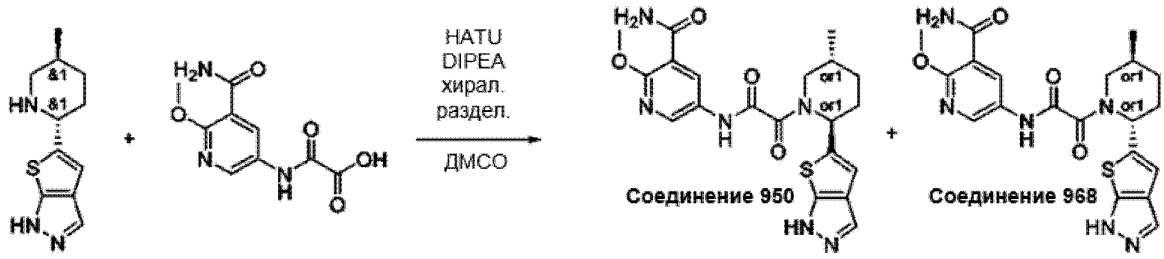
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 412,2; найдено 413,2; Rt=2,028 мин.

Соединение 943: время удерживания: 41,81 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02 (д, 3H), 1,42 (м, 1H), 1,95 (м, 2H), 2,07 (м, 2H), 3,12 (м, 1H), 4,05 (м, 1H), 5,65 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,94 (уш. с, 1H), 8,13 (д, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 11,23 (уш. с, 1H), 13,29 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 412,2; найдено 413,2; Rt=2,020 мин.

Синтез 2-метокси-5-(2-(5-метил-2-(*1H*-тиено[*2,3-c*]пиразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 950 и соединение 968)



2-[(5-Карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (325,07 мг, 1,36 ммоль), 5-[(*2S,5R*)-5-метил-2-пиперидил]-*2H*-тиено[2,3-c]пиразол (300,79 мг, 1,36 ммоль) и DIPEA (526,94 мг, 4,08 ммоль, 710,16 мкл) растворяли в ДМСО (6 мл) при щадящем нагреве. HATU (620,11 мг, 1,63 ммоль) добавляли малыми порциями при интенсивном перемешивании и периодическом нагревании. После завершения реакции

смесь очищали с помощью ВЭЖХ (45-50% 0,5-6 мин вода-MeOH; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин R1); масса целевого пика 442; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (R)), а очищенную рацемическую смесь подвергли хиральной ВЭЖХ (Chiralcel OD-H (250 * 30, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 30 мл/мин) с получением 2-метокси-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(*1H*-тиено[2,3-c]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (210 мг, 474,59 мкмоль, выход 34,92%) и 2-метокси-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(*1H*-тиено[*2,3-c*]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (140 мг, 316,39 мкмоль, выход 23,28%), и 2-метокси-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(*1H*-тиено[*2,3-c*]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (210 мг, 474,59 мкмоль, выход 34,92%).

Время удерживания для соединения **950** в аналитических условиях (колонка: OD-H, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 11,75 мин и для соединения **968** 14,25 мин.

Соединение 950: время удерживания: 11,75 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01 (д, 3H), 1,40 (м, 1H), 1,89 (м, 2H), 2,04 (м, 2H), 3,12 (м, 1H), 3,92 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 5,65 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 7,73 (м, 2H), 7,93 (м, 1H), 8,46 (м, 1H), 8,55 (с, 1H), 11,02 (с, 1H), 13,30 (м, 1H).

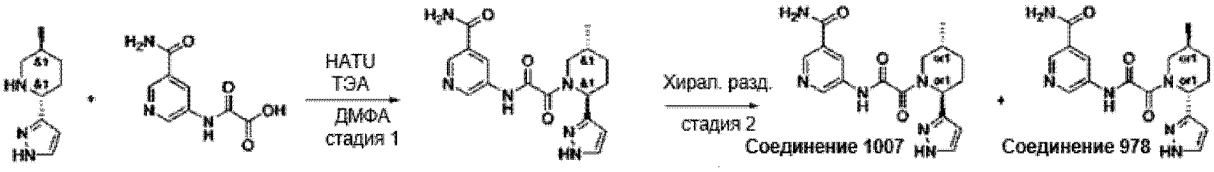
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 452,2; найдено 453,2; Rt=2,390 мин.

Соединение 968: время удерживания: 14,25 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01 (д, 3H), 1,42 (м, 1H), 1,89 (м, 2H), 2,05 (м, 2H), 3,12 (м, 1H), 3,86 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 5,65 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 7,73 (м, 2H), 7,93 (м, 1H), 8,46 (м, 1H), 8,55 (с, 1H), 11,02 (с, 1H), 13,30 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 452,2; найдено 453,2; Rt=2,394 мин.

Синтез 5-(2-(5-метил-2-(*1H*-пиразол-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 978 и соединение 1007)



Стадия 1. Синтез 5-(2-(5-метил-2-(1H-тиразол-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

HATU (702,48 мг, 1,85 ммоль) добавляли малыми порциями в течение периода 1 ч к перемешиваемой смеси (*2R,5S*)-5-метил-2-(*1H*-пиразол-3-ил)пиперидина (400 мг, 1,68 ммоль, 2HCl), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (474,41 мг, 1,93 ммоль, HCl) и ТЕА (1,36 г, 13,44 ммоль, 1,87 мл) в ДМФА (6 мл) при 25 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч, а затем подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 5-55% 0-5 мин H_2O/MeOH; скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH) с получением 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(*1H*-пиразол-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-

ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (125 мг, 350,75 мкмоль, выход 20,88%) в виде светло-желтой смолы, которую непосредственно подвергли препаративной хиральной ВЭЖХ.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 356,2; найдено 357,2; Rt=1,694 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 978** и соединение **1007**)*

Рацемический 5-[[2-[(*2R*,5S)-5-метил-2-(*1H*-пиразол-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (125 мг, 350,75 мкмоль) подвергли препаративной хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IC (250 * 20, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20; скорость потока: 12 мл/мин, температура колонки: 20 °C; длина волны: 205 нм, 215 нм) с получением **соединения** 1007 5-[[2-[(*2S*,5R)-5-метил-2-(1*H*-пиразол-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (28 мг, 78,57 мкмоль, выход 22,40%) (RT=36,540 мин.) и **соединения** 978 5-[[2-[(*2R*,5S)-5-метил-2-(1*H*-пиразол-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (32 мг, 89,79 мкмоль, выход 25,60%) (RT=58,232 мин.).

Время удерживания для соединения **978** в аналитических условиях (колонка: IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 31,91 мин и для соединения **1007** 22,90 мин.

Соединение 978: время удерживания: 31,91 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,69-0,95 (м, 3H), 1,16-1,40 (м, 2H), 1,54-1,69 (м, 1H), 1,76-2,00 (м, 3H), 2,03-2,12 (м, 1H), 2,73-2,96 (м, 1H), 3,42-3,62 (м, 1H), 6,01-6,34 (м, 1H), 7,24-7,62 (м, 2H), 7,64-7,89 (м, 1H), 8,13-8,20 (м, 1H), 8,46-8,52 (м, 1H), 8,71-8,79 (м, 1H), 11,09-11,19 (м, 1H).

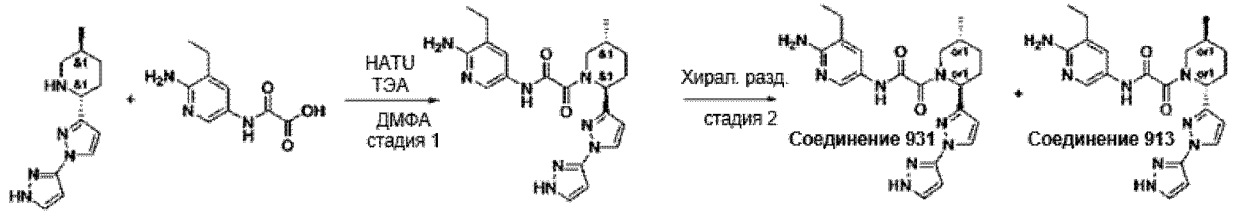
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 356,2; найдено 357,2; Rt=1,637 мин.

Соединение 1007: время удерживания: 22,90 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,69-0,95 (м, 3H), 1,16-1,40 (м, 2H), 1,54-1,69 (м, 1H), 1,76-2,00 (м, 3H), 2,03-2,12 (м, 1H), 2,73-2,96 (м, 1H), 3,42-3,62 (м, 1H), 6,01-6,34 (м, 1H), 7,24-7,62 (м, 2H), 7,64-7,89 (м, 1H), 8,13-8,20 (м, 1H), 8,46-8,52 (м, 1H), 8,71-8,79 (м, 1H), 11,09-11,19 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 356,2; найдено 357,2; Rt=1,638 мин.

Синтез 2-(2-(*1'H*-[1,3'-бипиразол]-3-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-*N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (соединение 931 и соединение 913)



Стадия 1. Синтез 2-(2-(1'H-[1,3'-бипиразол]-3-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида

HATU (798,01 мг, 2,10 ммоль) добавляли малыми порциями в течение периода 1,5 ч к перемешиваемой смеси (*2R,5S*)-5-метил-2-[1-(*1H*-пиразол-3-ил)пиразол-3-

ил]пиперидина (650 мг, 1,91 ммоль, 3HCl), 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (399,15 мг, 1,91 ммоль) и ТЕА (1,5 г, 14,82 ммоль, 2,07 мл) в ДМФА (4,5 мл) при 25 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч, а затем подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) подвижная фаза: 45-55% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH) с получением 230 мг неочищенного продукта, который очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex 18 SMB100-5T 100×19 мм 5 мкм; подвижная фаза: 20-70% 0-5 мин H_2O/MeOH; скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH)) с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[1-(*1H*-пиразол-3-ил)пиразол-3-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (64 мг, 151,49 мкмоль, выход 7,94%) в виде розовой смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 422,2; найдено 423,2; Rt=1,017 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 931** и **соединение 913**)*

Рацемический *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R*,5S)-5-метил-2-[1-(1*H*-пиразол-3-ил)пиразол-3-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (64 мг, 151,49 мкмоль) подвергли препаративной хиральной ВЭЖХ (Колонка Chiralpak AD-H-II (250 * 20, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20; скорость потока: 12 мл/мин, температура колонки: 20 °C; длина волны: 230 нм, 225 нм) с получением **соединения** 913 *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2*R*,5S)-5-метил-2-[1-(*1H*-пиразол-3-ил)пиразол-3-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (21 мг, 49,71 мкмоль, выход 32,81%) (RT=26,645 мин.) и **соединения** 931 *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-[1-(1*H*-пиразол-3-ил)пиразол-3-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (22,6 мг, 53,49 мкмоль, выход 35,31%) (RT=36,187 мин.).

Время удерживания для **соединения 931** в аналитических условиях (колонка: IC, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 46,80 мин и для **соединения 913** 37,45 мин.

Соединение 931: время удерживания: 46,80 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,06 (м, 6H), 1,38 (м, 1H), 1,89 (м, 3H), 2,16 (м, 1H), 2,38 (м, 2H), 2,87 (м, 1H), 3,65 (м, 1H), 5,63 (м, 3H), 6,40 (м, 2H), 7,48 (м, 1H), 7,78 (д, 1H), 8,03 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 10,45 (с, 1H), 12,78 (с, 1H).

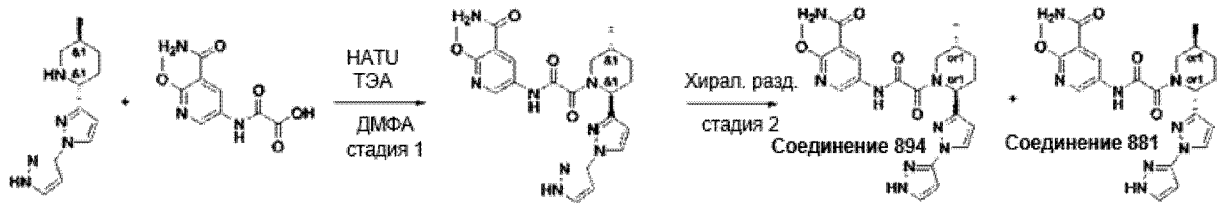
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 422,2; найдено 423,2; Rt=1,947 мин.

Соединение 913: время удерживания: 37,45 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,07 (м, 6H), 1,37 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,97 (м, 2H), 2,17 (м, 1H), 2,37 (м, 2H), 2,86 (м, 1H), 3,74 (дд, 1H), 5,63 (м, 3H), 6,40 (м, 2H), 7,48 (м, 1H), 7,78 (д, 1H), 8,03 (м, 1H), 8,17 (дд, 1H), 10,45 (с, 1H), 12,78 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 422,2; найдено 423,2; Rt=1,931 мин.

Синтез 5-(2-(2-(*1'H*-[1,3'-бипиразол]-3-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-2-метоксиникотинамида (соединение 894 и соединение 881)



Стадия 1. Синтез 5-(2-(2-(1'H-[1,3'-бипиразол]-3-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-2-метоксиникотинамида

HATU (798,01 мг, 2,10 ммоль) добавляли малыми порциями в течение периода 1,5 ч к перемешиваемой смеси (*2R,5S*)-5-метил-2-[1-(*1H*-пиразол-3-ил)пиразол-3-ил]пиперидина (650 мг, 1,91 ммоль, 3HCl), 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (456,35 мг, 1,91 ммоль) и ТЕА (1,5 г, 14,82 ммоль, 2,07 мл) в ДМФА (4,5 мл) при 25 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч, а затем подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) подвижная фаза: 40-65% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH) с получением 2-метокси-5-[[2-[(2*R*,5S)-5-метил-2-[1-(*1H*-пиразол-3-ил)пиразол-3-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (230 мг, 508,33 мкмоль, выход 26,64%) в виде светло-желтой смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 452,2; найдено 453,2; Rt=2,399 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 894** и соединение **881**)*

Рацемический 2-метокси-5-[[2-[(*2R*,5S)-5-метил-2-[1-(1*H*-пиразол-3-ил)пиразол-3-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (230 мг, 508,33 мкмоль) подвергли препаративной хиральной ВЭЖХ (колонка: Chiralpak AD-H III (250 * 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25; скорость потока: 12 мл/мин) с получением **соединения** 894 2-метокси-5-[[2-[(2*S*,5R)-5-метил-2-[1-(*1H*-пиразол-3-ил)пиразол-3-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (47,8 мг, 105,64 мкмоль, выход 20,78%) (RT=21,268 мин.) и **соединения** 881 2-метокси-5-[[2-[(*2R*,5S)-5-метил-2-[1-(*1H*-пиразол-3-ил)пиразол-3-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (59,5 мг, 131,50 мкмоль, выход 25,87%) (RT=29,096 мин.).

Время удерживания для соединения **894** в аналитических условиях (колонка: AD-H, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 22,91 мин и для соединения **881** 33,22 мин.

Соединение 894: время удерживания: 22,91 мин

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02 (д, 3H), 1,39 (м, 1H), 2,00 (м, 5H), 3,78 (м, 4H), 5,47 (дд, 1H), 6,41 (м, 2H), 7,76 (м, 3H), 8,18 (дд, 1H), 8,53 (м, 2H), 11,01 (с, 1H), 12,79 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 452,2; найдено 453,2; Rt=1,118 мин.

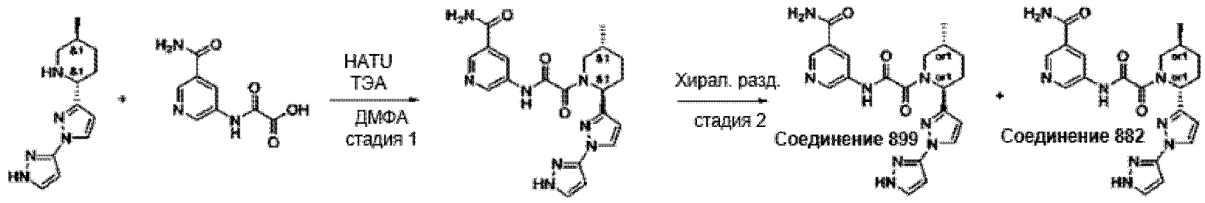
Соединение 881: время удерживания: 33,22 мин

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02 (д, 3H), 1,38 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 2,10

(м, 3H), 3,78 (м, 5H), 5,48 (дд, 1H), 6,41 (м, 2H), 7,76 (м, 3H), 8,18 (дд, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,54 (м, 1H), 10,99 (с, 1H), 12,80 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 452,2; найдено 453,2; Rt=1,120 мин.

Синтез 5-(2-(2-(*1'H*-[1,3'-бипиразол]-3-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 899 и соединение 882)



Стадия 1. Синтез 5-(2-(2-(1'H-[1,3'-бипиразол]-3-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

HATU (798,01 мг, 2,10 ммоль) добавляли малыми порциями в течение периода 1,5 ч к перемешиваемой смеси (*2R,5S*)-5-метил-2-[1-(*1H*-пиразол-3-ил)пиразол-3-ил]пиперидина (650 мг, 1,91 ммоль, 3HCl), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (468,63 мг, 1,91 ммоль, HCl) и ТЕА (1,5 г, 14,82 ммоль, 2,07 мл) в ДМФА (4,5 мл) при 25 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч, а затем подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 25-50% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH) с получением 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[1-(*1H*-пиразол-3-ил)пиразол-3-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (56 мг, 132,56 мкмоль, выход 6,95%) в виде светло-желтой смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии (все 3 фракции подвергли препаративной хиральной ВЭЖХ).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 422,2; найдено 423,2; Rt=2,060 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 899** и соединение **882**)*

Рацемический 5-[[2-[(*2R*,5S)-5-метил-2-[1-(1*H*-пиразол-3-ил)пиразол-3-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (56 мг, 132,56 мкмоль) подвергли препаративной хиральной ВЭЖХ (Chiralcel OJ-H-I (250 * 20, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25 скорость потока: 12 мл/мин; температура колонки: 24 °C; длина волны: 205 нм, 215 нм) с получением **соединения** 899 5-[[2-[(*2S*,5R)-5-метил-2-[1-(*1H*-пиразол-3-ил)пиразол-3-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (13,7 мг, 32,43 мкмоль, выход 24,46%) (RT=14,700 мин.) и **соединения** 882 5-[[2-[(*2R*,5S)-5-метил-2-[1-(*1H*-пиразол-3-ил)пиразол-3-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (15,2 мг, 35,98 мкмоль, выход 27,14%) (RT=33,865 мин.).

Время удерживания для соединения **899** в аналитических условиях (колонка: OJ-H, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 11,87 мин и для соединения **882** 33,79 мин.

Соединение 899: время удерживания: 11,87 мин

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,03 (д, 3H), 1,40 (м, 1H), 2,02 (м, 5H), 3,68 (м, 1H), 5,48 (м, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,45 (м, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 8,17 (м, 2H), 8,50 (с, 1H), 8,76 (м, 1H), 8,88 (м, 1H), 11,22 (с, 1H), 12,79 (с, 1H).

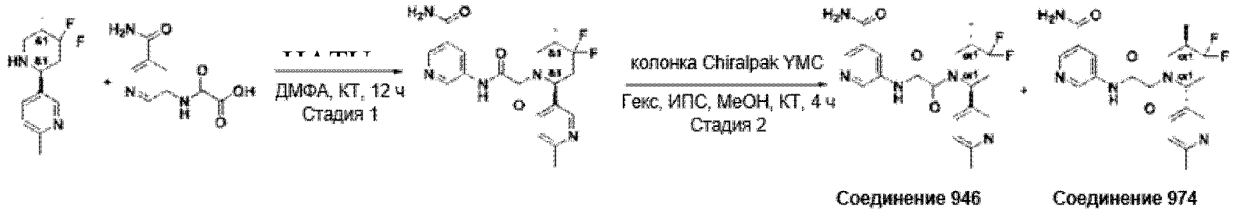
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 422,2; найдено 423,2; Rt=1,016 мин.

Соединение 882: время удерживания: 33,79 мин

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,03 (д, 3H), 1,38 (м, 1H), 1,94 (м, 3H), 2,18 (м, 2H), 3,70 (м, 1H), 5,48 (дд, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,45 (м, 1H), 7,59 (дд, 1H), 7,79 (м, 1H), 8,18 (м, 2H), 8,50 (с, 1H), 8,75 (д, 1H), 8,88 (д, 1H), 11,19 (с, 1H), 12,80 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 422,2; найдено 423,2; Rt=1,016 мин.

Синтез отн-5-[[2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 946) и отн-5-[[2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 974)



Стадия 1. Синтез рац-5-[[2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

К раствору 5-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-пиперидил]-2-метил-пиридина (0,35 г, 1,55 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (417,93 мг, 1,70 ммоль, HCl) и триэтиламина (782,63 мг, 7,73 ммоль, 1,08 мл) порциями добавляли HATU (705,79 мг, 1,86 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч и очищали ВЭЖХ (5-5-50% 0-1-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол) масса целевого пика 417,42, колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением 5-[[2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (170 мг, 407,27 мкмоль, выход 26,33%).

Данное соединение использовали для хирального разделения без НЯМР.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 417,2; найдено 418,2; Rt=1,295 мин.

*Стадия 2: Синтез отн-5-[[2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 946**) и отн-5-[[2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 974**)*

рац-5-[[2-[(2S,5S)-4,4-Дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (0,17 г, 407,27 мкмоль) разделяли хирально (Информация по образцу: YMC Chiral Art (250 * 20 мм, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 40-30-30, 12 мл/мин) с получением **соединения** 946 - отн-5-[[2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-

метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (81 мг, 194,05 мкмоль, выход 95,29%) и **соединения** 974 - отн-5-[[2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (84 мг, 201,24 мкмоль, выход 98,82%).

Соединение 946 RT (IC, CO_2-MeOH, 60-40, 0,6 мл/мин)=6,533 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,05-1,15 (м, 3H), 2,12-2,28 (м, 1H), 2,37-2,45 (м, 4H), 2,80-2,91 (м, 1H), 3,01-3,47 (м, 1H), 3,81-4,29 (м, 1H), 5,57-5,88 (м, 1H), 7,15-7,29 (м, 1H), 7,54-7,66 (м, 2H), 8,07-8,21 (м, 1H), 8,37-8,52 (м, 2H), 8,72-8,80 (м, 1H), 8,80-8,95 (м, 1H), 11,16-11,39 (м, 1H).

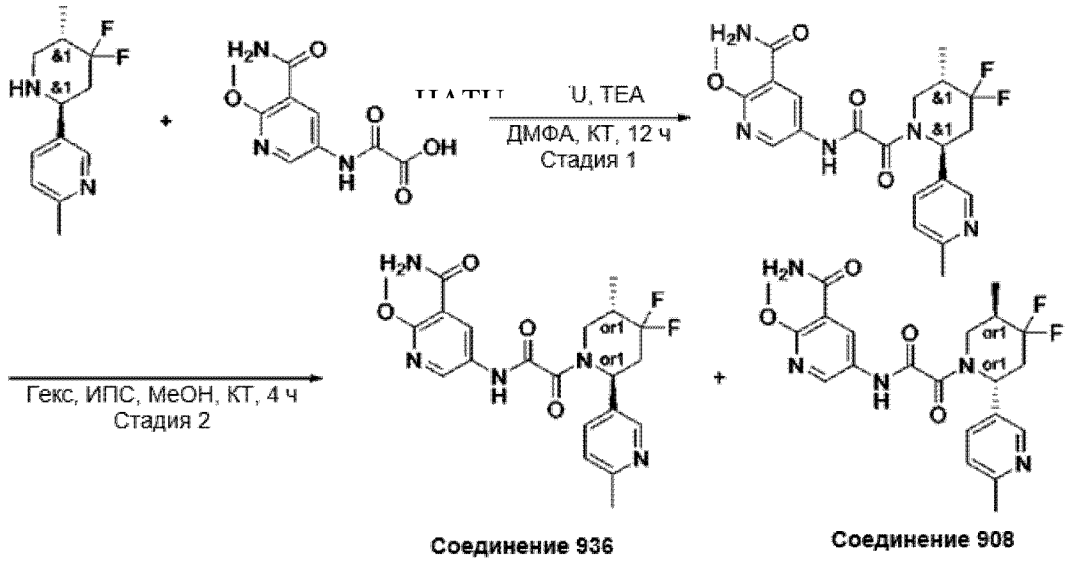
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 417,2; найдено 418,4; Rt=1,332 мин.

Соединение 974 RT (IC, CO_2-MeOH, 60-40, 0,6 мл/мин)=7,087 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,05-1,13 (м, 3H), 2,11-2,26 (м, 1H), 2,37-2,45 (м, 4H), 2,79-2,90 (м, 1H), 3,00-3,46 (м, 1H), 3,79-4,29 (м, 1H), 5,57-5,87 (м, 1H), 7,16-7,28 (м, 1H), 7,53-7,66 (м, 2H), 8,08-8,21 (м, 1H), 8,34-8,53 (м, 2H), 8,70-8,80 (м, 1H), 8,80-8,94 (м, 1H), 11,15-11,38 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 417,2; найдено 418,4; Rt=1,338 мин.

Синтез отн-5-[[2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (Соединение 936) и отн-5-[[2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (Соединение 908)



Стадия 1. Синтез рац-5-[[2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида

К раствору 5-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-пиперидил]-2-метил-пиридина (0,35 г, 1,55 ммоль), 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (406,98 мг, 1,70 ммоль) и триэтиламина (782,63 мг, 7,73 ммоль, 1,08 мл) порциями добавляли HATU (705,79 мг, 1,86 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч и очищали ВЭЖХ: 15-65% 0-5 мин H_2O/MeOH, скорость потока: 30 мл/мин

(загрузочный насос 4 мл/мин, метанол) масса целевого пика 447,45, колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением 5-[[2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (0,27 г, 603,44 мкмоль, выход 39,01%).

Данное соединение использовали для хирального разделения без НЯМР.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 447,2; найдено 448,2; Rt=1,747 мин.

Стадия 2: Синтез отн-5-[[2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида ***(Соединение 936)*** *и отн-5-[[2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида* ***(Соединение 908)***

рац-5-[[2-[(2S,5S)-4,4-Дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамид (0,27 г, 603,44 мкмоль) разделяли хирально (Chiralpak IC-II (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 12 мл/мин) с получением 5-[[2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (106 мг, 236,91 мкмоль, выход 78,52%) и 5-[[2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (98 мг, 219,03 мкмоль, выход 72,59%).

Соединение 936: RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=23,904 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,06 (д, 3H), 2,19 (м, 1H), 2,42 (м, 4H), 2,87 (м, 2H), 3,62 (дд, 1H), 3,91 (м, 3H), 5,72 (дд, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,72 (м, 2H), 8,42 (м, 1H), 8,49 (м, 2H), 11,09 (м, 1H)

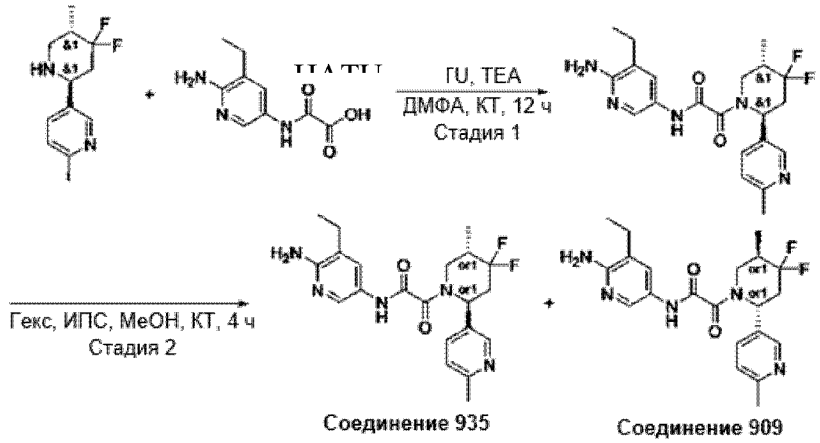
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 447,2; найдено 448,4; Rt=1,648 мин.

Соединение 908: RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=39,401 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,08 (д, 3H), 2,19 (м, 1H), 2,42 (м, 4H), 2,88 (м, 2H), 3,62 (дд, 1H), 3,93 (м, 3H), 5,72 (дд, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,72 (м, 2H), 8,40 (м, 1H), 8,49 (м, 2H), 11,08 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 447,2; найдено 448,4; Rt=1,650 мин.

Синтез отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 935) и отн-N-(6-Амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 909)



Стадия 1: Синтез рац-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

К раствору 5-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-пиперидил]-2-метил-пиридина (0,35 г, 1,55 ммоль), 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (355,97 мг, 1,70 ммоль) и триэтиламина (782,63 мг, 7,73 ммоль, 1,08 мл) порциями добавляли HATU (705,79 мг, 1,86 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч и очищали ВЭЖХ: 15-65% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол) масса целевого пика 417,46, колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,2 г, 479,10 мкмоль, выход 30,97%).

Данное соединение использовали для хирального разделения без НЯМР.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 417,0; найдено 418,0; Rt=1,282 мин.

*Стадия 2 Синтез отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 935**) и отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 909**)*

рац-N-(6-Амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (0,2 г, 479,10 мкмоль) разделяли хирально (YMC Chiral Art (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 12 мл/мин) с получением отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (86 мг, 206,01 мкмоль, выход 86,00%) и отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (86 мг, 206,01 мкмоль, выход 86,00%).

Соединение 935:

RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=15,626 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,08 (м, 6H), 2,18 (м, 1H), 2,40 (м, 5H), 2,57 (м, 2H), 2,89 (м, 1H), 3,59 (м, 1H), 5,70 (м, 3H), 7,24 (м, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,60 (м, 1H), 8,03 (м, 1H), 8,39 (с, 1H), 10,58 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 417,2; найдено 418,2; Rt=1,298 мин.

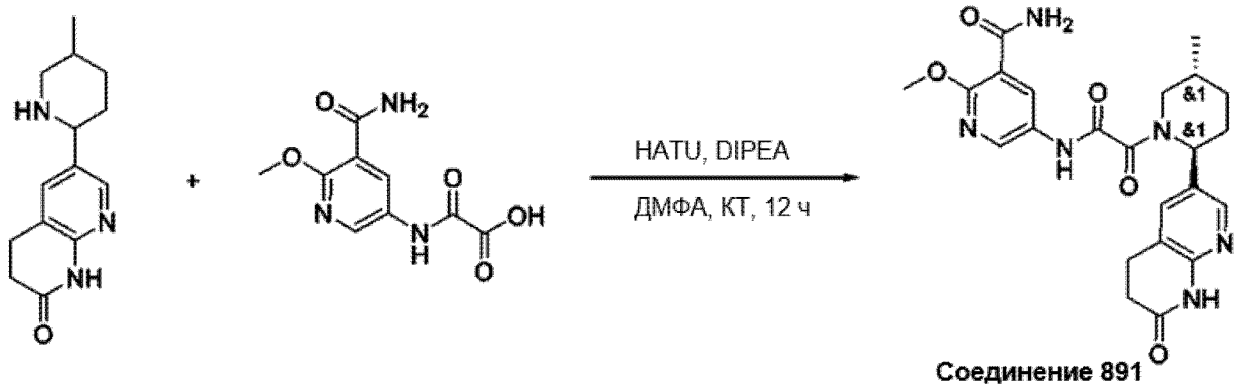
Соединение 909:

RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=19,9458 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,08 (м, 7H), 2,19 (м, 1H), 2,40 (м, 6H), 2,91 (м, 1H), 3,67 (м, 1H), 5,71 (м, 3H), 7,23 (м, 1H), 7,51 (м, 2H), 8,03 (м, 1H), 8,39 (с, 1H), 10,58 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 417,2; найдено 418,2; Rt=1,335 мин.

Синтез рац-2-метокси-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(7-оксо-6,8-дигидро-5H-1,8-нафтиридин-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 891)



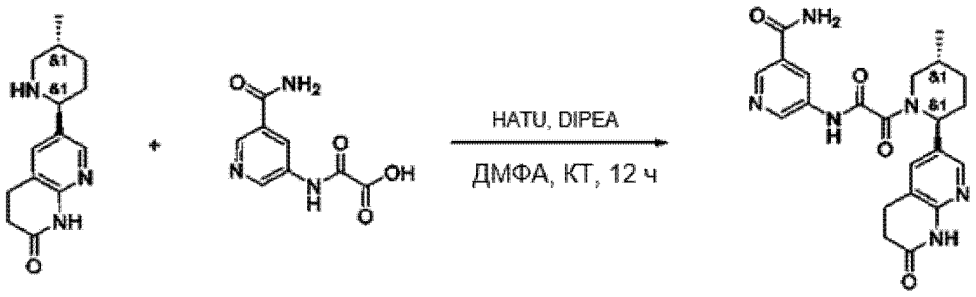
Соединение 891

рац-6-[(2S,5R)-5-Метил-2-пиперидил]-3,4-дигидро-1H-1,8-нафтиридин-2-он (200 мг, 815,26 мкмоль), 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (195,00 мг, 815,26 мкмоль), триэтиламин (412,48 мг, 4,08 ммоль, 568,16 мкл) смешивали в ДМФА (5 мл), а затем добавляли HATU (464,98 мг, 1,22 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 24°C в течение 12 ч. Растворитель упаривали, а полученную смесь перемешивали с SiliaMetS® DMT (50 мг) в метаноле (10 мл). Смесь фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин 50-100% метанол/H_2O) с получением 2-метокси-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(7-оксо-6,8-дигидро-5H-1,8-нафтиридин-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (51 мг, 109,33 мкмоль, выход 13,41%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,33 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,04 (м, 1H), 2,18 (м, 1H), 2,98 (м, 4H), 3,45 (м, 1H), 3,93 (м, 4H), 5,32 (м, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,72 (м, 2H), 8,03 (с, 1H), 8,49 (м, 2H), 10,44 (м, 1H), 11,01 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 466,2; найдено 467,2; Rt=1,028 мин.

Синтез рац-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(7-оксо-6,8-дигидро-5H-1,8-нафтиридин-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 888)



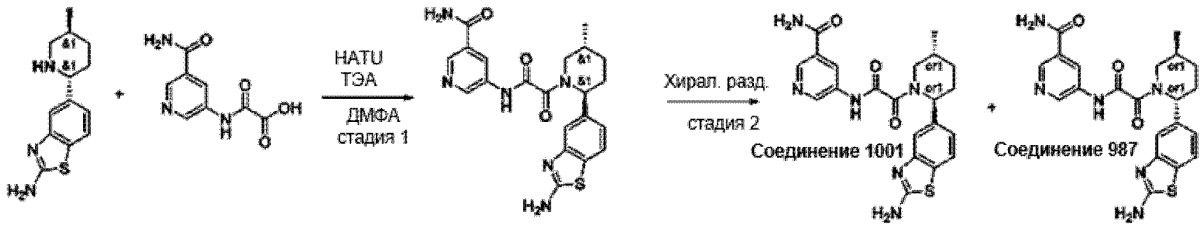
Соединение 888

рац-6-[(2S,5R)-5-Метил-2-пиперидил]-3,4-дигидро-1H-1,8-нафтиридин-2-он (200 мг, 815,26 мкмоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (200,24 мг, 815,26 мкмоль, HCl), триэтиламин (412,48 мг, 4,08 ммоль, 568,16 мкл) смешивали в ДМФА (5 мл), а затем добавляли HATU (464,98 мг, 1,22 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Растворитель упаривали, а полученную смесь перемешивали с SiliaMetS® DMT (50 мг) в метаноле (10 мл). Смесь фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин 50-100% метанол/H_2O) с получением 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(7-оксо-6,8-дигидро-5H-1,8-нафтиридин-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (126,9 мг, 290,75 мкмоль, выход 35,66%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,33 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,05 (м, 1H), 2,17 (м, 1H), 2,87 (м, 4H), 3,81 (м, 1H), 5,32 (м, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,15 (м, 1H), 8,47 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,85 (м, 1H), 10,44 (м, 1H), 11,22 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 436,2; найдено 437,0; Rt=0,930 мин.

Синтез 5-(2-(2-(2-аминобензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 987 и соединение 1001)



Стадия 1. Синтез 5-(2-(2-(2-аминобензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

HATU (169,09 мг, 444,70 мкмоль) добавляли малыми порциями в течение периода 0,5 ч к перемешиваемой смеси 5-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазол-2-амина (100 мг, 404,27 мкмоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (114,19 мг, 464,91 мкмоль, HCl) и TEA (204,54 мг, 2,02 ммоль, 281,74 мкл) в ДМФА (4 мл) при 25 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч, а затем подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10-60% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос

4 мл/мин MeOH) с получением 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(2-амино-1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (106 мг, 241,73 мкмоль, выход 59,79%) в виде белого твердого вещества, которое непосредственно подвергли препаративной хиральной ВЭЖХ.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 438,2; найдено 439,2; Rt=1,810 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 987** и соединение **1001**)*

Рацемический 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(2-амино-1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил] амино]пиридин-3-карбоксамид (106 мг, 241,73 мкмоль) подвергли препаративной хиральной ВЭЖХ (колонка: Chiralpak IA-I (250 * 20, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH,50-25-25; скорость потока: 12 мл/мин; температура колонки: 24 °C; длина волны: 205 нм, 215 нм, 254 нм) с получением **соединения 1001** 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(2-амино-1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (45 мг, 102,62 мкмоль, выход 42,45%) (RT=22,501 мин) и **соединения 987** 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(2-амино-1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (116 мг, неочищенный) (RT=39,531 мин).

Время удерживания для соединения **987** в аналитических условиях (колонка: IA, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 43,57 мин и для соединения **1001** 23,68 мин.

Соединение 987: время удерживания: 43,57 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,06 (м, 3H), 1,26-1,41 (м, 1H), 1,67-1,77 (м, 1H), 1,82-1,94 (м, 1H), 2,02-2,19 (м, 1H), 2,19-2,28 (м, 1H), 2,80-3,20 (м, 1H), 3,44-4,04 (м, 1H), 5,16-5,66 (м, 1H), 6,92-7,03 (м, 1H), 7,25-7,32 (м, 1H), 7,42-7,47 (м, 2H), 7,53-7,61 (м, 1H), 7,61-7,66 (м, 1H), 8,09-8,20 (м, 1H), 8,42-8,53 (м, 1H), 8,69-8,79 (м, 1H), 8,82-8,94 (м, 1H), 11,06-11,43 (м, 1H).

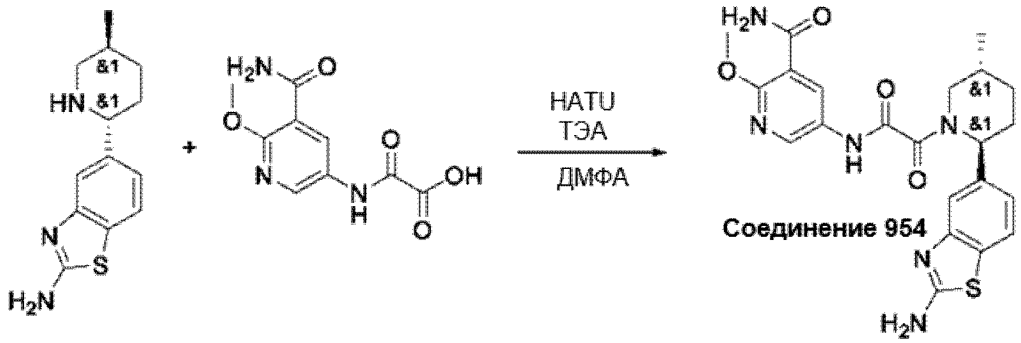
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 438,2; найдено 439,2; Rt=1,705 мин.

Соединение 1001: время удерживания: 23,68 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,06 (м, 3H), 1,26-1,41 (м, 1H), 1,67-1,77 (м, 1H), 1,82-1,94 (м, 1H), 2,02-2,19 (м, 1H), 2,19-2,28 (м, 1H), 2,80-3,20 (м, 1H), 3,44-4,04 (м, 1H), 5,16-5,66 (м, 1H), 6,92-7,03 (м, 1H), 7,25-7,32 (м, 1H), 7,42-7,47 (м, 2H), 7,53-7,61 (м, 1H), 7,61-7,66 (м, 1H), 8,09-8,20 (м, 1H), 8,42-8,53 (м, 1H), 8,69-8,79 (м, 1H), 8,82-8,94 (м, 1H), 11,06-11,43 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 438,2; найдено 439,2; Rt=1,703 мин.

Синтез 2-метокси-5-(2-(5-метил-2-(*1H*-тиено[*3,2-c*]пиразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (Соединение 954)

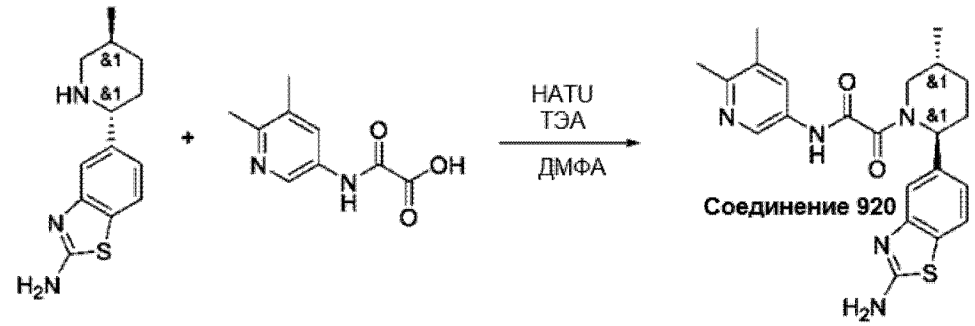


HATU (169,09 мг, 444,70 мкмоль) добавляли малыми порциями в течение периода 0,5 ч к перемешиваемой смеси 5-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазол-2-амина (100 мг, 404,27 мкмоль), 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (111,20 мг, 464,91 мкмоль) и ТЕА (163,63 мг, 1,62 ммоль, 225,39 мкл) в ДМФА (4 мл) при 25 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч, а затем подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15-65% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH) с получением **соединения** 954 5-[[2-[(2*R*,5S)-2-(2-амино-1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (123 мг, 262,52 мкмоль, выход 64,94%) в виде белого твердого вещества.

Соединение 954: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,94-1,08 (м, 3H), 1,27-1,39 (м, 1H), 1,65-1,73 (м, 1H), 1,81-1,91 (м, 1H), 2,08-2,29 (м, 2H), 2,75-3,02 (м, 1H), 3,43-4,03 (м, 4H), 5,14-5,64 (м, 1H), 6,92-7,01 (м, 1H), 7,24-7,32 (м, 1H), 7,37-7,48 (м, 2H), 7,58-7,65 (м, 1H), 7,65-7,77 (м, 2H), 8,38-8,47 (м, 1H), 8,49-8,59 (м, 1H), 11,06 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 468,2; найдено 469,2; Rt=2,106 мин.

Синтез 2-(2-(2-аминобензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-*N*-(5,6-диметилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 920)



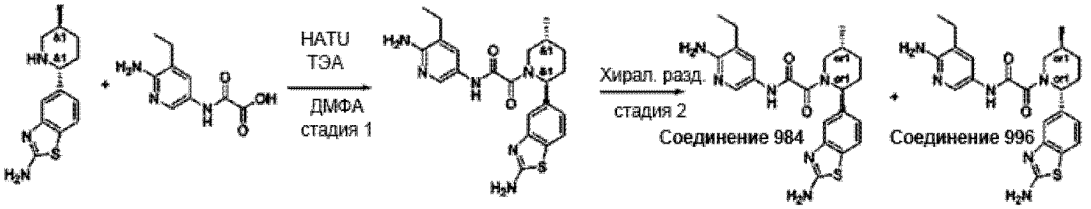
HATU (169,09 мг, 444,70 мкмоль) добавляли малыми порциями в течение периода 0,5 ч к перемешиваемой смеси 5-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазол-2-амина (100 мг, 404,27 мкмоль), 2-[(5,6-диметил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (137,32 мг, 464,91 мкмоль) и ТЕА (163,63 мг, 1,62 ммоль, 225,39 мкл) в ДМФА (4 мл) при 25 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч, а затем подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; подвижная фаза:

50-80% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH) с получением **соединения 920** 2-[(*2R,5S*)-2-(2-амино-1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-*N*-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (70 мг, 165,28 мкмоль, выход 40,88%) в виде белого твердого вещества.

Соединение 920: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01 (дд, 3H), 1,33 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 2,02 (м, 1H), 2,20 (м, 4H), 2,34 (м, 3H), 2,95 (м, 1H), 3,71 (дд, 1H), 5,37 (м, 1H), 6,96 (дд, 1H), 7,27 (м, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,62 (м, 1H), 7,78 (м, 1H), 8,46 (м, 1H), 10,92 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 423,2; найдено 424,2; Rt=1,861 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-(2-(2-аминобензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 984 и соединение 996)



Стадия 1. Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-(2-(2-аминобензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

HATU (169,09 мг, 444,70 мкмоль) добавляли малыми порциями в течение периода 0,5 ч к перемешиваемой смеси 5-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазол-2-амина (100 мг, 404,27 мкмоль), 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (97,26 мг, 464,91 мкмоль) и ТЕА (163,63 мг, 1,62 ммоль, 225,39 мкл) в ДМФА (4 мл) при 25 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч, а затем подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 20-70% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH) с получением 2-[(*2R,5S*)-2-(2-амино-1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-*N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (110 мг, 250,83 мкмоль, выход 62,04%) в виде розовой смолы, которую непосредственно подвергли препаративной хиральной ВЭЖХ.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 438,2; найдено 439,2; Rt=1,781 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 984** и соединение **996**)*

Рацемический 2-[(*2R,5S*)-2-(2-амино-1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-*N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид (110 мг, 250,83 мкмоль) подвергли препаративной хиральной ВЭЖХ (колонка: Chiralpak IA-I (250 * 20, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH,50-25-25; скорость потока: 12 мл/мин; температура колонки: 24 °C; длина волны: 205 нм, 215 нм, 254 нм) с получением 1-й фракции неочищенного продукта (RT=30,983 мин), и **соединения 996** 2-[(*2R,5S*)-2-(2-амино-1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-*N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (46,8 мг, 106,72 мкмоль, выход 42,55%) (RT=48,378 мин). Неочищенную 1-ю фракцию очищали препаративной хиральной ВЭЖХ (колонка: Chiralpak IC-II(250 * 20, 5 мкм); подвижная

фаза: гексан-ИПС-МеОН, 60-20-20; скорость потока: 12 мл/мин; температура колонки: 24 °C; длина волны: 205 нм, 215 нм) с получением **соединения 984** 2-[(*2S,5R*)-2-(2-амино-1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-*N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (53 мг, 120,85 мкмоль, выход 48,18%) (RT=44,479 мин).

Время удерживания для соединения **996** в аналитических условиях (колонка: IA, гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 64,84 мин и для соединения **984** 34,41 мин.

Соединение 996: время удерживания: 64,84 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,02 (м, 3H), 1,05-1,14 (м, 3H), 1,28-1,41 (м, 1H), 1,65-1,76 (м, 1H), 1,80-1,90 (м, 1H), 1,98-2,15 (м, 1H), 2,17-2,27 (м, 1H), 2,35-2,42 (м, 2H), 2,75-3,26 (м, 1H), 3,45-4,03 (м, 1H), 5,14-5,66 (м, 3H), 6,91-7,00 (м, 1H), 7,23-7,32 (м, 1H), 7,41-7,54 (м, 3H), 7,59-7,66 (м, 1H), 7,96-8,07 (м, 1H), 10,37-10,62 (м, 1H).

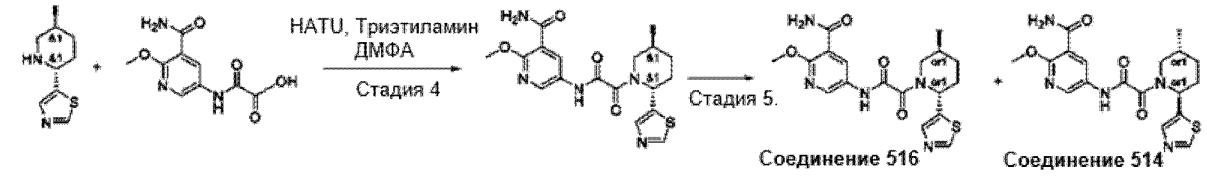
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 438,2; найдено 439,2; Rt=1,700 мин.

Соединение 984: время удерживания: 34,41 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,03 (м, 3H), 1,05-1,15 (м, 3H), 1,26-1,39 (м, 1H), 1,65-1,75 (м, 1H), 1,80-1,92 (м, 1H), 1,95-2,17 (м, 1H), 2,17-2,28 (м, 1H), 2,35-2,42 (м, 2H), 2,73-3,24 (м, 1H), 3,43-4,04 (м, 1H), 5,15-5,67 (м, 3H), 6,91-7,02 (м, 1H), 7,24-7,31 (м, 1H), 7,41-7,51 (м, 3H), 7,59-7,64 (м, 1H), 7,95-8,08 (м, 1H), 10,43-10,62 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 438,2; найдено 439,2; Rt=1,690 мин.

Синтез 2-метокси-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-тиазол-5-ил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 514) и 2-метокси-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-тиазол-5-ил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 516)



Стадия 1. Синтез 2-метокси-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-тиазол-5-ил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]тиридин-3-карбоксамид (по]пиридин-3-карбоксамида

К раствору 5-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]тиазола (0,25 г, 1,37 ммоль), 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (466,81 мг, 1,37 ммоль, Et3N) и триэтиламина (693,90 мг, 6,86 ммоль, 955,78 мкл) порциями добавляли HATU (547,55 мг, 1,44 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч и подвергли ВЭЖХ: 40-40-75% 0-1-5 мин вода-метанол, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол) масса целевого пика 403 колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением 2-метокси-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-тиазол-5-ил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (150 мг, 371,79 мкмоль, выход 27,11%).

Данное вещество использовали для хирального разделения без ЯМР-спектра.

ЖХМС (ИЭР): [M+H]+ m/z: рассчит. 403,1; найдено 404,2; Rt=2,305 мин.

*Стадия 2: Синтез 2-метокси-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-тиазол-5-ил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 514**) и 2-метокси-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-тиазол-5-ил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 516**)*

Энантиомеры разделяли в следующих условиях - Колонка: Chiral ART целлюлоза-SC (250 * 20, 5 мкм); подвижная фаза: ИПС-MeOH, 50-50, скорость потока: 10 мл/мин; температура колонки: 24 °C; длина волны: 218 нм, 246 нм, 302 нм), время удерживания (**Соединение 514**)=17,49 мин; время удерживания (**Соединение 516**)=34,43 мин

Разделенные энантиомеры дополнительно очищали в следующих условиях:

Колонка: Chiralcel OJ-H (250*20 мм/5м); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20 скорость потока: 12 мл/мин; температура колонки: 24оС; длина волны: 218 нм, 246 нм, 302 нм),

время удерживания (**Соединение 514**)=41,12 мин

время удерживания (**Соединение 516**)=30,488 мин

Соединение 514: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,96-1,02 (м, 3H), 1,38-1,48 (м, 1H), 1,79-1,88 (м, 1H), 1,88-1,98 (м, 1H), 1,98-2,04 (м, 1H), 2,04-2,29 (м, 1H), 2,78-3,27 (м, 1H), 3,43-3,50 (м, 0,7H), 3,92-3,96 (м, 3H), 4,02-4,05 (м, 0,3H), 5,53-5,92 (м, 1H), 7,69-7,78 (м, 2H), 7,79-7,88 (м, 1H), 8,43-8,50 (м, 1H), 8,51-8,56 (м, 1H), 9,02-9,09 (м, 1H), 10,93-11,19 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 403,5; найдено 404,0; Rt=4,221 мин.

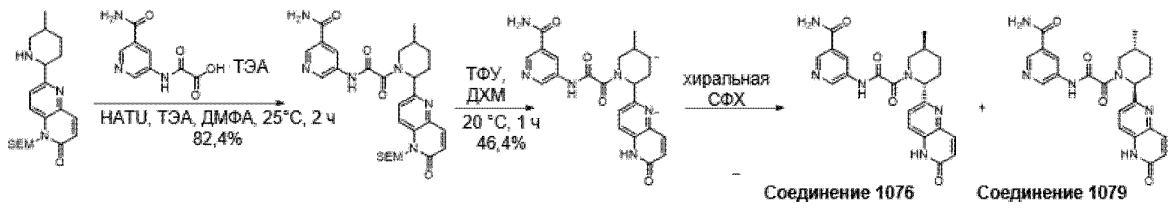
RT (ИПС-MeOH, 50-50, 10 мл/мин)=33,40 мин

Соединение 516: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,97-1,01 (м, 3H), 1,37-1,47 (м, 1H), 1,79-1,87 (м, 1H), 1,88-1,97 (м, 1H), 1,99-2,06 (м, 1H), 2,09-2,24 (м, 1H), 2,80-3,27 (м, 1H), 3,44-3,50 (м, 0,7H), 3,93-3,96 (м, 3H), 4,02-4,06 (м, 0,3H), 5,46-5,95 (м, 1H), 7,69-7,77 (м, 2H), 7,78-7,88 (м, 1H), 8,41-8,51 (м, 1H), 8,51-8,56 (м, 1H), 9,03-9,08 (м, 1H), 11,00-11,04 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 403,5; найдено 404,0; Rt=4,222 мин.

RT (ИПС-MeOH, 50-50, 10 мл/мин)=27,93 мин

Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-2-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1076) и 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-2-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1079)



Стадия 1: Синтез 5-[[2-[5-метил-2-[6-оксо-5-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

Смесь 6-(5-метил-2-пиперидил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,5-нафтиридин-2-он (300 мг, 0,803 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (100 мг, 0,322 ммоль, Et_3N), HATU (147 мг, 0,387 ммоль) и TEA (0,130 мл, 0,933 ммоль) в ДМФА (6 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Полученную смесь гасили добавлением воды (20 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл * 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 25 г AgelaFlash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~50%, затем EtOAc/MeOH с MeOH от 0~5%, скорость потока=30 мл/мин, 254 нм) с получением 5-[[2-[5-метил-2-[6-оксо-5-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (150 мг, выход 82,4%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$m/z: рассчит. 565,3, найдено 565,3.

Стадия 2: Синтез 5-[[2-[5-метил-2-(6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-2-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

К смеси 5-[[2-[5-метил-2-[6-оксо-5-(2-триметилсилилэтоксиметил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (140 мг, 0,248 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (1 мл, 13,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Полученную смесь доводили до pH=8 насыщенным раствором $NaHCO_3$, а затем смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 12 г AgelaFlash® Silica Flash, ДХМ/MeOH с MeOH от 0~20%, скорость потока=30 мл/мин, 254 нм) с получением 5-[[2-[5-метил-2-(6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-2-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (50 мг, выход 46,4%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 435,2, найдено 435,2; ВЭЖХ: 90,34% при 254 нм.

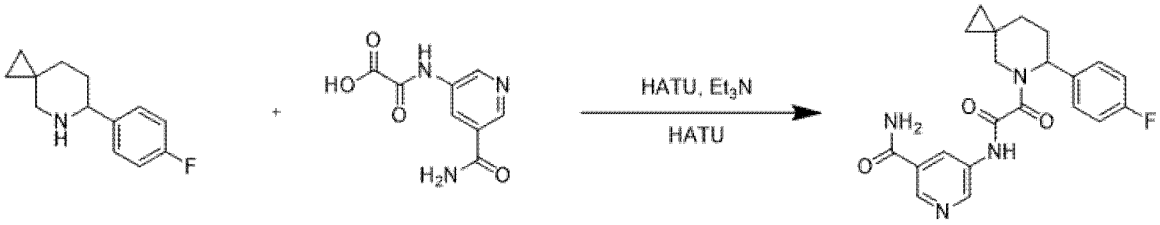
*Стадия 3: Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-2-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 1076**) и 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-2-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 1079**)*

5-[[2-[5-Метил-2-(6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-2-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (50 мг, 0,115 ммоль) разделяли СФХ (Прибор: Berger, Multigr AM-II; колонка: Daicel Chiralcel OJ-H 250 мм × 30 мм × 5 мкм; подвижная фаза: сверхкритический CO_2/MeOH (0,1% NH_3-H_2O, % об.)=70/30; скорость потока: 70 мл/мин; температура колонки: 38 °C; давление в насадке: 100 бар; температура в насадке: 60 °C; температура испарителя: 20 °C; температура триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм) с получением ***соединения 1076*** (пик 3, время удерживания=4,899 мин) и ***соединения 1079*** (пик 4, время удерживания=6,996 мин).

Соединение 1076: 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-2-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (10,5 мг, индивидуальный неизвестный энантиомер с относительной транс-конфигурацией, пик 3, время удерживания=4,899 мин, белое твердое вещество). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 8,64-8,95 (м, 2H), 8,40 (шир. с, 1H), 7,88 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,71 (шир д, J=8,5 Гц, 2H), 7,49 (шир. с, 2H), 6,71 (д, J=9,8 Гц, 1H), 5,32-5,71 (м, 1H), 2,44 (шир. дд, J=13,8, 3,3 Гц, 1H), 2,10 (шир. с, 1H), 1,92 (шир. с, 1H), 1,81 (шир. т, J=12,7 Гц, 2H), 1,36 (шир д, J=10,8 Гц, 2H), 1,07 (д, J=6,8 Гц, 4H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 435,2, найдено 435,1; ВЭЖХ: 100% при 254 нм; 97,5% э. и.

Соединение 1079: 5-[[2-[(2S,5R)-5-Метил-2-(6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-2-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (10 мг, индивидуальный неизвестный энантиомер с относительной транс-конфигурацией, пик 4, время удерживания=6,996 мин, белое твердое вещество). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 8,61-8,94 (м, 2H), 8,40 (уш. с, 1H), 7,88 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,70 (уш. д, J=8,5 Гц, 2H), 7,49 (уш. с, 2H), 6,70 (д, J=9,8 Гц, 1H), 5,34-5,68 (м, 1H), 2,41 (уш. д, J=3,0 Гц, 1H), 1,99-2,20 (м, 1H), 1,92 (уш. с, 1H), 1,70-1,87 (м, 2H), 1,36 (уш. д, J=9,0 Гц, 2H), 1,06 (д, J=6,8 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 435,2, найдено 435,1; ВЭЖХ: 100% при 254 нм; 100% э. и.

Синтез 5-(2-(6-(4-фторфенил)-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (Соединение 776)



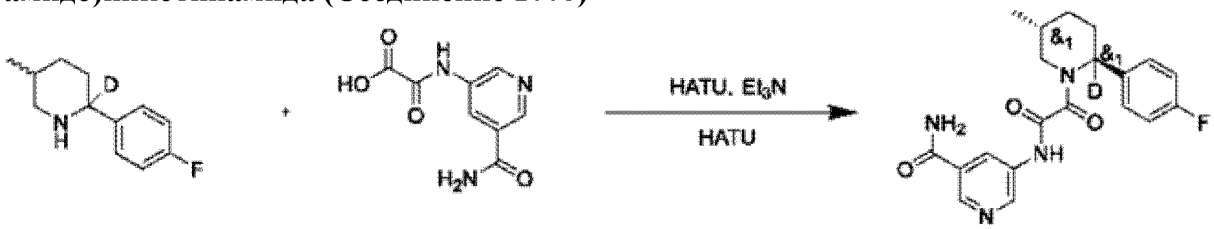
К перемешиваемому раствору 2-((5-карбамоилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоуксусной кислоты (36 мг, 0,17 ммоль) и 6-(4-фторфенил)-5-азаспиро[2.5]октана (35 мг, 0,17 ммоль) в ДМФА (1,00 мл) добавляли HATU (65 мг, 0,17 ммоль) и триэтиламин (52 мг, 71 мкл, 0,51 ммоль) при 0 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Через 18 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли воду. Водный слой экстрагировали EtOAc (2x). Объединенную органическую фазу промывали водой (2x), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 5/5 циклогексан/этилацетат до 0/1) с получением бензил-5-(2-(6-(4-фторфенил)-5-азаспиро[2,5]октан-5-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (**Соединение 776**) в виде белого твердого вещества (14 мг, 25%)

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8,96 (д, J=2,4 Гц, 0,7H), 8,90 (д, J=2,4 Гц, 0,3H), 8,79 (д, J=1,9 Гц, 0,7H), 8,76 (д, J=1,9 Гц, 0,3H), 8,62 (т, J=2,2 Гц, 0,7H), 8,58 (т, J=2,2 Гц, 0,3H), 7,48-7,36 (м, 2H), 7,19-7,10(м, 2H), 5,90 (каж. с, 0,7H), 5,52 (каж. с, 0,3H), 3,63 (д, J=13,7

Гц, 0,3H), 3,52 (д, *J*=13,7 Гц, 0,7H), 3,17-3,08 (м, 1H), 2,52-2,61 (м, 1H), 2,32-2,01 (м, 2H), 1,02-0,93 (м, 1H), 0,70-0,59 (м, 1H), 0,48-0,32 (м, 3H).

^{19}F ЯМР (CD_3OD, 376 МГц) δ -118,3, 118,1.

Синтез 5-(2-(2-(4-фторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил-2-d)-2-оксоацетамидо)никотинамида (Соединение 1008)



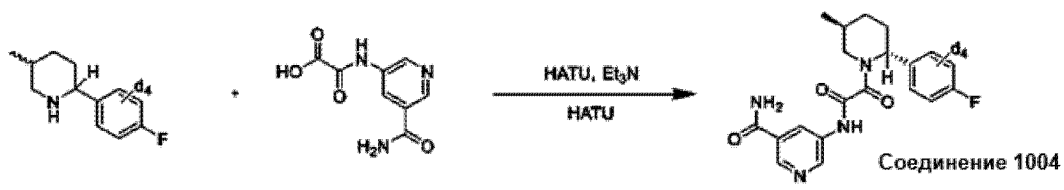
Соединение 1008

К перемешиваемому раствору гидрохлорида 2-((5-карбамоилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоуксусной кислоты (108 мг, 0,51 ммоль) и 2-(4-фторфенил)-5-метилпиперидина-2-d (100 мг, 0,51 ммоль) в ДМФА (0,2 мл) добавляли HATU (196 мг, 0,51 ммоль) и триэтиламин (215 мкл, 1,54 ммоль) при 0 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Через 18 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли воду. Водный слой экстрагировали EtOAc (2x). Объединенную органическую фазу промывали водой (2x), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2/MeOH от 10/0 до 9/1) с получением 5-(2-(2-(4-фторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил-2-d)-2-оксоацетамидо)никотинамида (**Соединение 1008**) в виде белого твердого вещества (60 мг, 30%)

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) 9,93 (с, 1H), 9,06-8,91 (м, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,24-7,11 (м, 2H), 7,04-6,90 (м, 2H), 6,56 (с, 1H), 6,22 (с, 1H), 4,41 (д, *J*=13,2Гц, 0,7H), 4,12 (д, *J*=13,2 Гц, 0,3H) 3,28 (д, *J*=12,5 Гц, 1H), 2,19-2,02 (м, 1H), 1,98-1,84 (м, 1H), 1,84-1,70 (м, 1H), 1,05-0,95 (м, 3H)

^{19}F ЯМР ($CDCl_3$, 376 МГц) δ -115,9, -115,8.

Синтез 5-(2-(2-(4-фторфенил-2,3,5,6-d4)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (Соединение 1004)



Соединение 1004

К перемешиваемому раствору гидрохлорида 2-((5-карбамоилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоуксусной кислоты (62 мг, 0,25 ммоль) и 2-(4-фторфенил-2,3,5,6-d4)-5-метилпиперидина (50 мг, 0,25 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли HATU (96 мг, 0,25 ммоль) и триэтиламин (140 мкл, 1,0 ммоль) при 0 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Через 18 часов

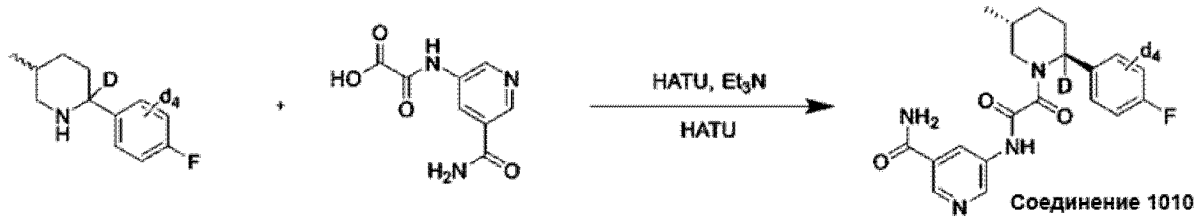
реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли воду. Водный слой экстрагировали EtOAc (2x). Объединенную органическую фазу промывали водой (2x), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (циклогексан/этилацетат от 10/0 до 0/10) с получением 5-(2-(2-(4-фторфенил-2,3,5,6-d4)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (**Соединение 1004**) в виде белого твердого вещества (60 мг, 30%)

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц) 11,3 (с, 0,6H), 11,2 (м, 0,4H), 8,93 (app d, 0,6H), 8,86 (с, 0,4H), 8,81 (с, 0,6H), 8,77 (с,0,4H), 8,52 (с, 0,6H), 8,48 (с, 0,4H), 8,20 (с, 0,6H), 8,16 (с, 0,4H), 7,65 (с, 0,6H), 7,60 (с, 0,4H), 5,59 (с, 0,6H), 5,16 (с, 0,4H), 3,48 (д, J=13,6 Гц), 3,25 (дд, J=3,2, 13,7 Гц, 1H), 2,82-2,75 (м, 1H) 2,24-1,80 (м, 3,4H), 1,75-1,62 (м, 1H), 1,42-1,35 (м, 1H), 1,10-1,01 (м, 3H)

^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6, 376 МГц) δ -116,9, -117,0.

МСНР (ХИАД$^-$) m/z ($C_{20}H_{16}D_4FN_4O_3$): теор. 387,2, эксперим. 387,3.

Синтез 5-(2-(2-(4-фторфенил-2,3,5,6-d4)-5-метилпиперидин-1-ил-2-d)-2-оксоацетамидо)никотинамида (Соединение 1010)



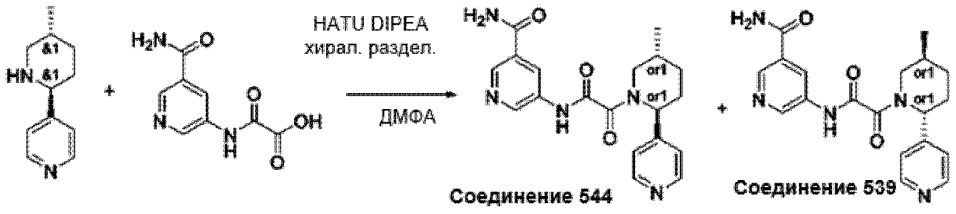
К перемешиваемому раствору гидрохлорида 2-((5-карбамоилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоуксусной кислоты (108 мг, 0,51 ммоль) и 2-(4-фторфенил-2,3,5,6-d4)-5-метилпиперидина-2-d (100 мг, 0,51 ммоль) в ДМФА (0,2 мл) добавляли HATU (196 мг, 0,51 ммоль) и триэтиламин (215 мкл, 1,54 ммоль) при 0 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Через 18 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли воду. Водный слой экстрагировали EtOAc (2x). Объединенную органическую фазу промывали водой (2x), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2/MeOH от 10/0 до 9/1) с получением 5-(2-(2-(4-фторфенил-2,3,5,6-d4)-5-метилпиперидин-1-ил-2-d)-2-оксоацетамидо)никотинамида (**Соединение 1010**) в виде белого твердого вещества (60 мг, 30%)

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц) 11,3 (с, 0,6H), 11,2 (м, 0,4H), 8,93 (каж д, 0,6H), 8,87 (с, 0,4H), 8,81 (каж. д, 0,6H), 8,77 (каж. д, 0,4H), 8,52 (с, 0,6H), 8,48 (с, 0,4H), 8,20 (с, 0,6H), 8,16 (с, 0,4H), 7,64 (с, 0,6H), 7,60 (с, 0,4H), 4,04 (д, J=13,2Гц, 0,7H), 4,12 (д, J=13,0 Гц, 0,3H), 3,25 (д, J=3,4, 14,3 Гц, 1H), 2,81-2,75 (м, 1H) 2,27-1,85 (м, 3,4 H), 1,75-1,62 (м, 1H), 1,42-1,29 (м, 1H), 1,10-1,01 (м, 3H)

^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6, 376 МГц) δ -116,9, -117,0.

МСНР (ХИАД$^+$) m/z ($C_{20}H_{16}D_5FN_4O_3H$): теор. 390,1, эксперим. 390,4.

Синтез 5-(2-(5-метил-2-(пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 539 и соединение 544)



4-[(*2R,5S*)-5-Метил-2-пиперидил]пиридин (0,3 г, 1,70 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (356,00 мг, 1,70 ммоль, TEA) и DIPEA (659,92 мг, 5,11 ммоль, 889,38 мкл) растворяли в ДМФА (6 мл) при щадящем нагреве. HATU (776,60 мг, 2,04 ммоль) добавляли малыми порциями при интенсивном перемешивании и периодическом нагревании. После завершения реакции смесь очищали с помощью ВЭЖХ (0-25%,0,5-6,5 мин; 30 мл/мин; вода-MeCN (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN); масса целевого пика 368; колонка SunFire 100 * 19 мм 5 мкм), а полученную рацемическую смесь разделяли хиральной ВЭЖХ (Система 2. Колонка: Chiralpak IA (250 * 20 мм * 5 мм); подвижная фаза: гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25 скорость потока: 12 мл/мин; температура колонки: 24 ^{o}C; длина волны: 210 нм, 215 нм, 254 нм) с получением 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(4-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (44 мг, 119,76 мкмоль, выход 7,04%) и 5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(4-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (43 мг, 117,04 мкмоль, выход 6,88%).

Время удерживания для соединения **539** в аналитических условиях (колонка: IA, гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 38,74 мин и для соединения **544** 31,88 мин.

Соединение 539: время удерживания: 38,74 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96-1,05 (м, 3H), 1,28-1,40 (м, 1H), 1,51-1,61 (м, 1H), 1,80-1,94 (м, 1H), 1,99-2,15 (м, 1H), 2,15-2,25 (м, 1H), 2,73-3,25 (м, 1H), 3,46-4,12 (м, 1H), 5,18-5,63 (м, 1H), 7,27-7,39 (м, 2H), 7,52-7,66 (м, 1H), 8,09-8,21 (м, 1H), 8,39-8,53 (м, 1H), 8,53-8,63 (м, 2H), 8,70-8,81 (м, 1H), 8,81-8,93 (м, 1H), 11,14-11,38 (м, 1H).

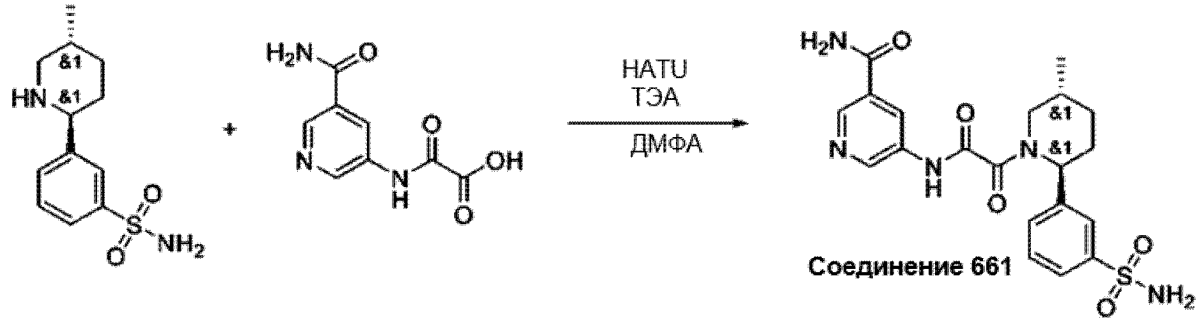
ЖХМС (ИЭР): $[M]^{+}$ m/z: рассчит. 367,2; найдено 368,2; Rt=1,211 мин.

Соединение 544: время удерживания: 31,88 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,04 (м, 3H), 1,29-1,39 (м, 1H), 1,51-1,60 (м, 1H), 1,82-1,93 (м, 1H), 2,01-2,15 (м, 1H), 2,17-2,24 (м, 1H), 2,74-3,25 (м, 1H), 3,46-4,10 (м, 1H), 5,17-5,63 (м, 1H), 7,28-7,37 (м, 2H), 7,53-7,67 (м, 1H), 8,09-8,21 (м, 1H), 8,41-8,52 (м, 1H), 8,53-8,61 (м, 2H), 8,71-8,81 (м, 1H), 8,82-8,93 (м, 1H), 11,19-11,31 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^{+}$ m/z: рассчит. 367,2; найдено 368,2; Rt=1,209 мин.

Синтез 5-(2-(5-метил-2-(3-сульфамоилфенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (Соединение 661)

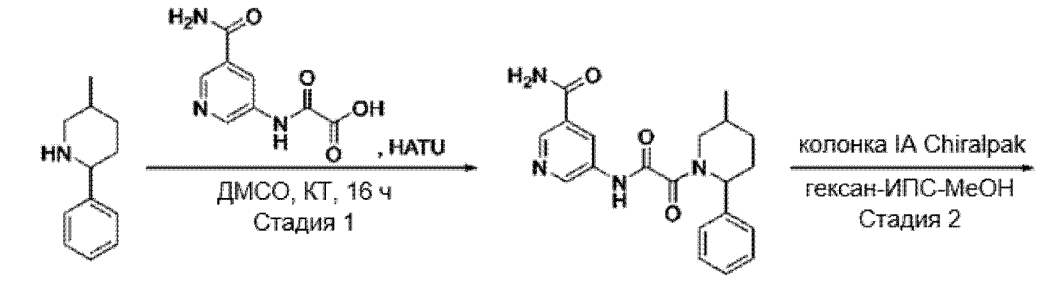


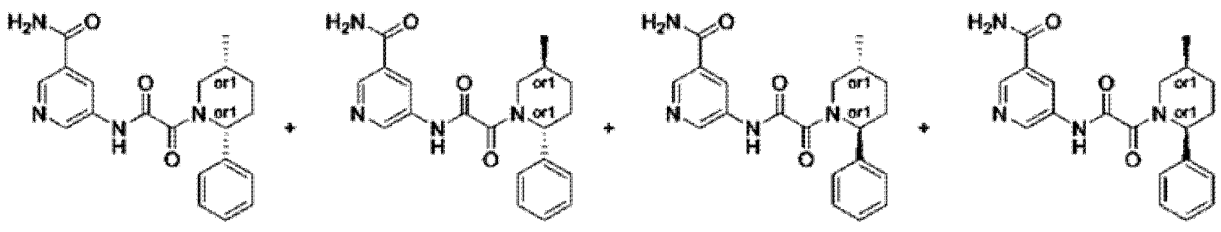
К перемешиваемой смеси 3-[(*2S,5R*)-5-метил-2-пиперидил]бензолсульфонамида (490 мг, 1,93 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (473,19 мг, 1,93 ммоль, HCl) и ТЕА (584,83 мг, 5,78 ммоль, 805,55 мкл) в ДМФА (4 мл) добавляли HATU (805,76 мг, 2,12 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч . Затем подвергли ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-1-6 мин 5-5-50% вода-CAN (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин), получая 5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(3-сульфамоилфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (190 мг, 426,50 мкмоль, выход 22,14%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,03 (м, 3H), 1,36 (м, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 2,18 (м, 2H), 3,01 (м, 1H), 3,81 (м, 1H), 5,46 (м, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,55 (м, 3H), 7,75 (м, 2H), 8,14 (м, 1H), 8,48 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,86 (м, 1H), 11,24 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 445,4; найдено 446,2; Rt=1,855 мин.

Синтез 5-[[2-[(2R,5R)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 75), 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 88), 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 71) и 5-[[2-[(2S,5S)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 82)





Соединение 75 Соединение 88 Соединение 71 Соединение 82

Стадия 1. Синтез 5-[[2-(5-метил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

5-Метил-2-фенил-пиперидин (200 мг, 1,14 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (354,14 мг, 1,14 ммоль, $N(Et)_3$) и HATU (477,27 мг, 1,26 ммоль) смешивали в ДМСО (4 мл) и перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Конечный раствор подвергли очистке ВЭЖХ (03_MeCN 2-9 мин 20-45% MeCN, 30 мл/мин колонка: SunFire C18 100 * 19 5 мкм) с получением 5-[[2-(5-метил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (229 мг, 624,98 мкмоль, выход 54,77%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,02 (д, 3H), 1,65 (м, 2H), 2,10 (м, 2H), 2,60 (м, 1H), 3,11 (м, 3H), 3,26 (м, 1H), 4,12 (м, 1H), 5,36 (м, 1H), 7,31 (м, 5H), 7,54 (д, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,50 (м, 1H), 8,82 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 366,1; найдено 367,2; Rt=1,199 мин.

*Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(2R,5R)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 75**), 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 88**), 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 71**) и 5-[[2-[(2S,5S)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 82**)*

5-[[2-(5-Метил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид хирально разделяли, используя колонку IA (250 * 25, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15 в качестве подвижной фазы; скорость потока 12 мл/мин, получая **соединение 75-5**-[[2-[(2R,5R)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (19,9 мг, 12,54%; RT=29,173 мин), **соединение 88-5**-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (56,2 мг, 35,41%; RT=78,286 мин), **соединение 71-5**-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (49,2 мг, 31,0%; RT=40,746 мин) и соединение **82-5**-[[2-[(2S,5S)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (14,2 мг, 8,95%; RT=34,172 мин).

Соединение 71: RT (IA (250 * 25, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=19,56 мин.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,05 (м, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 2,23 (м, 1H), 3,23 (м, 2H), 3,77 (м, 1H), 5,41 (м, 1H), 7,35 (м, 5H), 7,60 (м, 1H), 8,16 (м, 1H), 8,49 (м, 1H), 8,78 (м, 1H), 8,90 (м, 1H), 11,24 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 366,2; найдено 367,2; Rt=4,361 мин.

Соединение 82: RT (IA (250 * 25, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=16,02 мин.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,77 (м, 3H), 1,07 (м, 1H), 1,66 (м, 2H), 1,92 (м, 1H), 2,21 (м, 1H), 2,59 (м, 1H), 3,94 (м, 1H), 5,44 (м, 1H), 7,37 (м, 5H), 7,61 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,50 (м, 1H), 8,78 (м, 1H), 8,89 (м, 1H), 11,28 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 366,2; найдено 367,2; Rt=4,421 мин.

Соединение 88: RT (IA (250 * 25, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=38,93 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,03 (м, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 2,05 (м, 1H), 2,21 (м, 1H), 3,26 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 5,61 (м, 1H), 7,27 (м, 1H), 7,37 (м, 4H), 7,59 (м, 1H), 8,15 (м, 1H), 8,48 (м, 1H), 8,77 (м, 1H), 8,89 (м, 1H), 11,23 (м, 1H).

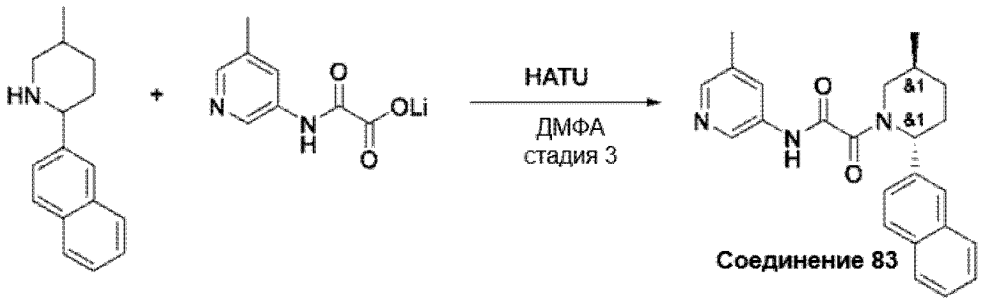
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 366,2; найдено 367,2; Rt=4,363 мин.

Соединение 75: RT (IA (250 * 25, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=14,26 мин.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,77 (м, 3H), 1,07 (м, 1H), 1,69 (м, 2H), 1,92 (м, 1H), 2,23 (м, 1H), 2,60 (м, 1H), 3,94 (м, 1H), 5,44 (м, 1H), 7,36 (м, 5H), 7,61 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,50 (м, 1H), 8,78 (м, 1H), 8,89 (м, 1H), 11,28 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 366,2; найдено 367,2; Rt=4,421 мин.

Синтез *рац*-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(нафталин-2-ил)пиперидин-1-ил)-*N*-(5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 83)



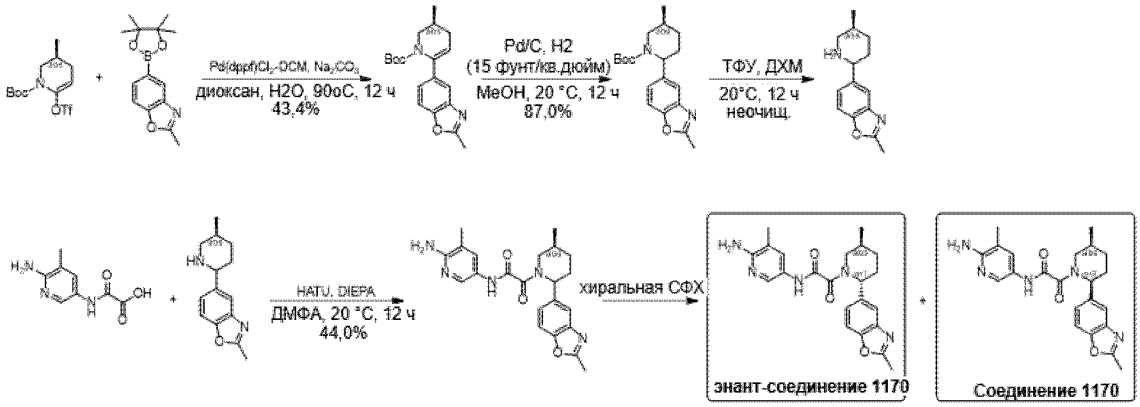
Соединение 83

[2-[(5-Метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетил]оксилитий (412,94 мг, 2,22 ммоль) и HATU (843,73 мг, 2,22 ммоль) смешивали в ДМФА (3 мл), а полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 20 мин с последующим добавлением 5-метил-2-(2-нафтил)пиперидина (0,5 г, 2,22 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Полученную смесь подвергли очистке ВЭЖХ с получением 2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(2-нафтил)-1-пиперидил]-*N*-(м-толил)-2-оксо-ацетамида (0,029 г, 75,04 мкмоль, выход 3,38%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,11 (д, 3H), 1,43 (м, 1H), 1,96 (м, 2H), 2,31 (м, 5H), 3,23 (м, 1H), 4,55 (м, 1H), 6,27 (м, 1H), 7,42 (м, 3H), 7,79 (м, 4H), 8,00 (м, 1H), 8,21 (м, 1H), 8,48 (м,1H), 9,40 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 386,5; найдено 387,2; Rt=3,213 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-метил-1,3-бензоксазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (энант-соединение 1170)) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-5-метил-2-(2-метил-1,3-бензоксазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1170)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(3S)-3-метил-6-(2-метил-1,3-бензоксазол-5-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

В круглодонную колбу добавляли 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензоксазол (100 мг, 0,386 ммоль), трет-бутил-(3S)-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (135 мг, 0,391 ммоль), Pd(dppf)Cl_2-ДХМ (65 мг, 0,0796 ммоль), Na_2CO_3 (125 мг, 1,18 ммоль), H_2O (0,5 мл) и диоксан (2 мл). Смесь дегазировали и повторно заполняли азотом трижды, а затем перемешивали в течение 12 часов при 90°C в атмосфере азота. Полученную смесь гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл * 2), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 8 г Agela Flash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~30%, скорость потока: 30 мл/мин) с получением трет-бутил-(3S)-3-метил-6-(2-метил-1,3-бензоксазол-5-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (100 мг, выход 78,9%) в виде белой смолы. ЖХМС (ИЭР) [M+H]+ m/z: рассчит. 329,2, найдено 329,1.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-(5S)-5-метил-2-(2-метил-1,3-бензоксазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата

К раствору трет-бутил-(3S)-3-метил-6-(2-метил-1,3-бензоксазол-5-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (80 мг, 0,244 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (10 мг, 10% масс. Pd с 50% масс. воды). Смесь дегазировали и повторно заполняли водородом 3 раза. Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов в атмосфере водорода (в баллоне, ~15 фунтов на кв. дюйм). Полученную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(5S)-5-метил-2-(2-метил-1,3-бензоксазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (70 мг, выход 87,0%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 331,1, найдено 331,1.

Стадия 3. Синтез 2-метил-5-[(5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензоксазола

К раствору трет-бутил-(5S)-5-метил-2-(2-метил-1,3-бензоксазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (70 мг, 0,212 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (0,5 мл, 6,49 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Полученную смесь гасили

добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл * 3). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-метил-5-[(5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензоксазола (50 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 231,1, найдено 231,1.

Стадия 4: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(5S)-5-метил-2-(2-метил-1,3-бензоксазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

К раствору 2-метил-5-[(5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензоксазола (45 мг, 0,195 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли 2-[(6-амино-5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (45 мг, 0,231 ммоль) и HATU (80 мг, 0,210 ммоль). Затем прибавили DIPEA (90 мг, 0,696 ммоль), а смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Полученную смесь гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH4Cl (10 мл * 2), солевым раствором (10 мл *3), сушили над безводным Na2SO4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (силикагель, ДХМ/MeOH=10:1, 254 нм) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(5S)-5-метил-2-(2-метил-1,3-бензоксазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (35 мг, выход 44,0%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) [M+H]+ m/z: рассчит. 408,2, найдено 408,1.

Стадия 5: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-метил-1,3-бензоксазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (энант-Соединение 1170) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-5-метил-2-(2-метил-1,3-бензоксазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1170)

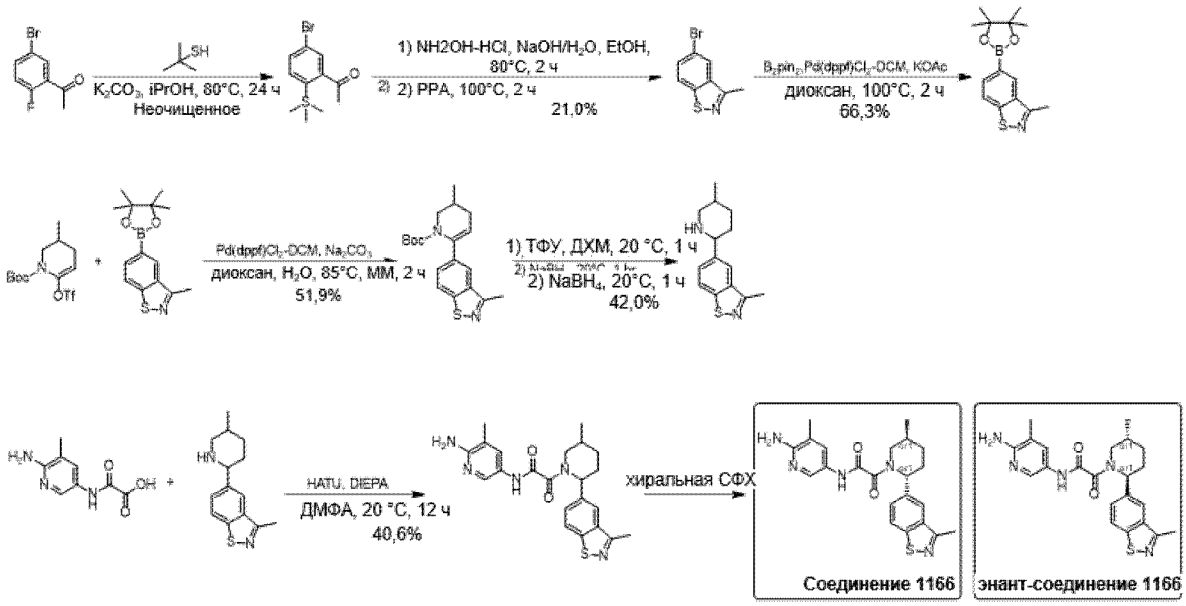
N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(5S)-5-метил-2-(2-метил-1,3-бензоксазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (30 мг, 73,6 мкмоль) разделяли хиральной СФХ (Прибор: Thar80; Колонка: Daicel Chiralcel OJ (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: сверхкритический CO2/EtOH (0,1% NH3-H2O, % об.)=65/35; скорость потока: 80 мл/мин; температура колонки: 38 oC; давление в насадке: 100 бар; температура в насадке: 60 oC; температура испарителя: 20 oC; температура триммера: 25 oC; длина волны: 220 нм) с получением энант-соединения 1170 (пик 1, время удерживания=1,520 мин) и соединения 1170 (пик 2, время удерживания=1,641 мин).

энант-Соединение 1170: N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-метил-1,3-бензоксазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (5 мг, индивидуальный неизвестный энантиомер с одним известным хиральным центром, пик 1, время удерживания=1,520 мин, выход 16,7%, желтое твердое вещество). 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ м. д. 7,87-8,02 (1 H, м), 7,43-7,58 (3 H, м), 7,23-7,36 (1 H, м), 5,39-5,82 (1 H, м), 3,71 (1 H, дд, J=13,30, 3,76 Гц), 2,46-2,64 (4 H, м), 2,02-2,27 (3 H, м), 1,86-1,99 (1 H, м), 1,62-1,82 (2 H, м), 0,69-0,82 (5 H, м); ЖХМС (ИЭР) [M+H]+ m/z: рассчит. 408,2, найдено 408,1; ВЭЖХ: 98,32% при 220 нм, 99,30% при 254 нм; >95% э. и., 99,8% д. и.

Соединение 1170: N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-5-метил-2-(2-метил-

1,3-бензоксазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (3 мг, выход 16,7%), желтое твердое вещество. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ м. д. 7,88-8,12 (1 H, м), 7,53-7,67 (3 H, м), 7,39 (1 H, шир. с), 5,79 (1 H, шир. с), 4,07- 3,72 (1 H, м), 2,61-2,65 (3 H, м), 2,30 (2 H, шир. с), 2,09-2,18 (3 H, м), 1,93 (2 H, шир. д, J=12,30 Гц), 1,45 (1 H, шир. д, J=12,30 Гц), 1,14 (3 H, д J=6,78 Гц), 0,89 (1 H, шир. д, J=7,53 Гц); ЖХМС (ИЭР) [M+H]+ m/z: рассчит. 408,2, найдено 408,1; ВЭЖХ: 92,86% при 220 нм, 94,72% при 254 нм; > 95% э. и., 93,0% д. и.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(3-метил-1,2-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1166) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(3-метил-1,2-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (энт.-Соединение 1166**)**



Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-(3-метил-1,2-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

Смесь 2-[(6-амино-5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (59 мг, 0,302 ммоль), 3-метил-5-(5-метил-2-пиперидил)-1,2-бензотиазола (75,0 мг, 0,304 ммоль) и ДМФА (2 мл) добавляли HATU (118 мг, 0,310 ммоль) и DIPEA (117 мг, 0,903 ммоль), затем смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Полученную смесь гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл * 2), солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией (колонка ISCO®; 12 г AgelaFlash® Silica Flash, EtOAc/MeOH с MeOH от 0~5%, скорость потока: 30 мл/мин, 254 нм) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-(3-метил-1,2-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (52 мг, выход 40,6%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 424,1, найдено 424,1.

Стадия 7: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(3-метил-

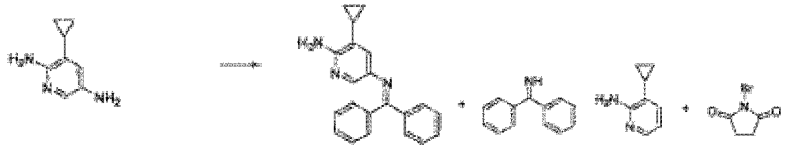
1,2-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1166) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(3-метил-1,2-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (энт.-Соединение 1166)

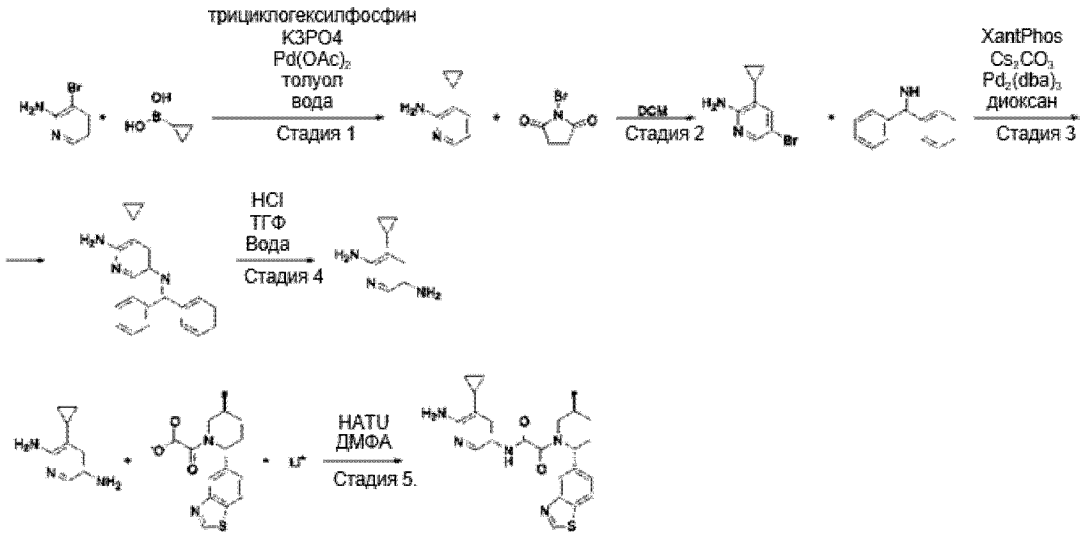
N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-(3-метил-1,2-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (50 мг, 0,118 ммоль) очищали хиральной СФХ (Прибор: Thar800Q; Daicel Chiralpak IG (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: сверхкритический CO_2/EtOH (0,1% NH_3-H_2O, % об.)=60/40; скорость потока: 80 мл/мин; температура колонки: 38 °C; давление в насадке: 100 бар; температура в насадке: 60 °C; температура испарителя: 20 °C; температура триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм) с получением **соединения 1166** и **энант-соединения 1166**.

Соединение 1166: N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(3-метил-1,2-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (16 мг, индивидуальный неизвестный энантиомер с относительной транс-конфигурацией, пик 3, время удерживания=4,341 мин, белое твердое вещество). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 10,26 (шир. с, 1 Н), 8,12 (д, J=8,5 Гц, 1 Н), 8,02 (шир. с, 1 Н), 7,97 (с, 1 Н), 7,59 (шир д, J=8,5 Гц, 1 Н), 7,47 (шир. с, 1 Н), 5,62 (шир. с, 1 Н), 5,34 (шир. с, 2 Н), 3,55-3,87 (м, 1 Н), 3,05-3,09 (м, 1 Н), 2,66-2,75 (м, 3 Н), 2,16-2,35 (м, 2 Н), 2,01-2,08 (м, 3 Н), 1,96 (шир д, J=11,3 Гц, 1 Н), 1,75-1,87 (м, 1 Н), 1,34-1,43 (м, 1 Н), 1,08 (д, J=7,0 Гц, 3 Н); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 424,1, найдено 424,1; ВЭЖХ: 100% при 220 нм, 100% при 254 нм; 100% э. и.

энант-Соединение 1166: N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(3-метил-1,2-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (16 мг, индивидуальный неизвестный энантиомер с относительной транс-конфигурацией, пик 4, время удерживания=5,604 мин, белое твердое вещество), ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 10,26 (шир. с, 1 Н), 8,12 (д, J=8,5 Гц, 1 Н), 8,02 (шир. с, 1 Н), 7,97 (с, 1 Н), 7,59 (шир д, J=8,5 Гц, 1 Н), 7,47 (шир. с, 1 Н), 5,62 (шир. с, 1 Н), 5,34 (шир. с, 2 Н), 3,55-3,87 (м, 1 Н), 3,05-3,09 (м, 1 Н), 2,66-2,75 (м, 3 Н), 2,16-2,35 (м, 2 Н), 2,01-2,08 (м, 3 Н), 1,96 (шир д, J=11,3 Гц, 1 Н), 1,75-1,87 (м, 1 Н), 1,34-1,43 (м, 1 Н), 1,08 (д, J=7,0 Гц, 3 Н); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 424,1, найдено 424,1; ВЭЖХ: 100% при 220 нм, 100% при 254 нм; 100% э. и.

Синтез N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1319)





Стадия 1. Синтез 3-циклопропилпиридин-2-амина

К раствору 3-бромпиридин-2-амина (50,0 г, 289 ммоль) в толуоле (500 мл) и воде (100 мл) добавляли циклопропилбороновую кислоту (32,3 г, 376 ммоль), трициклогексилфосфин (8,10 г, 28,9 ммоль), безводный трехосновный фосфат калия (184 г, 867 ммоль) и ацетат палладия(II) (3,24 г, 14,5 ммоль). Реакционную смесь вакуумировали и повторно заполняли Ar. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученную массу разбавляли водой и экстрагировали МТБЭ (3×500 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха в вакууме с получением 3-циклопропилпиридин-2-амина (59,0 г, неочищенный) в виде коричневого масла.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 135,1; найдено 135,2; Rt=0,609.

Стадия 2: Синтез 5-бром-3-циклопропил-пиридин-2-амина

Порциями добавляли NBS (50,9 г, 286 ммоль, 24,2 мл) к раствору 3-циклопропилпиридин-2-амина (59,0 г, 286 ммоль) в сухом ДХМ. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Полученную смесь промывали водой. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные экстракты промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали CC (Interchim; 800 г SiO_2, хлороформ/ацетонитрил с ацетонитрилом от 0~40%, скорость потока=150 мл/мин, Rv=5-6 CV) с получением 5-бром-3-циклопропил-пиридин-2-амина (30,4 г, 143 ммоль, выход 49,9%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 213,01 и 215,01; найдено 215,0; Rt=0,834.

Стадия 3: Синтез 5-(бензгидрилиденамино)-3-циклопропил-пиридин-2-амина

Смесь 5-бром-3-циклопропил-пиридин-2-амина (15,0 г, 70,4 ммоль), дифенилметанимина (14,0 г, 77,4 ммоль, 12,9 мл), карбоната цезия (68,8 г, 211 ммоль), XantPhos (2,04 г, 3,52 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (1,61 г, 1,76 ммоль) в диоксане (250 мл) вакуумировали и повторно заполняли Ar. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в

течение 12 ч в атмосфере Ar. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли МТБЭ (250 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 5-(бензгидрилиденамино)-3-циклопропил-пиридин-2-амина (27,3 г, неочищенный) в виде коричневой смолы.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,26-0,27 (м, 2H), 0,75-0,76 (м, 2H), 1,46-1,47 (м, 1H), 4,52 (br, 2H), 6,62 (м, 1H), 7,08 (м, 2H), 7,29-7,41 (м, 6H), 7,53 (м, 1H), 7,69 (м, 2H).

Стадия 4: Синтез 3-циклопропилпиридин-2,5-диамина

Соляную кислоту, 36% масс./масс. водн. раств. (4,50 г, 123 ммоль, 5,63 мл) добавляли к раствору 5-(бензгидрилиденамино)-3-циклопропил-пиридин-2-амина (15,0 г, 35,9 ммоль) в ТГФ (150 мл) и воде (100 мл). Полученную смесь перемешивали при 21°C в течение 18 ч. Полученную смесь разбавляли водой (20,0 мл) и экстрагировали МТБЭ (2×25,0 мл). Органические слои собирали и отбрасывали. Водный слой подщелачивали до pH ≈ 10-11 с помощью твердого K_2CO_3 и экстрагировали ДХМ (4×25,0 мл). Объединенные органические слои сушили над K_2CO_3 и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-циклопропилпиридин-2,5-диамина (5,30 г, неочищенный) в виде красного масла.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 150,11; найдено 150,2; Rt=0,323.

Стадия 5: Синтез N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1319)

3-Циклопропилпиридин-2,5-диамин (1,15 г, 2,31 ммоль) и HATU (923 мг, 2,43 ммоль) смешивали в сухом ДМФА (10,0 мл) при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. 2-[(2R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетат лития (718 мг, 2,31 ммоль) добавляли к ней, а перемешивание продолжали при комн. темп. в течение ночи. Полученную смесь выливали в воду и экстрагировали 3 раза EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором и концентрировали в вакууме. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (0,5-6,5 мин 30-65% вода - ACN; скорость потока: 30 мл/мин, колонка: Waters SunFire C18, 100×19 мм, 5 мкм). Полученную массу (236,5 мг) очищали хиральной колонкой (Chiral ART (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 12 мл/мин, RT=34,231 мин) с получением N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (168 мг, 385 мкмоль, выход 16,7%) в виде коричневого твердого вещества.

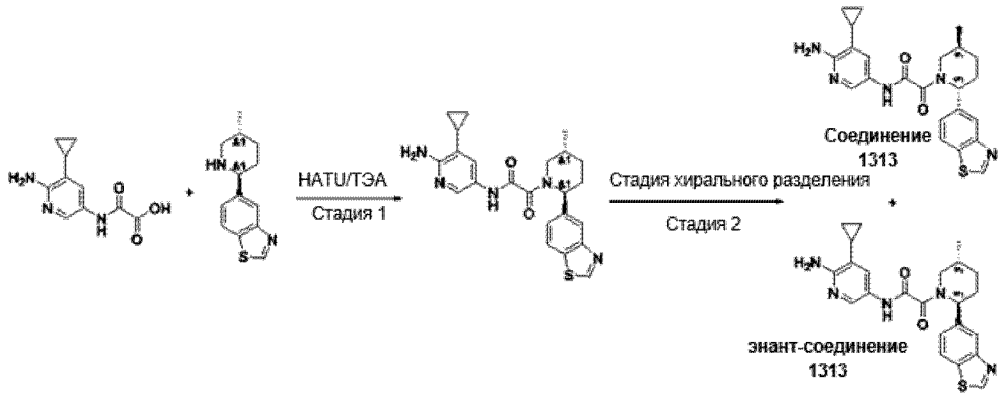
RT=58,171 мин (Chiralpak IC (250 * 4,6, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)

1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,40-0,47 (м, 2H), 0,83-0,89 (м, 2H), 1,00-1,04 (м, 3H), 1,32-1,40 (м, 2H), 1,60-1,90 (м, 2H), 2,05-2,37 (м, 2H), 3,50 (д, 1H), 4,05 (д, 1H), 5,30-5,77 (м, 3H), 7,28-7,50 (м, 2H), 7,99-8,06 (м, 2H), 8,15-8,18 (м, 1H), 9,39 (м, 1H), 10,55 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 436,2; найдено 436,2; Rt=2,536.

Синтез отн-N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-

метил-1,3-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (энант-Соединение 1313) и отн-N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-метил-1,3-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1313)



Стадия 1: N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-(2-метил-1,3-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

Литиевую соль 2-[(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетата (2,10 г, 3,25 ммоль) и HATU (1,36 г, 3,57 ммоль) смешивали в сухом ДМФА (25 мл) при комн. темп., а полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. 2-Метил-5-(5-метил-2-пиперидил)-1,3-бензотиазол (0,8 г, 3,25 ммоль) добавляли к ней, а полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Полученную смесь подвергли очистке **ВЭЖХ** (40-65 0,5-6,5 мин вода-acn; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин acn); колонка SunFire 100×19 мм 5 мкм (R)). N-(6-Амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-(2-метил-1,3-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (0,3398 г, 755,84 мкмоль, выход 23,28%) получали в виде бежевого твердого вещества с 13% цис-примеси.

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 449,2; найдено 450,2; Rt=2,663 мин.

Стадия 2: Синтез отн-N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-метил-1,3-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (энант-Соединение 1313) и отн-N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-метил-1,3-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1313)

Смесь диастереомеров разделяли хиральной хроматографией (1-й прогон: Chiralpak IC-III (250*20, 5 мкм), ИПС-MeOH, 50-50, 10 мл/мин, а зате 2-й прогон: Chiralcel OD-H (250*20, 5 мкм), гексан- ИПС-MeOH, 60-20-20, 12 мл/мин) с получением N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-метил-1,3-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (117,08 мг, 260,43 мкмоль, выход 34,46%) и N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-метил-1,3-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (110,18 мг, 245,08 мкмоль, выход 32,42%)

Аналитические условия:

RT для соединения 1313 (Chiralpak IC (250 * 4,6, 5 мкм), ИПС-MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин) - 26,667 мин;

RT для энант-соединения 1313 (Chiralpak IC (250 * 4,6, 5 мкм), ИПС-MeOH, 50-50,

0,5 мл/мин) - 16,52 мин.

Препаративные условия:

Установка прогона (выделение P1 из смеси P2 и его цис-примеси):

RT для соединения 1313 (Chiralpak IC-III (250 * 20, 5 мкм), ИПС-MeOH, 50-50, 10 мл/мин) - 34,014 мин;

RT для энант-соединение 1313 (с цис-примесью) (Chiralpak IC-III(250 * 20, 5 мкм), ИПС-MeOH, 50-50, 10 мл/мин) - 19,557 мин.

Препаративные условия, второй прогон (отделение P2 от цис-примеси)

RT для энант-соединения 1313 (Chiralcel OD-H (250 * 20, 5 мкм), гексан- ИПС-MeOH, 60-20-20, 12 мл/мин)=17,823 мин.

Соединение 1313:

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,40-0,47 (м, 2H), 0,83-0,89 (м, 2H), 1,00-1,04 (м, 3H), 1,22-1,39 (м, 2H), 1,61-1,89 (м, 2H), 2,05-2,36 (м, 2H), 2,78 (с, 3H), 3,48 (д, 1H), 4,03 (д, 1H), 5,28-5,76 (м, 3H), 7,28-7,40 (м, 2H), 7,83-7,86 (м, 1H), 7,99-8,06 (м, 2H), 10,54 (м, 1H).ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 263,1; найдено 264,2; Rt=2,800 мин.

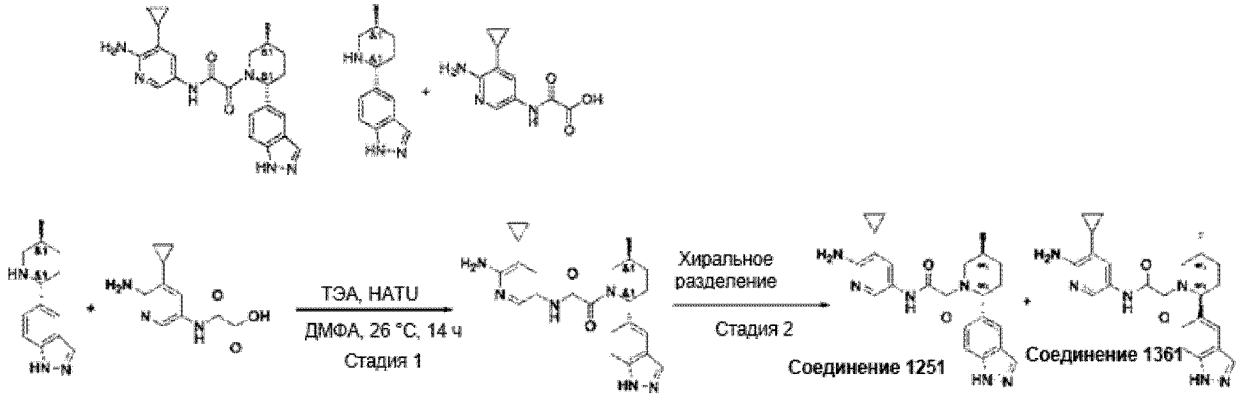
ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 449,2; найдено 450,2; Rt=2,551 мин.

энант-соединение 1313:

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,40-0,47 (м, 2H), 0,83-0,89 (м, 2H), 1,00-1,04 (м, 3H), 1,22-1,38 (м, 2H), 1,60-1,89 (м, 2H), 2,05-2,36 (м, 2H), 2,78 (с, 3H), 3,48 (д, 1H), 4,03 (д, 1H), 5,28-5,76 (м, 3H), 7,28-7,39 (м, 2H), 7,83-7,86 (м, 1H), 7,99-8,06 (м, 2H), 10,54 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 449,2; найдено 450,2; Rt=2,527 мин.

Синтез N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1361) и N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1251)



Стадия 1: Синтез N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

5-(5-Метил-2-пиперидил)-1H-индазол (0,1 г, 464,48 мкмоль), HATU (229,59 мг, 603,83 мкмоль) смешивали в сухом ДМФА (5 мл) при 21 °C, а полученную смесь перемешивали в течение 15 мин; 2-[(6-Амино-5-циклопропил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетат натрия (225,92 мг, 464,48 мкмоль) добавляли к ней, а полученную смесь

перемешивали при 21°C в течение ночи. Полученную смесь подвергли очистке ВЭЖХ (30-55 0,5-6,5 мин вода-acn; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 5мл/мин acn); колонка SunFire 100×19 мм 5 мкм (R)). N-(6-Амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (57,1 мг, 136,44 мкмоль, выход 29,38%) получали в виде желтоватого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 418,2; найдено 419,4; Rt=2,211 мин.

Стадия 2: Пример 236. Синтез N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1361) и N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1251)

Смесь диастереомеров разделяли хиральной хроматографией (Колонка: Chiralpak IC-III (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: ИПС-MeOH 50-50 скорость потока: 10 мл/мин) с получением N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида **соединения 1361** (21,4 мг, 51,14 мкмоль, выход 37,48%, содержит 5,4% цис-примеси) и N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида **соединения 1251** (20,41 мг, 48,77 мкмоль, выход 35,74%)

Аналитические условия:

RT для соединения 1361 (Chiralpak IC (250 * 4,6, 5 мкм), ИПС-MeOH, 50-50, 0,5 мл/мин) - 11,4912 мин;

RT для соединения 1251 (Chiralpak IC (250 * 4,6, 5 мкм), ИПС-MeOH, 50-50, 0,5 мл/мин) - 24,8342 мин.

Препаративные условия:

RT для соединения 1361 (Chiralpak IC-III (250 * 20, 5 мкм), ИПС-MeOH, 50-50, 10 мл/мин) - 12,466 мин;

RT для соединения 1251 (Chiralpak IC-III (250 * 20, 5 мкм), ИПС-MeOH, 50-50, 10 мл/мин) - 25,178 мин.

Соединение 1361:

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,44 (м, 2H), 0,87 (м, 2H), 1,02 (м, 3H), 1,33 (м, 1H), 1,76 (м, 3H), 2,19 (м, 2H), 2,76 (м, 1H), 3,74 (м, 1H), 5,72 (м, 3H), 7,27 (д, 1H), 7,36 (м, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,69 (м, 1H), 8,03 (м, 2H), 10,50 (с, 1H), 13,00 (с, 1H).

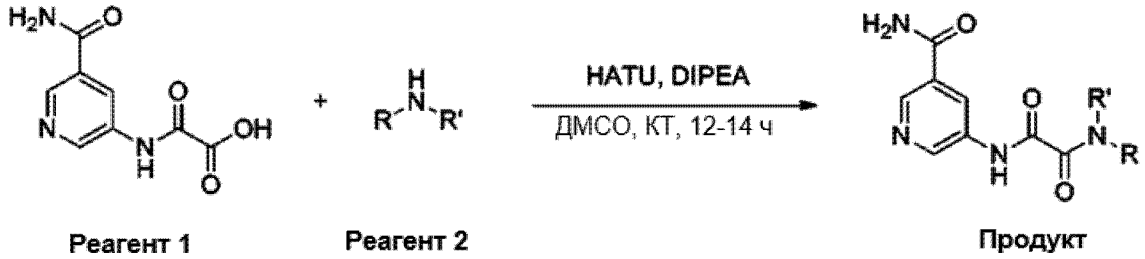
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 418,2; найдено 419,2; Rt=1,843 мин.

Соединение 1251:

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,44 (м, 2H), 0,87 (м, 2H), 1,01 (м, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,76 (м, 3H), 2,19 (м, 2H), 2,76 (м, 1H), 3,74 (дд, 1H), 5,72 (м, 3H), 7,27 (м, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,69 (м, 1H), 8,03 (м, 2H), 10,49 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 418,2; найдено 419,2; Rt=1,838 мин.

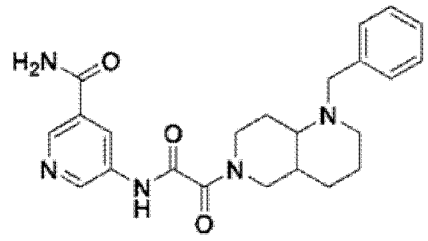
Синтез библиотеки соединений бициклических пиперидинов



Реагент 1 **Реагент 2** **Продукт**

DIPEA (3,5 экв.) добавляли к раствору 2-((5-карбамоилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоуксусной кислоты (1,1 экв.; реагент 1) и соответствующего амина (1,0 экв.; реагент 2) и в ДМФА (2,0 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением раствора HATU (1,2 экв.) в ДМФА (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того, как весь исходный материал был израсходован, как было показано ЖХМС, полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (С18 колонка и MeOH-H_2O+ 0,1% NH_3 в качестве подвижной фазы, время прогона 5 мин) с получением чистого продукта.

Синтез 5-[2-(1-бензил-декагидро-1,6-нафтиридин-6-ил)-2-оксоацетамидо]пиридин-3-карбоксамида ***(Соединение 412)***



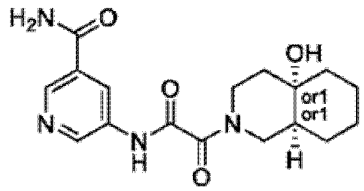
Соединение 412

Выход: 31,0 мг, 43,44%

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 1,34-1,49 (м, 2H), 1,50-1,65 (м, 3H), 1,88-2,09 (м, 2H), 2,16-2,34 (м, 1H), 2,44-2,47 (м, 1H), 2,68-2,99 (м, 2H), 3,04-3,16 (м, 1H), 3,48-3,57 (м, 1H), 3,59-3,83 (м, 2H), 3,98-4,15 (м, 1H), 7,20-7,27 (м, 1H), 7,27-7,35 (м, 4H), 7,62 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,47-8,55 (м, 1H), 8,75-8,80 (м, 1H), 8,85-8,92 (м, 1H), 11,11 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 421,2; найдено 422,2; Rt=0,759 мин.

Синтез 5-[2-(4a-гидрокси-декагидроизохинолин-2-ил)-2-оксоацетамидо]пиридин-3-карбоксамида ***(Соединение 421)***



Соединение 421

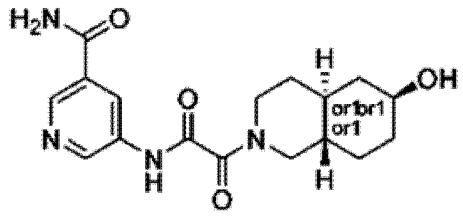
Выход: 21,8 мг, 30,16%

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 1,16-1,29 (м, 3H), 1,30-1,51 (м, 4H), 1,53-1,64 (м, 4H),

1,83-1,99 (м, 1H), 3,12-3,27 (м, 1H), 3,55-3,69 (м, 1H), 3,77-4,11 (м, 1H), 4,48-4,55 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,47-8,54 (м, 1H), 8,74-8,80 (м, 1H), 8,87 (дд, 1H), 11,08 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 346,2; найдено 347,2; Rt=2,126 мин.

*Синтез 5-[2-(6-гидрокси-декагидроизохинолин-2-ил)-2-оксоацетамидо]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 418**)*

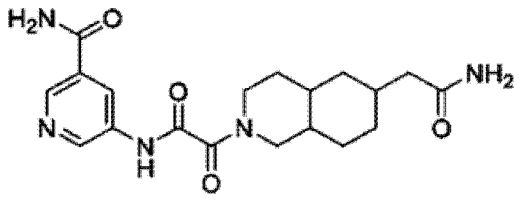


Соединение 418

Выход: 5,4 мг, 8,35%

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 346,2; найдено 347,2; Rt=1,765 мин.

*Синтез 5-{2-[6-(карбамоилметил)-декагидроизохинолин-2-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 420**)*



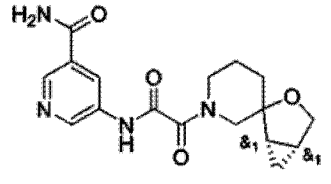
Соединение 420

Выход: 19,9 мг, 28,46%

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 0,87-1,02 (м, 1H), 1,17-1,31 (м, 1H), 1,33-1,56 (м, 4H), 1,60-1,84 (м, 3H), 1,86-1,95 (м, 1H), 1,96-2,02 (м, 1H), 2,07-2,26 (м, 1H), 2,68-2,97 (м, 2H), 3,09-3,26 (м, 1H), 3,59-4,00 (м, 1H), 4,11-4,48 (м, 1H), 6,70 (с, 1H), 7,11-7,30 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,44-8,57 (м, 1H), 8,73-8,81 (м, 1H), 8,84-9,14 (м, 1H), 11,10 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 387,2; найдено 388,2; Rt=2,023 мин.

*Синтез рац-5-{2-[(1R,5S)-3-оксаспиро[бицикло[3.1.0]гексан-2,3'-пиперидин]-1'-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 124**)*



Соединение 124

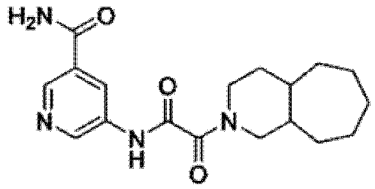
Получали по общей методике. Выход: 16,0 мг, 32,0%

^{1}H ЯМР (500 МГц, cdcl3) δ 0,52 (м, 2H), 1,42 (м, 1H), 1,80 (м, 4H), 3,05 (м, 1H), 3,40 (м, 1H), 3,75 (м, 3H), 4,10 (м, 1H), 4,43 (м, 1H), 5,96 (м, 2H), 8,62 (м, 1H), 8,86 (м, 2H), 9,41

(м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 344,2; найдено 345,4; Rt=2,275 мин.

*Синтез 5-(2-{декагидро-1H-циклогепта[c]пиридин-2-ил}-2-оксоацетамидо)пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 133**)*



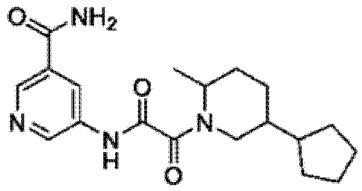
Соединение 133

Получали по общей методике. Выход: 18,1 мг, 51,71%

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,27 (м, 5H), 1,52 (м, 3H), 1,64 (м, 4H), 1,76 (м, 1H), 1,83 (м, 1H), 1,92 (м, 1H), 3,18 (м, 1H), 3,49 (м, 1H), 3,64 (м, 1H), 7,61 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,50 (м, 1H), 8,77 (м, 1H), 8,86 (м, 1H), 10,77 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 344,2; найдено 345,1; Rt=1,161 мин.

*Синтез 5-[2-(5-циклопентил-2-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 143**)*



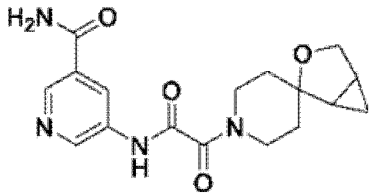
Соединение 143

Получали по общей методике. Выход: 18,0 мг, 51,43%

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,97 (м, 2H), 1,23 (м, 3H), 1,35 (м, 2H), 1,44 (м, 2H), 1,56 (м, 3H), 1,71 (м, 2H), 1,88 (м, 3H), 3,01 (м, 0,5H), 3,45 (м, 1H), 4,23 (м, 1,5H), 7,61 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,77 (м, 1H), 8,87 (м, 1H), 10,80 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 358,2; найдено 359,1; Rt=1,214 мин.

*Синтез 5-(2-{3-оксаспиро[бицикло[3.1.0]гексан-2,4'-пиперидин]-1'-ил}-2-оксоацетамидо)пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 149**)*



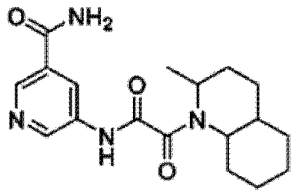
Соединение 149

Получали по общей методике. Выход: 16,0 мг, 45,71%

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,27 (м, 1H), 0,45 (м, 1H), 1,54 (м, 3H), 1,63 (м, 3H), 3,20 (м, 1H), 3,35 (м, 1H), 3,59 (м, 1H), 3,68 (м, 2H), 3,90 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,85 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 344,2; найдено 345,1; Rt=0,916 мин.

*Синтез 5-[2-(2-метил-декагидрохинолин-1-ил)-2-оксоацетамидо]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 144**)*



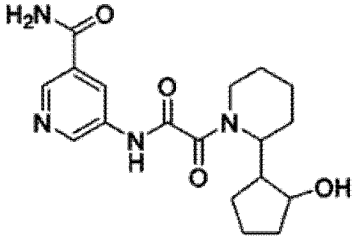
Соединение 144

Получали по общей методике. Выход: 3,4 мг, 9,71%

^{1}Н ЯМР (Хлороформ-d, 600 МГц): δ (м. д.) 1,33 (м, 6Н), 1,48 (м, 1Н), 1,66 (м, 2Н), 1,73 (м, 2Н), 1,89 (м, 3Н), 2,01 (м, 3Н), 4,53 (м, 1Н), 4,75 (м, 1Н), 6,25 (с, 1Н), 6,86 (с, 1Н), 8,78 (с, 1Н), 8,98 (с, 1Н), 9,11 (с, 1Н), 10,02 (с, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 344,2; найдено 345,1; Rt=1,141 мин.

*Синтез 5-{2-[2-(2-гидроксициклопентил)пиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 169**)*



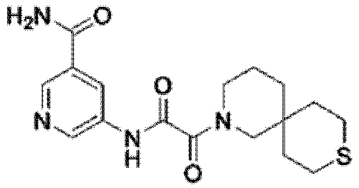
Соединение 169

Получали по общей методике. Выход: 6,1 мг, 17,43%

^{1}Н ЯМР (Хлороформ-d, 500 МГц): δ (м. д.) 1,31 (м, 1Н), 1,73 (м, 8Н), 2,05 (м, 2Н), 2,42 (м, 1Н), 3,01 (м, 1Н), 4,03 (м, 1Н), 4,52 (м, 1Н), 5,06 (м, 1Н), 8,63 (с, 1Н), 8,83 (м, 1Н), 8,89 (м, 1Н), 9,47 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 360,2; найдено 361,2; Rt=0,830 мин.

*Синтез 5-(2-оксо-2-{9-тиа-2-азаспиро[5.5]ундекан-2-ил}ацетамидо)пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 166**)*



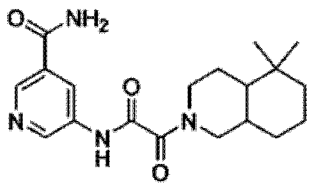
Соединение 166

Получали по общей методике. Выход: 10,2 мг, 29,14%

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,53 (м, 6Н), 2,43 (м, 2Н), 2,66 (м, 2Н), 3,28 (м, 2Н), 3,43 (м, 4Н), 7,62 (м, 1Н), 8,17 (м, 1Н), 8,49 (с, 1Н), 8,77 (с, 1Н), 8,88 (м, 1Н), 10,47 (с, 1Н)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 362,2; найдено 363,1; Rt=1,002 мин.

*Синтез 5-[2-(5,5-диметил-декагидроизохинолин-2-ил)-2-оксоацетамидо]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 141**)*



Соединение 141

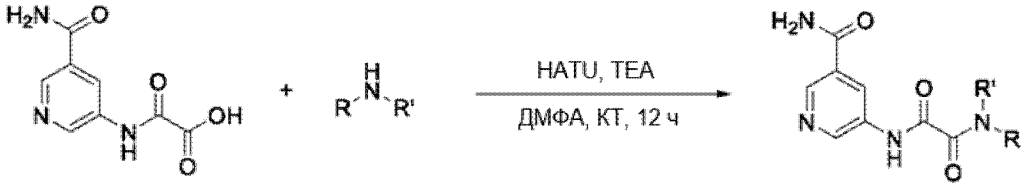
Получали по общей методике. Выход: 14,5 мг, 41,43%

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,84 (м, 6H), 1,01 (м, 2H), 1,21 (м, 2H), 1,37 (м, 1H), 1,46 (м, 3H), 1,69 (м, 1H), 2,31 (м, 1H), 2,87 (м, 2H), 3,77 (м, 1H), 4,34 (м, 1H), 7,61 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,49 (м, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 10,70 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 358,2; найдено 359,2; Rt=1,289 мин.

Синтез библиотеки соединений спиропиперидинов

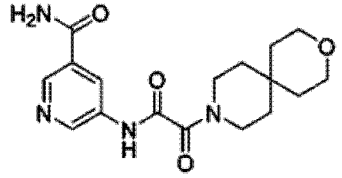
Общая методика:



Реагент 1 **Реагент 2** **Продукт**

TEA (10,0 экв.) добавляли к раствору 2-((5-карбамоилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоуксусной кислоты (1,1 экв.; реагент 1), соответствующего амина (1,0 экв.; реагент 2) и HATU (1,1 экв.) в ДМФА (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, затем подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC-Triart C18 100×20 мм 5 мкм, подвижная фаза: 0-20% 0-5 мин 0,1% NH_3-метанол) с получением неочищенного продукта. Полученное твердое вещество повторно очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: SunFireC18 100×19 мм 5 мкм, подвижная фаза: 0-25% 0-5 мин вода+метанол+муравьиная кислота) с получением целевого продукта.

*Синтез 5-[[2-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 191**)*



Соединение 191

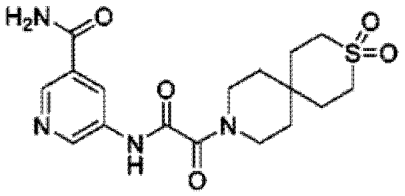
Получали по общей методике. Выход: 28,0 мг (12,55%)

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц): δ (м. д.) 1,58 (м, 4H), 1,65 (м, 4H), 3,67 (м, 8H), 8,07 (с,

1H), 8,58 (м, 1H), 8,77 (д, 1H), 8,93 (д, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 346,2; найдено 347,2; Rt=2,062 мин.

*Синтез 5-(2-(3,3-диоксидо-3-тиа-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (**Соединение 195**)*



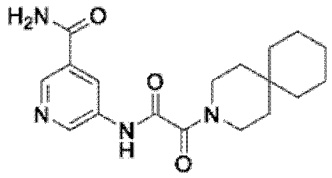
Соединение 195

Получали по общей методике. Выход: 44,0 мг (26,75%)

^{1}H ЯМР (ДМСО, 600 МГц): δ (м. д.) 1,53 (м, 4H), 1,89 (м, 4H), 3,02 (м, 4H), 3,43 (м, 2H), 3,50 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 11,11 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 394,2; найдено 395,2; Rt=1,565 мин.

*Синтез 5-[[2-(3-азаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 203**)*



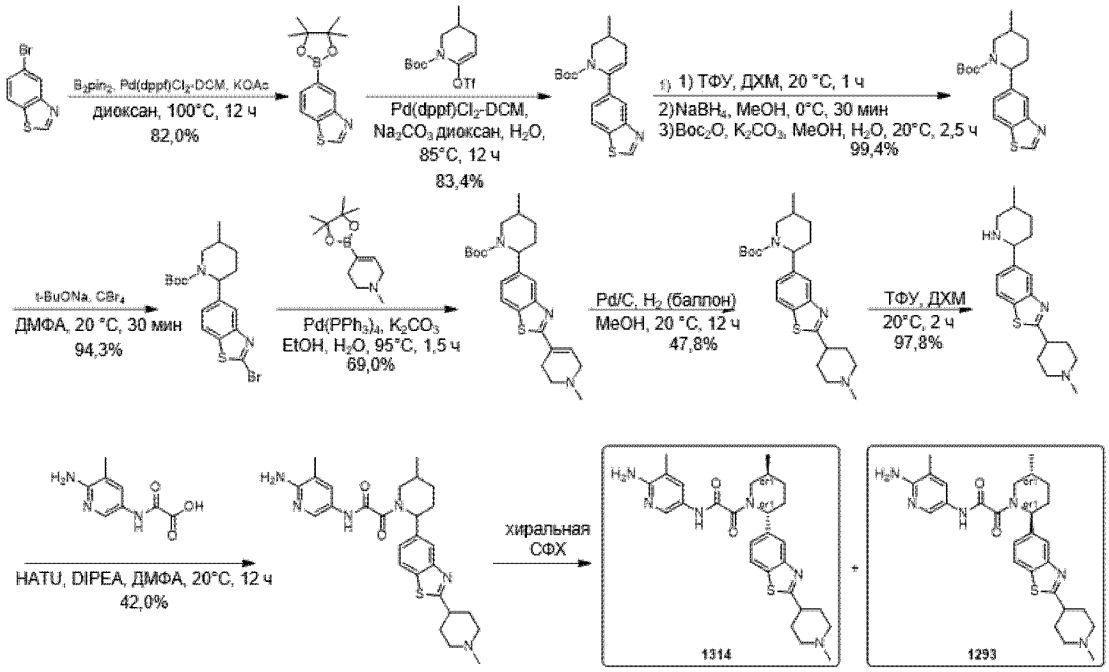
Соединение 203

Получали по общей методике. Выход: 53,0 мг (29,20%)

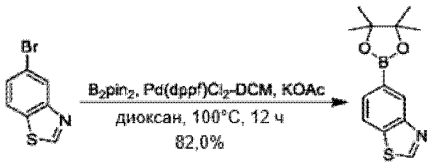
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,39 (м, 15H), 3,43 (м, 4H), 7,64 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 11,12 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 344,2; найдено 345,2; Rt=3,186 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1314) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1293)

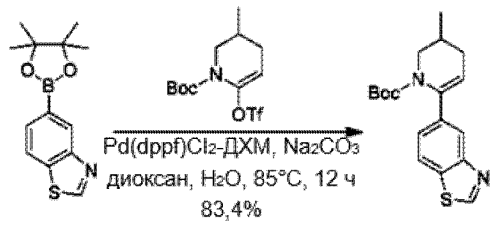


Стадия 1: Синтез 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола



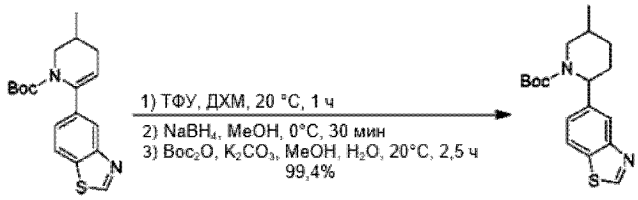
Смесь 5-бром-1,3-бензотиазола (500 мг, 2,34 ммоль), KOAc (1,32 г, 4,67 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (900 мг, 3,54 ммоль), циклопентил(дифенил)фосфана; дихлордипалладия; железа (171 мг, 0,234 ммоль) и диоксана (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Полученную смесь гасили добавлением воды (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл * 2), солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, очищенного флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 24 г AgelaFlash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~40%, скорость потока: 30 мл/мин, 254 нм) с получением 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (500 мг, выход 82,0%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-6-(1,3-бензотиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-тиридин-1-карбоксилата



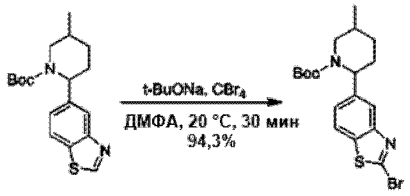
Смесь 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (500 мг, 1,91 ммоль), трет-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (800 мг, 2,32 ммоль), Na_2CO_3 (660 мг, 6,23 ммоль), Pd(dppf)Cl_2-ДХМ (160 мг, 0,196 ммоль), диоксана (10 мл) и H_2O (3 мл) перемешивали при 85°C в течение 12 часов. Полученную смесь гасили добавлением воды (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл * 2), солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, очищенного флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 24 г AgelaFlash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~20%, скорость потока: 30 мл/мин, 254 нм) с получением трет-бутил-6-(1,3-бензотиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (528 мг, выход 83,4%) в виде желтого масла.

Стадия 3. Синтез трет-бутил-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата



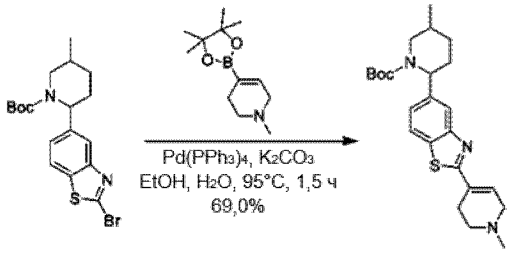
Смесь трет-бутил-6-(1,3-бензотиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (300 мг, 0,908 ммоль), ТФУ (2,5 мл, 32,4 ммоль) и ДХМ (2 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток растворяли в MeOH (5 мл) с последующим добавлением $NaBH_4$ (120 мг, 3,17 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Добавляли Boc_2O (500 мг, 2,29 ммоль), K_2CO_3 (400 мг, 2,89 ммоль) и H_2O (2 мл), а смесь перемешивали при 20°C в течение 2,5 часов. Полученную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл * 2), солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 24 г AgelaFlash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~20%, скорость потока: 30 мл/мин, 254 нм) с получением трет-бутил-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, выход 99,4%) в виде желтого масла.

Стадия 4. Синтез трет-бутил-2-(2-бром-1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата



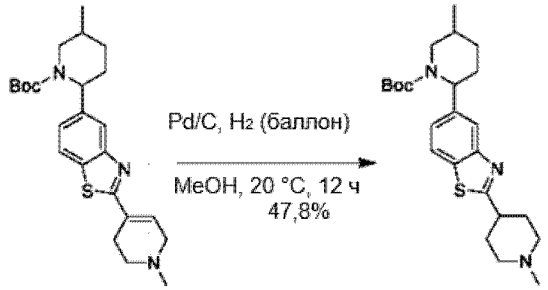
К смеси трет-бутил-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 0,902 моль), натрия; 2-метилпропан-2-олата (350 мг, 3,64 ммоль) и ДМФА (1 мл) добавляли CBr_4 (333 мг, 1,00 ммоль), а смесь перемешивали при 20°C в течение 30 минут. Полученную смесь гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл * 2), солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(2-бром-1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (350 мг, выход 94,3%) в виде желтого масла.

Стадия 5: Синтез трет-бутил-3-метил-6-[2-(1-метил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата



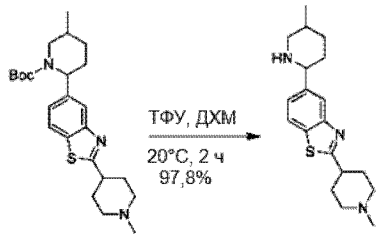
Смесь трет-бутил-2-(2-бром-1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (350 мг, 0,851 ммоль), пинаколового эфира 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-бороновой кислоты (280 мг, 1,25 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (105 мг, 90,9 мкмоль), K_2CO_3 (364,00 мг, 2,63 ммоль), H_2O (3 мл) и EtOH (10 мл) перемешивали при 95°C в течение 1,5 часов в микроволновом реакторе. Полученную смесь гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл * 2), солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 12 г A gelaFlash® Silica Flash, ДХМ/MeOH с MeOH от 0~20%, скорость потока: 30 мл/мин, 254 нм) с получением трет-бутил-3-метил-6-[2-(1-метил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (250 мг, выход 69,0%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 6. Синтез трет-бутил-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата



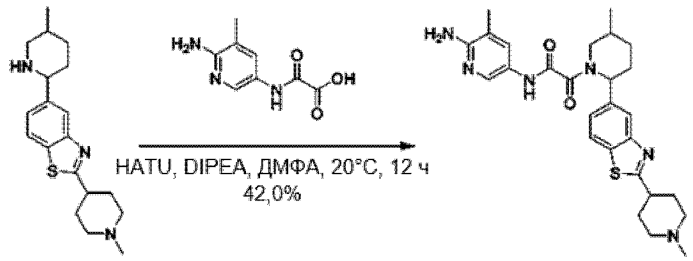
Смесь трет-бутил-5-метил-2-[2-(1-метил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (250 мг, 0,585 ммоль), Pd/C (170 мг, 10% масс. Pd с 50% масс. воды) в MeOH (5 мл) перемешивали при 20°C в течение 12 часов в атмосфере водорода (в баллоне, 15 фунтов на кв. дюйм). Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (120 мг, выход 47,8%) в виде желтого масла

Стадия 7: Синтез 2-(1-метил-4-пиперидил)-5-(5-метил-2-пиперидил)-1,3-бензотиазола



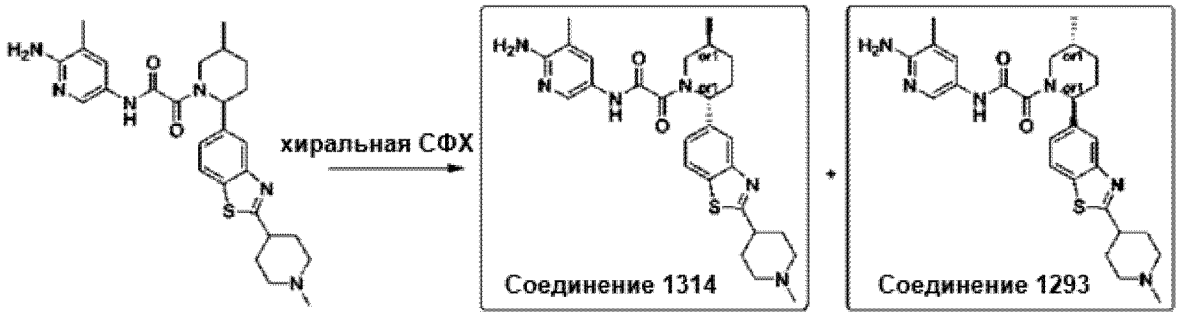
Смесь трет-бутил-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (120 мг, 0,279 ммоль), ТФУ (1 мл, 13,0 ммоль) и ДХМ (2 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который растворяли в MeOH (~5 мл) и нейтрализовали твердым Na_2CO_3 до pH=7. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который растирали с ДХМ (50 мл). Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(1-метил-4-пиперидил)-5-(5-метил-2-пиперидил)-1,3-бензотиазола (90 мг, выход 97,8%) в виде желтого масла.

Стадия 8: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида



К смеси 2-[(6-амино-5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (55 мг, 0,22 ммоль), 2-(1-метил-4-пиперидил)-5-(5-метил-2-пиперидил)-1,3-бензотиазола (90 мг, 0,273 ммоль), HATU (104 мг, 0,274 ммоль) и ДМФА (5 мл) добавляли DIPEA (0,3 мл, 1,72 ммоль), а смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Смесь очищали флэш-хроматографией (Колонка: SepaFlash® Sphercial C18, 25 г, 40-60 мкм, 120Å; MeCN/вода (0,5% об. NH_3-H_2O) с MeCN от 0-45%, 25 мл/мин, 254 нм) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (60 мг, выход 42,0%) в виде желтого масла.

Стадия 9: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1314) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1293)



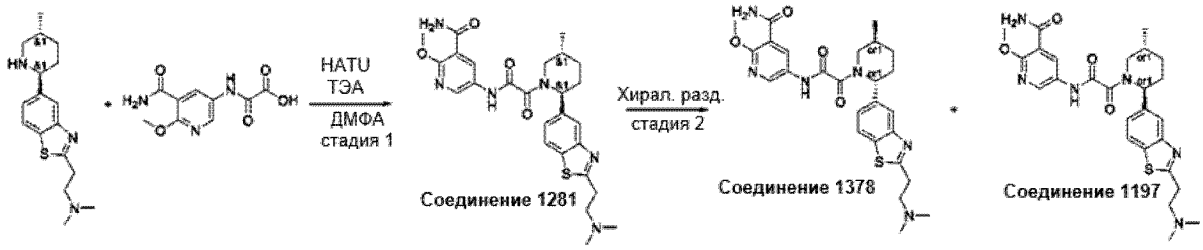
N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (45 мг, 88,8 мкмоль) разделяли хиральной СФХ (Прибор:Thar800Q; Колонка: Daicel Chiralpak IG (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: сверхкритический CO_2/EtOH (0,1% NH_3-H_2O, % об.)=50/50; скорость потока: 80 мл/мин; температура колонки: 38 °C; давление в насадке: 100 бар; температура в насадке: 60 °C; температура испарителя: 20 °C; температура триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм) с получением **соединения 1314** (пик 2, время удерживания =1,610 мин) и **соединения 1293** (пик 3, время удерживания=2,469 мин).

Соединение 1314: N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (15 мг, индивидуальный неизвестный энантиомер с относительной транс-конфигурацией, пик 2, время удерживания =1,610 мин, белое твердое вещество). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 10,30 (уш. с, 1 Н), 8,03 (уш. д, J=8,3 Гц, 2 Н), 7,90 (с, 1 Н), 7,50 (уш. с, 1 Н), 7,40 (уш. д, J=8,0 Гц, 1 Н), 5,60 (уш. с, 1 Н), 5,37 (уш. с, 2 Н), 3,71 (уш. с, 1 Н), 2,89 (уш. д, J=11,8 Гц, 2 Н), 2,23-2,34 (м, 5 Н), 2,08-2,20 (м, 6 Н), 2,06 (с, 3 Н), 1,84-1,96 (м, 3 Н), 1,71-1,83 (м, 1 Н), 1,38 (уш. д, J=7,5 Гц, 1 Н), 1,07 (д, J=7,0 Гц, 3 Н); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 507,2, найдено 507,2; ВЭЖХ: 100% при 220 нм, 100% при 254 нм; 100% ее

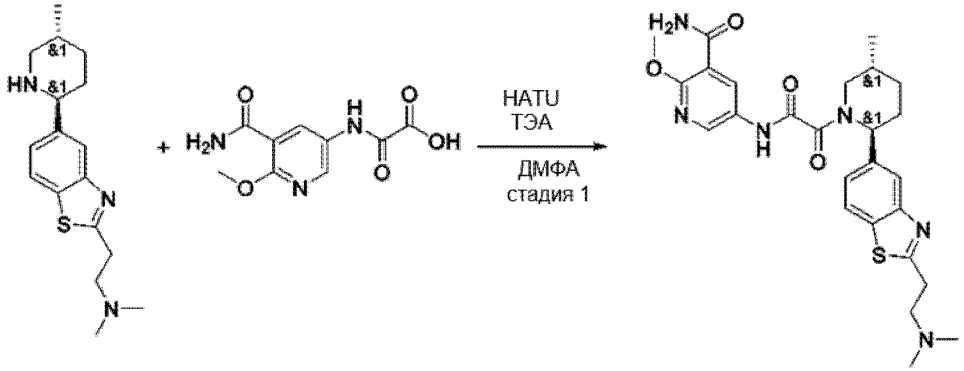
Соединение 1293: N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (15 мг,

индивидуальный неизвестный энантиомер с транс-, пик 3, время удерживания=2,469 мин, белое твердое вещество). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 10,31 (уш. с, 1 Н), 8,04 (уш. д, J=8,3 Гц, 2 Н), 7,90 (с, 1 Н), 7,50 (уш. с, 1 Н), 7,41 (уш. д, J=8,3 Гц, 1 Н), 5,60 (уш. с, 1 Н), 5,37 (уш. с, 2 Н), 3,70-3,90 (м, 1 Н), 2,60 (уш. т, J=11,0 Гц, 4 Н), 2,09-2,35 (м, 8 Н), 2,06 (уш. с, 3 Н), 1,90-2,02 (м, 4 Н), 1,71-1,83 (м, 1 Н), 1,37 (уш. д, J=11,3 Гц, 1 Н), 1,07 (д, J=7,0 Гц, 3 Н); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 507,2, найдено 507,2; ВЭЖХ: 100% при 220 нм, 100% при 254 нм; 100% э. и.

Синтез 5-(2-(2-(2-(2-(диметиламино)этил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-2-метоксиникотинамида (соединение 1281, соединение 1281 и соединение 1197)



Стадия 1: Синтез 5-(2-(2-(2-(2-(диметиламино)этил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-2-метоксиникотинамида (Соединение 1281)



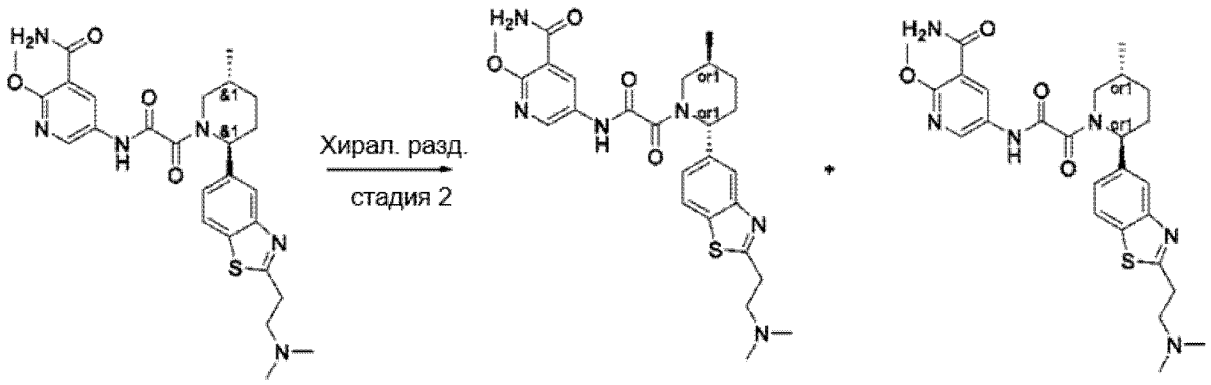
Получали по общей методике 2. Выход: 19,8 мг (5,73%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-5 мин 40-90% вода-MeOH+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02-1,06 (м, 3Н), 1,35 (м, 1Н), 1,70 (м, 1Н), 1,90 (м, 1Н), 2,09 (м, 2Н), 2,20 (с, 6Н), 2,29 (м, 2Н), 2,69 (м, 2Н), 3,22 (м, 2Н), 3,91-3,96 (м, 3Н), 5,71 (м, 1Н), 7,35 (м, 1Н), 7,65-7,74 (м, 2Н), 7,85 (м, 1Н), 7,98-8,05 (м, 1Н), 8,40-8,57 (м, 2Н), 11,10 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 524,2; найдено 525,2; Rt=2,151 мин.

Стадия 2: Хиральное разделение (соединение 1281 и соединение 1197)



Рацемический 5-(2-(2-(2-(2-(диметиламино)этил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-2-метоксиникотинамид (290 мг, 552,77 мкмоль) разделяли хирально (Колонка: Chirapak IC-III (250*20 мм, 5 мкм), ИПС-MeOH, 50-50, 12 мл/мин) с получением 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[2-[2-(диметиламино)этил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (140 мг, 266,85 мкмоль, выход 96,55%) (RT=53,79 мин) и 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-[2-[2-(диметиламино)этил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (140 мг, 266,85 мкмоль, выход 96,55%) (RT=27,78 мин).

Время удерживания для соединения 1197 в аналитических условиях (колонка: IC, ИПС-MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 57,47 мин и для соединения 1197 29,97 мин.

Соединение 1281:

Время удерживания: 57,47 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,04 (м, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 2,11 (м, 1H), 2,20 (д, 6H), 2,31 (м, 1H), 2,69 (м, 3H), 3,21 (м, 2H), 3,50 (м, 1H), 3,94 (м, 3H), 5,50 (м, 1H), 7,37 (дд, 1H), 7,72 (м, 2H), 7,86 (д, 1H), 8,02 (дд, 1H), 8,50 (м, 2H), 11,07 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 524,2; найдено 525,2; Rt=2,635 мин.

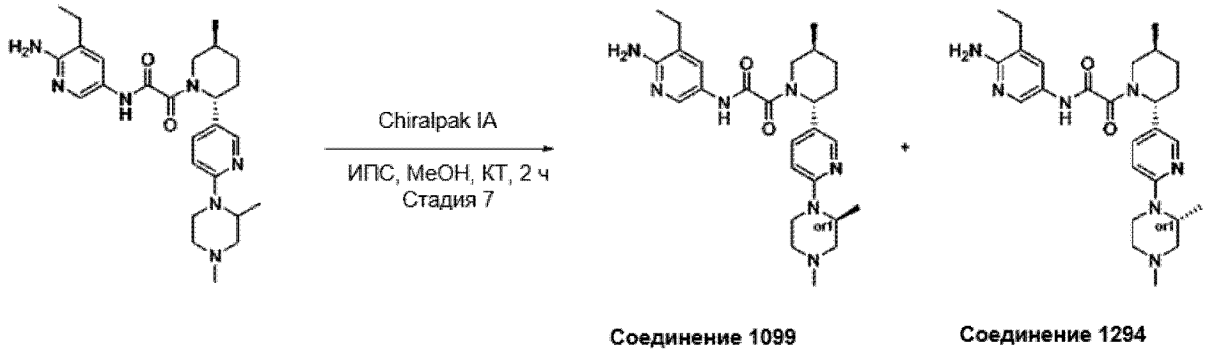
Соединение 1197:

Время удерживания: 29,97 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,04 (м, 3H), 1,37 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 2,11 (м, 1H), 2,20 (м, 6H), 2,31 (м, 1H), 2,69 (м, 3H), 3,21 (м, 2H), 3,95 (м, 4H), 5,50 (м, 1H), 7,37 (дд, 1H), 7,73 (м, 2H), 7,86 (м, 1H), 8,02 (дд, 1H), 8,52 (м, 2H), 11,07 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 524,2; найдено 525,2; Rt=2,632 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[6-[(2S)-2,4-диметилпиперазин-1-ил]-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1099) и N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[6-[(2R)-2,4-диметилпиперазин-1-ил]-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1294)



Соединение 1099 **Соединение 1294**

Условия хирального разделения: Chiralpak IA, 250 * 20 мм, 5 мкм, ИПС - MeOH, 50-50, 10 мл/мин, объем вводимой пробы: 200,000 мкл; температура колонки: 24 °C; длина волны: 205 нм, 264 нм), время удерживания (изомер A)=34,968 мин; время удерживания (изомер B)=51,008 мин

N-(6-Амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[6-(2,4-диметилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (100 мг, 208,50 мкмоль) разделяли на энантиомеры хиральной ВЭЖХ, получая: **соединение 1099** - N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[6-[(2S)-2,4-диметилпиперазин-1-ил]-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (41 мг, 85,49 мкмоль, выход 42,00%) со временем удерживания=28,721 мин (аналитическая), 34,968 мин (препаративная) и **соединение 1294** - N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[6-[(2R)-2,4-диметилпиперазин-1-ил]-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (38 мг, 79,23 мкмоль, выход 38,00%) со временем удерживания=40,733 мин (аналитическая), 51,008 мин (препаративная).

Соединение 1294:

Выход: 41,0 мг (42,00%)

RT (Chiralpak IA (250 * 20 мм, 5 мкм), ИПС-MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин)=38,669 мин.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 0,96-1,03 (м, 3H), 1,07-1,14 (м, 6H), 1,26-1,38 (м, 1H), 1,66-1,77 (м, 1H), 1,81-2,00 (м, 3H), 2,04-2,14 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,36-2,41 (м, 2H), 2,65-2,72 (м, 1H), 2,79-3,19 (м, 3H), 3,36-3,99 (м, 2H), 4,43 (с, 1H), 5,00-5,53 (м, 1H), 5,58-5,67 (м, 2H), 6,71-6,80 (м, 1H), 7,38-7,54 (м, 2H), 7,98-8,09 (м, 2H), 10,42-10,52 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 481,2; найдено 481,2; Rt=0,736 мин.

Соединение 1099:

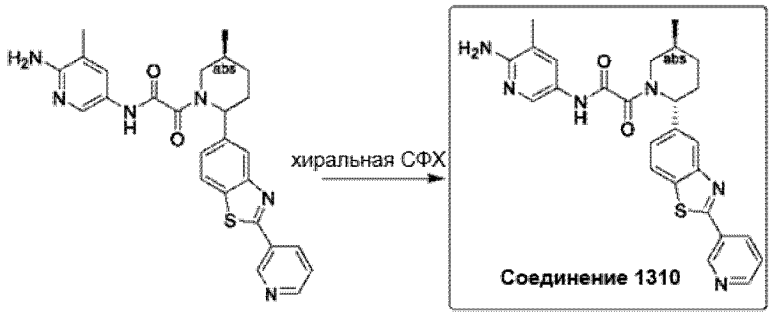
Выход: 38,0 мг (38,00%)

RT (Chiralpak IA (250*20 мм, 5 мкм), ИПС-MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин)=28,704 мин.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 0,97-1,03 (м, 3H), 1,07-1,13 (м, 6H), 1,27-1,37 (м, 1H), 1,63-1,76 (м, 1H), 1,78-2,02 (м, 3H), 2,03-2,12 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,36-2,41 (м, 2H), 2,65-3,23 (м, 4H), 3,38-3,97 (м, 2H), 4,43 (с, 1H), 5,00-5,52 (м, 1H), 5,56-5,67 (м, 2H), 6,71-6,80 (м, 1H), 7,38-7,54 (м, 2H), 8,00-8,10 (м, 2H), 10,44-10,54 (м, 1H).

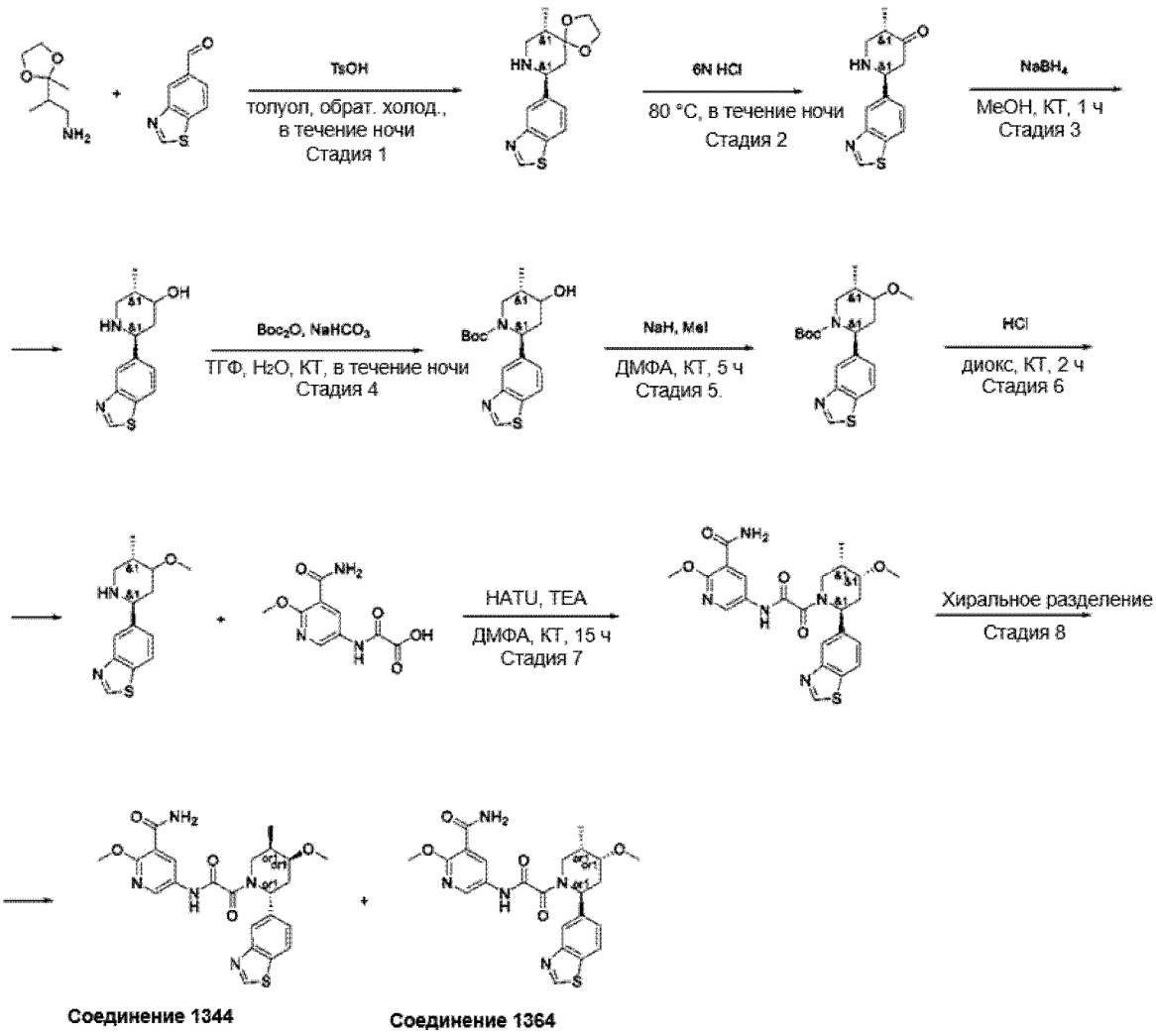
6 ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 481,2; найдено 481,4; Rt=0,734 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(3-пиридил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1310)

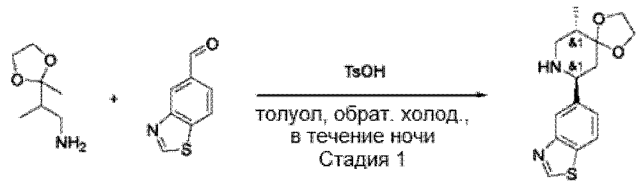


N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(5S)-5-метил-2-[2-(3-пиридил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (50 мг, 0,103 ммоль) очищали СФХ (Прибор: Berger, Multigr AM-II; колонка: Daicel Chiralcel OD-H 250 мм × 30 мм × 5 мкм; подвижная фаза: сверхкритический CO_2/EtOH (0,1% NH_3-H_2O, % об.)=55/45; скорость потока: 80 мл/мин; температура колонки: 38 °C; давление в насадке: 100 бар; температура в насадке: 60 °C; температура испарителя: 20 °C; температура триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(3-пиридил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (44,4 мг, известный индивидуальный энантиомер с относительной транс-конфигурацией, пик 2, время удерживания: 8,370 мин, белое твердое вещество). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 9,27 (шир. с, 1H), 8,70 (шир. с, 1H), 8,26-8,57 (м, 2H), 7,99-8,23 (м, 2H), 7,39-7,88 (м, 3H), 5,49-5,89 (м, 1H), 3,77-4,13 (м, 1H), 3,50 (шир. с, 1H), 2,37 (шир. с, 2H), 2,25 (шир. с, 2H), 2,13 (шир. с, 1H), 1,85-2,09 (м, 2H), 1,50 (шир. с, 1H), 1,15 (шир д, J=6,5 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 487,2, найдено 487,3; ВЭЖХ: 100% при 254 нм; 100% э. и, 99,5% д. и.

Синтез отн-5-[[2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1364) и отн-5-[[2-[(2R,4S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1344)



Стадия 1: Синтез рац-(6S,9S)-9-(1,3-бензотиазол-5-ил)-6-метил-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана



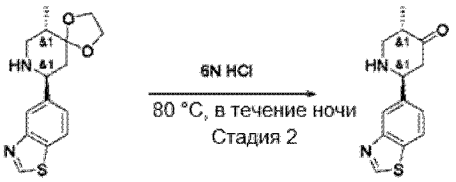
2-(2-Метил-1,3-диоксолан-2-ил)пропан-1-амин (6,67 г, 45,96 ммоль) растворяли в толуоле (60 мл) и добавляли к нему 1,3-бензотиазол-5-карбальдегид (7,5 г, 45,96 ммоль) с последующим добавлением моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (26,23 г, 137,87 ммоль, 21,15 мл). Полученную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником и кипятили с насадкой Дина-Старка в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и добавляли водн. раствор K_2CO_3 (50 мл). Полученную смесь переносили в делительную воронку, а органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×100 мл), а объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток растворяли в $CHCl_3$ (200 мл), а полученную смесь экстрагировали водн. $NaHSO_4$ (1 г в 10 мл воды, 2 * 50 мл). Объединенные водные слои промывали $CHCl_3$ (2 * 100 мл), а затем подщелачивали K_2CO_3 (20 г). Полученную смесь экстрагировали $CHCl_3$ (2 * 100 мл), а

объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением (6S,9S)-9-(1,3-бензотиазол-5-ил)-6-метил-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана (4,63 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0093 (д, 3H), 1,70 (м, 4H), 1,99 (м, 2H), 2,84 (м, 1H), 3,14 (м, 1H), 4,01 (м, 3H), 7,54 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 8,13 (с, 1H), 9,00 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 291,2; найдено 291,2; Rt=0,752 мин.

Стадия 2: Синтез рац-(2S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-4-она

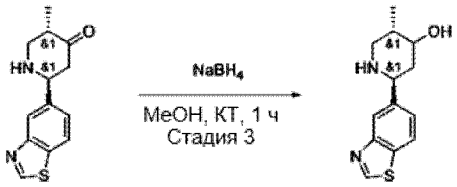


(6S,9S)-9-(1,3-Бензотиазол-5-ил)-6-метил-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан (7,53 г, 25,93 ммоль) растворяли в 6N HCl (300 мл), а полученную смесь нагревали при 80 °C (на масляной бане) в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и подщелачивали K_2CO_3 до pH=10. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 * 200 мл), а объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением (2S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-4-она (6,3 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,08 (д, 3H), 2,89 (м, 4H), 3,53 (м, 1H), 4,12 (м, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 8,16 (с, 1H), 9,01 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 247,0; найдено 247,0; Rt=0,551 мин.

Стадия 3: Синтез рац-(2S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-4-ола

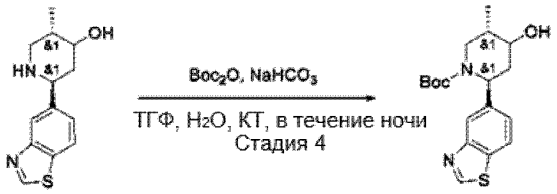


Боргидрид натрия (635,80 мг, 16,81 ммоль, 594,21 мкл) порциями добавляли к раствору (2S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-4-она (6,9 г, 28,01 ммоль) в метаноле. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду (10 мл), а смесь экстрагировали МТБЭ (2×10 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO4, фильтровали и упаривали с получением (2S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-4-ола (5,06 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,02 (д, 3H), 1,69 (м, 4H), 2,17 (м, 1H), 2,49 (м, 1H), 3,28 (м, 2H), 3,85 (м, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,89 (д, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,95 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 249,0; найдено 249,0; Rt=0,463 мин.

Стадия 4. Синтез рац-трет-бутил-(2S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-гидрокси-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата



Гидрокарбонат натрия 99% (3,04 г, 36,24 ммоль, 1,41 мл) растворяли в ТГФ (15 мл) и воде (15 мл), затем добавляли (2S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-4-ол (3 г, 12,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре с последующим добавлением ди-трет-бутил-дикарбоната (2,90 г, 13,29 ммоль, 3,05 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc/вода, органическую фазу отделяли, а водный слой промывали EtOAc (2 раза), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-(2S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-гидрокси-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (4,4 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 349,2; найдено 349,2; Rt=1,107 мин.

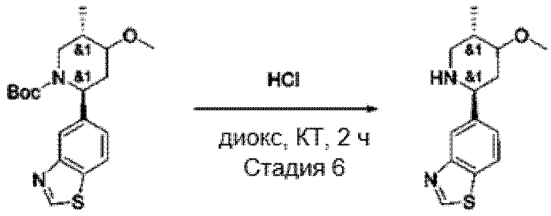
Стадия 5: Синтез рац-трет-бутил-(2S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата



Гидрид натрия (909,15 мг, 37,88 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-(2S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-гидрокси-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (4,4 г, 12,63 ммоль) в ДМФА (44 мл), и смесь перемешивали в течение 30 минут. Добавляли метилиодид (5,38 г, 37,88 ммоль, 2,36 мл), а смесь перемешивали в течение 5 ч. Добавляли воду (10 мл), а смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (2×10 мл). Объединенные органические фракции промывали водой (4 ×10 мл) и солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), а растворитель упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения трет-бутил-(2S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (4,23 г, неочищенный), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 363,2; найдено 363,2; Rt=1,342 мин.

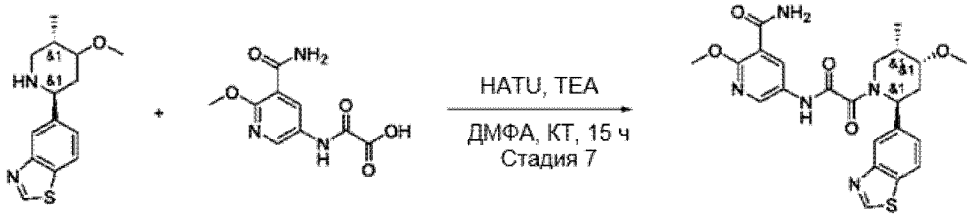
Стадия 6. Синтез рац-5-[(2S,5S)-4-метокси-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола



Раствор трет-бутил-(2S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (4,23 г, 11,67 ммоль) в диоксане/HCl (5 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Образованный осадок фильтровали, промывали МТБЭ (2×10 мл) и сушили при пониженном давлении с получением 5-[(2S,5S)-4-метокси-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола (2,98 г, неочищенный, HCl).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 263,0; найдено 263,0; Rt=0,802 мин

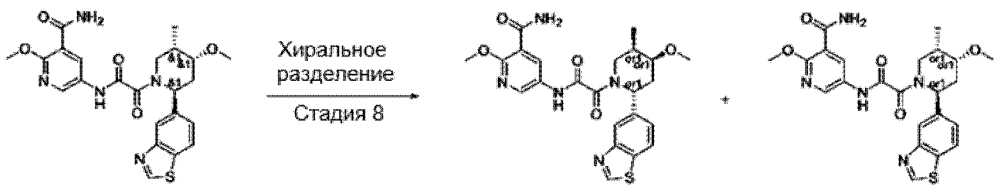
Стадия 7: Синтез рац-5-[[2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида



5-[(2S,5S)-4-Метокси-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазол (0,2 г, 762,28 мкмоль), 2-[(5-карбамоил-2-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (182,33 мг, 762,28 мкмоль), триэтиламин (385,68 мг, 3,81 ммоль, 531,24 мкл) смешивали в ДМФА (2 мл), а затем добавляли HATU (434,76 мг, 1,14 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Растворитель упаривали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин 0-45% MeCN 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeCN; колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением рац-5-[[2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (44,2 мг, 91,41 мкмоль, выход 11,99%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 484,2; найдено 484,2; Rt=1,013 мин.

Стадия 8: Синтез отн-5-[[2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1364) и отн-5-[[2-[(2R,4S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1344)



рац-5-[[2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-Бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамид (44,20 мг, 91,41 мкмоль) разделяли хирально (Chiralpak AD-HIII (250*20, 5 мкм), ИПС - MeOH, 50-50, 11 мл/мин) с получением соединения 1344 - отн-5-[[2-[(2R,4S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (12,84 мг, 26,55 мкмоль, выход 29,05%) и соединения 1364 - отн-5-[[2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (14,14 мг, 29,24 мкмоль, выход 31,99%).

Препаративные условия:

RT для соединения 1344 (Chiralpak AD-HIII(250 * 20, 5 мкм), ИПС-MeOH, 50-50, 11 мл/мин)=89,951

RT для соединения 1364 (Chiralpak AD-HIII(250 * 20, 5 мкм), ИПС-MeOH, 50-50, 11 мл/мин)=67,124

Соединение 1344:

Выход: 12,84 мг (29,05%)

RT (Chiralcel OD-H (250 * 4,6, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=15,273 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,04 (д, 3H), 1,88 (м, 1H), 2,28 (м, 1H), 2,38 (м, 1H), 3,06 (м, 3H), 3,18 (м, 1H), 3,59 (м, 1H), 3,93 (м, 4H), 5,44 (м, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,71 (м, 2H), 8,05 (м, 2H), 8,42 (м, 2H), 9,35 (м, 1H), 10,95 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 484,2; найдено 484,2; Rt=2,873 мин.

Соединение 1364:

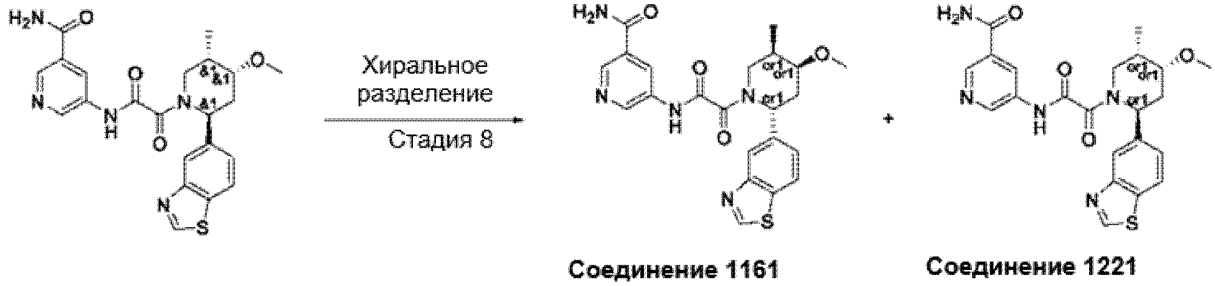
Выход: 14,14 мг (31,99%)

RT (Chiralcel OD-H (250 * 4,6, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=19,962 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,04 (д, 3H), 1,88 (м, 1H), 2,28 (м, 1H), 2,38 (м, 1H), 3,06 (м, 3H), 3,18 (м, 1H), 3,58 (м, 1H), 3,92 (м, 4H), 5,44 (м, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,71 (м, 2H), 8,04 (м, 2H), 8,42 (м, 2H), 9,35 (м, 1H), 10,95 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 484,2; найдено 484,2; Rt=2,873 мин.

Синтез отн-5-[[2-[(2R,4S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1161) и отн-5-[[2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1221**)**



Получали по общим методикам.

Препаративные условия:

RT для соединения 1221 (ChirapakAS-H (250 * 20 мм, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 70-15-15, 15 мл/мин)=28,857 мин.

RT для соединения 1161 (ChirapakAS-H (250 * 20 мм, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 70-15-15, 15 мл/мин)=17,976 мин.

Соединение 1221:

Выход: 7,87 мг (32,66%)

RT (Chiralpak AS-H (250 * 4,6, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин)=29,012 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,05 (д, 3H), 1,91 (м, 1H), 2,28 (м, 2H), 3,06 (м, 3H), 3,19 (м, 1H), 3,76 (м, 2H), 5,44 (м, 1H), 7,52 (м, 2H), 8,07 (м, 3H), 8,41 (м, 1H), 8,79 (м, 2H), 9,34 (м, 1H), 11,15 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 454,2; найдено 454,2; Rt=2,517 мин.

Соединение 1161:

Выход: 8,35 мг (34,65%)

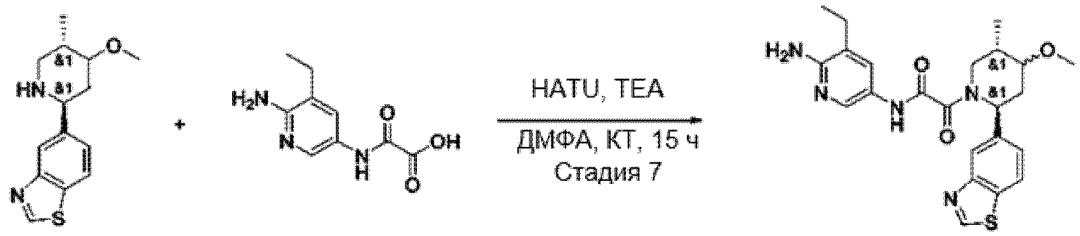
RT (Chiralpak AS-H (250 * 4,6, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин)=19,651 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,05 (д, 3H), 1,93 (м, 1H), 2,28 (м, 2H), 3,06 (м, 3H), 3,19 (м, 1H), 3,76 (м, 2H), 5,44 (м, 1H), 7,52 (м, 2H), 8,08 (м, 3H), 8,41 (м, 1H), 8,79 (м, 2H), 9,35 (м, 1H), 11,15 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 454,2; найдено 454,2; Rt=2,520 мин.

Синтез отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1138) и отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,4S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1286)

Стадия 1: Синтез рац-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

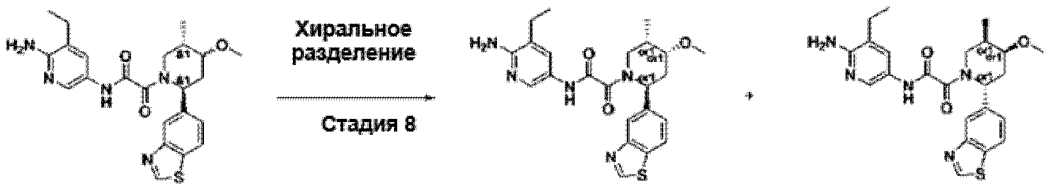


5-[(2S,5S)-4-метокси-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазол (246,00 мг, 937,61 мкмоль) , 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (196,15 мг, 937,61 мкмоль) и триэтиламин (474,38 мг, 4,69 ммоль, 653,42 мкл) смешивали вместе в ДМФА (3 мл) и к ним добавляли HATU (427,81 мг, 1,13 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь подвергли ВЭЖХ и очищали (2-10 мин 45-55% метанол+NH_3 скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл метанола),

колонка: SunFire 100*19 мм, 5 мкм) с получением N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (44,1 мг, 97,23 мкмоль, выход 10,37%), N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (33 мг, 72,76 мкмоль, выход 7,76%) и N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (31,7 мг, 69,89 мкмоль, выход 7,45%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 454,0; найдено 454,0; Rt=0,964 мин.

Стадия 2: Синтез отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1138) и отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,4S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1286)



рац-N-(6-Амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (108,8 мг, 239,88 мкмоль) (объединенные фракции) разделяли хирально (Chiralcel OD-H (250*20 мм, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 50-25-25, 12 мл/мин, время удерживания (Соединение 1138)=12,331 мин, время удерживания (Соединение 1286)=14,940 мин) с получением отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (34,1 мг, 75,18 мкмоль, выход 31,34%) (Соединение 1138) и отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,4S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (30,98 мг, 68,30 мкмоль, выход 28,47%) (Соединение 1286)

Соединение 1138:

Выход: 34,1 мг (31,34%)

RT (Chiracel OD-H (250 * 4,6, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=11,014 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,05 (м, 6H), 1,89 (м, 1H), 2,26 (м, 2H), 2,41 (м, 2H), 3,05 (м, 3H), 3,18 (м, 1H), 3,64 (м, 2H), 5,58 (м, 3H), 7,49 (м, 2H), 8,07 (м, 3H), 9,37 (с, 1H), 10,43 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 454,0; найдено 454,0; Rt=0,967 мин.

Соединение 1286:

Выход: 30,98 мг (28,47%)

RT (Chiracel OD-H (250 * 4,6, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=13,123 мин.

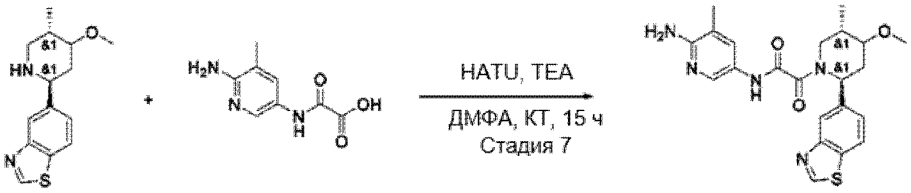
^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,05 (м, 6H), 1,89 (м, 1H), 2,26 (м, 2H), 2,41 (м, 2H), 3,05 (м, 3H), 3,18 (м, 1H), 3,65 (м, 2H), 5,58 (м, 3H), 7,49 (м, 2H), 8,07 (м, 3H), 9,37

(с, 1H), 10,43 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 454,0; найдено 454,0; Rt=0,967 мин.

Синтез отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1130**) и отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,4S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение** 1216**)**

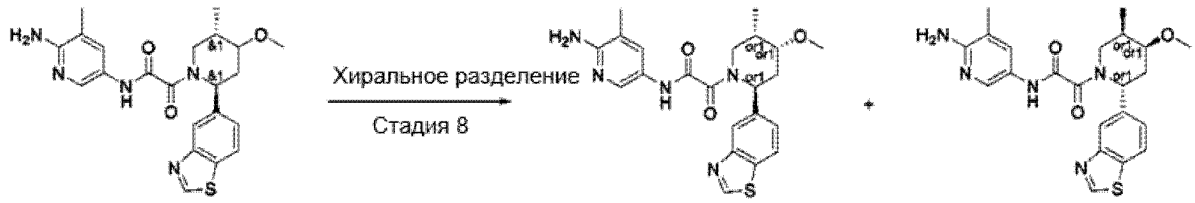
Стадия 1: Синтез рац-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида



5-[(2S,5S)-4-Метокси-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазол (200 мг, 762,28 мкмоль), 2-[(6-амино-5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (148,78 мг, 762,28 мкмоль) и триэтиламин (385,68 мг, 3,81 ммоль, 531,24 мкл) смешивали вместе в ДМФА (3 мл) и добавляли к ним HATU (347,81 мг, 914,74 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь подвергли ВЭЖХ и очищали (2-10 мин 30-45% MeOH 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeOH, колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (34,4 мг, 78,27 мкмоль, выход 10,27%) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (20,7 мг, 47,10 мкмоль, выход 6,18%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 440,1; найдено 440,1; Rt=0,912 мин.

Стадия 2: Синтез отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1130) и отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,4S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1216)



Соединение 1130 **Соединение 1216**

рац-N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (55,1 мг, 125,36 мкмоль) разделяли хирально (Chiralpak IA (250 * 30 мм, 5 мкм), ИПС - MeOH, 50-50, 20 мл/мин, Rt (Соединение 1130)=40,066 мин, Rt (Соединение 1216)=56,059 мин) с получением отн-N-

(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (14,26 мг, 32,44 мкмоль, выход 25,88%) и отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,4S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (14,09 мг, 32,06 мкмоль, выход 25,57%).

Соединение 1130:

Выход: 14,26 мг (25,88%)

RT (Chiralpak IA (250 * 4,6, 5 мкм), ИПС - MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин)=31,408 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 1,00-1,10 (м, 3H), 1,83-2,21 (м, 5H), 2,22-2,35 (м, 1H), 3,03-3,29 (м, 4H), 3,34-4,10 (м, 2H), 5,30-5,67 (м, 3H), 7,21-7,54 (м, 2H), 7,79-8,15 (м, 3H), 9,32-9,39 (м, 1H), 10,28-10,58 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 440,2; найдено 440,2; Rt=2,399 мин.

Соединение 1216:

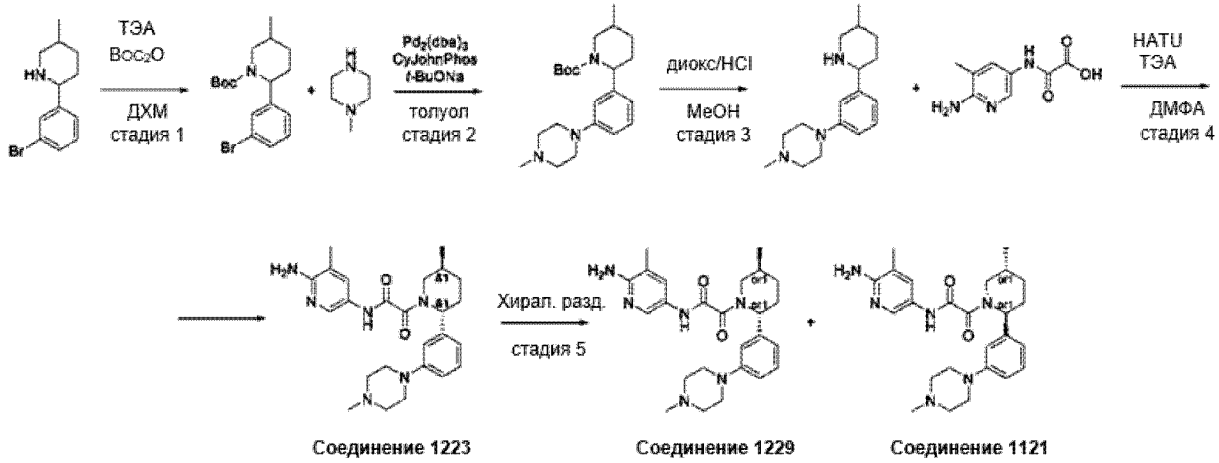
Выход: 14,09 мг (25,57%)

RT (Chiralpak IA (250 * 4,6, 5 мкм), ИПС - MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин)=51,749 мин.

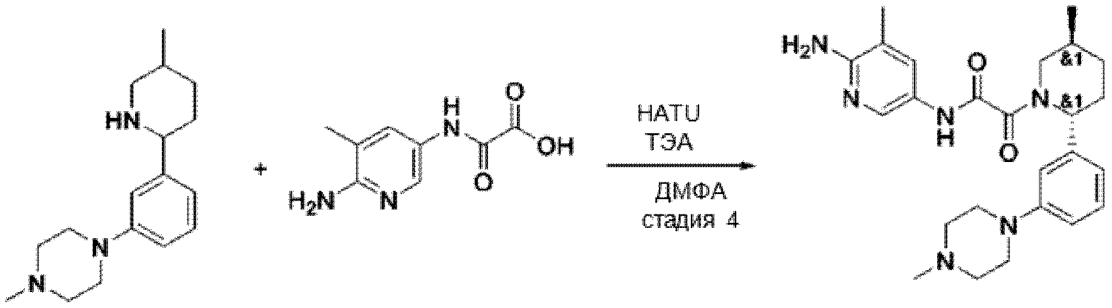
^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,99-1,09 (м, 3H), 1,84-2,18 (м, 5H), 2,24-2,35 (м, 1H), 3,01-3,28 (м, 4H), 3,34-4,08 (м, 2H), 5,29-5,73 (м, 3H), 7,20-7,54 (м, 2H), 7,80-8,16 (м, 3H), 9,33-9,41 (м, 1H), 10,28-10,64 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 440,2; найдено 440,2; Rt=2,395 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 1223**, соединение** 1121 **и соединение 1229)**



Стадия 4. Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1223)



Соединение 1223

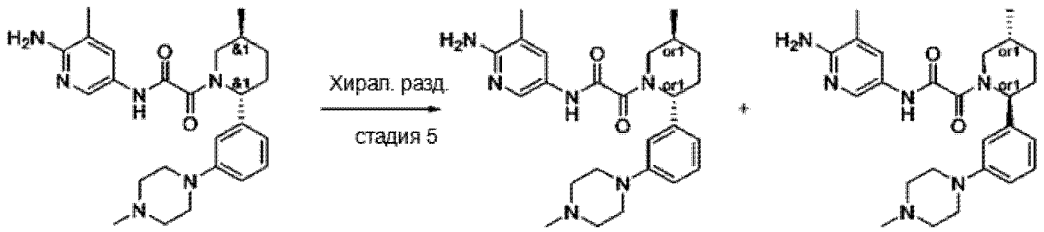
DIPEA (87,45 мг, 676,63 мкмоль, 117,86 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-[(6-амино-5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (52,82 мг, 270,65 мкмоль) и 1-метил-4-[3-(5-метил-2-пиперидил)фенил]пиперазина (74 мг, 270,65 мкмоль) в ДМФА (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением HATU (113,20 мг, 297,72 мкмоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20 * 100 5 мкм и MeOH+NH_3 в качестве элюирующей смеси) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (30,7 мг, 68,14 мкмоль, выход 25,17%).

Соединение 1223:

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96-1,03 (м, 3H), 1,25-1,38 (м, 1H), 1,61-1,76 (м, 1H), 1,80-1,93 (м, 1H), 1,96-2,03 (м, 3H), 2,04-2,17 (м, 1H), 2,17-2,23 (м, 4H), 2,40-2,44 (м, 4H), 2,72-2,76 (м, 0,4H), 3,07-3,13 (м, 4H), 3,22-3,26 (м, 0,6H), 3,39-4,04 (м, 1H), 5,07-5,55 (м, 1H), 5,58-5,67 (м, 2H), 6,68-6,79 (м, 1H), 6,78-6,84 (м, 2H), 7,15-7,24 (м, 1H), 7,40-7,50 (м, 1H), 7,94-8,06 (м, 1H), 10,45-10,58 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 450,2; найдено 451,2; Rt=1,880 мин.

Стадия 5. Хиральное разделение (соединение 1121 и соединение 1229)



Рацемический *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (18,5 мг, 41,06 мкмоль) разделяли хирально (Колонка: Chiralpak AD-H (250-20 мм - 5 м); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 40-30-30 скорость потока: 12 мл/мин) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (8,66 мг, 19,22 мкмоль, выход 46,81%) (RT=25,5 мин) и *N*-(6-амино-5-метил-3-

пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (8,29 мг, 18,40 мкмоль, выход 44,81%) (RT=47,1 мин).

Соединение 1121:

^{1}Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,00 (м, 3Н), 1,33-1,36 (м, 2Н), 1,64-1,90 (м, 3Н), 1,99-2,20 (м, 6Н), 2,42-2,43 (м, 2Н), 3,08-3,26 (м, 4Н), 3,41-4,01 (м, 3Н), 5,10-5,62 (м, 4Н), 6,70-6,82 (м, 3Н), 7,19-7,22 (м, 1Н), 7,44-7,49 (м, 1Н), 7,96-8,01 (м, 1Н), 10,48-10,51 (м, 1Н).

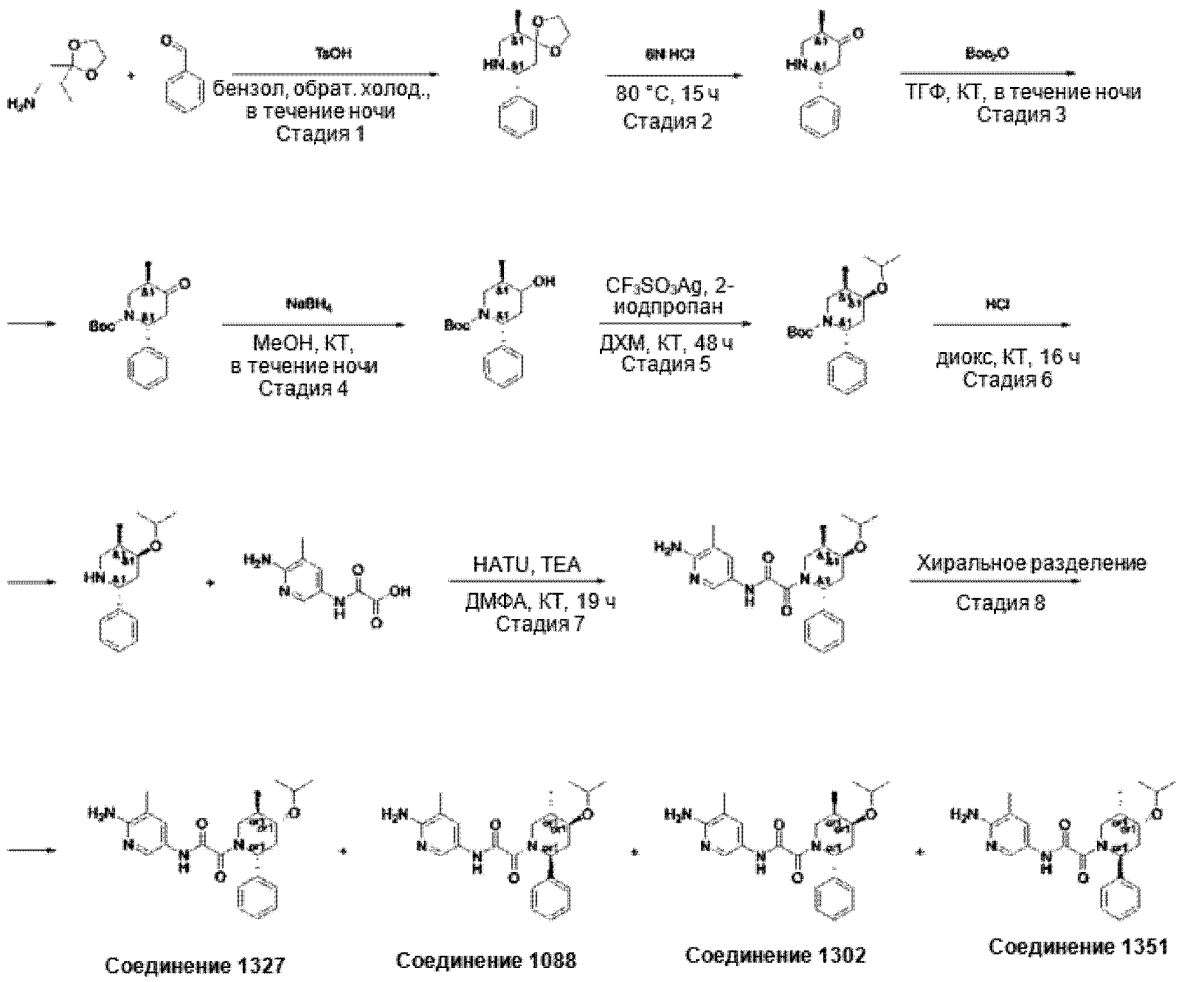
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 450,2; найдено 451,2; Rt=1,934 мин.

Соединение 1229:

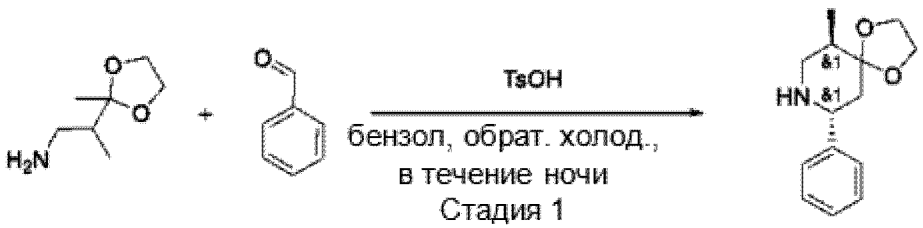
^{1}Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,00 (м, 3Н), 1,22-1,36 (м, 2Н), 1,62-1,90 (м, 3Н), 1,99-2,20 (м, 6Н), 2,42-2,43 (м, 2Н), 3,08-3,24 (м, 4Н), 3,41-4,01 (м, 3Н), 5,10-5,62 (м, 4Н), 6,70-6,82 (м, 3Н), 7,19-7,22 (м, 1Н), 7,44-7,49 (д, 1Н), 7,96-8,01 (д, 1Н), 10,48-10,51 (д, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 450,2; найдено 451,2; Rt=1,603 мин.

Синтез отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,4R,5R)-4-изопропокси-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1327**), отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,4S,5S)-4-изопропокси-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение** 1088**), отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,4S,5R)-4-изопропокси-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение** 1302**) и отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,4R,5S)-4-изопропокси-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение** 1351**)**



Стадия 1. Синтез (6R,9R)-6-метил-9-фенил-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана



2-(2-Метил-1,3-диоксолан-2-ил)пропан-1-амин (2 г, 13,77 ммоль) растворяли в бензоле (40 мл) и добавляли к нему бензальдегид (1,46 г, 13,77 ммоль, 1,41 мл) с последующим добавлением моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (7,86 г, 41,32 ммоль, 6,34 мл). Полученную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником и кипятили с насадкой Дина-Старка в течение ночи. После завершения реакции бензол упаривали. Остаток растворяли в 20 мл воды, K_2CO_3 добавляли до щелочного pH, водную фазу экстрагировали $CHCl_3$ (3 * 15 мл). Объединенные органические слои экстрагировали водным раствором $NaHSO_4$ (2 г в 20 мл воды, 2 * 20 мл). Объединенные органические слои подщелачивали с помощью K_2CO_3. Полученную смесь экстрагировали $CHCl_3$ (3 * 20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением (6R,9R)-6-метил-9-фенил-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана (1,1 г, 4,71 ммоль, выход 34,23%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,88 (д, 3H), 1,64 (м, 2H), 1,88 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,73 (м, 1H), 3,03 (м, 1H), 3,82 (м, 1H), 3,98 (м, 4H), 7,29-7,33 (м, 5H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 234,2; найдено 234,2; Rt=0,803 мин.

Стадия 2. Синтез (2R,5R)-5-метил-2-фенил-пиперидин-4-она

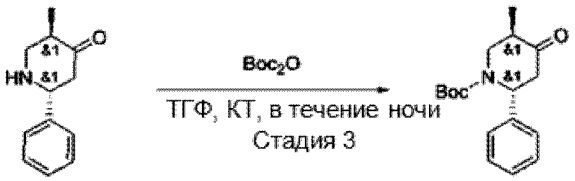


Смесь (6R,9R)-6-метил-9-фенил-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана (1 г, 4,29 ммоль) в 6N HCl (10 мл) оставляли перемешиваться при 80°C в течение 15 ч. После завершения реакции к смеси добавляли 10 мл воды, а раствор подщелачивали K_2CO_3 до щелочного pH. Водный слой экстрагировали $CHCl_3$ (3 * 10 мл), объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (2R,5R)-5-метил-2-фенил-пиперидин-4-она (0,76 г, 4,02 ммоль, выход 93,69%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,08 (д, 3H), 2,57 (м, 2H), 2,70 (м, 2H), 3,47 (м, 1H), 3,95 (м, 1H), 7,37 (м, 5H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 190,2; найдено 190,2; Rt=0,626 мин.

Стадия 3: Синтез трет-бутил-(2R,5R)-5-метил-4-оксо-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата

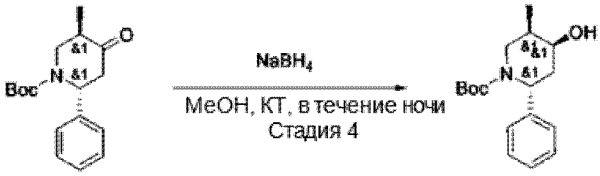


К смеси (2R,5R)-5-метил-2-фенил-пиперидин-4-она (0,76 г, 4,02 ммоль) в ТГФ (15 мл) одной порцией добавляли трет-бутоксикарбонилтрет-бутил-карбонат (876,43 мг, 4,02 ммоль, 921,59 мкл). Полученную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции ТГФ упаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(2R,5R)-5-метил-4-оксо-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата (1,1 г, 3,80 ммоль, выход 94,66%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,17 (м, 3H), 1,43 (с, 9H), 2,48 (м, 1H), 2,94 (м, 2H), 3,58 (м, 1H), 3,81 (м, 1H), 5,60 (м, 1H), 7,22-7,32 (м, 5H).

ЖХМС (ИЭР): $[M-Boc]^+$ m/z: рассчит. 190,2; найдено 190,2; Rt=1,414 мин.

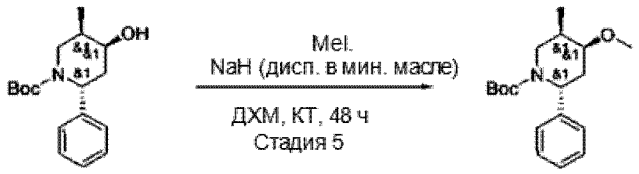
Стадия 4. Синтез трет-бутил-(2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-метил-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата



Боргидрид натрия (143,81 мг, 3,80 ммоль, 134,40 мкл) одной порцией добавляли к охлажденному льдом трет-бутил-(2R,5R)-5-метил-4-оксо-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилату (1,1 г, 3,80 ммоль) в MeOH (20 мл). Полученную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при 25 °C. После завершения реакции MeOH упаривали досуха. Добавляли 20 мл воды к остатку, смесь подщелачивали K_2CO_3 до щелочного pH, водную фазу экстрагировали $CHCl_3$ (3 * 15 мл), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-метил-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата (0,9 г, 3,09 ммоль, выход 81,25%).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 192,2; найдено 192,2; Rt=1,362 мин.

Стадия 5. Синтез трет-бутил-(2R,4S,5R)-4-метокси-5-метил-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата



К смеси трет-бутил-(2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-метил-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата (0,4 г, 1,37 ммоль) в ДМФА (10 мл) порциями добавляли гидрид натрия (в масляной дисперсии), 60% дисперсию в минеральном масле (47,34 мг, 2,06 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и охлаждали льдом при 0 °C. Одной порцией добавляли иодметан (292,27 мг, 2,06 ммоль, 128,19 мкл), а реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 48 ч. После завершения реакции к смеси добавляли 25 мл воды. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3 * 15 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 * 10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(2R,4S,5R)-4-метокси-5-метил-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата (0,4 г, 1,31 ммоль, выход 95,41%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 306,2; найдено 306,2; Rt=1,428 мин.

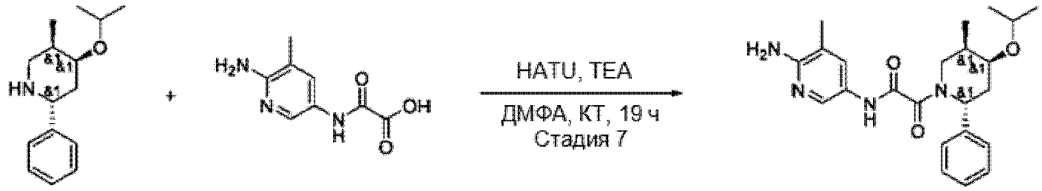
Стадия 6. Синтез (2R,4S,5R)-4-метокси-5-метил-2-фенил-пиперидина



трет-Бутил-(2R,4S,5R)-4-метокси-5-метил-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилат (0,41 г, 1,34 ммоль) растворяли в диоксан/HCl (10 мл). Полученную смесь оставляли перемешиваться при 25°C в течение 17 ч. После завершения реакции растворитель упаривали досуха с получением (2R,4S,5R)-4-метокси-5-метил-2-фенил-пиперидина (0,23 г, 951,37 мкмоль, выход 70,87%, HCl).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 206,2; найдено 206,2; Rt=0,842 мин.

Стадия 7: Синтез рац-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,4S,5R)-4-изопропокси-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида



К смеси (2R,4S,5R)-4-изопропокси-5-метил-2-фенил-пиперидина (0,2 г, 741,26 мкмоль, HCl), 2-[(6-амино-5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (144,68 мг, 741,26 мкмоль) и триэтиламина (525,06 мг, 5,19 ммоль, 723,22 мкл) в ДМФА (4 мл) одной порцией добавляли HATU (338,22 мг, 889,52 мкмоль). Полученную смесь оставили перемешиваться при комнатной температуре в течение 19 ч. После завершения реакции ДМФА упаривали, остаток подвергли очистке ВЭЖХ (0-5 мин 30-80% вода/MeOH/0,1% NH_4OH скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH), колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,4S,5R)-4-изопропокси-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,052 г, 126,67 мкмоль, выход 17,09%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 0,62-1,05 (м, 9H), 1,67-1,92 (м, 1H), 1,94-2,05 (м, 3H), 2,15 (с, 1H), 2,67-3,14 (м, 1H), 3,37-3,68 (м, 3H), 3,69-4,20 (м, 1H), 5,14-5,57 (м, 1H), 5,58-5,80 (м, 2H), 7,02-7,23 (м, 1H), 7,24-7,32 (м, 3H), 7,34-7,42 (м, 1H), 7,43-7,53 (м, 1H), 7,80-8,06 (м, 1H), 10,18-10,60 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 411,2; найдено 411,2; Rt=2,297 мин.

Стадия 8: Синтез отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,4R,5R)-4-изопропокси-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1327), отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,4S,5S)-4-изопропокси-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1088), отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,4S,5R)-4-изопропокси-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1302) и отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,4R,5S)-4-изопропокси-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1351)

Смесь диастереомеров разделяли хиральной хроматографией (Chiralcel OD-H (250 * 20, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 90-5-5, 12 мл/мин) с получением **соединения 1327** отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,4R,5R)-4-изопропокси-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,00422 г, 10,28 мкмоль, выход 8,12%), **соединения 1088** отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,4S,5S)-4-изопропокси-5-метил-2-фенил-1-

пиперидил]-2-оксо-ацетамида (3,39 мг, 8,26 мкмоль, выход 6,52%), **соединения 1302** отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,4S,5R)-4-изопропокси-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,01669 г, 40,66 мкмоль, выход 32,10%), **соединения 1351** отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,4R,5S)-4-изопропокси-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,01743 г, 42,46 мкмоль, выход 33,52%).

Препаративные условия:

RT для соединения 1088 (Chiralcel OD-H (250 * 20, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 90-5-5, 12 мл/мин)=33,950 мин.

RT для соединения 1351 (Chiralcel OD-H (250 * 20, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 90-5-5, 12 мл/мин)=45,434 мин.

RT для соединения 1302 (Chiralcel OD-H (250 * 20, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 90-5-5, 12 мл/мин)=57,493 мин.

RT для соединения 1327 (Chiralcel OD-H (250 * 20, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 90-5-5, 12 мл/мин)=79,390 мин.

Соединение 1327:

Выход: 4,22 мг (8,12%)

RT (Chiralcel OD-H (250 * 4,6, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 80-10-10, 0,6 мл/мин)=26,456 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО, 600 МГц): δ (м. д.) 0,87-0,91 (м, 3H), 1,00-1,04 (м, 6H), 1,78-1,85 (м, 1H), 1,92-1,99 (м, 1H), 1,99-2,05 (м, 3H), 2,05-2,11 (м, 1H), 2,65-3,14 (м, 1H), 3,45-3,61 (м, 2H), 3,61-4,21 (м, 1H), 5,23-5,89 (м, 3H), 7,27-7,31 (м, 2H), 7,35-7,37 (м, 1H), 7,38-7,44 (м, 2H), 7,47-7,55 (м, 1H), 7,95-8,09 (м, 1H), 10,50-10,67 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 411,2; найдено 411,2; Rt=2,149 мин.

Соединение 1088:

Выход: 3,39 мг (6,52%)

RT (Chiralcel OD-H (250 * 4,6, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 80-10-10, 0,6 мл/мин)=14,072 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО, 600 МГц): δ (м. д.) 0,87-0,91 (м, 3H), 1,00-1,04 (м, 6H), 1,78-1,85 (м, 1H), 1,92-1,99 (м, 1H), 1,99-2,05 (м, 3H), 2,05-2,10 (м, 1H), 2,65-3,14 (м, 1H), 3,45-3,61 (м, 2H), 3,61-4,21 (м, 1H), 5,23-5,88 (м, 3H), 7,27-7,31 (м, 2H), 7,35-7,38 (м, 1H), 7,38-7,42 (м, 2H), 7,47-7,55 (м, 1H), 7,95-8,09 (м, 1H), 10,50-10,67 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 411,2; найдено 411,2; Rt=2,147 мин.

Соединение 1302:

Выход: 16,69 мг (32,10%)

RT (Chiralcel OD-H (250 * 4,6, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 80-10-10, 0,6 мл/мин)=20,214 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО, 600 МГц): δ (м. д.) 0,43-0,72 (м, 3H), 0,88-0,97 (м, 3H), 0,97-1,07 (м, 3H), 1,64-1,81 (м, 1H), 1,94-2,05 (м, 3H), 2,09-2,27 (м, 2H), 2,89-3,29 (м, 1H), 3,36-3,57 (м, 2H), 3,66-4,07 (м, 1H), 5,15-5,43 (м, 1H), 5,54-6,02 (м, 2H), 7,11-7,22 (м, 1H), 7,23-7,33 (м, 4H), 7,33-7,54 (м, 1H), 7,69-8,11 (м, 1H), 9,67-10,69 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 411,2; найдено 411,2; Rt=2,105 мин.

Соединение 1351:

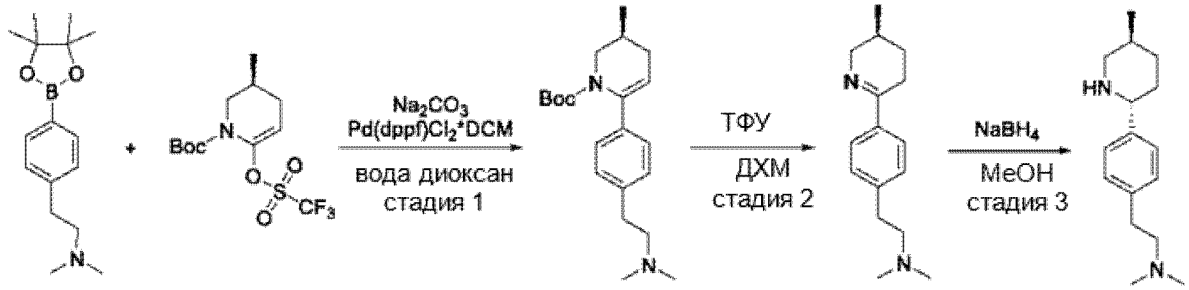
Выход: 17,43 мг (33,52%)

RT (Chiralcel OD-H (250 * 4,6, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 80-10-10, 0,6 мл/мин)=17,795 мин.

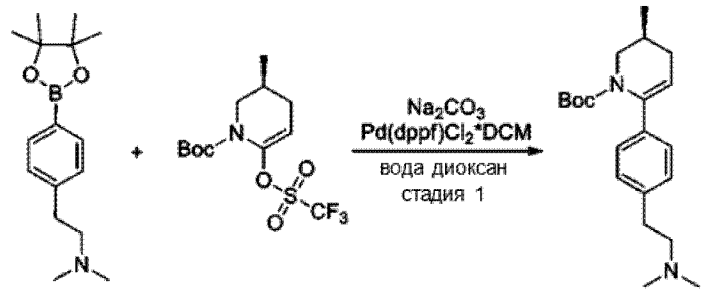
^{1}H ЯМР (ДМСО, 600 МГц): δ (м. д.) 0,42-0,72 (м, 3H), 0,87-0,98 (м, 3H), 0,97-1,07 (м, 3H), 1,64-1,81 (м, 1H), 1,94-2,05 (м, 3H), 2,09-2,26 (м, 2H), 2,89-3,28 (м, 1H), 3,36-3,57 (м, 2H), 3,66-4,07 (м, 1H), 5,16-5,43 (м, 1H), 5,55-6,02 (м, 2H), 7,11-7,22 (м, 1H), 7,21-7,33 (м, 4H), 7,33-7,54 (м, 1H), 7,69-8,11 (м, 1H), 9,67-10,69 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 411,2; найдено 411,2; Rt=2,103 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(4-(2-(диметиламино)этил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1228**)**



Стадия 1: Синтез (S)-трет-бутил-6-(4-(2-(диметиламино)этил)фенил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

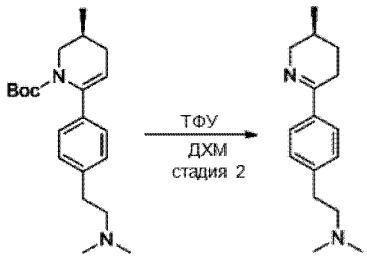


[4-[2-(Диметиламино)этил]фенил]бороновую кислоту (8 г, 41,44 ммоль) и *трет*-бутил-(*3S*)-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (21,47 г, 62,16 ммоль) смешивали вместе в диоксане (91,71 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли карбонат натрия (8,78 г, 82,88 ммоль, 3,47 мл) в воде (4,83 мл) и [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс ДХМ (1,52 г, 2,07 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 90°C в течение 15 ч, затем охлаждали и упаривали в вакууме выливали в воду (180 мл) и экстрагировали EtOAc (2×150 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2 * 40 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 14 г неочищенного продукта, 14 г из которых очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя

градиент гексан/МТБЭ (10-100% МТБЭ), с получением *трет*-бутил-(*3S*)-6-[4-[2-(диметиламино)этил]фенил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (3,5 г, 10,16 ммоль, выход 24,52%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 344,2; найдено 345,2; Rt=1,163 мин.

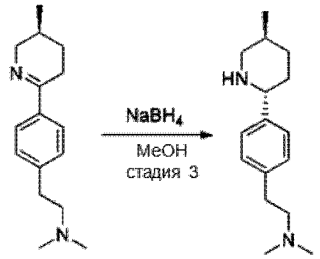
Стадия 2: Синтез (S)-N, N-диметил-2-(4-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)фенил)этанамина



Раствор *трет*-бутил-(*3S*)-6-[4-[2-(диметиламино)этил]фенил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (3,50 г, 10,16 ммоль) в ДХМ (20 мл) и ТФУ, 99% (20 г, 175,40 ммоль, 13,51 мл) перемешивали при 0°C в течение 5 ч, а затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли колотый лед (50 г), а pH доводили до 8 с помощью 10% водного раствора гидрокарбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали МТБЭ (2 * 40 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением *N, N*-диметил-2-[4-[(*3S*)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-ил]фенил]этанамина (2 г, 8,18 ммоль, выход 80,55%).

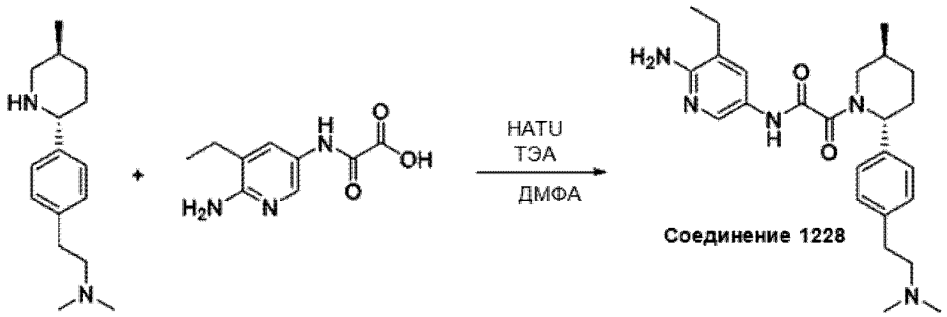
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 244,2; найдено 245,2; Rt=0,584 мин.

Стадия 3: Синтез N, N-диметил-2-(4-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)фенил)этанамина



Боргидрид натрия (619,26 мг, 16,37 ммоль, 576,59 мкл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору *N, N*-диметил-2-[4-[(*3S*)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-ил]фенил]этанамина (2,00 г, 8,18 ммоль) в MeOH (20 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 6 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2 * 50 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением *N, N*-диметил-2-[4-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенил]этанамина (1,7 г, 6,90 ммоль, выход 84,30%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 246,2; найдено 247,2; Rt=0,556 мин.



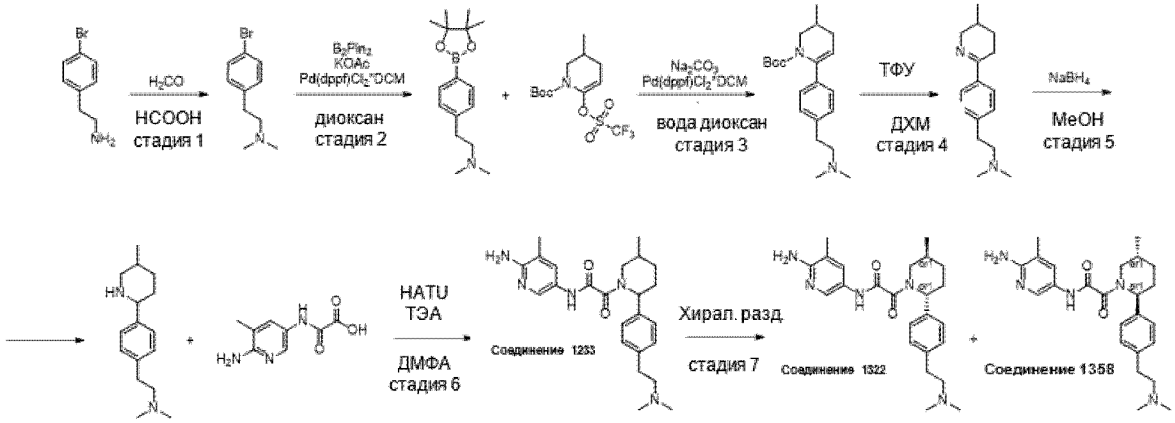
2-[(6-Амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (339,63 мг, 1,62 ммоль) и *N, N*-диметил-2-[4-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенил]этанамин (0,32 г, 1,30 ммоль) смешивали в ДМФА (20 мл). Реакционную суспензию охлаждали до 0°C и добавляли HATU (617,28 мг, 1,62 ммоль) с последующим добавлением TEA (131,42 мг, 1,30 ммоль, 181,02 мкл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, а полученный неочищенный продукт 0,7 г очищали препаративной 50-50-75% 0-1-6 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин с получением продукта *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-[4-[2-(диметиламино)этил]фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,268 г, 612,46 мкмоль, выход 47,16%).

Соединение 1228:

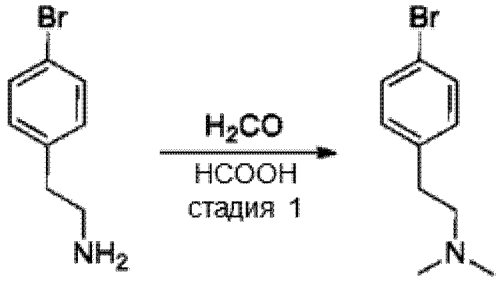
^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,71-1,36 (м, 6H), 1,29-1,36 (м, 2H), 1,65-1,89 (м, 2H), 1,99-2,21 (м, 8H), 2,35-2,39 (м, 2H), 2,65-2,72 (м, 2H), 3,19-3,21 (м, 1H), 3,42-4,01 (м, 2H), 5,11-5,64 (м, 3H), 7,18-7,23 (м, 4H), 7,45-7,50 (д, 1H), 8,00-8,08 (д, 1H), 10,46-10,54 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 437,2; найдено 438,2; Rt=1,969 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(4-(пиридин-4-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 1233, соединение 1322 и соединение 1358)



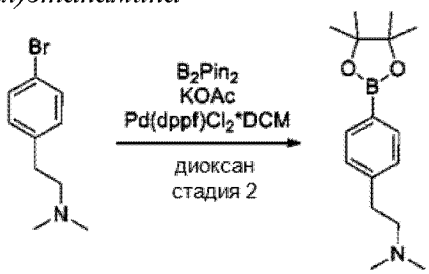
Стадия 1: Синтез 2-(4-бромфенил)-N, N-диметилэтанамина



К раствору 2-(4-бромфенил)этанамина (5 г, 24,99 ммоль, 3,88 мл) в муравьиной кислоте (30 мл) добавляли формальдегид, 37% масс./масс. водн. раств., стаб. 7-8% MeOH (4,50 г, 149,94 ммоль, 4,17 мл). После перемешивания при 100°C в течение 48 ч, реакционную смесь упаривали и выливали в H_2O (200 мл), а pH доводили до 9 с помощью 10% водного раствора гидрокарбоната натрия, экстрагировали МТБЭ (50 мл * 2) и объединенный органический слой промывали H_2O (40 мл * 2), сушили и концентрировали с получением продукта 2-(4-бромфенил)-*N, N-ди*метил-этанамина (5,1 г, 22,36 ммоль, выход 89,46%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 228,2; найдено 229,2; Rt=0,622 мин.

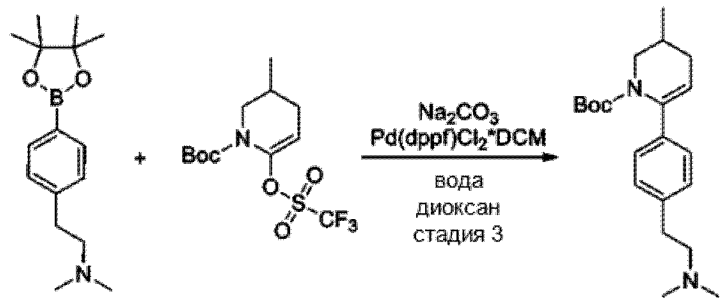
Стадия 2: Синтез N, N-диметил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этанамина



Ацетат калия (4,39 г, 44,71 ммоль, 2,79 мл) добавляли к раствору 2-(4-бромфенил)-*N, N*-диметил-этанамина (5,1 г, 22,36 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (7,38 г, 29,06 ммоль) в диоксане (150 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (817,89 мг, 1,12 ммоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч в инертной атмосфере, затем охлаждали и упаривали в вакууме выливали в воду (200 мл) и экстрагировали ДХМ (2×100 мл). Объединенные экстракты промывали водой (150 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением продукта *N, N*-диметил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этанамина (5,5 г, 19,99 ммоль, выход 89,40%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 275,2; найдено 276,2; Rt=0,974 мин.

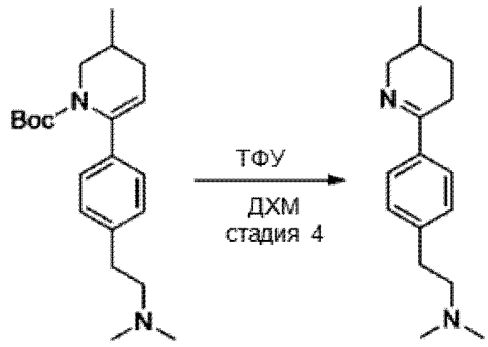
Стадия 3: Синтез трет-бутил-6-(4-(2-(диметиламино)этил)фенил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата



N, *N*-диметил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этанамин (3 г, 10,90 ммоль) и *трет*-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (8,28 г, 23,98 ммоль) смешивали вместе в диоксане (95 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли карбонат натрия (2,31 г, 21,80 ммоль, 913,39 мкл) в воде (5 мл) и [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с ДХМ (398,83 мг, 545,07 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 90°C в течение 48 ч, затем охлаждали и упаривали в вакууме выливали в воду (180 мл) и экстрагировали EtOAc (2×150 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2 * 40 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 4 г неочищенного продукта, 4 г из которых очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент гексан/МТБЭ (10-100% МТБЭ), с получением *трет*-бутил-6-[4-[2-(диметиламино)этил]фенил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (0,35 г, 1,02 ммоль, выход 9,32%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 344,2; найдено 345,2; Rt=1,139 мин.

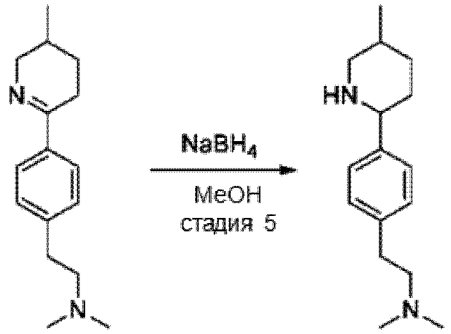
Стадия 4: Синтез N, N-диметил-2-(4-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)фенил)этанамина



Раствор *трет*-бутил-6-[4-[2-(диметиламино)этил]фенил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (0,35 г, 1,02 ммоль) в ДХМ (20 мл) и ТФУ (20 г, 175,41 ммоль, 13,51 мл) перемешивали при 0°C в течение 5 ч, а затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли колотый лед (50 г), а pH доводили до 8 с помощью 10% водного раствора гидрокарбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали МТБЭ (2 * 40 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением *N, N-ди*метил-2-[4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)фенил]этанамина (0,248 г, 1,01 ммоль, выход 99,89%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,01 (д, 3H), 1,22 (м, 1H), 1,38 (м, 1H), 1,95 (м, 1H), 2,29 (с, 6H), 2,53 (м, 3H), 2,82 (м, 3H), 3,28 (м, 1H), 3,93 (м, 1H), 7,21 (м, 2H), 7,70 (м, 2H).

Стадия 5: Синтез N, N-диметил-2-(4-(5-метилпиперидин-2-ил)фенил)этанамина



Боргидрид натрия (84,46 мг, 2,23 ммоль, 78,94 мкл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору *N, N*-диметил-2-[4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)фенил]этанамина (0,248 г, 1,01 ммоль) в MeOH (20 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2 * 50 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением *N, N*-диметил-2-[4-(5-метил-2-пиперидил)фенил]этанамина (0,2 г, 811,72 мкмоль, выход 79,99%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 246,2; найдено 247,2; Rt=0,344 мин.

Стадия 6. Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(4-(пиридин-4-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1233)

2-[(6-Амино-5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (158,43 мг, 811,72 мкмоль) и *N, N*-диметил-2-[4-(5-метил-2-пиперидил)фенил]этанамин (0,2 г, 811,72 мкмоль) смешивали в ДМФА (15 мл). Реакционную суспензию охлаждали до 20°C и добавляли HATU (339,50 мг, 892,89 мкмоль) с последующим добавлением TEA (328,55 мг, 3,25 ммоль, 452,55 мкл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 7 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, а полученный неочищенный продукт 0,5 г очищали препаративной 30-30-80% 0-1-6 мин H_2O/MeOH, скорость потока: 30 мл/мин с получением продукта *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-[4-[2-(диметиламино)этил]фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,1175 г, 277,42 мкмоль, выход 34,18%).

Соединение 1233:

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96-1,05 (м, 3H), 1,25-1,39 (м, 1H), 1,58-1,69 (м, 1H), 1,80-1,91 (м, 1H), 1,97-2,03 (м, 3H), 2,05-2,13 (м, 1H), 2,14-2,16 (м, 6H), 2,17-2,28 (м, 1H), 2,41-2,44 (м, 2H), 2,65-2,70 (м, 2H), 2,72-3,21 (м, 1H), 3,39-4,04 (м, 1H), 5,06-5,57 (м, 1H), 5,58-5,72 (м, 2H), 7,17-7,25 (м, 4H), 7,42-7,54 (м, 1H), 7,92-8,07 (м, 1H), 10,42-10,55 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 423,2; найдено 424,2; Rt=1,704 мин.

Стадия 7. Хиральное разделение (соединение 1322 и соединение 1358)

Рацемический *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-[4-[2-(диметиламино)этил]фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (0,0979 г, 231,14 мкмоль) разделяли хирально (Колонка: Chiralpak AD-H (250-20 мм - 5 м); подвижная фаза: ИПС-MeOH, 50-50 скорость потока: 12 мл/мин) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-[4-[2-(диметиламино)этил]фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,04862 г, 114,79 мкмоль, выход 49,66%) и *N*-(6-амино-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,05775 г, 124,60 мкмоль, выход 50,22%).

Время удерживания для соединения 1322 в аналитических условиях (колонка: AD-H, ИПС-MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 52,72 мин и для соединения 1358 36,60 мин.

Соединение 1322:

Время удерживания: 52,72 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,2 (м, 3H), 1,22-1,36 (м, 2H), 1,63-1,88 (м, 2H), 1,98-2,26 (м, 10H), 2,37-2,44 (м, 2H), 2,65- 2,72 (м, 2H), 3,18-3,21 (м, 1H), 3,42-4,01 (м, 1H), 5,10-5,62 (м, 3H), 7,18-7,25 (м, 4H), 7,44-7,49 (д, 1H), 7,96-8,02 (д, 1H), 10,46-10,49 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 423,2; найдено 424,2; Rt=2,040 мин.

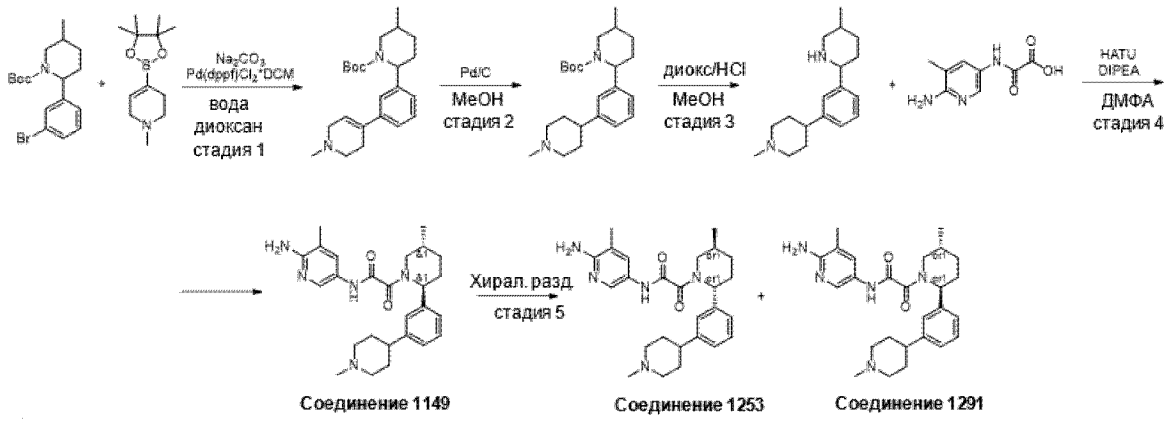
Соединение 1358:

Время удерживания: 36,60 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,02 (м, 3H), 1,22-1,36 (м, 2H), 1,63-1,88 (м, 2H), 1,98-2,26 (м, 10H), 2,41-2,44 (м, 2H), 2,65-2,71 (м, 2H) 3,18-3,21 (м, 1H), 3,42-4,01 (м, 1H), 5,10-5,62 (м, 3H), 7,18-7,25 (м, 4H), 7,44-7,49 (д, 1H), 7,96-8,02 (д, 1H), 10,45-10,49 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 423,2; найдено 424,2; Rt=2,051 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 1149**, соединение 1253 и соединение 1291)**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-5-метил-2-(3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата

1-Метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин (314,89 мг, 1,41 ммоль), трет-бутил-2-(3-бромфенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (0,5 г, 1,41 ммоль) и карбонат натрия (448,75 мг, 4,23 ммоль, 177,37 мкл) добавляли к смеси воды (5 мл) и диоксана (15 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (57,63 мг, 70,57 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 70°C в течение 16 ч, затем охлаждали и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали диоксаном (2 * 20 мл) и отбрасывали. Фильтрат упаривали в вакууме с получением трет-бутил-5-метил-2-[3-(1-метил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (0,45 г, 1,21 ммоль, выход 86,05%) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 370,2; найдено 371,2; Rt=1,094 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-5-метил-2-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата

трет-Бутил-5-метил-2-[3-(1-метил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилат (0,45 г, 1,21 ммоль) растворяли в MeOH (30 мл) и добавляли палладий на угле, 10% (129,25 мг, 1,21 ммоль). Полученную смесь вакуумировали и повторно заполняли H2, и перемешивали 48 ч при комн. темп. Затем упаривали с получением трет-бутил-5-метил-2-[3-(1-метил-4-пиперидил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (0,4 г, 1,07 ммоль, выход 88,41%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 372,2; найдено 373,2; Rt=1,134 мин.

Стадия 3. Синтез 1-метил-4-(3-(5-метилпиперидин-2-ил)фенил)пиперидина

трет-Бутил-5-метил-2-[3-(1-метил-4-пиперидил)фенил]пиперидин-1-карбоксилат (0,4 г, 1,07 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл) и добавляли диоксан/HCl (1,07 ммоль, 5 мл). Затем упаривали и подвергли ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 19 * 100 5 мкм и вода-MeOH+NH_3 в качестве элюирующей смеси) с получением 1-метил-4-[3-(5-метил-2-пиперидил)фенил]пиперидина (107,4 мг, 394,23 мкмоль, выход 36,72%)1-метил-4-[3-(5-метил-2-пиперидил)фенил]пиперидина (107,4 мг, 394,23 мкмоль, выход 36,72%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 272,2; найдено 273,2; Rt=1,334 мин.

Стадия 4: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1149)

DIPEA (127,38 мг, 985,58 мкмоль, 171,67 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-[(6-амино-5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (76,94 мг, 394,23 мкмоль) и 1-метил-4-[3-(5-метил-2-пиперидил)фенил]пиперидина (107,4 мг, 394,23 мкмоль) в ДМФА (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением HATU (164,89 мг, 433,66 мкмоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка

Waters Sunfire C18 20 * 100 5 мкм и MeOH+NH_3 в качестве элюирующей смеси) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-[3-(1-метил-4-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (40,4 мг, 89,86 мкмоль, выход 22,79%).

Соединение 1149:

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,82-1,02 (м, 3H), 1,29-1,40 (м, 1H), 1,61-1,71 (м, 4H), 1,83-2,03 (м, 6H), 2,17-2,26 (м, 4H), 2,44 (м, 1H), 2,70-3,22 (м, 4H), 3,43-4,02 (м, 2H), 5,12-5,62 (м, 3H), 7,00-7,31 (м, 4H), 7,44-7,50 (м, 1H), 7,95-8,02 (м, 1H), 10,50-10,55 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 449,2; найдено 450,2; Rt=2,102 мин.

Стадия 5: Хиральное разделение (соединение 1253 и соединение 1291)

Рацемический *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-[3-(1-метил-4-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (34,6 мг, 76,96 мкмоль) разделяли хирально (Колонка: Chiralpak AD-H-V (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH 50-25-25 скорость потока:12 мл/мин) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-[3-(1-метил-4-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (13,99 мг, 31,12 мкмоль, выход 40,43%) (RT=17,07 мин) и *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-(1-метил-4-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (12,8 мг, 28,47 мкмоль, выход 36,99%) (RT=22,83 мин).

Время удерживания для соединения 1253 в аналитических условиях (колонка: AD-H, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 22,91 мин и для соединения 1291 16,11 мин.

Соединение 1253:

Время удерживания: 22,91 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,97-1,04 (м, 3H), 1,22-1,40 (м, 1H), 1,60-1,73 (м, 5H), 1,79-1,90 (м, 1H), 1,90-2,06 (м, 6H), 2,06-2,18 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,21-2,29 (м, 1H), 2,69-2,74 (м, 0,4H), 2,84-2,90 (м, 2H), 3,19-3,23 (м, 0,6H), 3,41-4,03 (м, 1H), 5,08-5,57 (м, 1H), 5,57-5,67 (м, 2H), 7,08-7,19 (м, 3H), 7,26-7,33 (м, 1H), 7,41-7,54 (м, 1H), 7,92-8,06 (м, 1H), 10,46-10,54 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 449,2; найдено 450,2; Rt=2,009 мин.

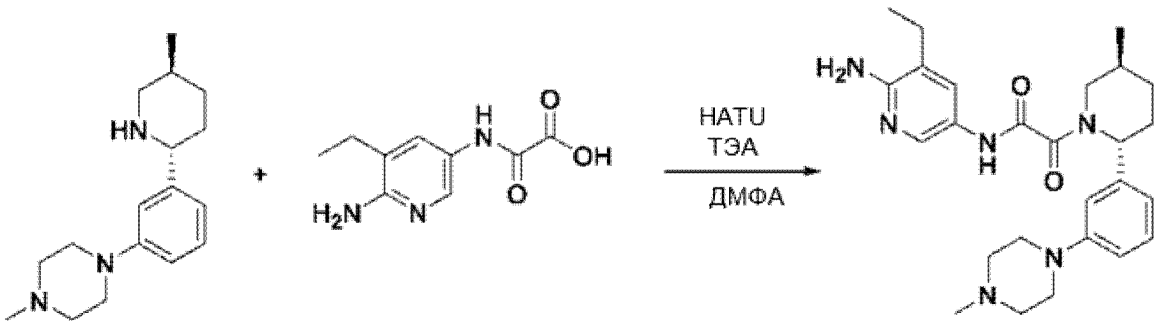
Соединение 1291:

Время удерживания: 16,11 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,05 (м, 3H), 1,26-1,40 (м, 1H), 1,60-1,73 (м, 5H), 1,81-1,92 (м, 1H), 1,94-2,04 (м, 5H), 2,04-2,17 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,21-2,29 (м, 1H), 2,42-2,45 (м, 1H), 2,70-2,74 (м, 0,4H), 2,83-2,90 (м, 2H), 3,19-3,23 (м, 0,6H), 3,41-4,06 (м, 1H), 5,10-5,57 (м, 1H), 5,57-5,65 (м, 2H), 7,07-7,14 (м, 2H), 7,14-7,21 (м, 1H), 7,24-7,35 (м, 1H), 7,42-7,52 (м, 1H), 7,94-8,05 (м, 1H), 10,41-10,57 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 449,2; найдено 450,2; Rt=2,007 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1230**)**



Соединение 1230

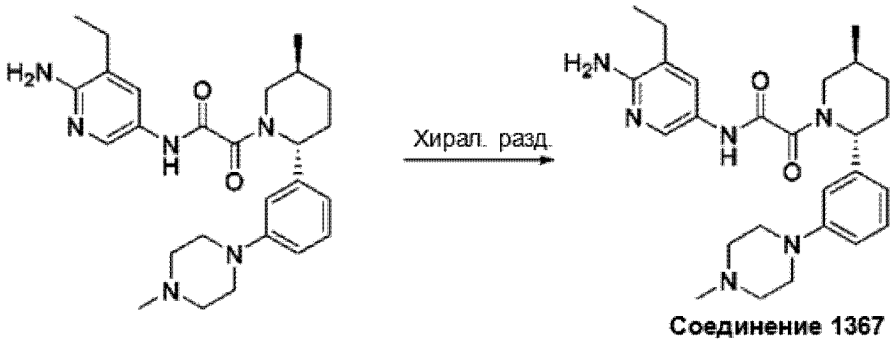
1-Метил-4-[3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенил]пиперазин (130 мг, 475,47 мкмоль) растворяли в ДМФА (5 мл) и добавляли ТЕА (481,13 мг, 4,75 ммоль, 662,71 мкл) с последующим добавлением 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (99,47 мг, 475,47 мкмоль). Затем по каплям добавляли HATU (271,18 мг, 713,20 мкмоль), а реакционную смесь перемешивали в течение ночи. На следующий день упаривали в вакууме и очищали ВЭЖХ (2-10 мин 34-45% вода/MeOH+NH_3; 30 мл/мин; загрузочный насос MeOH 4 мл/мин; колонка SunFire 19 * 100 мм) с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (30,9 мг, 66,51 мкмоль, выход 13,99%).

Соединение 1230:

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,97-1,04 (м, 3H), 1,07-1,13 (м, 3H), 1,26-1,38 (м, 1H), 1,62-1,75 (м, 1H), 1,80-1,92 (м, 1H), 1,95-2,12 (м, 1H), 2,15-2,22 (м, 4H), 2,34-2,40 (м, 2H), 2,40-2,44 (м, 4H), 2,72-3,27 (м, 5H), 3,41-4,05 (м, 1H), 5,08-5,53 (м, 1H), 5,57-5,67 (м, 2H), 6,69-6,79 (м, 1H), 6,79-6,85 (м, 2H), 7,17-7,23 (м, 1H), 7,43-7,53 (м, 1H), 7,99-8,08 (м, 1H), 10,49-10,57 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 464,2; найдено 465,2; Rt=0,806 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1367**)**



Соединение 1367

N-(6-Амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-пиперидил]ацетамид (75 мг, 161,43 мкмоль) разделяли хирально Chiralcel OJ-H-I (250 * 20 мм, 5 мкм), гексан- ИПС-MeOH, 70-15-15, 12 мл/мин с получением *N*-(6-

амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-пиперидил]ацетамида (54 мг, 116,23 мкмоль, выход 72,00%).

Время удерживания для соединения 1367 в аналитических условиях (колонка: OJ-H, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 8,51 мин

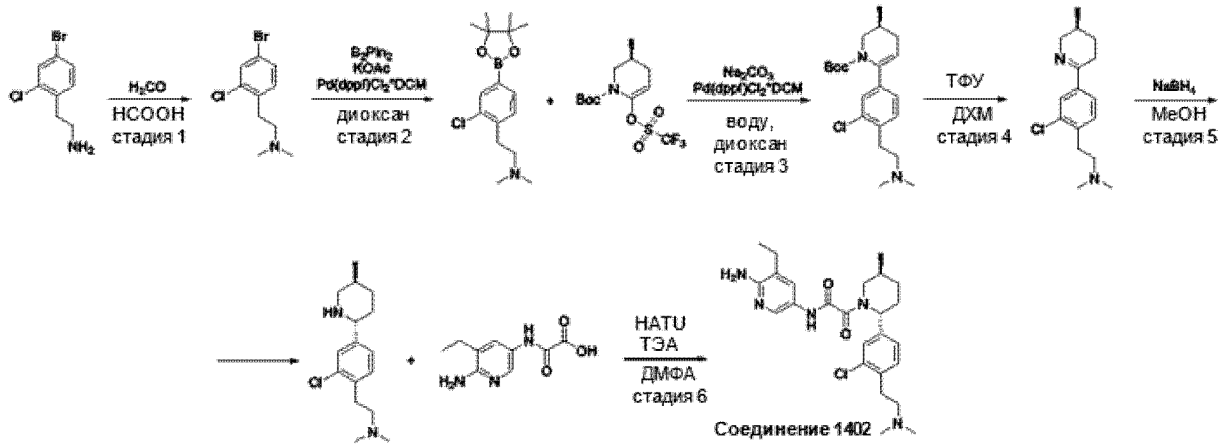
Соединение 1367:

Время удерживания: 8,51 мин

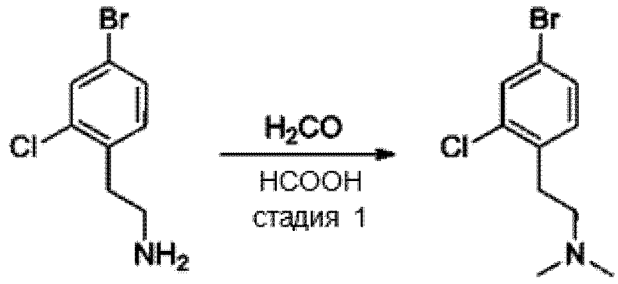
^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,03 (м, 3H), 1,07-1,16 (м, 3H), 1,25-1,38 (м, 1H), 1,59-1,76 (м, 1H), 1,79-1,92 (м, 1H), 1,95-2,15 (м, 1H), 2,15-2,19 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,34-2,38 (м, 1H), 2,40-2,45 (м, 5H), 2,73-2,77 (м, 0,3H), 3,03-3,14 (м, 4H), 3,23-3,27 (м, 0,7H), 3,43-4,04 (м, 1H), 5,08-5,55 (м, 1H), 5,58-5,66 (м, 2H), 6,68-6,78 (м, 1H), 6,79-6,84 (м, 2H), 7,14-7,25 (м, 1H), 7,41-7,54 (м, 1H), 7,94-8,10 (м, 1H), 10,44-10,58 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 464,2; найдено 465,2; Rt=1,766 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(3-хлор-4-(2-(диметиламино)этил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1402**)**



Стадия 1: Синтез 2-(4-бром-2-хлорфенил)-N, N-диметилэтанамина

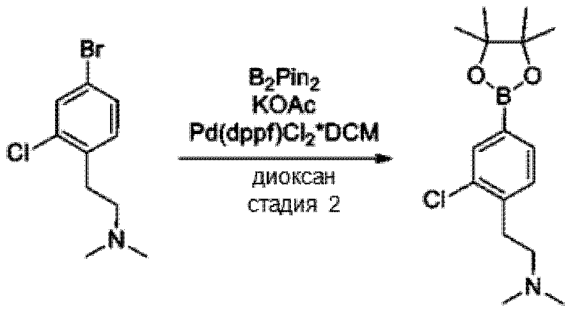


К раствору 2-(4-бром-2-хлор-фенил)этанамина (1 г, 4,26 ммоль) в муравьиной кислоте (30 мл) добавляли формальдегид, 37% масс./масс. водн. раств., стаб. 7-8% MeOH (256,10 мг, 8,53 ммоль, 236,47 мкл). После перемешивания при 100°C в течение 24 ч, реакционную смесь упаривали и выливали в H_2O (200 мл), а pH доводили до 9 с помощью 10% водного раствора гидрокарбоната натрия, экстрагировали МТБЭ (50 мл * 2) и объединенный органический слой промывали H_2O (40 мл * 2), сушили и концентрировали

с получением продукта 2-(4-бром-2-хлор-фенил)-*N, N-ди*метил-этанамина (0,6 г, 2,29 ммоль, выход 53,59%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 262,2; найдено 263,2; Rt=2,009 мин.

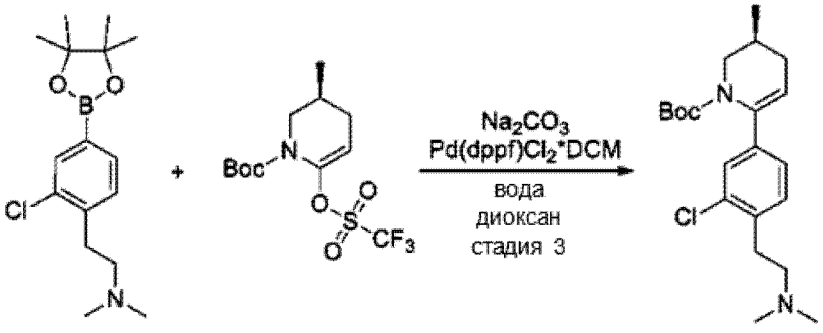
Стадия 2: Синтез 2-(2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-N, N-диметилэтанамина



Ацетат калия (3,59 г, 36,56 ммоль, 2,29 мл) добавляли к раствору 2-(4-бром-2-хлор-фенил)-*N, N*-диметил-этанамина (4,8 г, 18,28 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (5,57 г, 21,94 ммоль) в диоксане (200 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли Pd(dppf)Cl_2*ДХМ (1,34 г, 1,83 ммоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч в инертной атмосфере, затем охлаждали и упаривали в вакууме выливали в воду (300 мл) и экстрагировали ДХМ (2×80 мл). Объединенные экстракты промывали водой (80 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением продукта 2-[2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-*N, N*-диметил-этанамина (7,2 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 309,2; найдено 310,2; Rt=1,074 мин.

Стадия 3: Синтез (S)-трет-бутил-6-(3-хлор-4-(2-(диметиламино)этил)фенил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

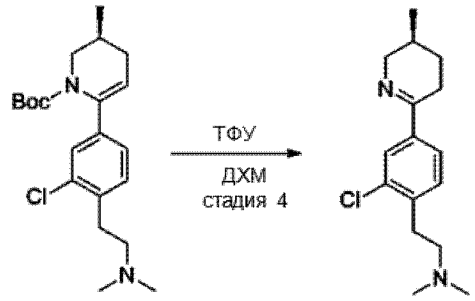


2-[2-Хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-*N, N*-диметил-этанамин (3 г, 9,69 ммоль) и *трет*-бутил-(*3S*)-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (3,35 г, 9,69 ммоль) смешивали вместе в диоксане (90 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли карбонат натрия (2,05 г, 19,38 ммоль, 811,14 мкл) в воде (10 мл) и [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II),

комплекс с ДХМ (354,46 мг, 484,44 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 90°C в течение 18 ч, затем охлаждали и упаривали в вакууме выливали в воду (180 мл) и экстрагировали EtOAc (2×150 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2 * 40 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 4,2 г неочищенного продукта, 4,2 г из которых очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент МТБЭ/MeOH (10-100% MeOH), с получением *трет*-бутил-(*3S*)-6-[3-хлор-4-[2-(диметиламино)этил]фенил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (1,1 г, 2,90 ммоль, выход 29,96%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 378,2; найдено 379,2; Rt=1,110 мин.

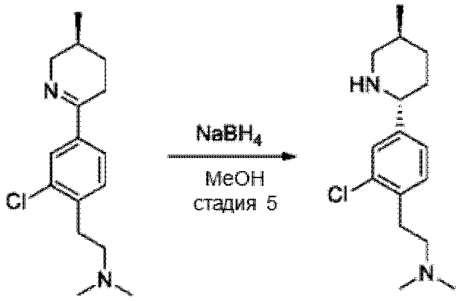
Стадия 4: Синтез (S)-2-(2-хлор-4-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)фенил)-N, N-диметилэтанамина



Раствор *трет*-бутил-(*3S*)-6-[3-хлор-4-[2-(диметиламино)этил]фенил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (1,1 г, 2,90 ммоль) в ДХМ (10 мл) и ТФУ (10 г, 87,70 ммоль, 6,76 мл) перемешивали при 0°C в течение 8 ч, а затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли колотый лед (50 г), а pH доводили до 8 с помощью 10% водного раствора гидрокарбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали МТБЭ (2 * 40 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 2-[2-хлор-4-[(*3S*)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]фенил]-*N, N*-диметил-этанамина (0,3 г, 1,08 ммоль, выход 37,07%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 278,2; найдено 279,2; Rt=0,669 мин.

Стадия 5. Синтез 2-(2-хлор-4-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)фенил)-N, N-диметилэтанамина



Боргидрид натрия (81,41 мг, 2,15 ммоль, 75,80 мкл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 2-[2-хлор-4-[(*3S*)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]фенил]-*N, N*-диметил-этанамина (0,3 г, 1,08 ммоль) в MeOH (10 мл) при 0 °C.

Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2 * 20 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 2-[2-хлор-4-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенил]-*N, N-ди*метил-этанамина (0,15 г, 534,12 мкмоль, выход 49,64%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 280,2; найдено 281,2; Rt=1,250 мин.

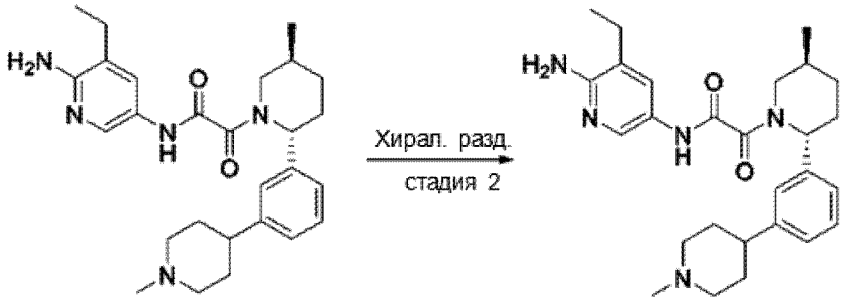
2-[(6-Амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (139,67 мг, 667,65 мкмоль) и 2-[2-хлор-4-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенил]-*N, N*-диметил-этанамин (0,15 г, 534,12 мкмоль) смешивали в ДМФА (10 мл). Реакционную суспензию охлаждали до 20°C и добавляли HATU (253,86 мг, 667,65 мкмоль) с последующим добавлением TEA (162,14 мг, 1,60 ммоль, 223,34 мкл), и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, а полученный неочищенный продукт 0,5 г очищали препаративной 45-90% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин с получением продукта *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-[3-хлор-4-[2-(диметиламино)этил]фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,0702 г, 148,72 мкмоль, выход 27,84%).

Соединение 1402:

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,97-1,03 (м, 3H), 1,07-1,13 (м, 3H), 1,25-1,37 (м, 1H), 1,57-1,66 (м, 1H), 1,80-1,93 (м, 1H), 1,97-2,09 (м, 1H), 2,12-2,21 (м, 8H), 2,35-2,40 (м, 2H), 2,42-2,45 (м, 1H), 2,70-3,25 (м, 3H), 3,41-4,04 (м, 1H), 5,09-5,53 (м, 1H), 5,59-5,70 (м, 2H), 7,18-7,25 (м, 1H), 7,27-7,39 (м, 2H), 7,42-7,53 (м, 1H), 7,94-8,09 (м, 1H), 10,48-10,60 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 472,2; найдено 473,2; Rt=1,885 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[3-(1-метил-4-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1363)



Соединение 1363

N-(6-Амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-(1-метил-4-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]ацетамид (54 мг, 116,48 мкмоль) разделяли хирально Chiralpak IA-III (250 * 20 мм, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 12 мл/мин с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-(1-метил-4-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]ацетамида (44 мг, 94,91 мкмоль, выход 81,48%) (RT=31,06 мин).

Время удерживания для соединения 1363 в аналитических условиях (колонка: IA,

гексан-ИПС-МеОН, 70-15-15, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 33,82 мин

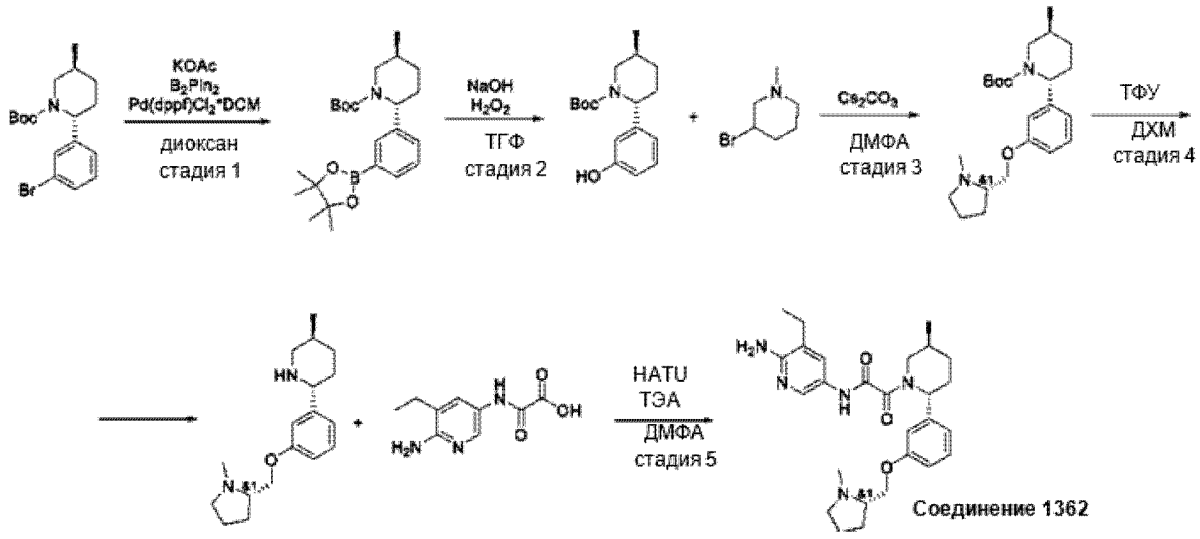
Соединение 1363:

Время удерживания: 33,82 мин

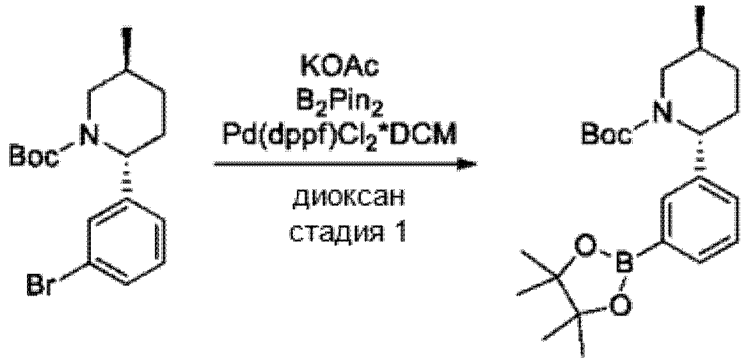
^{1}Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,03 (м, 3Н), 1,06-1,13 (м, 3Н), 1,27-1,37 (м, 1Н), 1,60-1,71 (м, 5Н), 1,80-2,04 (м, 4Н), 2,07-2,27 (м, 5Н), 2,39-2,44 (м, 2Н), 2,70-3,21 (м, 3Н), 3,40-4,03 (м, 1Н), 5,11-5,58 (м, 1Н), 5,58-5,66 (м, 2Н), 7,09-7,19 (м, 3Н), 7,26-7,32 (м, 1Н), 7,42-7,52 (м, 1Н), 7,97-8,07 (м, 1Н), 10,49-10,55 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 463,2; найдено 464,2; Rt=2,081 мин.

Пример 1. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(3-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1362)**



Стадия 1. Синтез (2R,5S)-трет-бутил-5-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата

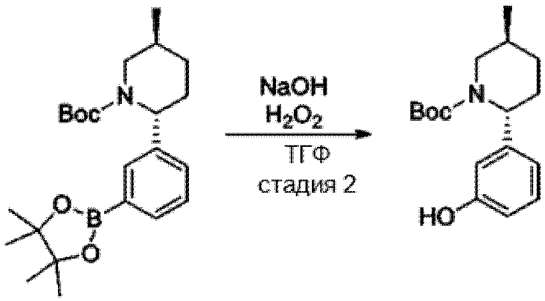


[12] *трет*-Бутил-(*2R,5S*)-2-(3-бромфенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (3,4 г, 9,60 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (2,68 г, 10,56 ммоль) и ацетат калия (2,35 г, 23,99 ммоль, 1,50 мл) смешивали вместе в диоксане (40,00 мл), а полученную смесь вакуумировали и повторно заполняли трижды аргоном. Pd(dppf)Cl_2*ДХМ (391,86 мг, 479,85 мкмоль) добавляли к предыдущей смеси, а полученную смесь нагревали при 100°С в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а к остатку добавляли воду (25 мл).

Полученную смесь экстрагировали МТБЭ (2 * 40 мл), а объединенные органические слои промывали водой (25 мл), солевым раствором (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (3,5 г, 8,72 ммоль, выход 90,87%).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 301,2; найдено 302,2; Rt=1,745 мин.

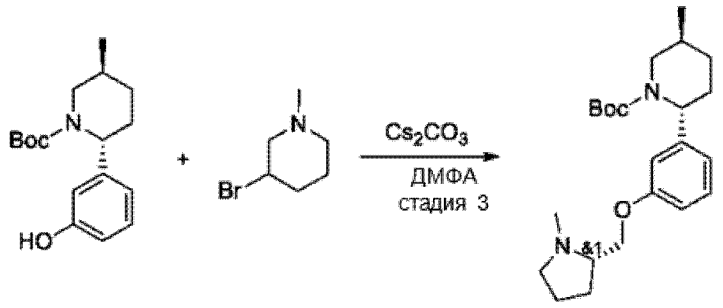
Стадия 2. Синтез (2R,5S)-трет-бутил-2-(3-гидроксифенил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата



[13] *трет*-Бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилат (3,7 г, 9,22 ммоль) растворяли в ТГФ (50,73 мл) и осторожно добавляли пероксид водорода 35% (1,34 г, 13,83 ммоль, 1,22 мл, 35% чистота) по каплям при комн. темп. После того, как добавление закончили реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и добавляли водн. раствор гидроксида натрия, гранулы (590,01 мг, 14,75 ммоль, 277,00 мкл) по каплям при комнатной температуре. После того, как добавление закончили реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли лимонной кислотой, а полученную смесь переносили в делительную воронку. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали МТБЭ (2 * 40 мл). Объединенные органические слои промывали водн. раствором сульфита натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-(*2R,5S*)-2-(3-гидроксифенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (3 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 191,2; найдено 192,2; Rt=1,482 мин.

Стадия 3. Синтез (2R,5S)-трет-бутил-5-метил-2-(3-(((рац-S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)фенил)пиперидин-1-карбоксилата

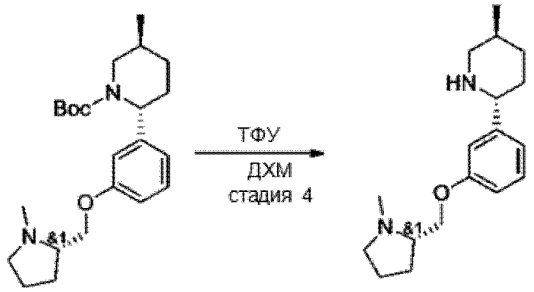


[14] *трет*-Бутил-(*2R,5S*)-2-(3-гидроксифенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (0,75 г, 2,57 ммоль) растворяли в ДМФА (10 мл) и 3-бром-1-метил-пиперидин (1,33 г, 5,15 ммоль, HBr) добавляли к нему с последующим добавлением карбоната цезия (3,35 г, 10,30

ммоль). Полученную смесь нагревали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду (5 мл), а полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 * 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 * 10 мл), солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,2; Rt=1,063 мин.

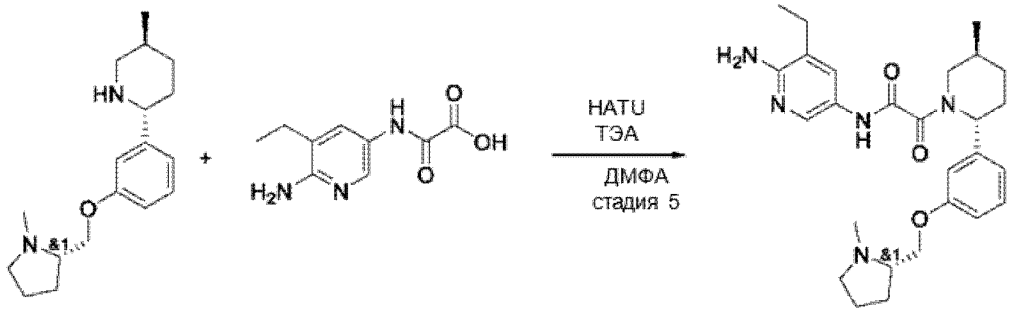
Стадия 4: Синтез (2R,5S)-5-метил-2-(3-(((рац-S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)фенил)пиперидина



[15] *трет*-Бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-[[*рац*-(*2S*)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]фенил]пиперидин-1-карбоксилат (550,00 мг, 1,42 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл) и добавляли к нему ТФУ (3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь осторожно выливали в водн. раствор $NaHCO_3$ (3 г в 10 мл воды), а полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 * 15 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (*2R,5S*)-5-метил-2-[3-[[*рац*-(*2S*)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]фенил]пиперидина (350 мг, 1,21 ммоль, выход 85,73%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 288,2; найдено 289,2; Rt=0,685 мин.

Стадия 5: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(3-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1362)

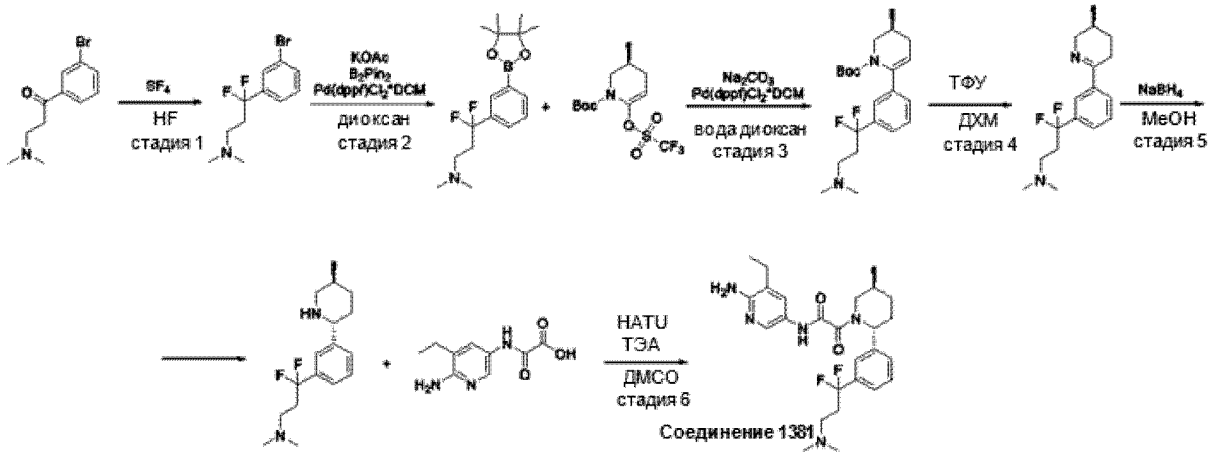


[16] (*2R,5S*)-5-Метил-2-[3-[[*рац*-(*2S*)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]фенил]пиперидин (0,35 г, 1,21 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл) и добавляли ТЕА (1,23 г, 12,13 ммоль, 1,69 мл) с последующим добавлением 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (253,86 мг, 1,21 ммоль). Затем по каплям добавляли HATU (692,10 мг, 1,82 ммоль), а реакционную смесь перемешивали в течение ночи. На следующий день упаривали в вакууме и очищали ВЭЖХ (2-10 мин 35-60%

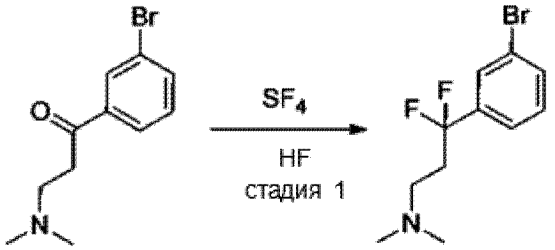
MeOH+NH_3 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeOH+NH_3) колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-[[*рац*-(*2S*)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]фенил]-1-пиперидил]ацетамида (56,4 мг, 117,59 мкмоль, выход 9,69%) и *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-[[*рац*-(*2S*)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]фенил]-1-пиперидил]ацетамида (84,6 мг, 176,39 мкмоль, выход 14,54%).

Соединение 1362: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,97-1,03 (м, 3H), 1,06-1,13 (м, 3H), 1,27-1,36 (м, 1H), 1,53-1,69 (м, 4H), 1,77-2,24 (м, 6H), 2,31-2,35 (м, 3H), 2,38-2,42 (м, 2H), 2,72-3,27 (м, 3H), 3,78-4,03 (м, 2H), 5,07-5,57 (м, 1H), 5,57-5,68 (м, 2H), 6,77-6,95 (м, 3H), 7,24-7,32 (м, 1H), 7,43-7,53 (м, 1H), 7,98-8,09 (м, 1H), 10,46-10,63 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 479,2; найдено 480,2; Rt=0,878 мин.

Пример 2. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-2-(3-(3-(диметиламино)-1,1-дифторпропил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1381)**



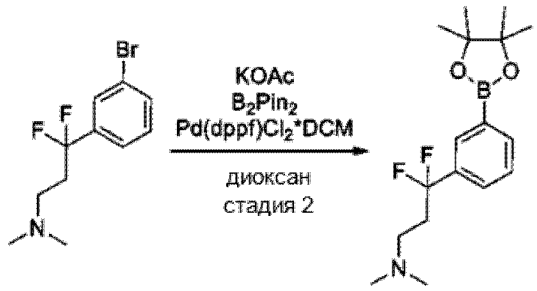
Стадия 1: Синтез 3-(3-бромфенил)-3,3-дифтор-N, N-диметилпропан-1-амина



[17] 1-(3-Бромфенил)-3-(диметиламино)пропан-1-он (4 г, 15,62 ммоль) и HF (4 мл) помещали в автоклав из сплава хастеллой. Охлаждали до -196 °C, вакуумировали и конденсировали SF_4 (5,06 г, 46,85 ммоль). Автоклав выдерживали при комн. темп. в течение 15 ч, выделялись газообразные продукты, а реакционную смесь выливали в $NaHCO_3/H_2O$. Продукт экстрагировали МТБЭ, объединенные экстракты промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением 3-(3-бромфенил)-3,3-дифтор-*N, N*-диметил-пропан-1-амина (3,4 г, 12,22 ммоль, выход 78,28%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 278,2; найдено 279,2; Rt=0,851 мин.

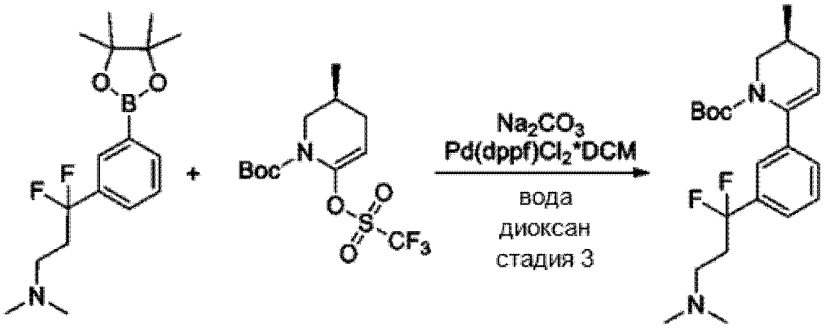
Стадия 2: Синтез 3,3-дифтор-N, N-диметил-3-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-1-амина



[18] Смесь 3-(3-бромфенил)-3,3-дифтор-*N, N*-диметил-пропан-1-амина (3,4 г, 12,22 ммоль), *бис(пинаколато)дибора* (3,73 г, 14,67 ммоль) и ацетата калия (3,60 г, 36,67 ммоль, 2,29 мл) в диоксане (50 мл) дегазировали аргоном в течение 10 мин. Затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (499,14 мг, 611,21 мкмоль), а реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп., разбавляли ДХМ и водой. Органическую фазу отделяли и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт обрабатывали раствором HCl/диоксан и снова концентрировали. Остаток обрабатывали МТБЭ, а осадок собирали фильтрацией с получением 3,3-дифтор-*N, N*-диметил-3-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пропан-1-амина (1,55 г, неочищенный, HCl).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 325,2; найдено 326,2; Rt=1,123 мин.

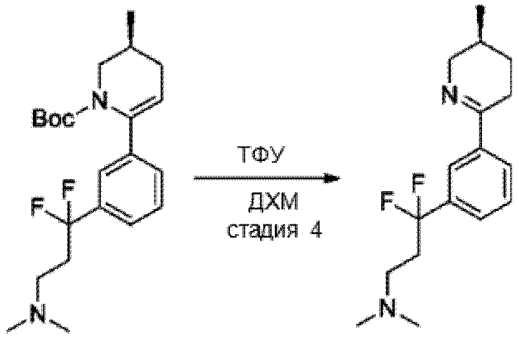
Стадия 3: Синтез (S)-трет-бутил-6-(3-(3-(диметиламино)-1,1-дифторпропил)фенил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата



[19] 3,3-Дифтор-*N, N*-диметил-3-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пропан-1-амин (1,55 г, 3,21 ммоль, HCl) и карбонат натрия (1,36 г, 12,86 ммоль, 538,21 мкл) смешивали в H_2O (10 мл) и диоксане (30 мл) и перемешивали в течение 20 мин, затем добавляли *трет*-бутил-(*3S*)-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (1,33 г, 3,86 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (262,29 мг, 321,43 мкмоль) в атмосфере аргона и перемешивали при 75°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, а желаемый продукт экстрагировали ДХМ, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Получали *трет*-бутил-(*3S*)-6-[3-[3-(диметиламино)-1,1-дифтор-пропил]фенил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (1,95 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 394,2; найдено 395,2; Rt=1,236 мин.

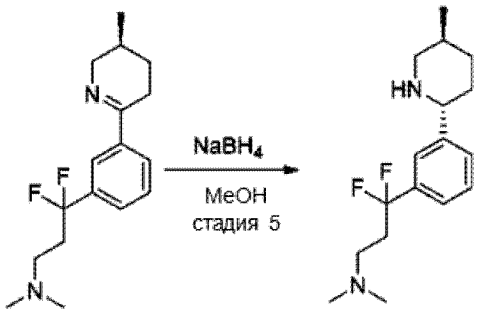
Стадия 4: Синтез (S)-3,3-дифтор-N, N-диметил-3-(3-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)фенил)пропан-1-амина



[20] *трет*-Бутил-(*3S*)-6-[3-[3-(диметиламино)-1,1-дифтор-пропил]фенил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (1,95 г, 2,17 ммоль) растворяли в смеси ТФУ (6,64 г, 58,23 ммоль, 4,49 мл) и ДХМ (20,93 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток обрабатывали раствором $NaHCO_3$ с последующей экстракцией ДХМ (2 * 50 мл). Затем водный слой снова обработали EtOAc, органическую фазу отфильтровали сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 3,3-дифтор-*N, N*-диметил-3-[3-[(*3S*)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]фенил]пропан-1-амина (210 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 294,2; найдено 295,2; Rt=0,645 мин.

Стадия 5. Синтез 3,3-дифтор-N, N-диметил-3-(3-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)фенил)пропан-1-амина



[21] 3,3-Дифтор-*N, N*-диметил-3-[3-[(*3S*)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]фенил]пропан-1-амин (210 мг, 292,48 мкмоль) растворяли в MeOH (20 мл) и добавляли боргидрид натрия (22,13 мг, 584,95 мкмоль, 20,60 мкл). После перемешивания в течение 12 ч реакционную смесь концентрировали и использовали на следующей стадии без очистки. 3,3-Дифтор-*N, N*-диметил-3-[3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенил]пропан-1-амин (250 мг, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 296,2; найдено 297,2; Rt=0,244 мин.

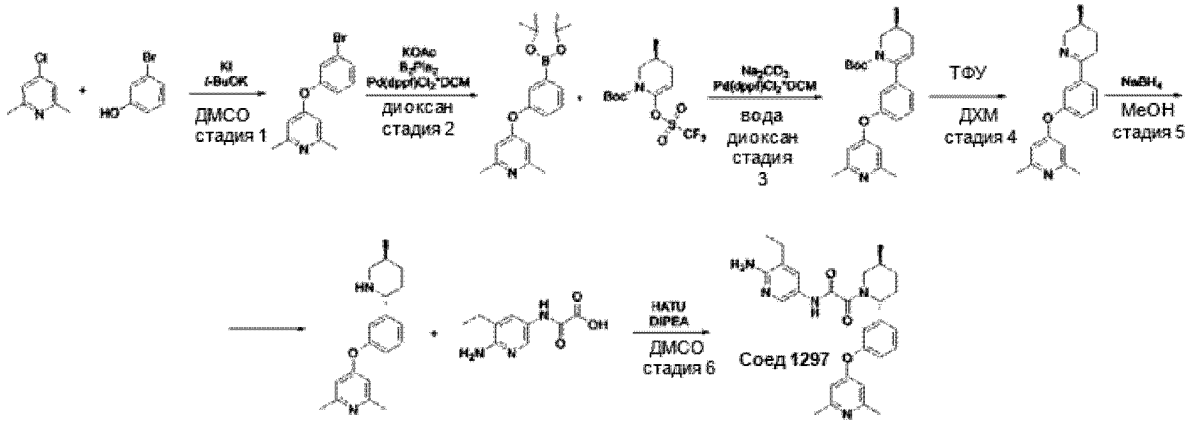
Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(3-(3-(диметиламино)-1,1-дифторпропил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1381)

[22] Неочищенный продукт 3,3-дифтор-*N*, *N*-диметил-3-[3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенил]пропан-1-амин (250 мг, 337,38 мкмоль) с предыдущей стадии смешивали с TEA (400 мг, 3,95 ммоль, 550,96 мкл) в ДМСО (3,92 мл), затем добавляли 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (70,58 мг, 337,38 мкмоль) и HATU (179,60 мг, 472,34 мкмоль) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и подвергли ВЭЖХ (2-10 мин 0-55% вода/MeOH+NH_3 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин MeOH; колонка SunFire 19 * 100 мм) с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[3-(диметиламино)-1,1-дифтор-пропил]фенил]-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (29,8 мг, 61,12 мкмоль, выход 18,12%).

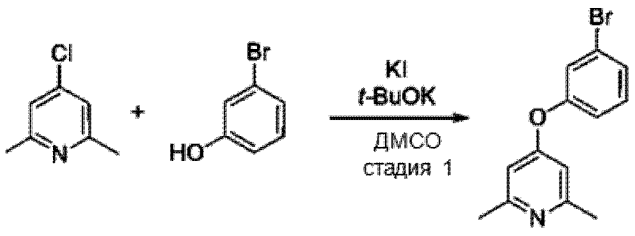
^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,73-1,04 (м, 3H), 1,05-1,16 (м, 3H), 1,25-1,41 (м, 1H), 1,58-1,72 (м, 1H), 1,80-1,96 (м, 1H), 2,04-2,08 (м, 6H), 2,08-2,20 (м, 1H), 2,20-2,32 (м, 3H), 2,34-2,43 (м, 4H), 2,70-3,23 (м, 1H), 3,46-4,05 (м, 1H), 5,14-5,75 (м, 3H), 7,36-7,47 (м, 3H), 7,47-7,58 (м, 2H), 7,97-8,12 (м, 1H), 10,49-10,62 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 487,2; найдено 488,2; Rt=1,923 мин.

Пример 3. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-2-(3-((2,6-диметилпиридин-4-ил)окси)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1297)**



Стадия 1. Синтез 4-(3-бромфенокси)-2,6-диметилпиридина

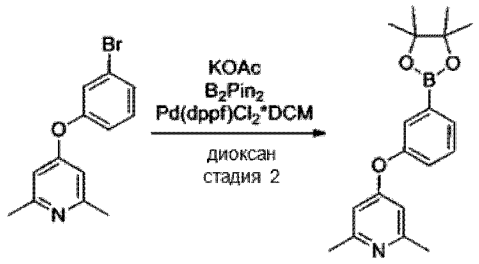


[23] 3-Бромфенол (30 г, 173,40 ммоль) растворяли в ДМСО (400 мл) с последующим добавлением *трет*-бутоксида калия (29,19 г, 260,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, а затем добавляли 4-хлор-2,6-диметил-пиридин (36,83 г, 260,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 160°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (3 л) и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили, концентрировали при

пониженном давлении, а остаток подвергли колоночной флэш-хроматографии (Interchim; 330 г SiO_2,$CHCl_3$-MeCN от 0~100%, скорость потока=100 мл/мин, cv=7,6) с получением 4-(3-бромфенокси)-2,6-диметил-пиридина (12 г, 43,14 ммоль, выход 24,88%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 278,2; найдено 279,2; Rt=0,870 мин.

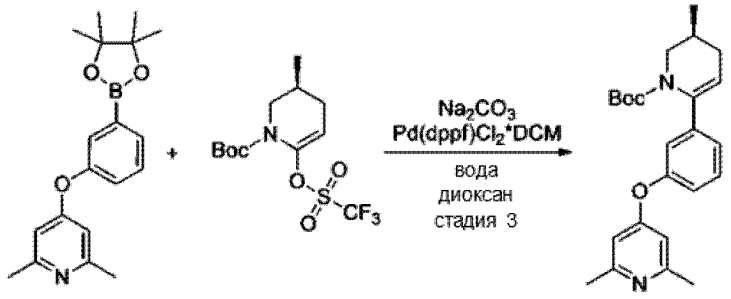
Стадия 2: Синтез 2,6-диметил-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиридина



[24] 4-(3-Бромфенокси)-2,6-диметил-пиридин (12 г, 43,14 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (13,2 г, 51,98 ммоль), ацетат калия (12,7 г, 129,40 ммоль, 8,09 мл) и Pd(dppf)Cl_2*ДХМ (1,76 г, 2,16 ммоль) смешивали в диоксане (250 мл), а реакционную смесь перемешивали в инертной атмосфере при 85°C в течение 17 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через тонкий слой SiO_2. Фильтрат разбавляли ДХМ, промывали водой и концентрировали. Остаток обрабатывали гексаном, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,6-диметил-4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]пиридина (12 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 325,2; найдено 326,2; Rt=1,186 мин.

Стадия 3. Синтез (S)-трет-бутил-6-(3-((2,6-диметилпиридин-4-ил)окси)фенил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

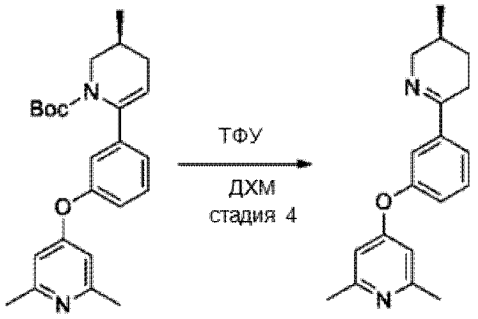


[25] 2,6-Диметил-4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]пиридин (4 г, 12,30 ммоль), *трет*-бутил-(*3S*)-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (4,3 г, 12,45 ммоль), карбонат натрия (3,9 г, 36,80 ммоль, 1,54 мл) и Pd(dppf)Cl_2*ДХМ (0,5 г, 612,27 мкмоль) перемешивали в смеси диоксана (60 мл) и воды (20 мл) в инертной атмосфере при 85°C в течение 15 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4, а остаток подвергли колоночной флэш-хроматографии (Interchim;120 г SiO_2,

гексан-EtOAc от 0~100%, скорость потока=70 мл/мин, cv=13,3) с получением *трет*-бутил-(*3S*)-6-[3-[(2,6-диметил-4-пиридил)окси]фенил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (3 г, 7,60 ммоль, выход 61,83%).

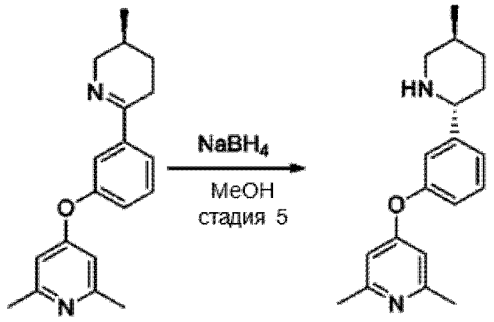
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 394,2; найдено 395,2; Rt=1,262 мин.

Стадия 4: Синтез (S)-2,6-диметил-4-(3-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)фенокси)пиридина



[26] *трет*-Бутил-(*3S*)-6-[3-[(2,6-диметил-4-пиридил)окси]фенил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (0,7 г, 1,77 ммоль) растворяли в смеси ТФУ (1,48 г, 12,98 ммоль, 1 мл) и ДХМ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 0,5 ч и концентрировали в вакууме с получением 2,6-диметил-4-[3-[(*3S*)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]фенокси]пиридина (0,5 г, неочищенный), который использовали непосредственно на следующей стадии без очистки и сбора аналитических данных.

Стадия 5. Синтез 2,6-диметил-4-(3-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)фенокси)пиридина



[27] 2,6-Диметил-4-[3-[(*3S*)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]фенокси]пиридин (0,5 г, 1,70 ммоль) растворяли в MeOH (6 мл) с последующим добавлением порциями боргидрида натрия (192,77 мг, 5,10 ммоль, 179,49 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 ч и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ, промывали водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,6-диметил-4-[3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенокси]пиридина (0,2 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 296,2; найдено 297,2; Rt=0,710 мин.

Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(3-((2,6-

диметилпиридин-4-ил)окси)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1297)

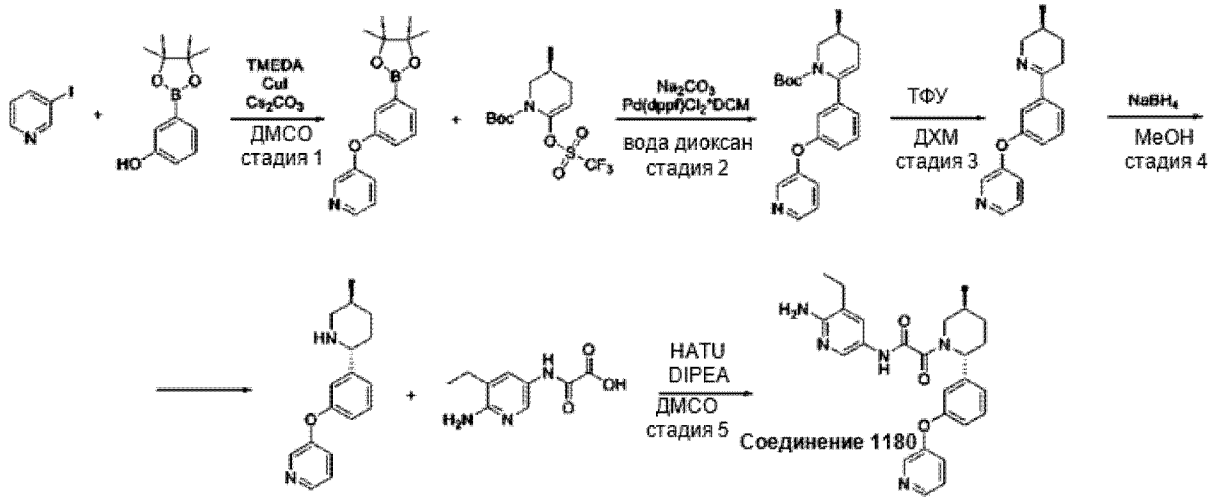
[28] К перемешиваемому раствору 2,6-диметил-4-[3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенокси]пиридина (0,2 г, 674,75 мкмоль), 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (155,27 мг, 742,23 мкмоль) и DIPEA (348,83 мг, 2,70 ммоль, 470,12 мкл) в ДМСО (2 мл) добавляли HATU (359,18 мг, 944,65 мкмоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (2-10 мин 55-75% MeOH+NH_3 скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин

MeOH), колонка Sun Fire C18 100 * 19 мм) с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[(2,6-диметил-4-пиридил)окси]фенил]-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (0,1 г, 205,09 мкмоль, выход 30,39%).

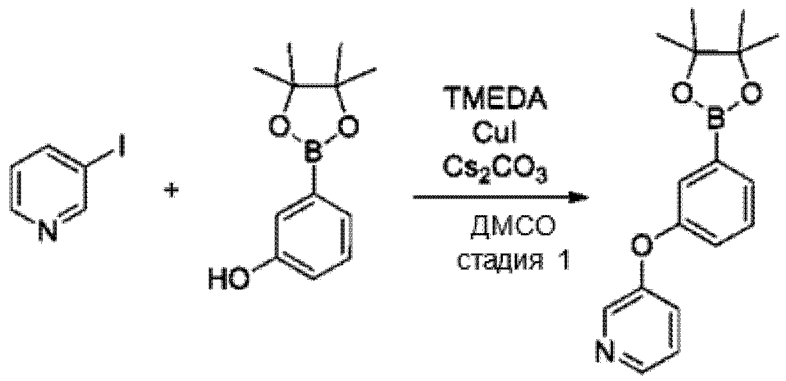
^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,04 (м, 3H), 1,07-1,13 (м, 3H), 1,29-1,38 (м, 1H), 1,61-1,71 (м, 1H), 1,83-1,94 (м, 1H), 1,98-2,11 (м, 1H), 2,16-2,26 (м, 1H), 2,30-2,34 (м, 6H), 2,36-2,41 (м, 2H), 2,74-3,23 (м, 1H), 3,44-4,05 (м, 1H), 5,16-5,66 (м, 3H), 6,55-6,60 (м, 2H), 7,02 (дд, 1H), 7,05-7,16 (м, 1H), 7,18-7,29 (м, 1H), 7,41-7,52 (м, 2H), 7,97-8,06 (м, 1H), 10,43-10,58 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 487,2; найдено 488,2; Rt=2,203 мин.

Пример 4. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(3-(пиридин-3-илокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1297)**



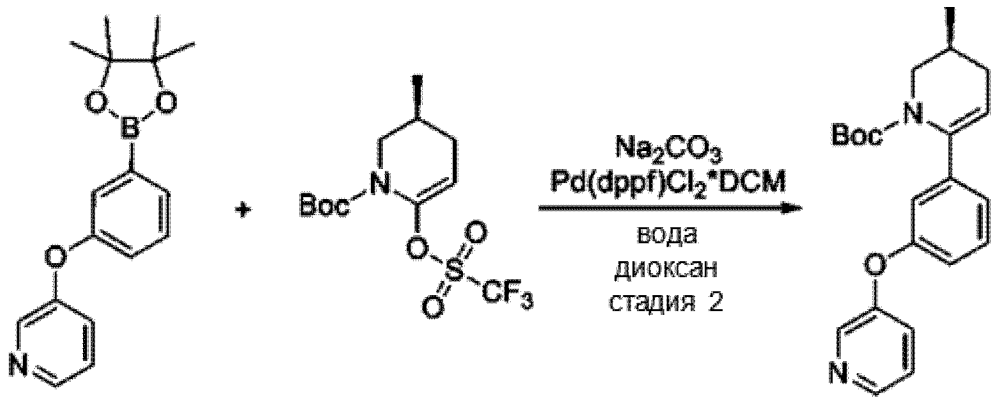
Стадия 1. Синтез 3-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиридина



[29] 3-Иодпиридин (30 г, 146,34 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол (32,21 г, 146,34 ммоль), TMEDA (1,70 г, 14,63 ммоль, 2,19 мл), иодид меди(I) (2,79 г, 14,63 ммоль, 495,93 мкл) и карбонат цезия (95,36 г, 292,69 ммоль) смешивали в ДМСО (500 мл). Реакционную смесь заполняли Ar и перемешивали при 130°C в течение 24 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (3 л) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой несколько раз, отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли колоночной флэш-хроматографии (Interchim;120 г SiO_2, $CHCl_3$-MeCN от 0~100%, скорость потока=70 мл/мин, cv=16) с получением 3-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]пиридина (7 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 297,2; найдено 298,2; Rt=1,437 мин.

Стадия 2: Синтез (S)-трет-бутил-3-метил-6-(3-(пиридин-3-илокси)фенил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

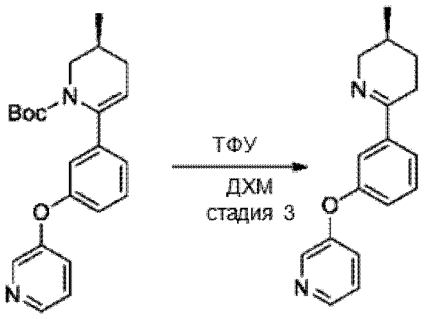


[30] 3-[3-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]пиридин (4 г, 13,46 ммоль), *трет*-бутил-(*3S*)-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (4,71 г, 13,63 ммоль), карбонат натрия (4,27 г, 40,27 ммоль, 1,69 мл) и Pd(dppf)Cl_2*ДХМ (547,20 мг, 670,07 мкмоль) перемешивали в смеси диоксана (60 мл) и воды (20 мл) в инертной атмосфере при 85°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(*3S*)-3-метил-6-[3-(3-пиридилокси)фенил]-3,4-

дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (5 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 366,2; найдено 367,2; Rt=1,578 мин.

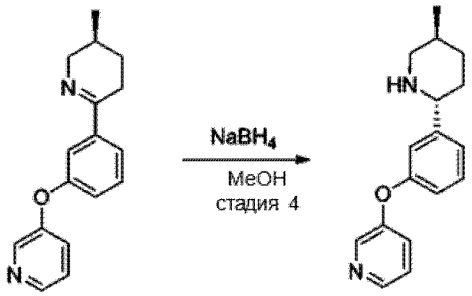
Стадия 3. Синтез (S)-3-(3-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)фенокси)пиридина



[31] *трет*-Бутил-(*3S*)-3-метил-6-[3-(3-пиридилокси)фенил]-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (1 г, 2,73 ммоль) растворяли в смеси ТФУ (2,22 г, 19,47 ммоль, 1,5 мл) и ДХМ (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 0,5 ч и концентрировали в вакууме с получением 3-[3-[(*3S*)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]фенокси]пиридина (0,5 г, неочищенный), который использовали непосредственно на следующей стадии без очистки и сбора аналитических данных.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 266,2; найдено 267,2; Rt=мин.

Стадия 4: Синтез 3-(3-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)фенокси)пиридина



[32] 3-[3-[(*3S*)-3-Метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]фенокси]пиридин (0,5 г, 1,88 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл) с последующим добавлением порциями боргидрида натрия (142,04 мг, 3,75 ммоль, 132,25 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 ч и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ, промывали водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-[3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенокси]пиридина (0,5 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 268,2; найдено 269,2; Rt=0,713 мин.

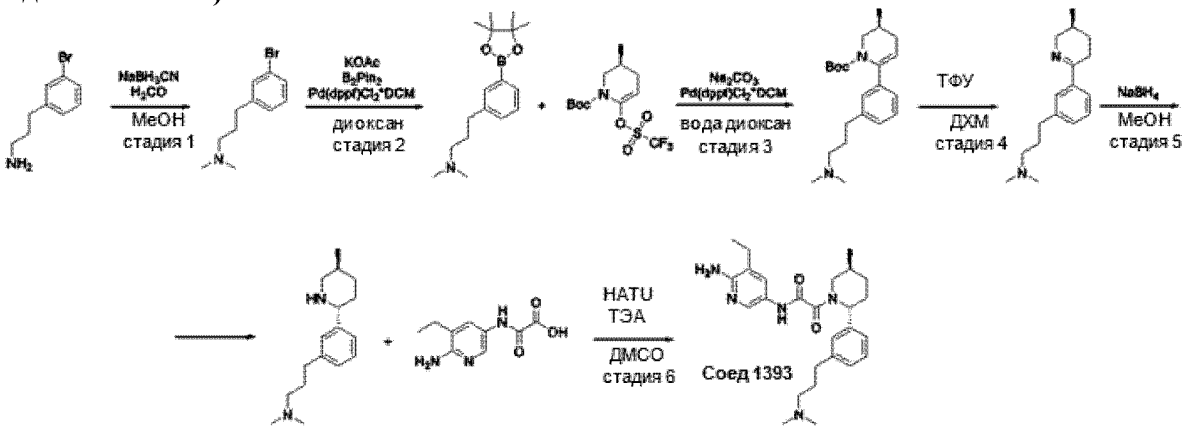
Стадия 5: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(3-(пиридин-3-илокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1297)

К перемешиваемому раствору 3-[3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенокси]пиридина (0,5 г, 1,86 ммоль), 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (428,77 мг, 2,05 ммоль) и DIPEA (722,41 мг, 5,59 ммоль, 973,59 мкл) в ДМСО (8,32 мл) добавляли HATU (991,83 мг, 2,61 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (2-10 мин 55-75% MeOH+NH_3 скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH), колонка Sun Fire C18 100 * 19 мм) с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-(3-пиридилокси)фенил]-1-пиперидил]ацетамида (0,023 г, 50,05 мкмоль, выход 2,69%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,05 (м, 3H), 1,06-1,12 (м, 3H), 1,25-1,37 (м, 1H), 1,60-1,73 (м, 1H), 1,82-1,91 (м, 1H), 1,96-2,12 (м, 1H), 2,14-2,24 (м, 1H), 2,37-2,43 (м, 2H), 2,76-3,21 (м, 1H), 3,46-4,08 (м, 1H), 5,14-5,59 (м, 1H), 5,60-5,69 (м, 2H), 6,89-6,96 (м, 1H), 7,03-7,11 (м, 1H), 7,12-7,22 (м, 1H), 7,36-7,52 (м, 4H), 7,95-8,09 (м, 1H), 8,29-8,41 (м, 2H), 10,25 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 459,2; найдено 460,2; Rt=0,855 мин.

Пример 5. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-2-(3-(3-(диметиламино)пропил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1393)**



Стадия 1. Синтез 3-(3-бромфенил)-N, N-диметилпропан-1-амина

[33] Цианоборгидрид натрия (13,22 г, 210,33 ммоль) добавляли в 4 порциях к смеси 3-(3-бромфенил)пропан-1-амина (5,27 г, 21,03 ммоль, HCl) и формалина (12,34 г, 152,04 ммоль, 11,39 мл, 37% чистота) в MeOH (100,00 мл) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали водн. раствором $NaHCO_3$, а желаемый продукт экстрагировали 300 мл ДХМ, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением 3-(3-бромфенил)-*N, N*-диметил-пропан-1-амина (3,4 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 242,2; найдено 243,2; Rt=0,631 мин.

Стадия 2: Синтез N, N-диметил-3-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропан-1-амина

[34] Смесь 3-(3-бромфенил)-*N, N*-диметил-пропан-1-амина (3,4 г, 14,04 ммоль), бис(пинаколато)дибора (4,64 г, 18,25 ммоль) и ацетата калия (4,13 г, 42,12 ммоль, 2,63 мл) в диоксане (49,66 мл) дегазировали аргоном в течение 10 мин. Затем добавляли

$Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (573,30 мг, 702,03 мкмоль), а реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп., разбавляли ДХМ. Органическую фазу отделяли и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт обрабатывали раствором HCl/диоксан (10% HCl) и снова концентрировали. Остаток обрабатывали МТБЭ, а осадок собирали фильтрацией с получением *N, N*-диметил-3-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пропан-1-амина (2,67 г, неочищенный, HCl).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 289,2; найдено 290,2; Rt=1,085 мин.

Стадия 3: Синтез (S)-трет-бутил-6-(3-(3-(диметиламино)пропил)фенил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

[35] *N, N*-Диметил-3-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пропан-1-амин (2,67 г, 6,15 ммоль, HCl) и карбонат натрия (2,61 г, 24,59 ммоль, 1,03 мл) смешивали в H_2O (10 мл) и диоксане (30 мл) и перемешивали в течение 20 мин, затем добавляли *трет*-бутил-(*3S*)-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (2,55 г, 7,38 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (501,73 мг, 614,87 мкмоль) в атмосфере аргона и перемешивали при 75°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, а желаемый продукт экстрагировали 100 мл ДХМ, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Получали *трет*-бутил-(*3S*)-6-[3-[3-(диметиламино)пропил]фенил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (3,2 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 358,2; найдено 359,2; Rt=1,226 мин.

Стадия 4: Синтез (S)-N, N-диметил-3-(3-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)фенил)пропан-1-амина

[36] *трет*-Бутил-(*3S*)-6-[3-[3-(диметиламино)пропил]фенил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (3,2 г, 3,79 ммоль) растворяли в смеси ТФУ (8 г, 70,16 ммоль, 5,41 мл) и ДХМ (20 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток обрабатывали раствором $NaHCO_3$ с последующей экстракцией ДХМ (2 * 50 мл). Затем водный слой снова обработали EtOAc, органическую фазу фильтровали, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением *N, N*-диметил-3-[3-[(*3S*)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]фенил]пропан-1-амина (320 мг, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 258,2; найдено 259,2; Rt=0,613 мин.

Стадия 5: Синтез N, N-диметил-3-(3-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)фенил)пропан-1-амина

N, N-Диметил-3-[3-[(*3S*)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]фенил]пропан-1-амин (320 мг, 850,52 мкмоль) растворяли в MeOH (20 мл) и добавляли боргидрид натрия (64,35 мг, 1,70 ммоль, 59,92 мкл). После перемешивания в течение 12 ч, реакционную смесь концентрировали и использовали на следующей стадии без очистки. *Получали N, N*-диметил-3-[3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенил]пропан-1-амин (250 мг, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 260,2; найдено 261,2; Rt=0,203 мин.

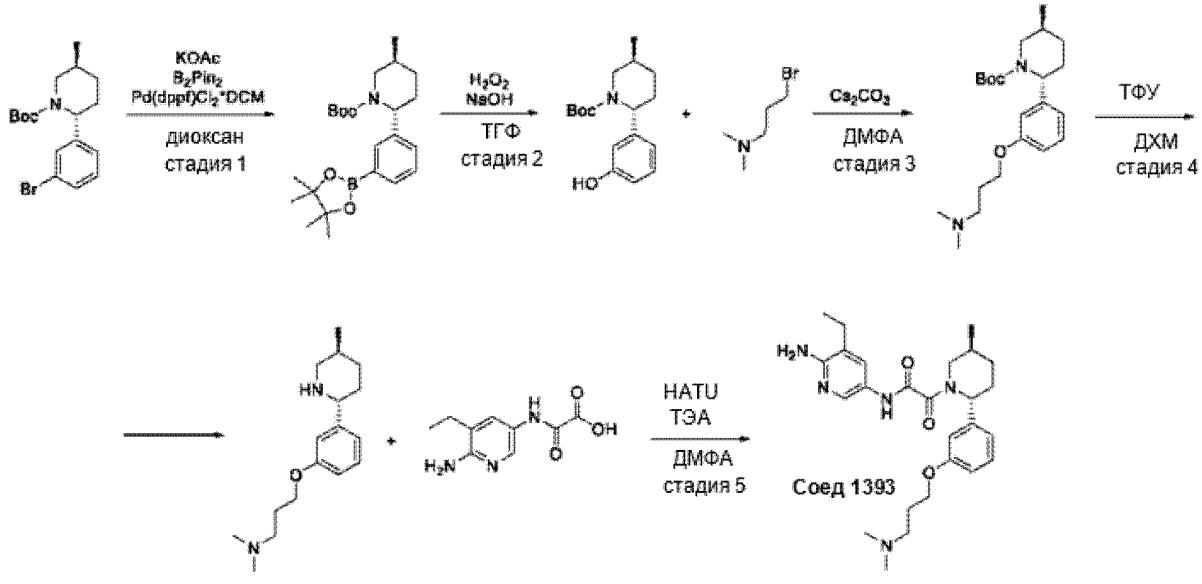
Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(3-(3-(диметиламино)пропил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1393)

[37] Неочищенный продукт *N*, *N*-диметил-3-[3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенил]пропан-1-амин (320 мг, 847,87 мкмоль) с предыдущей стадии смешивали с ТЕА (400 мг, 3,95 ммоль, 550,96 мкл) в ДМСО (4 мл), затем добавляли 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (177,38 мг, 847,87 мкмоль) и HATU (451,34 мг, 1,19 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и подвергли ВЭЖХ (2-10 мин 0-55% вода/MeOH+NH_3 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин MeOH; колонка SunFire 19 * 100 мм) с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[3-(диметиламино)пропил]фенил]-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (34,2 мг, 75,73 мкмоль, выход 8,93%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,75-1,03 (м, 3H), 1,06-1,15 (м, 3H), 1,28-1,39 (м, 1H), 1,61-1,69 (м, 3H), 1,79-1,93 (м, 1H), 1,96-2,07 (м, 1H), 2,07-2,11 (м, 6H), 2,14-2,25 (м, 3H), 2,35-2,42 (м, 2H), 2,56-2,62 (м, 2H), 2,72-3,23 (м, 1H), 3,44-4,05 (м, 1H), 5,11-5,58 (м, 1H), 5,59-5,67 (м, 2H), 7,06-7,12 (м, 2H), 7,12-7,18 (м, 1H), 7,25-7,32 (м, 1H), 7,43-7,54 (м, 1H), 7,95-8,09 (м, 1H), 10,47-10,58 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 451,2; найдено 452,2; Rt=1,832 мин.

Пример 6. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-2-(3-(3-(диметиламино)пропокси)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1384)**



Стадия 1. Синтез (2R,5S)-трет-бутил-5-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата

[38] *трет*-Бутил-(*2R,5S*)-2-(3-бромфенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (3,4 г, 9,60 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (2,68 г, 10,56 ммоль) и ацетат калия (2,35 г, 23,99 ммоль, 1,50 мл)

смешивали вместе в диоксане (40,00 мл), а полученную смесь вакуумировали и повторно заполняли трижды аргоном. $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (391,86 мг, 479,85 мкмоль) добавляли к предыдущей смеси, а полученную смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а к остатку добавляли воду (25 мл). Полученную смесь экстрагировали МТБЭ (2 * 40 мл), а объединенные органические слои промывали водой (25 мл), солевым раствором (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (3,5 г, 8,72 ммоль, выход 90,87%).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 301,2; найдено 302,2; Rt=1,745 мин.

Стадия 2. Синтез (2R,5S)-трет-бутил-2-(3-гидроксифенил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата

[39] *трет*-Бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилат (3,7 г, 9,22 ммоль) растворяли в ТГФ (50,73 мл) и осторожно добавляли пероксид водорода 35% (1,34 г, 13,83 ммоль, 1,22 мл, 35% чистота) по каплям при комнатной температуре. После того, как добавление закончили реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и добавляли водн. раствор гидроксида натрия, гранулы (590,01 мг, 14,75 ммоль, 277,00 мкл) по каплям при комнатной температуре. После того, как добавление закончили реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли лимонной кислотой, а полученную смесь переносили в делительную воронку. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали МТБЭ (2 * 40 мл). Объединенные органические слои промывали водн. раствором сульфита натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-(*2R,5S*)-2-(3-гидроксифенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (3 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 191,2; найдено 192,2; Rt=1,428 мин.

Стадия 3. Синтез (2R,5S)-трет-бутил-2-(3-(3-(диметиламино)пропокси)фенил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата

трет-Бутил-(*2R,5S*)-2-(3-гидроксифенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (0,75 г, 2,57 ммоль) растворяли в ДМФА (10 мл) и 3-бром-*N, N*-диметил-пропан-1-амин (1,27 г, 5,15 ммоль, HBr) добавляли к нему с последующим добавлением карбоната цезия (3,35 г, 10,30 ммоль). Полученную смесь нагревали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду (5 мл), а полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 * 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 * 10 мл), солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали в вакууме с получением продукта.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 376,2; найдено 377,2; Rt=1,109 мин.

Стадия 4: Синтез N, N-диметил-3-(3-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)фенокси)пропан-1-амина

[40] *трет*-Бутил-(*2R,5S*)-2-[3-[3-(диметиламино)пропокси]фенил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (350 мг, 929,54 мкмоль) растворяли в ДХМ (1,5 мл) и к нему добавляли ТФУ (1,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь осторожно выливали в водн. раствор $NaHCO_3$ (3 г в 10 мл воды), а полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 * 15 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме с получением *N, N*-диметил-3-[3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]феноксипропан-1-амина (250 мг, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 276,2; найдено 277,2; Rt=0,581 мин.

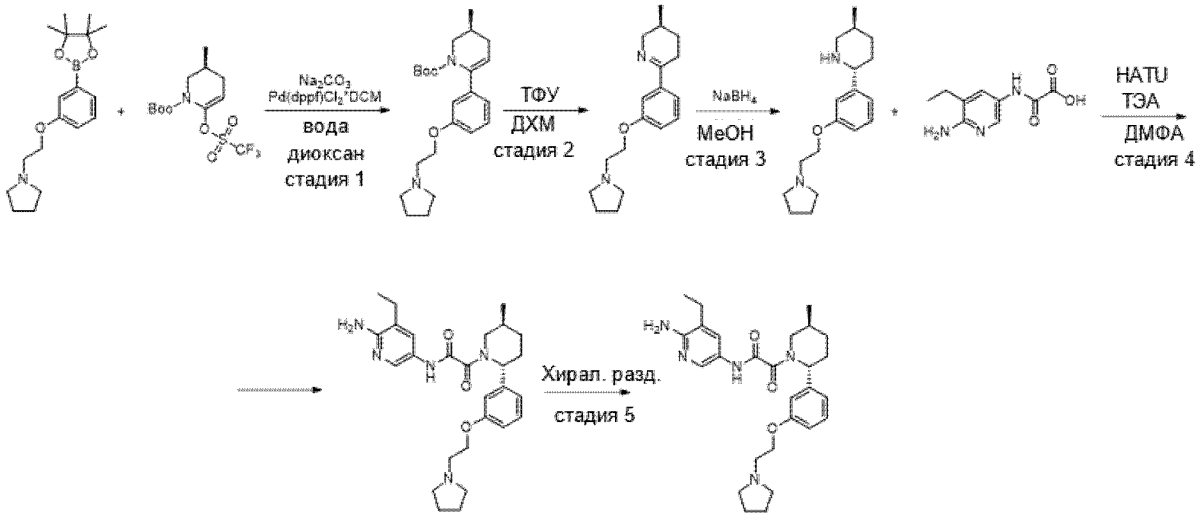
Стадия 5: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(3-(3-(диметиламино)пропокси)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1384)

[41] *N, N*-Диметил-3-[3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]феноксипропан-1-амин (250 мг, 904,43 мкмоль) растворяли в ДМФА (5 мл) и добавляли ТЕА (915,20 мг, 9,04 ммоль, 1,26 мл) с последующим добавлением 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (189,21 мг, 904,43 мкмоль). Затем по каплям добавляли HATU (515,84 мг, 1,36 ммоль), а реакционную смесь перемешивали в течение ночи. На следующий день упаривали в вакууме и повторно очищали ВЭЖХ (2-10 мин 0-55% вода/MeOH+NH_3 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин MeOH+NH_3; колонка SunFire 19 * 100 мм) с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[3-(диметиламино)пропокси]фенил]-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (33,4 мг, 71,43 мкмоль, выход 7,90%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,05 (м, 3H), 1,07-1,13 (м, 3H), 1,26-1,37 (м, 1H), 1,60-1,72 (м, 1H), 1,80-1,91 (м, 3H), 1,97-2,09 (м, 1H), 2,11-2,14 (м, 6H), 2,15-2,25 (м, 1H), 2,34-2,43 (м, 4H), 2,72-3,23 (м, 1H), 3,44-4,02 (м, 3H), 5,11-5,55 (м, 1H), 5,59-5,67 (м, 2H), 6,78-6,95 (м, 3H), 7,25-7,31 (м, 1H), 7,43-7,53 (м, 1H), 7,99-8,09 (м, 1H), 10,41-10,62 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 467,2; найдено 468,2; Rt=0,779 мин.

Пример 7. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(3-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1391)**



Стадия 1: Синтез (S)-трет-бутил-3-метил-6-(3-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

[42] *трет*-Бутил-(*3S*)-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (1 г, 2,90 ммоль), 1-[2-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]этил]пирролидин (853,50 мг, 2,41 ммоль, HCl) и карбонат натрия (767,30 мг, 7,24 ммоль, 303,04 мкл) смешивали вместе в смеси диоксана (12 мл) и воды (4 мл). Полученную смесь вакуумировали и повторно заполняли трижды аргоном и добавляли к ней $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (98,53 мг, 120,66 мкмоль). Полученную смесь нагревали при 90°C в течение ночи. Полученную смесь охлаждали и разбавляли водой (40 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 * 45 мл), а объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток (1,12 г неочищенного продукта) очищали колоночной хроматографией (градиент MeOH в хлороформе, от 0% до 9%) с получением *трет*-бутил-(*3S*)-3-метил-6-[3-(2-пирролидин-1-илэтокси)фенил]-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (0,534 г, 1,38 ммоль, выход 57,25%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 386,2; найдено 387,2; Rt=1,210 мин.

Стадия 2. Синтез (S)-3-метил-6-(3-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)-2,3,4,5-тетрагидропиридина

[43] *трет*-Бутил(*3S*)-3-метил-6-[3-(2-пирролидин-1-илэтокси)фенил]-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (0,534 г, 1,38 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл) и добавляли к нему ТФУ (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь осторожно выливали в водн. раствор $NaHCO_3$ (3 г в 25 мл воды), а полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 * 30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме с получением (*3S*)-3-метил-6-[3-(2-пирролидин-1-илэтокси)фенил]-2,3,4,5-тетрагидропиридина (333 мг, 1,16 ммоль, выход 84,16%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 286,2; найдено 287,2; Rt=0,386 мин.

Стадия 3: Синтез (2R,5S)-5-метил-2-(3-(2-(пирролидин-1-

ил)этокси)фенил)пиперидина

[44] (*3S*)-3-Метил-6-[3-(2-пирролидин-1-илэтокси)фенил]-2,3,4,5-тетрагидропиридин (333 мг, 1,16 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл) и порциями добавляли боргидрид натрия (87,97 мг, 2,33 ммоль, 81,91 мкл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), а полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (15 мл), а полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 * 35 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (*2R,5S*)-5-метил-2-[3-(2-пирролидин-1-илэтокси)фенил]пиперидина (235 мг, 814,77 мкмоль, выход 70,08%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 288,2; найдено 289,2; Rt=0,548 мин.

Стадия 4: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(3-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

[45] (*2R,5S*)-5-Метил-2-[3-(2-пирролидин-1-илэтокси)фенил]пиперидин (235,00 мг, 814,77 мкмоль), 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (170,45 мг, 814,77 мкмоль) и TEA (412,23 мг, 4,07 ммоль, 567,81 мкл) смешивали вместе в ДМФА (2 мл) и к ним добавляли HATU (371,76 мг, 977,72 мкмоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь подвергли ВЭЖХ и очищали (2-10 мин 40-65% MeOH+NH_3, 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeOH+NH_3) колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-(2-пирролидин-1-илэтокси)фенил]-1-пиперидил]ацетамида (87,7 мг, 182,86 мкмоль, выход 22,44%) и *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-(2-пирролидин-1-илэтокси)фенил]-1-пиперидил]ацетамида (49,4 мг, 103,00 мкмоль, выход 12,64%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 479,2; найдено 480,2; Rt=0,909 мин.

Стадия 5: Синтез. Хиральное разделение (Соединение 1391)

[46] *N*-(6-Амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-(2-пирролидин-1-илэтокси)фенил]-1-пиперидил]ацетамиде (49,4 мг, 103,00 мкмоль) разделяли хирально Chiralpak AS-H (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза : гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25. скорость потока: 10 мл/мин с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-(2-пирролидин-1-илэтокси)фенил]-1-пиперидил]ацетамида (34,53 мг, 72,00 мкмоль, выход 69,90%) (RT=8 мин).

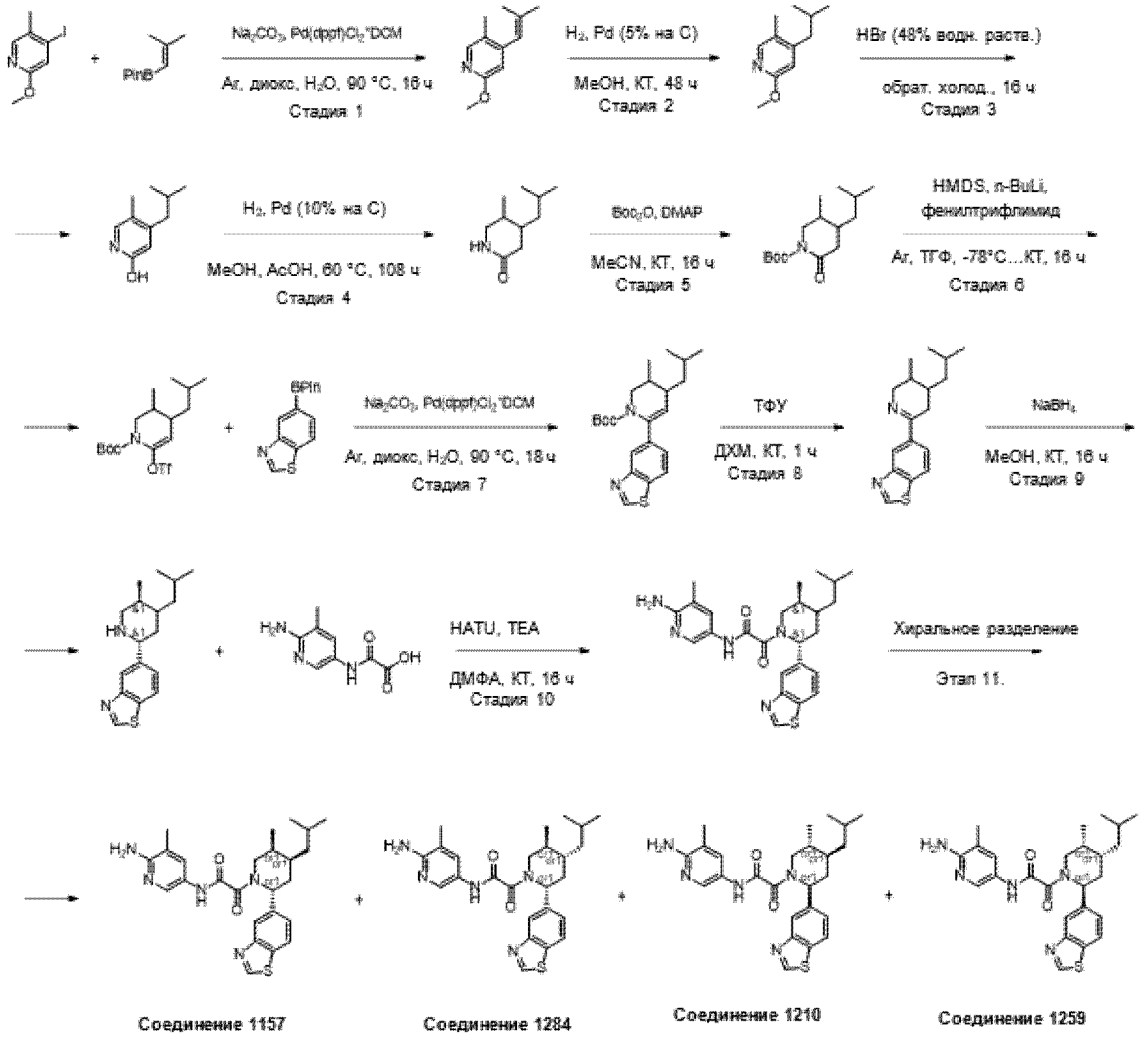
[47] Время удерживания для соединения 1391 в аналитических условиях (колонка: AS-H, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 6,92 мин

Соединение 1391: время удерживания: 6,92 мин

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,04 (м, 3H), 1,05-1,13 (м, 3H), 1,25-1,39 (м, 1H), 1,62-1,71 (м, 5H), 1,81-1,95 (м, 1H), 1,96-2,13 (м, 1H), 2,14-2,25 (м, 1H), 2,35-2,45 (м, 3H), 2,68-2,84 (м, 3H), 3,20-3,27 (м, 1H), 3,34-3,50 (м, 2H), 3,96-4,36 (м, 3H), 5,09-5,57 (м, 1H), 5,57-5,69 (м, 2H), 6,78-6,94 (м, 3H), 7,23-7,33 (м, 1H), 7,42-7,53 (м, 1H), 7,97-8,09 (м, 1H), 10,43-10,64 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 479,2; найдено 480,2; Rt=2,115 мин.

Пример 8. **Синтез отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,4S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-изобутил-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1157), отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,4R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-изобутил-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1284), отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2S,4S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-изобутил-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1210) и отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2S,4R,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-изобутил-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1190)**



Стадия 1: Синтез 2-метокси-5-метил-4-(2-метилпроп-1-енил)пиридина

[48] 4-Иод-2-метокси-5-метил-пиридин (3,54 г, 14,23 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-метилпроп-1-енил)-1,3,2-диоксаборолан (3,24 г, 17,79 ммоль) и карбонат натрия (3,77 г, 35,58 ммоль, 1,49 мл) смешивали вместе в смеси диоксана (52,5 мл) и воды (17,5 мл). Полученную смесь вакуумировали и повторно заполняли трижды аргоном. $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (581,04 мг, 711,51 мкмоль) добавляли к предыдущей смеси, а полученную смесь нагревали при 90 °C (масляная баня) в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток разбавляли водой (75 мл). Полученную смесь

экстрагировали ДХМ (3 * 75 мл), а объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, гексан - EtOAc в качестве смеси растворителей) с получением 2-метокси-5-метил-4-(2-метилпроп-1-енил)пиридина (2,29 г, 12,92 ммоль, выход 90,79%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,63 (с, 3H), 1,84 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 6,11 (м, 1H), 6,47 (с, 1H), 7,86 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 178,2; найдено 178,2; Rt=1,122 мин.

Стадия 2: Синтез 4-изобутил-2-метокси-5-метил-пиридина

[49] 2-Метокси-5-метил-4-(2-метилпроп-1-енил)пиридин (2,29 г, 12,92 ммоль) растворяли в MeOH (30 мл) и добавляли палладий, 5% на угле, Noblyst P1093 (549,99 мг, 5,17 ммоль). Полученную смесь вакуумировали и повторно заполняли трижды водородом, а полученную смесь гидрировали под давлением 1 атм. (баллон) в течение выходных. Катализатор отфильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме с получением 4-изобутил-2-метокси-5-метил-пиридина (2,13 г, 11,91 ммоль, выход 92,18%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 180,2; найдено 180,2; Rt=1,327 мин.

Стадия 3: Синтез 4-изобутил-5-метил-пиридин-2-ола

[50] 4-Изобутил-2-метокси-5-метил-пиридин (1,88 г, 10,49 ммоль) растворяли в растворе 48% HBr (53 мл), а полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и нейтрализовали Na_2CO_3. Полученную смесь экстрагировали хлороформом (2 * 50 мл), а объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 4-изобутил-5-метил-пиридин-2-ола (1,69 г, 10,20 ммоль, выход 97,29%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,89 (м, 6H), 1,79 (м, 1H), 1,94 (с, 3H), 2,26 (м, 2H), 6,05 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 11,18 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 166,2; найдено 166,2; Rt=1,104 мин.

Стадия 4. Синтез 4-изобутил-5-метил-пиперидин-2-она

[51] 4-Изобутил-5-метил-пиридин-2-ол (1,91 г, 11,57 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл) и добавляли к нему AcOH (7 мл). Pd/C JM A402028-10 (369,24 мг, 3,47 ммоль) добавляли к предыдущей смеси, а полученную смесь гидрировали при 50 атм при 60°C в течение ночи. 10% продукта согласно ЯМР аликвоты. Палладий, 10% на угле, тип 487, сухой (738,49 мг, 6,94 ммоль) добавляли к реакционной смеси, а полученную смесь гидрировали под давлением 50 атм. при 60°C в течение ночи. 80% продукта по ЯМР аликвоты. Палладий, 10% на угле, тип 487, сухой (246,16 мг, 2,31 ммоль) добавляли к реакционной смеси, а полученную смесь гидрировали под давлением 50 атм. при 60°C в течение выходных. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, а остаток растворяли в $CHCl_3$. Полученный раствор промывали водн. раствором $NaHCO_3$, а органический слой концентрировали в вакууме с получением 4-изобутил-5-метил-пиперидин-2-она (1,80 г, 10,61 ммоль, выход 91,74%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,79-0,99 (м, 9H), 0,99-1,10 (м, 2H), 1,27-1,86 (м, 4H), 2,12-2,21 (м, 1H), 2,76-2,85 (м, 1H), 3,09-3,19 (м, 1H), 7,26-7,36 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 170,2; найдено 170,2; Rt=1,179 мин.

Стадия 5: Синтез трет-бутил-4-изобутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата

[52] 4-Изобутил-5-метил-пиперидин-2-он (1,80 г, 10,61 ммоль) и DMAP (129,63 мг, 1,06 ммоль) растворяли в MeCN (35 мл) и добавляли ди-трет-бутил-дикарбонат (2,66 г, 12,20 ммоль, 2,80 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток растворяли в хлороформе (75 мл). Полученный раствор промывали раствором $NaHSO_4$ (2 * 40 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-4-изобутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (2,77 г, 10,28 ммоль, выход 96,91%).

ЖХМС (ИЭР): $[M-tBu]^+$ m/z: рассчит. 214,2; найдено 214,2; Rt=1,575 мин.

Стадия 6. Синтез трет-бутил-4-изобутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Гексаметилдисилазан (2,07 г, 12,85 ммоль, 2,68 мл) растворяли ТГФ (30 мл), а полученный раствор охлаждали до -78°C в атмосфере аргона. н-Бутиллитий (803,64 мг, 12,55 ммоль) добавляли по каплям при -78 °C, а полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Раствор трет-бутил-4-изобутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (2,77 г, 10,28 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли по каплям при -78 °C, а после завершения добавления полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 1,5 ч. 1,1,1-Трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамид (3,86 г, 10,80 ммоль) одной порцией добавляли к реакционной смеси, а полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и МТБЭ (50 мл), а органический слой отделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали МТБЭ (35 мл), а объединенные органические слои промывали 10% водным раствором гидроксида натрия (3 * 15 мл), сушили над карбонат калия и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли смесью гексан/МТБЭ (3:1, 40 мл, повторяли 5 раз) и перемешивали в течение 30 мин. Полученный мутный раствор декантировали с масляного остатка, фильтровали через небольшой слой силикагеля (20 г сухого силикагеля), и упаривали с получением неочищенного трет-бутил-4-изобутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (3,92 г, 9,76 ммоль, выход 94,91%), который использовали на последующих стадиях без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M-Tf-трет-Bu]^+$ m/z: рассчит. 214,2; найдено 214,2; Rt=1,291 мин.

Стадия 7: Синтез трет-бутил-6-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-изобутил-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

[53] трет-Бутил-4-изобутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (1,2 г, 2,99 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол (936,76 мг, 3,59 ммоль) и карбонат натрия (633,66 мг, 5,98 ммоль, 250,26 мкл) смешивали в смеси диоксана (9 мл) и воды (3 мл). Полученную смесь вакуумировали и повторно заполняли трижды аргоном и добавляли $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2

(122,06 мг, 149,46 мкмоль). Полученную смесь вакуумировали и повторно заполняли аргоном, а полученную смесь нагревали при 90°C в течение ночи. Полученную смесь охлаждали и разбавляли водой (45 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 * 75 мл), а объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток (1,3 г неочищенного продукта) объединяли с остатком (240 мг неочищенного продукта) и очищали колоночной хроматографией (градиент EtOAc в гексане от 0% до 9%) с получением трет-бутил-6-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-изобутил-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (0,922 г, 2,39 ммоль, выход 79,79%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 387,2; найдено 387,5; Rt=1,756 мин.

Стадия 8: Синтез 5-(4-изобутил-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1,3-бензотиазола

[54] трет-Бутил-6-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-изобутил-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (0,922 г, 2.39 ммоль) растворяли в ДХМ (4 мл) и добавляли ТФУ (4 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в водн. $NaHCO_3$ (7 г в 40 мл воды), а полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 * 45 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 5-(4-изобутил-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1,3-бензотиазола (642 мг, 2,24 ммоль, выход 93,97%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,88-1,01 (м, 9H), 1,50-2,01 (м, 4H), 2,25 (м, 1H), 2,48-2,96 (м, 2H), 3,86-4,02 (м, 2H), 7,96 (д, 1H), 8,01 (д, 1H), 8,46 (с, 1H), 9,01 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 287,2; найдено 287,2; Rt=0,904 мин.

Стадия 9: Синтез рац-5-[(2R,5S)-4-изобутил-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола

[55] 5-(4-Изобутил-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1,3-бензотиазол (642 мг, 2,24 ммоль) растворяли и добавляли боргидрид натрия (169,59 мг, 4,48 ммоль, 157,91 мкл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), а полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл), а полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 * 45 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 5-[(2R,5S)-4-изобутил-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола (644 мг, 2,23 ммоль, выход 99,61%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 289,0; найдено 289,0; Rt=0,963 мин.

Стадия 10: Синтез рац-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-изобутил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида:

[56] 5-[(2R,5S)-4-Изобутил-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазол (235 мг, 814,70 мкмоль), 2-[(6-амино-5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (159,01 мг, 814,70 мкмоль) и триэтиламин (412,20 мг, 4,07 ммоль, 567,76 мкл) смешивали вместе в ДМФА (2 мл) и добавляли HATU (371,73 мг, 977,64 мкмоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь подвергли ВЭЖХ и очищали (2-10

мин; 55-70% метанол+NH_3; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол), колонка Sun Fire C18 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-изобутил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (158,4 мг, 340,20 мкмоль, выход 41,76%) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-изобутил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (42,6 мг, 91,49 мкмоль, выход 11,23%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 466,2; найдено 466,2; Rt=1,107 мин.

Стадия 11: Синтез отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,4S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-изобутил-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1157), отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,4R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-изобутил-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1284), отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2S,4S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-изобутил-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1210) и отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2S,4R,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-изобутил-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1190)

рац-N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-изобутил-5-метил-1-пиперидил]ацетамид (158,4 мг, 340,20 мкмоль) разделяли хирально (Колонка: Chiralcel OD - H (250×20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан - ИПС - MeOH, 80-10-10; скорость потока: 12 мл/мин; температура колонки: 24 °C; длина волны: 205 нм, 215 нм, время удерживания (Соединение 1157)=29,35 мин; время удерживания (Соединение 1284)=35,45 мин; время удерживания (Соединение 1210)=41,11 мин; время удерживания (Соединение 1190)=44,65 мин) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,4S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-изобутил-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (44,91 мг, 96,45 мкмоль, выход 28,35%), N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,4R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-изобутил-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (24,39 мг, 52,38 мкмоль, выход 15,40%), N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2S,4S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-изобутил-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (23,15 мг, 49,72 мкмоль, выход 14,61%) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2S,4R,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-изобутил-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (47,5 мг, 102,02 мкмоль, выход 29,99%).

Соединение 1157: Выход: 44,91 мг (28,35%)

RT (Chiralpak OD-H (250 * 4,6, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 80-10-10, 0,6 мл/мин)=26,450 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,80-0,86 (м, 6H), 0,98-1,02 (м, 3H), 1,07-1,20 (м, 3H), 1,48-1,55 (м, 1H), 1,58-1,71 (м, 2H), 1,86-2,04 (м, 3H), 2,11-2,22 (м, 1H), 3,41-3,68 (м, 1H), 3,74-4,12 (м, 1H), 5,14-5,38 (м, 1H), 5,47-5,68 (м, 2H), 7,35-7,63 (м, 2H), 7,89-8,03 (м, 2H), 8,03-8,15 (м, 1H), 9,27-9,40 (м, 1H), 9,85-10,53 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 466,2; найдено 466,2; Rt=1,104 мин.

Соединение 1284: выход: 24,39 мг (15,40%)

RT (Chiralpak OD-H (250 * 4,6, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 80-10-10, 0,6

мл/мин)=31,136 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,42-0,64 (м, 3H), 0,71-0,81 (м, 6H), 0,83-0,98 (м, 2H), 1,42-1,57 (м, 1H), 1,74-1,83 (м, 1H), 1,87-2,10 (м, 5H), 2,12-2,20 (м, 1H), 2,71-3,05 (м, 1H), 3,80-4,34 (м, 1H), 5,23-5,70 (м, 3H), 7,21-7,56 (м, 2H), 7,77-8,07 (м, 2H), 8,07-8,16 (м, 1H), 9,34-9,41 (м, 1H), 10,30-10,59 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 466,2; найдено 466,2; Rt=1,118 мин.

Соединение 1210: выход: 23,15 мг (14,61%)

RT (Chiralpak OD-H (250 * 4,6, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 80-10-10, 0,6 мл/мин)=35,461 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,41-0,63 (м, 3H), 0,70-0,81 (м, 6H), 0,82-0,98 (м, 2H), 1,43-1,56 (м, 1H), 1,71-1,84 (м, 1H), 1,91-2,09 (м, 5H), 2,12-2,21 (м, 1H), 2,72-3,06 (м, 1H), 3,78-4,36 (м, 1H), 5,28-5,68 (м, 3H), 7,22-7,56 (м, 2H), 7,75-8,07 (м, 2H), 8,07-8,16 (м, 1H), 9,35-9,40 (м, 1H), 10,27-10,57 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 466,2; найдено 466,2; Rt=1,121 мин.

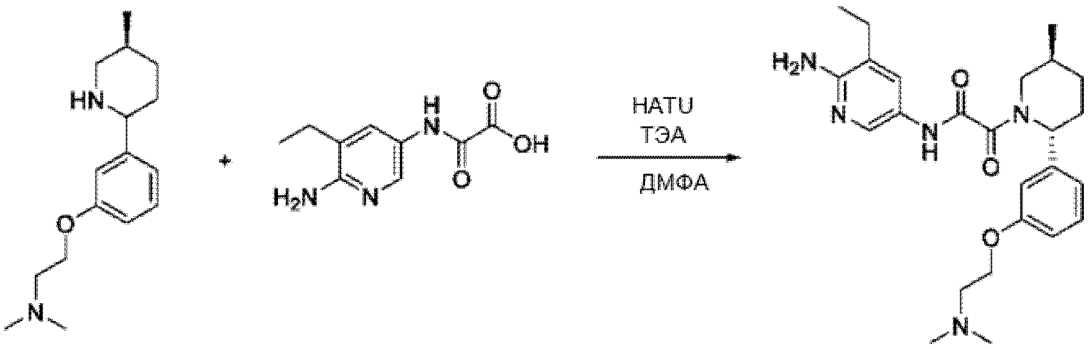
Соединение 1190: выход: 47,5 мг (29,99%)

RT (Chiralpak OD-H (250 * 4,6, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 80-10-10, 0,6 мл/мин)=38,015 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,80-0,87 (м, 6H), 0,98-1,02 (м, 3H), 1,08-1,25 (м, 3H), 1,48-1,55 (м, 1H), 1,57-1,69 (м, 2H), 1,87-2,05 (м, 3H), 2,11-2,21 (м, 1H), 3,39-3,67 (м, 1H), 3,75-4,09 (м, 1H), 5,11-5,37 (м, 1H), 5,46-5,67 (м, 2H), 7,31-7,52 (м, 2H), 7,87-8,18 (м, 3H), 9,33-9,41 (м, 1H), 9,93-10,51 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 466,2; найдено 466,2; Rt=1,119 мин.

Пример 9. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-2-(3-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1175)**

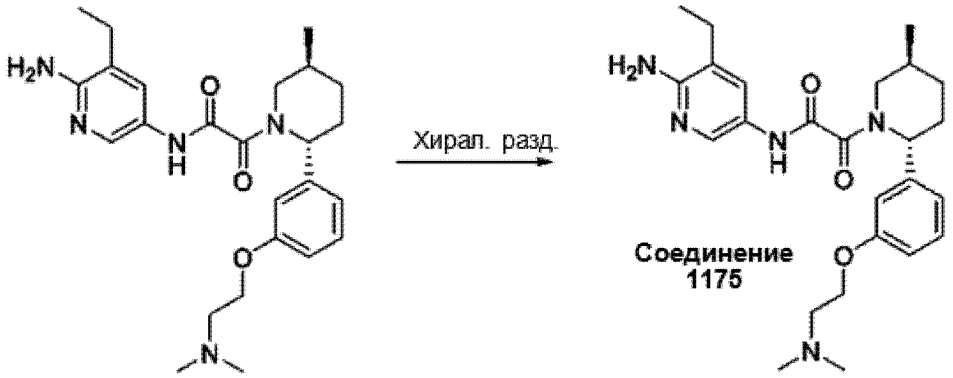


[57] *N, N*-Диметил-2-[3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]феноксиэтанамин (293 мг, 1,12 ммоль), 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (233,61 мг, 1,12 ммоль) и ТЕА (564,97 мг, 5,58 ммоль, 778,20 мкл) смешивали вместе в ДМФА (3 мл) и к ним добавляли HATU (509,51 мг, 1,34 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь подвергли ВЭЖХ и очищали (2-10 мин 10-50% MeCN+FA, 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeCN+FA) колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[2-

(диметиламино)этокси]фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (18,7 мг, 37,43 мкмоль, выход 3,35%, HCOOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96-1,06 (м, 3H), 1,06-1,17 (м, 3H), 1,27-1,38 (м, 1H), 1,58-1,76 (м, 1H), 1,82-1,92 (м, 1H), 1,97-2,15 (м, 1H), 2,19-2,21 (м, 6H), 2,36-2,43 (м, 2H), 2,59-2,76 (м, 3H), 3,22-3,24 (м, 1H), 3,42-3,48 (м, 1H), 4,01-4,07 (м, 2H), 5,09-5,57 (м, 1H), 5,57-5,66 (м, 2H), 6,77-6,94 (м, 3H), 7,25-7,32 (м, 1H), 7,43-7,52 (м, 1H), 7,97-8,07 (м, 1H), 10,49-10,56 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 453,2; найдено 454,2; Rt=1,946 мин.



[58] *N*-(6-Амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[2-(диметиламино)этокси]фенил]-5-метил-1-пиперидил]ацетамид (117,1 мг, 258,17 мкмоль) разделяли хирально Chiralpak AD-H-V (250 * 20 мм, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 12 мл/мин с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[2-(диметиламино)этокси]фенил]-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (99,36 мг, 219,06 мкмоль, выход 84,85%) (RT=41,69 мин).

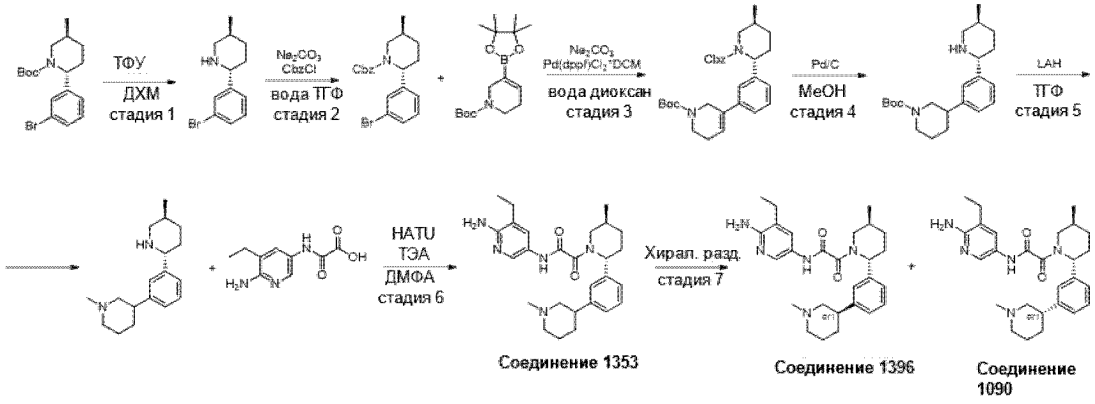
Время удерживания для соединения 1175 в аналитических условиях (колонка: AD-H, ИПС-MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 35,98 мин

Соединение 1175: время удерживания: 35,98 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96-1,03 (м, 3H), 1,06-1,14 (м, 3H), 1,26-1,39 (м, 1H), 1,60-1,72 (м, 1H), 1,82-1,92 (м, 1H), 1,96-2,13 (м, 1H), 2,13-2,18 (м, 1H), 2,18-2,23 (м, 6H), 2,34-2,41 (м, 2H), 2,58-2,61 (м, 2H), 2,72-3,24 (м, 1H), 3,42-4,00 (м, 1H), 4,00-4,06 (м, 2H), 5,06-5,57 (м, 1H), 5,57-5,66 (м, 2H), 6,77-6,84 (м, 1H), 6,84-6,93 (м, 2H), 7,20-7,34 (м, 1H), 7,41-7,56 (м, 1H), 7,96-8,11 (м, 1H), 10,46-10,57 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 453,2; найдено 454,2; Rt=0,895 мин.

Пример 10. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(3-(1-метилпиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 1353, соединение 1285 и соединение 1090)**



Стадия 1. Синтез (2R,5S)-2-(3-бромфенил)-5-метилпиперидина

[59] *трет*-Бутил-(*2R,5S*)-2-(3-бромфенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (4,3 г, 12,14 ммоль) растворяли в ДХМ (16 мл) и к нему добавляли ТФУ (16 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и к остатку осторожно добавляли водн. раствор K_2CO_3 (25 г в 70 мл воды). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 * 40 мл) и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали в вакууме с получением (*2R,5S*)-2-(3-бромфенил)-5-метил-пиперидина (2,70 г, 10,60 ммоль, выход 87,36%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 254,2; найдено 255,2; Rt=0,619 мин.

Стадия 2: Синтез (2R,5S)-бензил-2-(3-бромфенил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата

[60] (*2R,5S*)-2-(3-Бромфенил)-5-метил-пиперидин (2,7 г, 10,62 ммоль) растворяли в ТГФ (25 мл) и добавляли к нему карбонат натрия (2,25 г, 21,25 ммоль, 889,35 мкл) с последующим добавлением воды (30 мл). Полученную смесь охлаждали до 0°C на ледяной бане, а раствор бензилкарбонохлоридата (1,90 г, 11,15 ммоль, 1,59 мл) в ТГФ (5 мл) добавляли по каплям при 0 °C. После того, как добавление закончили реакционную смесь оставляли нагреваться до комн. темп. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток разбавляли водой (50 мл). Полученную смесь экстрагировали МТБЭ (2 * 50 мл), а объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали в вакууме с получением бензил-(*2R,5S*)-2-(3-бромфенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (4,27 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,2; Rt=1,636 мин.

Стадия 3: Синтез трет-бутил-3-(3-((2R,5S)-1-((бензилокси)карбонил)-5-метилпиперидин-2-ил)фенил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

[61] Бензил-(*2R,5S*)-2-(3-бромфенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (1 г, 2,58 ммоль), *трет*-бутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (915,76 мг, 2,96 ммоль) и карбонат натрия (545,92 мг, 5,15 ммоль, 215,61 мкл) растворяли в смеси диоксана (7,5 мл) и воды (2,5 мл). Полученную смесь вакуумировали и повторно заполняли трижды аргоном и к ней добавляли $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (105,16 мг, 128,77 мкмоль). Полученную смесь нагревали при 90°C в

течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток разбавляли водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 * 30 мл), а объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением *трет*-бутил-5-[3-[(*2R,5S*)-1-бензилоксикарбонил-5-метил-2-пиперидил]фенил]-3,6-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (800 мг, 1,63 ммоль, выход 63,31%).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 390,2; найдено 391,2; Rt=1,885 мин.

Стадия 4. Синтез трет-бутил-3-(3-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата

[62] *трет*-Бутил-5-[3-[(*2R,5S*)-1-бензилоксикарбонил-5-метил-2-пиперидил]фенил]-3,6-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (800,00 мг, 1,63 ммоль) растворяли в MeOH (30 мл) и добавляли к нему палладий, 10% на угле (433,81 мг, 407,64 мкмоль, 10% чистота). Полученную смесь гидрировали при 50 атм. в течение ночи. Катализатор отфильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-3-[3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенил]пиперидин-1-карбоксилата (661 мг, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 358,2; найдено 359,2; Rt=1,201 мин.

Стадия 5. Синтез 1-метил-3-(3-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)фенил)пиперидина

[63] ЛАГ (349,88 мг, 9,22 ммоль) растворяли в ТГФ (8 мл), а раствор *трет*-бутил-3-[3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенил]пиперидин-1-карбоксилата (661,00 мг, 1,84 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли по каплям к предыдущей смеси. Полученную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником и кипятили в течение 3 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду (350 мкл) с последующим добавлением водн. раствором KOH (350 мкл) и воды (700 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали ТГФ (15 мл), а фильтрат концентрировали с получением 1-метил-3-[3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенил]пиперидина (450 мг, 1,65 ммоль, выход 89,59%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 272,2; найдено 273,2; Rt=0,684 мин.

Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(3-(1-метилпиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1353)

[64] 1-Метил-3-[3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенил]пиперидин (250 мг, 917,68 мкмоль) , 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (191,98 мг, 917,68 мкмоль) и TEA (464,30 мг, 4,59 ммоль, 639,53 мкл) смешивали в ДМФА (2,5 мл) и добавляли к ним HATU (418,71 мг, 1,10 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь подвергли ВЭЖХ и очищали (2-10 мин 60-80% MeOH+NH_3 30 мин (загрузочный насос 4 мл MeOH), колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-(1-метил-3-

пиперидил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (165,3 мг, 356,55 мкмоль, выход 38,85%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,03 (м, 3H), 1,06-1,13 (м, 3H), 1,29-1,41 (м, 2H), 1,55-1,69 (м, 3H), 1,72-1,79 (м, 1H), 1,82-1,90 (м, 3H), 1,95-2,11 (м, 1H), 2,14-2,16 (м, 3H), 2,18-2,28 (м, 1H), 2,39-2,42 (м, 1H), 2,69-3,24 (м, 5H), 3,42-4,04 (м, 1H), 5,10-5,58 (м, 1H), 5,58-5,68 (м, 2H), 7,11-7,19 (м, 3H), 7,24-7,33 (м, 1H), 7,42-7,53 (м, 1H), 7,98-8,07 (м, 1H), 10,49-10,56 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 463,2; найдено 464,2; Rt=2,113 мин.

Стадия 7: Хиральное разделение (соединение 1396 и соединение 1090)

[65] Рацемический *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-(1-метил-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]ацетамид (50,7 мг, 109,36 мкмоль) разделяли хирально (Колонка: Chiralpak IA (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: ИПС-MeOH, 50-50. скорость потока: 10 мл/мин) с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-[(*3S*)-1-метил-3-пиперидил]фенил]-1-пиперидил]ацетамида (19,97 мг, 43,07 мкмоль, выход 39,39%) (RT=15,04 мин) и *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-[(*3R*)-1-метил-3-пиперидил]фенил]-1-пиперидил]ацетамида (25,54 мг, 55,09 мкмоль, выход 50,37%) (RT=23,16 мин).

[66] Время удерживания для соединения 1396 в аналитических условиях (колонка: IA, MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 21,21 мин и для соединения 1090 12,00 мин.

Соединение 1396: время удерживания: **21,21 мин**

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,04 (м, 3H), 1,06-1,15 (м, 3H), 1,28-1,41 (м, 2H), 1,51-1,70 (м, 3H), 1,72-1,79 (м, 1H), 1,80-1,92 (м, 3H), 1,96-2,36 (м, 6H), 2,38-2,42 (м, 1H), 2,72-3,22 (м, 4H), 3,41-4,04 (м, 1H), 5,11-5,57 (м, 1H), 5,58-5,67 (м, 2H), 7,11-7,20 (м, 3H), 7,27-7,32 (м, 1H), 7,41-7,53 (м, 1H), 7,98-8,09 (м, 1H), 10,49-10,55 (м, 1H).

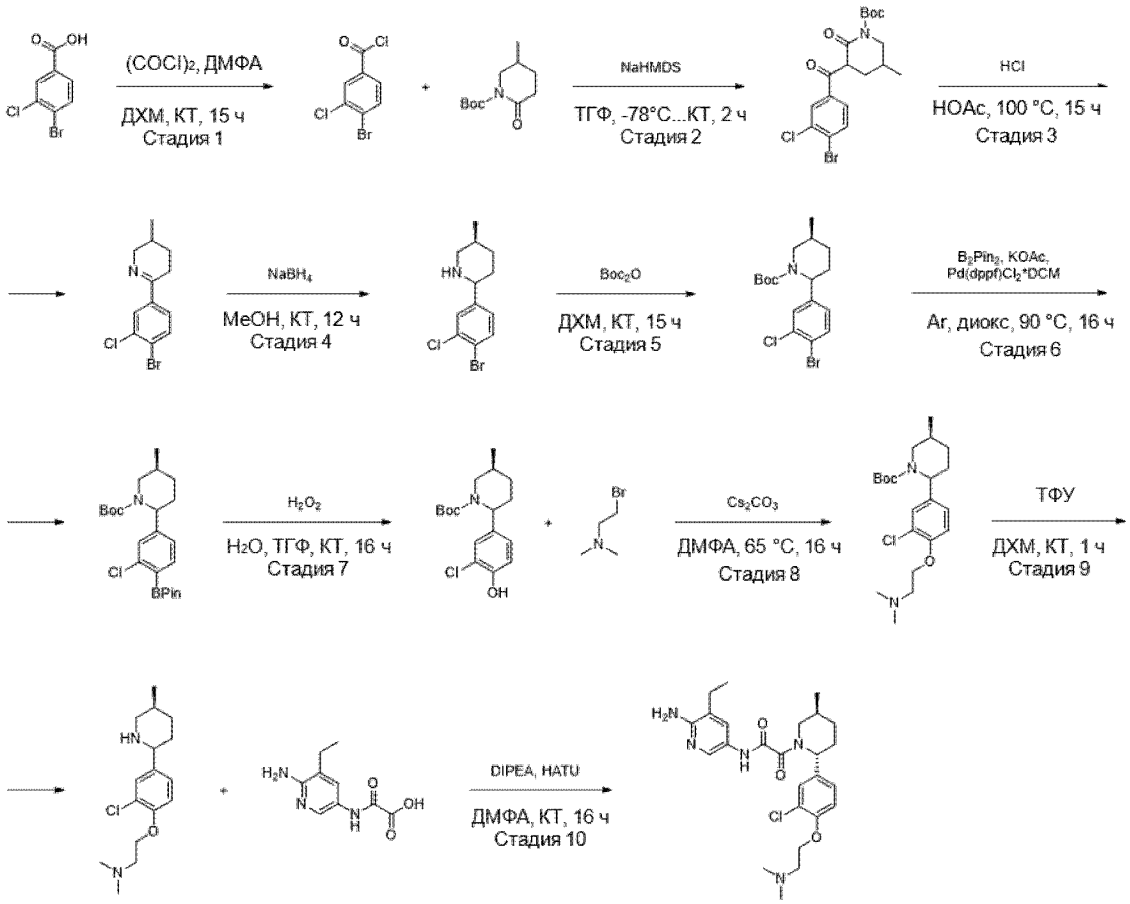
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 463,2; найдено 464,2; Rt=2,107 мин.

Соединение 1090: время удерживания: 12,00 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,03 (м, 3H), 1,06-1,13 (м, 3H), 1,28-1,41 (м, 2H), 1,54-1,70 (м, 3H), 1,72-1,80 (м, 1H), 1,81-1,90 (м, 3H), 1,97-2,12 (м, 1H), 2,13-2,16 (м, 3H), 2,18-2,27 (м, 1H), 2,32-2,36 (м, 1H), 2,38-2,42 (м, 1H), 2,72-3,22 (м, 4H), 3,42-4,06 (м, 1H), 5,11-5,58 (м, 1H), 5,59-5,67 (м, 2H), 7,09-7,21 (м, 3H), 7,26-7,32 (м, 1H), 7,43-7,52 (м, 1H), 7,99-8,08 (м, 1H), 10,48-10,55 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 463,2; найдено 464,2; Rt=2,104 мин.

Пример 11. **Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-2-[3-хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]фенил]-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1305)**



Стадия 1: Синтез 4-бром-3-хлор-бензоилхлорида

[67] 4-Бром-3-хлор-бензойную кислоту (22 г, 93,43 ммоль) суспендировали в ДХМ (250 мл). Добавляли диметилформамид (204,88 мг, 2,80 ммоль, 217,04 мкл). Полученную смесь перемешивали при 25°С в течение 15 ч. Когда выделение газа прекратилось, образовавшийся прозрачный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток перерастворяли в гексане (30 мл), фильтровали и упаривали в вакууме, получая 4-бром-3-хлор-бензоилхлорид (21,8 г, 85,86 ммоль, выход 91,89%).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 7,71 (д, 1Н), 7,81 (д, 1Н), 7,98 (с, 1Н).

Стадия 2: Синтез трет-бутил-3-(4-бром-3-хлор-бензоил)-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата

[68] Бис(триметилсилил)амид натрия (15,17 г, 82,71 ммоль) добавляли по каплям к предварительно охлажденному раствору трет-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (8,40 г, 39,38 ммоль) в ТГФ (50 мл) при -78 °С. После того, как добавление завершили перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. После этого по каплям добавляли раствор 4-бром-3-хлор-бензоилхлорида (10 г, 39,38 ммоль) в ТГФ. После того, как добавление завершили охлаждающую баню убирали. Полученную смесь медленно нагревали до 20°С и перемешивали при данной температуре в течение 1 ч. Затем гасили 15% водн. NH_4Cl (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 * 200 мл). Органический слой промывали 20% водн. NaCl (2×100 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном

давлении, получая трет-бутил-3-(4-бром-3-хлор-бензоил)-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (16 г, 37,15 ммоль, выход 94,32%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 430,2; найдено 430,0; Rt=1,598 мин.

Стадия 3: Синтез 6-(4-бром-3-хлор-фенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина

[69] трет-Бутил-3-(4-бром-3-хлор-бензоил)-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (16 г, 37,15 ммоль) растворяли в AcOH (100 мл) и порциями добавляли соляную кислоту, 36% масс./масс. водн. раств. (19,23 г, 527,49 ммоль, 24,04 мл). После того, как добавление завершили полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 ч. Затем растворители удаляли при пониженном давлении, а остаток разделяли между 1N HCl (100 мл) и ДХМ (200 мл). Органический слой отделяли и отбрасывали. Водный слой подщелачивали до pH ≈ 10 добавлением 10% NaOH и экстрагировали ДХМ (2×200 мл). ДХМ слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении, получая 6-(4-бром-3-хлор-фенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин (1,6 г, 5,58 ммоль, выход 15,03%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 286,0; найдено 286,0; Rt=0,775 мин.

Стадия 4: Синтез (5S)-2-(4-бром-3-хлор-фенил)-5-метил-пиперидина

[70] К перемешиваемому раствору (3S)-6-(4-бром-3-хлор-фенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (3,3 г, 11,51 ммоль) в MeOH (34,19 мл) добавляли боргидрид натрия (871,25 мг, 23,03 ммоль, 811,22 мкл) при 0 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а затем гасили водой 20 мл и 50 мл EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором 20 мл, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением (5S)-2-(4-бром-3-хлор-фенил)-5-метил-пиперидина (3,2 г, 11,09 ммоль, выход 96,29%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 288,0; найдено 288,0; Rt=0,851 мин.

Стадия 5: Синтез трет-бутил-(5S)-2-(4-бром-3-хлор-фенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

[71] К перемешиваемому раствору (5S)-2-(4-бром-3-хлор-фенил)-5-метил-пиперидина (3,2 г, 11,09 ммоль) в ДХМ (47,46 мл) добавляли ди-трет-бутил-дикарбонат 2,0М в ТГФ (2,42 г, 11,09 ммоль, 2,54 мл) при 25 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(5S)-2-(4-бром-3-хлор-фенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (4 г, 10,29 ммоль, выход 92,81%).

ЖХМС (ИЭР): $[M-tBu]^+$ m/z: рассчит. 332,0; найдено 332,0; Rt=1,793 мин.

Стадия 6. Синтез трет-бутил-(5S)-2-[3-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

[72] К раствору трет-бутил-(5S)-2-(4-бром-3-хлор-фенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (4 г, 10,29 ммоль) добавляли ацетат калия (2,02 г, 20,58 ммоль, 1,29 мл) и бис(пинаколато)дибор (2,61 г, 10,29 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и одной порцией добавляли $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (420,16 мг, 514,50 мкмоль). Смесь дополнительно

дегазировали Ar и нагревали при 90°C в течение 16 ч. После этого реакционную смесь оставляли охлаждаться до комн. темп., фильтровали, а растворитель удаляли в вакууме с получением трет-бутил-(5S)-2-[3-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (4 г, 9,18 ммоль, выход 89,20%).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-}tBu]^+$ m/z: рассчит. 380,2; найдено 380,2; Rt=1,886 мин.

Стадия 7. Синтез трет-бутил-(5S)-2-(3-хлор-4-гидрокси-фенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

[73] К раствору трет-бутил-(5S)-2-[3-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (4 г, 9,18 ммоль) в смеси воды (18,94 мл) и ТГФ (18,94 мл) добавляли пероксид водорода 35% (2,34 г, 68,84 ммоль, 2,13 мл) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (40 мл) и МТБЭ (40 мл), и обрабатывали тиосульфатом натрия, затем органическую фазу промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество подвергли СС ($CHCl_3$/МТБЭ использовали в качестве элюирующей смеси) с получением трет-бутил-(5S)-2-(3-хлор-4-гидрокси-фенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (2 г, 6,14 ммоль, выход 66,87%).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-}tBu]^+$ m/z: рассчит. 270,0; найдено 270,0; Rt=1,461 мин.

Стадия 8. Синтез трет-бутил-(5S)-2-[3-хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]фенил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

[74] трет-Бутил-(5S)-2-(3-хлор-4-гидрокси-фенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (2 г, 6,14 ммоль) растворяли в ДМФА (50 мл) и добавляли карбонат цезия (18,00 г, 55,24 ммоль). Затем добавляли 2-бром-N, N-диметил-этанамин (6,43 г, 27,62 ммоль, HBr). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 65 °C. После этого упаривали и экстрагировали между водой и EtOAc, затем промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4. Упаривали с получением трет-бутил-(5S)-2-[3-хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]фенил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (1,3 г, 3,27 ммоль, выход 53,35%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 397,2; найдено 397,2; Rt=0,998 мин.

Стадия 9: Синтез 2-[2-хлор-4-[(5S)-5-метил-2-пиперидил]фенокси]-N, N-диметил-этанамина

[75] трет-Бутил-(5S)-2-[3-хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]фенил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (0,65 г, 1,64 ммоль) растворяли в ДХМ (5,74 мл) и добавляли ТФУ (1,87 г, 16,37 ммоль, 1,26 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Упаривали с получением 2-[2-хлор-4-[(5S)-5-метил-2-пиперидил]фенокси]-N, N-диметил-этанамина (0,7 г, 1,34 ммоль, выход 81,76%, 2ТФУ).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 297,2; найдено 297,2; Rt=0,354 мин.

Стадия 10: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-2-[3-хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]фенил]-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1305)

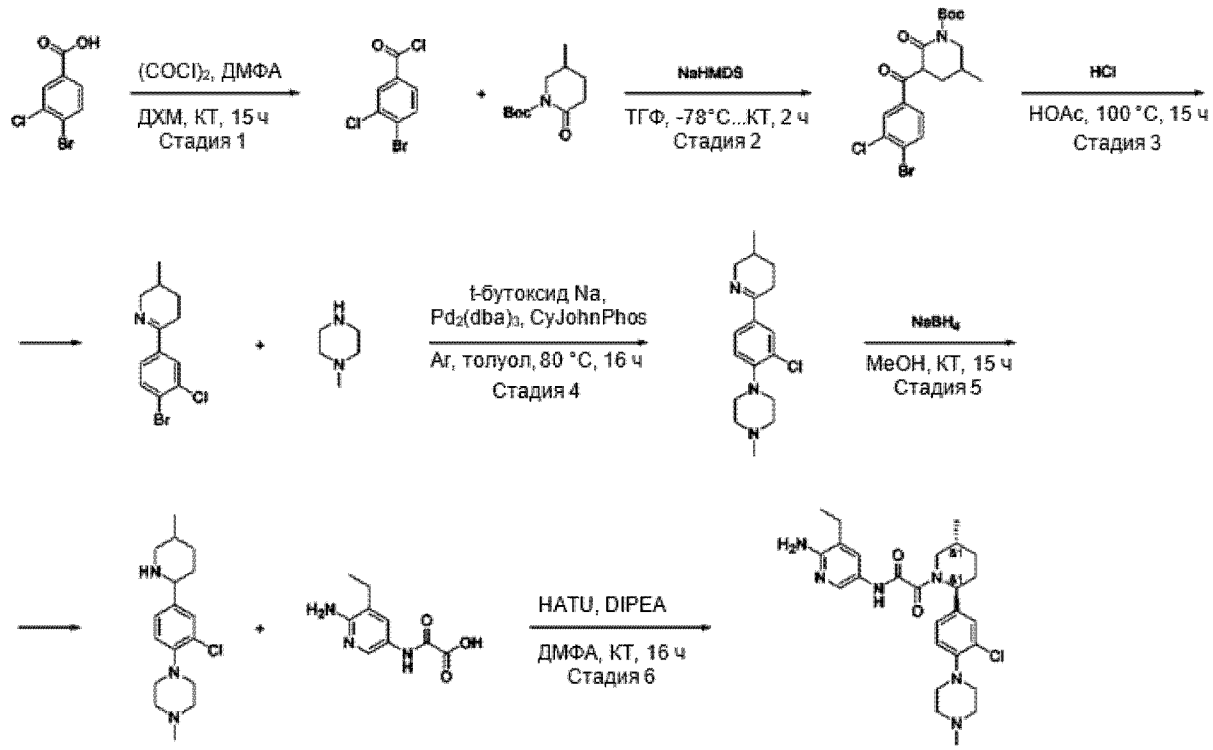
[76] DIPEA (1,73 г, 13,39 ммоль, 2,33 мл) добавляли к раствору соответствующей 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (280,07 мг, 1,34 ммоль) и 2-

[2-хлор-4-[(5S)-5-метил-2-пиперидил]фенокси]-N, N-диметил-этанамина (0,7 г, 1,34 ммоль, 2ТФУ) в ДМФА (7,67 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением HATU (559,95 мг, 1,47 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении, растворяли в EtOAc и промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20 * 100 5 мкм и MeCN+FA в качестве элюирующей смеси) с получением N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-2-[3-хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]фенил]-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (51,8 мг, 97,00 мкмоль, выход 7,25%, HCOOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,96-1,06 (м, 3H), 1,05-1,14 (м, 3H), 1,26-1,37 (м, 1H), 1,62-1,70 (м, 1H), 1,80-1,91 (м, 1H), 1,96-2,10 (м, 1H), 2,11-2,20 (м, 1H), 2,23 (с, 6H), 2,37-2,42 (м, 2H), 2,64-2,68 (м, 2H), 2,69-3,23 (м, 1H), 3,43-4,02 (м, 1H), 4,09-4,16 (м, 2H), 5,05-5,55 (м, 1H), 5,57-5,70 (м, 2H), 7,09-7,26 (м, 2H), 7,28-7,39 (м, 1H), 7,43-7,53 (м, 1H), 7,97-8,08 (м, 1H), 10,30-10,68 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 488,2; найдено 488,2; Rt=2,126 мин.

Пример 12. **Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-2-[3-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1265)**



Стадия 4: Синтез 1-[2-хлор-4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)фенил]-4-метил-пиперазина

К суспензии 1-метилпиперазина (524,23 мг, 5,23 ммоль, 580,55 мкл), 6-(4-бром-3-хлор-фенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (1,5 г, 5,23 ммоль) и [1,1'-бифенил]-2-илдициклогексилфосфина (366,87 мг, 1,05 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (754,49 мг, 7,85 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (143,78 мг, 157,02 мкмоль) в атмосфере Ar. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, осадок фильтровали, растворитель упаривали с получением 1-[2-хлор-4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)фенил]-4-метил-пиперазина (1 г, 3,27 ммоль, выход 62,47%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 306,2; найдено 306,2; Rt=0,650 мин.

Стадия 5: Синтез 1-[2-хлор-4-(5-метил-2-пиперидил)фенил]-4-метил-пиперазина

[77] Боргидрид натрия (247,40 мг, 6,54 ммоль, 230,35 мкл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 1-[2-хлор-4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)фенил]-4-метил-пиперазина (1 г, 3,27 ммоль) в MeOH (49,77 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 * 40 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Полученное масло подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 19 * 100 5 мкм и MeCN+NH_3 в качестве элюирующей смеси) с получением 1-[2-хлор-4-(5-метил-2-пиперидил)фенил]-4-метил-пиперазина (0,13 г, 422,27 мкмоль, выход 12,91%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 308,2; найдено 308,2; Rt=1,500 мин.

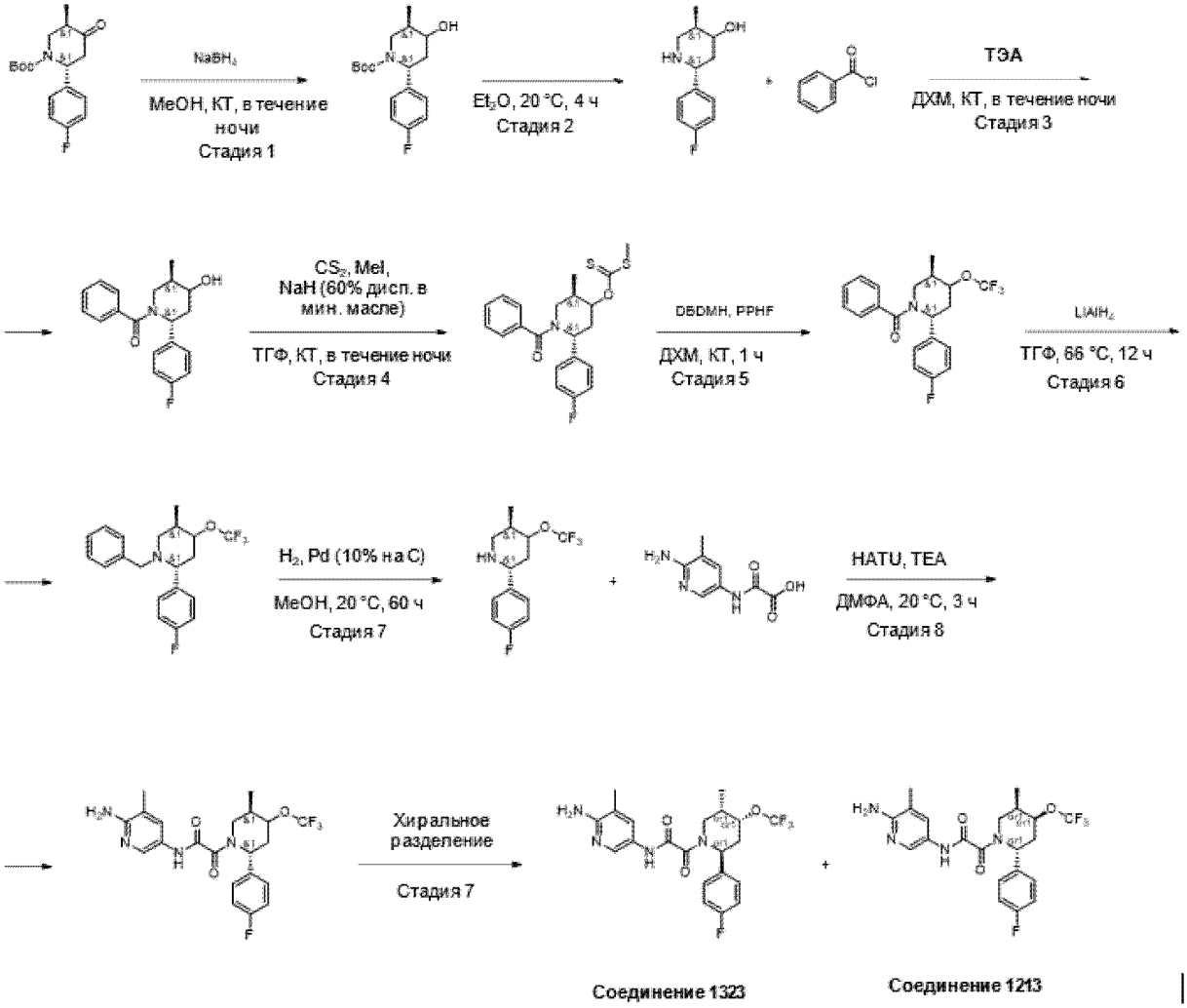
Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-2-[3-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1265)

[78] DIPEA (136,44 мг, 1,06 ммоль, 183,88 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (88,34 мг, 422,27 мкмоль) и 1-[2-хлор-4-(5-метил-2-пиперидил)фенил]-4-метил-пиперазина (0,13 г, 422,27 мкмоль) в ДМФА (4,82 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением HATU (176,62 мг, 464,50 мкмоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении, растворяли в EtOAc и промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20 * 100 5 мкм и вода-MeCN+FA в качестве элюирующей смеси) с получением N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-2-[3-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (17 мг, 28,76 мкмоль, выход 6,81%, 2HCOOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,97-1,05 (м, 3H), 1,12-1,18 (м, 3H), 1,26-1,38 (м, 1H), 1,60-1,70 (м, 1H), 1,82-1,93 (м, 1H), 1,99-2,09 (м, 1H), 2,14-2,25 (м, 1H), 2,62-2,85 (м, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,96-3,02 (м, 2H), 3,17-3,26 (м, 4H), 3,50-3,55 (м, 4H), 3,70-4,05 (м, 1H), 5,09-5,58 (м, 1H), 7,22-7,30 (м, 2H), 7,31-7,40 (м, 1H), 7,42-7,80 (м, 2H), 7,80-7,87 (м, 1H), 8,24-8,35 (м, 1H), 9,68-9,84 (м, 1H), 11,01-11,16 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 500,2; найдено 500,2; Rt=1,580 мин.

Пример 13. **Синтез отн-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2R,4S,5R)-2-(4-фторфенил)-5-метил-4-(трифторметокси)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1323) и отн-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2R,4S,5R)-2-(4-фторфенил)-5-метил-4-(трифторметокси)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1213)**



Стадия 3: Синтез [(2R,5R)-2-(4-фторфенил)-4-гидрокси-5-метил-1-пиперидил]-фенил-метанона

[79] (2R,5R)-2-(4-Фторфенил)-5-метил-пиперидин-4-ол (1,7 г, 6,92 ммоль, HCl) и TEA (3,50 г, 34,59 ммоль, 4,82 мл) смешивали вместе в ДХМ (20 мл), а полученный раствор охлаждали до 0°C в бане лед/метанол. Бензоилхлорид (1,07 г, 7,61 ммоль) добавляли по каплям к предыдущему раствору, а полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, а полученный раствор промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением [(2R,5R)-2-(4-фторфенил)-4-гидрокси-5-метил-1-пиперидил]-фенил-метанона (2,15 г, 6,86 ммоль, выход 99,17%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 314,2; найдено 314,2; Rt=1,276 мин.

Стадия 4: Синтез O-[(2R,5R)-1-бензоил-2-(4-фторфенил)-5-метил-4-пиперидил]метилсульфанилметантиоата

[80] (2R,5R)-2-(4-Фторфенил)-4-гидрокси-5-метил-1-пиперидил]-фенил-метанон (2,15 г, 6,86 ммоль) растворяли в ТГФ (20 мл) и к полученной смеси гидрида натрия (дисперсия в масле) 60% дисперсия в минеральном масле (473,20 мг, 20,58 ммоль) добавляли при охлаждении льдом/водой, реакционную смесь оставляли перемешивали в течение 1 ч, затем добавляли дисульфид углерода (1,57 г, 20,58 ммоль) при охлаждении льдом/водой, реакционную смесь нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 30 мин, затем реакционную смесь охлаждали снова льдом/водой и добавляли метилиодид (2,92 г, 20,58 ммоль, 1,28 мл), полученную смесь нагревали до комн темп. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EA и дважды промывали солевым раствором. O-[(2R,5R)-1-Бензоил-2-(4-фторфенил)-5-метил-4-пиперидил] метилсульфанилметантиоат (2,5 г, 6,20 ммоль, выход 90,30%) получали в виде коричневой смолы. Полученный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 404,2; найдено 404,2; Rt=1,483 мин.

Стадия 5: Синтез [(2R,5R)-2-(4-фторфенил)-5-метил-4-(трифторметокси)-1-пиперидил]-фенил-метанона

[81] 1,3-Дибром-5,5-диметилгидантоин (7,09 г, 24,78 ммоль) растворяли в ДХМ (60 мл), а полученный раствор охлаждали до -70°C и при данной температуре добавляли фтористый водород-пиридин (70% HF) (8,60 г, 86,73 ммоль, 7,54 мл), реакционную смесь оставляли перемешиваться при -70°C в течение 30 мин. Затем раствор O-[(2R,5R)-1-бензоил-2-(4-фторфенил)-5-метил-4-пиперидил] метилсульфанилметантиоата (2,5 г, 6,20 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли при -70 °C, а полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем нагревали до комн. темп. при перемешивании в течение ночи. Реакционную смесь выливали в насыщ. водн. раствор Na_2CO_3, ДХМ слой отделяли, а водный слой экстрагировали дополнительной порцией ДХМ, объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали FCC (EtOAc в смеси гексанов от 0% до 100%). [(2R,5R)-2-(4-Фторфенил)-5-метил-4-(трифторметокси)-1-пиперидил]-фенил-метанон (0,3 г, 786,65 мкмоль, выход 12,70%) получали в виде желтой смолы.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 382,0; найдено 382,0; Rt=1,538 мин.

Стадия 6. Синтез (2R,5R)-1-бензил-2-(4-фторфенил)-5-метил-4-(трифторметокси)пиперидина

[82] Литийалюминийгидрид (40,91 мг, 1,21 ммоль) суспендировали в ТГФ (10 мл) и нагревали при кипячении с обратным холодильником, затем по каплям добавляли раствор [(2R,5R)-2-(4-фторфенил)-5-метил-4-(трифторметокси)-1-пиперидил]-фенил-метанона (0,115 г, 301,55 мкмоль) в ТГФ (2 мл), а реакционную смесь перемешивали при 66°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали лед/метанол и добавляли по каплям воду (1 мл/г $LiAlH_4$), затем по каплям добавляли 40% водн. раствор KOH (1 мл/г $LiAlH_4$), затем по

каплям добавляли воду (2 мл/г $LiAlH_4$). Образованное твердое вещество отфильтровали и промывали три раза EA, фильтрат концентрировали *в вакууме*. (2R,5R)-1-Бензил-2-(4-фторфенил)-5-метил-4-(трифторметокси)пиперидин (0,1 г, 272,20 мкмоль, выход 90,27%) получали в виде желтой смолы.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 368,2; найдено 368,2; Rt=1,196 мин.

Стадия 7. Синтез (2R,5R)-2-(4-фторфенил)-5-метил-4-(трифторметокси)пиперидина

[83] (2R,5R)-1-Бензил-2-(4-фторфенил)-5-метил-4-(трифторметокси)пиперидин (0,1 г, 272,20 мкмоль) растворяли в MeOH и к нему добавляли Pd/C (10%) (0,01 г, 272,20 мкмоль). Полученную реакционную смесь дегазировали и заполняли водородом, и перемешивали при 20°C в течение 60 ч. Реакционную смесь фильтровали, фильтр-прессную лепешку промывали дополнительной порцией MeOH, а фильтрат концентрировали *в вакууме.* (2R,5R)-2-(4-Фторфенил)-5-метил-4-(трифторметокси)пиперидин (0,07 г, 252,47 мкмоль, выход 92,75%) получали в виде желтой смолы.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 278,0; найдено 278,0; Rt=0,967 мин.

Стадия 8: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-2-(4-фторфенил)-5-метил-4-(трифторметокси)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

[84] (2R,5R)-2-(4-Фторфенил)-5-метил-4-(трифторметокси)пиперидин (0,07 г, 252,47 мкмоль), TEA (76,64 мг, 757,42 мкмоль, 105,57 мкл) и 2-[(6-амино-5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (49,28 мг, 252,47 мкмоль) растворяли в ДМФА (4 мл) и одной порцией добавляли HATU (105,60 мг, 277,72 мкмоль), полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 20 °C. Реакционную смесь очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (2-10 мин; 65-75% MeCN скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeCN) колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм). Желаемый продукт N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-2-(4-фторфенил)-5-метил-4-(трифторметокси)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (0,028 г, 61,62 мкмоль, выход 24,41%) выделяли в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 455,2; найдено 455,2; Rt=1,225 мин.

Стадия 9: Пример 1. Синтез отн-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2R,4S,5R)-2-(4-фторфенил)-5-метил-4-(трифторметокси)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1323) и отн-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2R,4S,5R)-2-(4-фторфенил)-5-метил-4-(трифторметокси)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1213)

Хиральное разделение проводили, используя:

Колонка: ChiralART YMC (250 * 20 мм, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 90-5-5, скорость потока 12 мл:/мин; температура колонки: 24 °C; длина волны: 205 нм, 215 нм, с получением: **соединения 1323**- отн-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2R,4S,5R)-2-(4-фторфенил)-5-метил-4-(трифторметокси)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (0,008 г, 17,60 мкмоль, выход 28,57%), со временем удерживания=12,706 мин (аналитические условия),

43,854 мин (препаративные условия) и **соединения 1213** - отн-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2R,4S,5R)-2-(4-фторфенил)-5-метил-4-(трифторметокси)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (0,009 г, 19,81 мкмоль, выход 32,14%), со временем удерживания=17,66 мин (аналитические условия), 66,502 мин (препаративные условия).

Соединение 1323: RT (Chiralpak IC (250 * 4,6, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин)=12,607 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,98-1,03 (м, 3H), 2,00-2,07 (м, 3H), 2,14-2,30 (м, 2H), 2,60-2,66 (м, 1H), 2,80-3,26 (м, 1H), 3,63-4,27 (м, 1H), 4,43-4,57 (м, 1H), 5,34-6,14 (м, 3H), 7,23-7,30 (м, 2H), 7,31-7,41 (м, 2H), 7,48-7,57 (м, 1H), 8,00-8,09 (м, 1H), 10,59-10,69 (м, 1H).

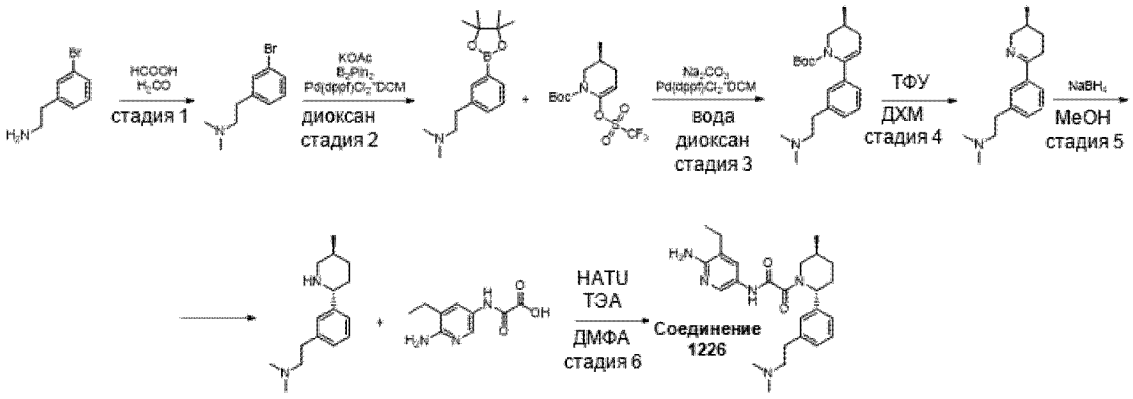
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 455,2; найдено 455,2; Rt=2,941 мин.

Соединение 1213: RT (Chiralpak IC (250 * 4,6, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин)=17,532 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,99-1,04 (м, 3H), 1,99-2,07 (м, 3H), 2,13-2,30 (м, 2H), 2,60-2,65 (м, 1H), 2,78-3,25 (м, 1H), 3,61-4,30 (м, 1H), 4,47-4,54 (м, 1H), 5,34-6,00 (м, 3H), 7,24-7,30 (м, 2H), 7,31-7,42 (м, 2H), 7,49-7,56 (м, 1H), 7,98-8,10 (м, 1H), 10,58-10,67 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 455,2; найдено 455,2; Rt=2,938 мин.

Пример 14. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-2-(3-(2-(диметиламино)этил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1226)**



Стадия 1: Синтез 2-(3-бромфенил)-N, N-диметилэтанамина

[85] Муравьиную кислоту (6,61 г, 143,50 ммоль, 5,41 мл) осторожно добавляли к 2-(3-бромфенил)этанамину (9,57 г, 47,83 ммоль). После этого добавляли формальдегид, 37% масс./масс. водн. раств., стаб. 7-8% MeOH (4,31 г, 143,50 ммоль, 3,98 мл) (осторожно: выделение газа!), а реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 80 °C. Смесь охлаждали и добавляли 20 мл 6N HCl. Промывали 30 мл МТБЭ. Затем водный слой подщелачивали K_2CO_3 и экстрагировали ДХМ (3×15 мл). ДХМ слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением 2-(3-бромфенил)-*N, N*-диметил-этанамина (2 г, 8,77 ммоль, выход 18,33%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 228,2; найдено 229,2; Rt=0,840 мин.

Стадия 2: Синтез N, N-диметил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этанамина

[86] Смесь 2-(3-бромфенил)-*N, N*-диметил-этанамина (1 г, 4,38 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,11 г, 4,38 ммоль) и ацетата калия (860,39 мг, 8,77 ммоль, 548,02 мкл) в диоксане (24,45 мл) вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном. Данную операцию повторяли дважды, затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ * ДХМ (178,99 мг, 219,17 мкмоль), а реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 100°C в течение 15 ч. После завершения реакции смесь упаривали при пониженном давлении; неочищенный продукт очищали пропусканием через SiO_2, MeOH в качестве элюента. Объединенные слои концентрировали в вакууме, добавляли 30 мл $CHCl_3$, смесь перемешивали в течение 30 мин, а осадок отфильтровали. Маточную жидкость упаривали при пониженном давлении с получением *N, N*-диметил-2-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этанамина (1,2 г, 4,36 ммоль, выход 99,48%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 275,2; найдено 276,2; Rt=0,870 мин.

Стадия 3: Синтез (S)-трет-бутил-6-(3-(2-(диметиламино)этил)фенил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

[87] Карбонат натрия (924,35 мг, 8,72 ммоль, 365,07 мкл) добавляли к раствору *N, N*-диметил-2-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этанамина (1,2 г, 4,36 ммоль) и *трет*-бутил-(*3S*)-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (1,81 г, 5,23 ммоль) в воде (7,95 мл) и диоксане (23,86 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ * ДХМ (178,05 мг, 218,03 мкмоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 15 ч в инертной атмосфере. После завершения реакции растворитель упаривали, к остатку добавляли 40 мл $CHCl_3$, осадок отфильтровали. Маточный раствор концентрировали досуха с получением *трет*-бутил-(*3S*)-6-[3-[2-(диметиламино)этил]фенил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (2 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 344,2; найдено 345,2; Rt=1,214 мин.

Стадия 4: Синтез (S)-N, N-диметил-2-(3-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)фенил)этанамина

[88] К смеси *трет*-бутил-(*3S*)-6-[3-[2-(диметиламино)этил]фенил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (2 г, 5,81 ммоль) в ДХМ (40 мл) одной порцией добавляли ТФУ (9,93 г, 87,09 ммоль, 6,71 мл), а полученную смесь оставили перемешиваться при 25°C в течение 48 ч. После завершения реакции растворитель концентрировали, к остатку добавляли 40 мл воды. Полученную смесь подщелачивали K_2CO_3 до щелочного pH, экстрагировали ДХМ (3 * 20 мл), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N, N*-диметил-2-[3-[(*3S*)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-ил]фенил]этанамина (0,7 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 244,2; найдено 245,2; Rt=0,224 мин.

Стадия 5: Синтез N, N-диметил-2-(3-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)фенил)этанамина

[89] К смеси *N, N*-диметил-2-[3-[(*3S*)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-ил]фенил]этанамина (0,7 г, 2,86 ммоль) в MeOH (30 мл) одной порцией добавляли боргидрид натрия (130,04 мг, 3,44 ммоль, 121,08 мкл). Полученную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при 25 °C. После завершения реакции растворитель упаривали досуха. Остаток подвергли ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; подвижная фаза:50-50-75% 0-1-6 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH)) с получением *N, N*-диметил-2-[3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенил]этанамина (0,0587 г, 238,24 мкмоль, выход 8,32%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 246,2; найдено 247,2; Rt=0,603 мин.

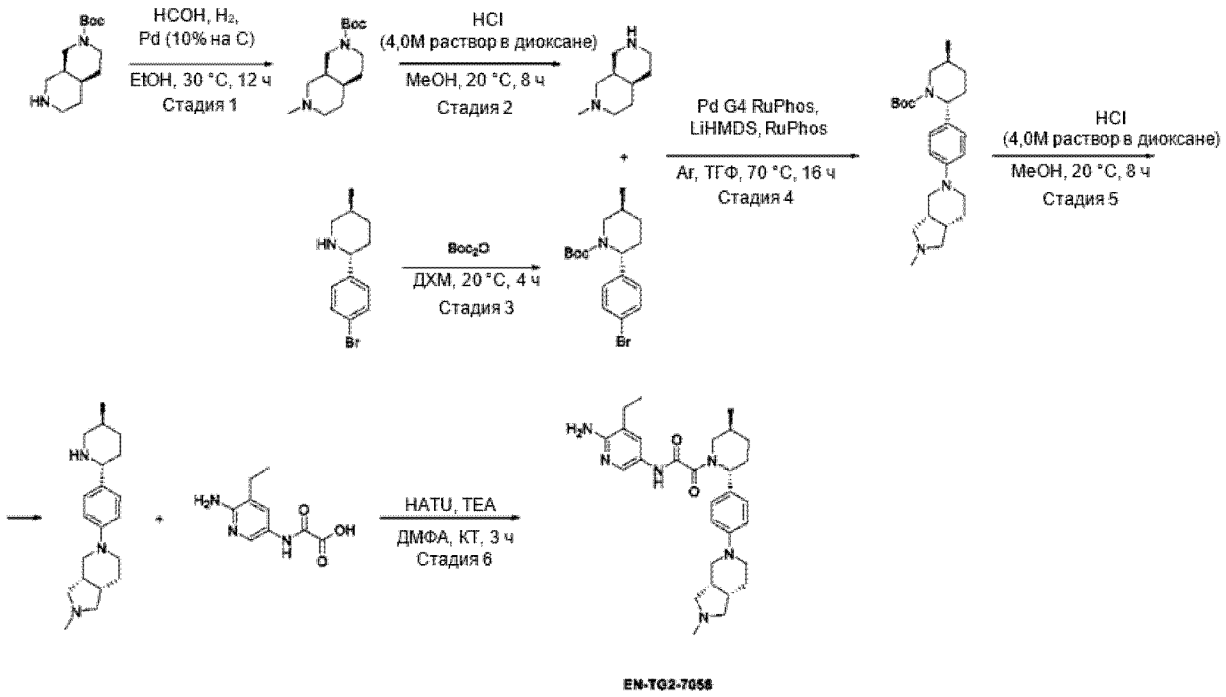
Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(3-(2-(диметиламино)этил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1226)

[90] К смеси *N, N*-диметил-2-[3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенил]этанамина (0,0587 г, 238,24 мкмоль), 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (49,84 мг, 238,24 мкмоль) и TEA (120,54 мг, 1,19 ммоль, 166,03 мкл) в ДМФА (3 мл) одной порцией добавляли HATU (108,70 мг, 285,89 мкмоль). Полученную смесь оставляли перемешиваться при 25°C в течение 15 ч. После завершения реакции ДМФА упаривали, остаток подвергли ВЭЖХ (колонка: XBridge BEH C18 5 мкм 130A; подвижная фаза: 30-80% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH)) с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[2-(диметиламино)этил]фенил]-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (67,2 мг, 153,57 мкмоль, выход 64,46%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,75-1,03 (м, 3H), 1,06-1,15 (м, 3H), 1,22-1,41 (м, 1H), 1,59-1,71 (м, 1H), 1,79-1,92 (м, 1H), 1,97-2,10 (м, 1H), 2,12-2,16 (м, 6H), 2,18-2,29 (м, 1H), 2,37-2,44 (м, 4H), 2,68-2,73 (м, 2H), 3,18-3,26 (м, 1H), 3,48-4,04 (м, 1H), 5,13-5,59 (м, 1H), 5,59-5,72 (м, 2H), 7,07-7,19 (м, 3H), 7,24-7,32 (м, 1H), 7,41-7,53 (м, 1H), 7,97-8,11 (м, 1H), 10,45-10,62 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 437,2; найдено 438,2; Rt=1,759 мин.

Пример 15. **Синтез 2-[(2R,5S)-2-[4-[(3aR,7aS)-2-метил-3,3a,4,6,7,7a-гексагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-5-ил]фенил]-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 1349)**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(3aS,7aR)-2-метил-3,3a,4,6,7,7a-гексагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-5-карбоксилата

[91] К раствору трет-бутил-(3aS,7aR)-1,2,3,3a,4,6,7,7a-октагидропирроло[3,4-c]пиридин-5-карбоксилата (2 г, 8,84 ммоль) и формальдегида, 37% в водн. раств., ACS, 36,5-38,0%, стаб. 10-15% метанола (610,38 мг, 20,33 ммоль, 563,60 мкл) в EtOH (30 мл) добавляли палладий, 10% на угле, тип 487, сухой (188,09 мг, 1,77 ммоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода при 30°C в течение 12 ч. Катализатор фильтровали, а растворитель удаляли в вакууме с получением трет-бутил-(3aS,7aR)-2-метил-3,3a,4,6,7,7a-гексагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-5-карбоксилата (1,9 г, 7,91 ммоль, выход 89,46%). Выход: 1,9 г (89,46%)

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,20 (м, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,62 (м, 2H), 2,18-2,30 (м, 5H), 2,72-2,78 (м, 2H), 3,15-3,16 (м, 2H), 3,64-3,68 (м, 3H), 4,78-4,91 (м, 1H).

Стадия 2: Синтез (3aR,7aR)-2-метил-1,3,3a,4,5,6,7,7a-октагидропирроло[3,4-c]тридина

[92] Раствор трет-бутил-(3aS,7aR)-2-метил-3,3a,4,6,7,7a-гексагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-5-карбоксилата (1,9 г, 7,91 ммоль) и хлористого водорода, 4M в 1,4-диоксане, 99% (4,00 г, 109,71 ммоль, 5 мл) в MeOH (30 мл) перемешивали при 20°C в течение 8 ч. Полученную смесь упаривали *в вакууме* а остаток растирали с МТБЭ, фильтровали и сушили с получением (3aR,7aR)-2-метил-1,3,3a,4,5,6,7,7a-октагидропирроло[3,4-c]пиридина (1,5 г, 7,04 ммоль, выход 89,02%, 2HCl).

Выход: 1,5 г (89,02%)

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 141,2; найдено 141,2; Rt=0,133 мин.

Стадия 3. Синтез трет-бутил-(5S)-2-(4-бромфенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

[93] Получали по общей методике 2.

Выход: 14 г (87,34%)

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 254,0; найдено 254,0; Rt=1,539 мин.

Стадия 4: Синтез трет-бутил-(2R,5S)-2-[4-[(3aS,7aR)-2-метил-3,3a,4,6,7,7a-гексагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-5-ил]фенил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

[94] Получали по общей методике 2 (Способ B) Выход: 0,7 г (неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 414,2; найдено 414,4; Rt=2,565 мин.

Стадия 5: Синтез (3aS,7aR)-2-метил-5-[4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенил]-3,3a,4,6,7,7a-гексагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридина

Получали по общей методике 2 (Способ A) Выход: 0,55 г (76.85%, 3HCl).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 315,2; найдено 315,2; Rt=0,542 мин.

Стадия 6: Синтез 2-[(2R,5S)-2-[4-[(3aR,7aS)-2-метил-3,3a,4,6,7,7a-гексагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-5-ил]фенил]-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 1349)

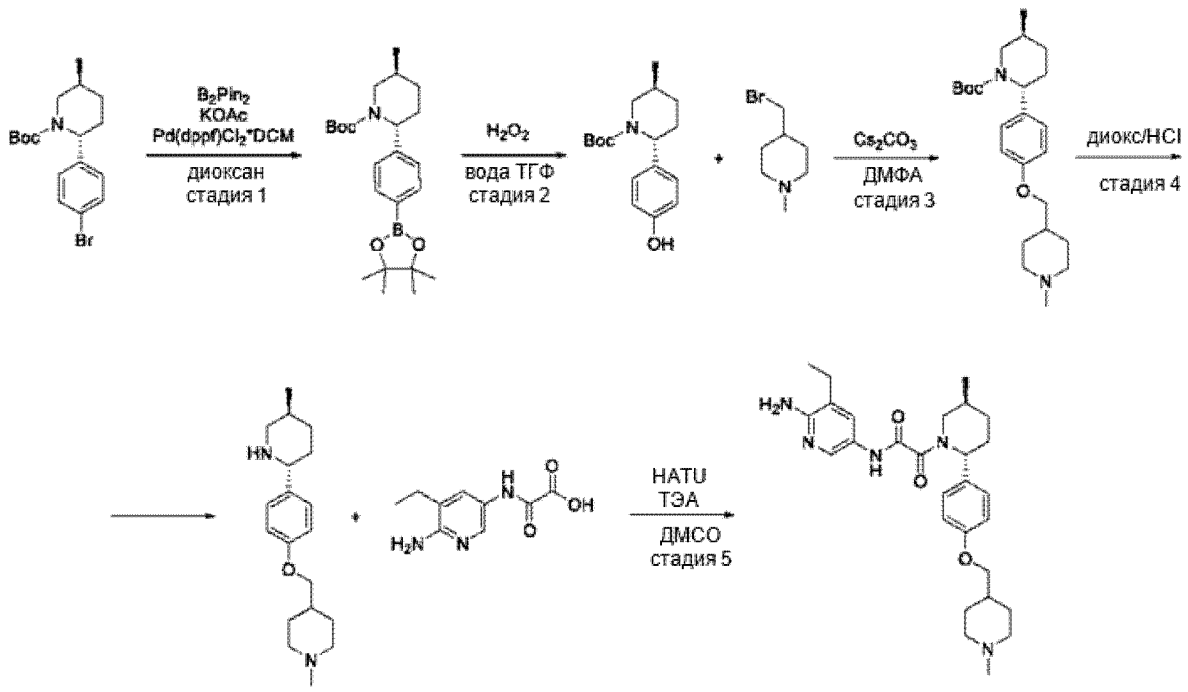
[95] Получали по общей методике 2. Выход: 82,30 мг (20,45%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм; 2-10 мин 50-50-80% MeOH+NH_3 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeOH).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 0,70-1,01 (м, 3H), 1,06-1,14 (м, 3H), 1,23-1,40 (м, 1H), 1,62-1,73 (м, 2H), 1,79-1,90 (м, 2H), 1,92-2,07 (м, 1H), 2,09-2,17 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,24-2,30 (м, 2H), 2,36-2,44 (м, 4H), 2,59-2,71 (м, 2H), 3,05-3,12 (м, 2H), 3,16-3,26 (м, 2H), 3,38-4,00 (м, 2H), 4,96-5,55 (м, 1H), 5,58-5,68 (м, 2H), 6,63-6,75 (м, 2H), 7,03-7,15 (м, 2H), 7,42-7,55 (м, 1H), 7,93-8,12 (м, 1H), 10,42-10,54 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 506,2; найдено 506,2; Rt=1,916 мин.

Пример 16. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(4-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1216)**



Стадия 1. Синтез (2R,5S)-трет-бутил-5-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата

К раствору *трет*-бутил-(*2R,5S*)-2-(4-бромфенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (1 г, 2,82 ммоль), ацетата калия (637,13 мг, 6,49 ммоль, 405,81 мкл) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (788,45 мг, 3,10 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (138,30 мг, 169,36 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 14 ч. Затем реакционную смесь концентрировали, растворяли в 10 мл этилацетата и промывали водой. Органический слой сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали FCC с получением *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (0,6 г, 1,49 ммоль, выход 52,96%).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 301,2; найдено 302,2; Rt=1,769 мин.

Стадия 2: Синтез (2R,5S)-трет-бутил-2-(4-гидроксифенил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата

[96] К раствору *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (700 мг, 1,57 ммоль) в смеси H_2O (6 мл) и ТГФ (6 мл) добавляли пероксид водорода 35% (400 мг, 11,76 ммоль, 363,64 мкл) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (40 мл) и МТБЭ (40 мл), и обрабатывали тиосульфатом натрия, затем органическую фазу промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-(*2R,5S*)-2-(4-гидроксифенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (0,5 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 191,2; найдено 192,2; Rt=1,456 мин.

Стадия 3: Синтез (2R,5S)-трет-бутил-5-метил-2-(4-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)фенил)пиперидин-1-карбоксилата

[97] *трет*-Бутил-(*2R,5S*)-2-(4-гидроксифенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (250 мг, 857,97 мкмоль), 4-(бромметил)-1-метил-пиперидин (257,66 мг, 943,77 мкмоль, HBr) и карбонат цезия (838,63 мг, 2,57 ммоль) смешивали в ДМФАА (5 мл) и нагревали при перемешивании при 90°C в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали 30 мл EtOAc, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. ДМСО раствор подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин 30-45% вода/MeOH+NH_3; 30 мл/мин; загрузочный насос MeOH; 4 мл/мин; колонка SunFire 19 * 100 мм). Получали *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[4-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]фенил]пиперидин-1-карбоксилат (72,2 мг, 179,35 мкмоль, выход 20,90%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 402,2; найдено 403,2; Rt=3,477 мин.

Стадия 4. Синтез 1-метил-4-((4-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)фенокси)метил)пиперидина

[98] *трет*-Бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[4-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]фенил]пиперидин-1-карбоксилат (72,2 мг, 179,35 мкмоль) растворяли в 5 мл HCl/диоксан (10%) (6,54 мг, 179,35 мкмоль), а затем 1 мл MeOH добавляли для лучшей растворимости продукта. После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме. Получали 1-метил-4-[[4-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенокси]метил]пиперидин (80 мг, неочищенный, 2HCl).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 302,2; найдено 303,2; Rt=0,602 мин.

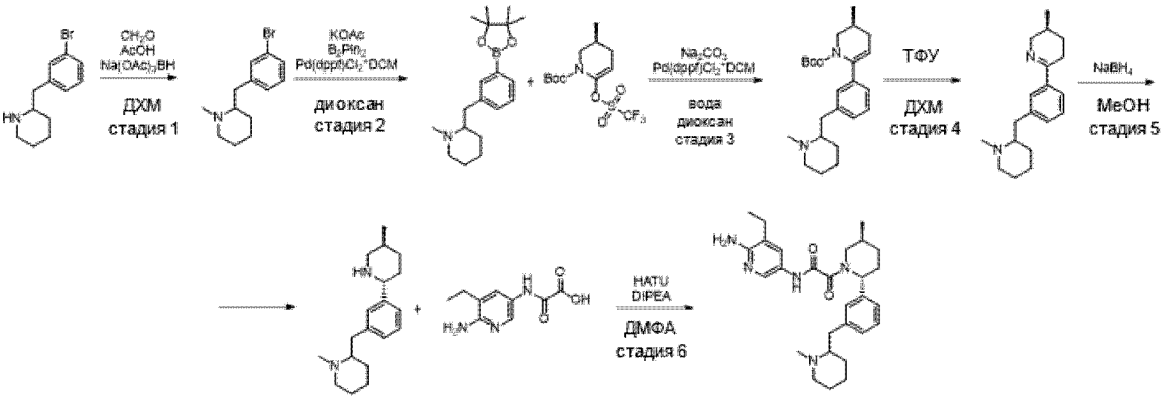
Стадия 5: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(4-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1250)

1-Метил-4-[[4-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенокси]метил]пиперидин (80 мг, 213,12 мкмоль, 2HCl) и TEA (107,83 мг, 1,07 ммоль, 148,52 мкл) смешивали в ДМСО (2 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (44,59 мг, 213,12 мкмоль) и перемешивали в течение еще 10 мин. В конце добавляли HATU (105,35 мг, 277,06 мкмоль) и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь подвергли очистке ВЭЖХ. Данные первой загрузки ВЭЖХ: Устройство (Подвижная фаза, Колонка): SYSTEM 2-10 мин 10-50% MeOH+FA 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeOH) колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм. Данные второй загрузки ВЭЖХ: Устройство (Подвижная фаза, Колонка): Система 2-10 мин 10-50% MeOH+NH_3, 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeOH), колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм. *N*-(6-Амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[4-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (36,2 мг, 73,33 мкмоль, выход 34,41%) получали в виде смеси изомеров.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,76-1,02 (м, 3H), 1,06-1,14 (м, 3H), 1,17-1,43 (м, 3H), 1,64-1,76 (м, 3H), 1,81-1,85 (м, 1H), 1,86-2,04 (м, 2H), 2,05-2,10 (м, 1H), 2,13-2,20 (м, 3H), 2,20-2,28 (м, 1H), 2,32-2,41 (м, 3H), 2,60-2,65 (м, 1H), 2,68-2,78 (м, 1H), 3,13-3,28 (м, 1H), 3,38-3,45 (м, 1H), 3,77-3,95 (м, 2H), 4,93-5,58 (м, 1H), 5,58-5,74 (м, 2H), 6,85-7,01 (м, 2H), 7,16-7,31 (м, 2H), 7,38-7,57 (м, 1H), 7,96-8,16 (м, 1H), 10,42 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 493,2; найдено 494,2; Rt=1,753 мин.

Пример 17. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(3-((1-метилпиперидин-2-ил)метил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1273)**



Стадия 1. Синтез 2-(3-бромбензил)-1-метилпиперидина

[99] К перемешиваемому раствору 2-[(3-бромфенил)метил]пиперидина (1 г, 3,93 ммоль) в ДХМ добавляли формальдегид, 37% масс./масс. водн. раств. (7,87 ммоль) и уксусную кислоту (708,79 мг, 11,80 ммоль, 675,68 мкл), соответственно, при 25 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (494,48 мг, 7,87 ммоль). Продолжали перемешивание смеси в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили раствором $NaHCO_3$ 20 мл. Затем органическую фазу промывали водой 20 мл, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде желтого вещества. Полученный неочищенный продукт очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Устройство (Подвижная фаза, колонка): SYSTEM 20-20-65% 0-1-5 мин H_2O/MeOH/0,01% HCl, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH); колонка: Chromatorex 18 SMB100-5T 100×19 мм 5 мкм) с получением соли HCl продукта в виде желтого вещества. И другое устройство ((подвижная фаза, колонка): SYSTEM 40-40-90% 0-1-6 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH) с получением продукта в виде основания. Желаемый продукт 2-[(3-бромфенил)метил]-1-метил-пиперидин (0,25 г, 932,17 мкмоль, выход 23,69%) выделяли в виде белого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 268,2; найдено 269,2; Rt=2,094 мин.

Стадия 2. Синтез 1-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)пиперидина

[100] К перемешиваемому раствору 2-[(3-бромфенил)метил]-1-метил-пиперидина (1,2 г, 4,47 ммоль) в диоксане (6,45 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (1,25 г, 4,92 ммоль) и ацетат калия (1,10 г, 11,19 ммоль, 699,23 мкл). Полученную суспензию дегазировали аргоном. Добавляли Pd(dppf)Cl_2*ДХМ (327,08 мг, 447,44 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C

в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали, а фильтрат упаривали в вакууме с получением масляного остатка. Затем продукт экстрагировали МТБЭ/вода (50 мл/50 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Затем добавляли диоксан/HCl (15мл) и снова упаривали. Затем соединение промывали МТБЭ (20 мл) и фильтровали. Осадок сушили при пониженном давлении. Выделяли желаемый продукт 1-метил-2-[[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]пиперидин (0,9 г, 2,56 ммоль, выход 57,19%, HCl).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 315,2; найдено 316,2; Rt=2,758 мин.

Стадия 3: Синтез (3S)-трет-бутил-3-метил-6-(3-((1-метилпиперидин-2-ил)метил)фенил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

[101] К перемешиваемому раствору 1-метил-2-[[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]пиперидина (0,7 г, 1,99 ммоль, HCl) и *трет*-бутил-(*3R*)-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (687,30 мг, 1,99 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли карбонат натрия (210,94 мг, 1,99 ммоль, 83,31 мкл). Полученную суспензию дегазировали аргоном. Добавляли $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (1,63 г, 1,99 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали, а фильтрат упаривали в вакууме с получением масляного остатка. Выделяли желаемый продукт *трет*-бутил-(*3S*)-3-метил-6-[3-[(1-метил-2-пиперидил)метил]фенил]-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (0,9 г, 2,34 ммоль, выход 117,59%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 384,2; найдено 385,2; Rt=3,113 мин.

Стадия 4. Синтез (3S)-3-метил-6-(3-((1-метилпиперидин-2-ил)метил)фенил)-2,3,4,5-тетрагидропиридина

[102] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(*3S*)-3-метил-6-[3-[(1-метил-2-пиперидил)метил]фенил]-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (0,9 г, 2,34 ммоль) в ДХМ добавляли ТФУ (13,34 г, 117,02 ммоль, 9,02 мл), соответственно, при 25 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем трифторацетатную соль неочищенного продукта растворяли в воде 100 мл, воду промывали МТБЭ (30 мл). Затем водный слой подщелачивали Na_2CO_3 и дважды экстрагировали ДХМ (100 мл). Органический слой промывали водой (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Желаемый продукт (*3S*)-3-метил-6-[3-[(1-метил-2-пиперидил)метил]фенил]-2,3,4,5-тетрагидропиридин (0,5 г, неочищенный) выделяли в виде коричневого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 284,2; найдено 285,2; Rt=0,650 мин.

Стадия 5: Синтез 1-метил-2-(3-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензил)пиперидина

[103] К перемешиваемому раствору (*3S*)-3-метил-6-[3-[(1-метил-2-пиперидил)метил]фенил]-2,3,4,5-тетрагидропиридина (0,5 г, 1,76 ммоль) в MeOH (9,94 мл) добавляли боргидрид натрия (66,50 мг, 1,76 ммоль, 61,92 мкл), соответственно, при 25 °C.

Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем соединение экстрагировали ДХМ/H_2O (100 мл/20 мл). Органический слой промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Полученный неочищенный продукт очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Устройство (Подвижная фаза, колонка): SYSTEM 40-80% 0-6 мин H_2O/MeCN/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH); колонка: XBridge BEH C18 5 мкм) с получением продукта 1-метил-2-[[3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенил]метил]пиперидина (37 мг, 129,17 мкмоль, выход 7,35%) в виде коричневого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 286,2; найдено 287,2; Rt=1,011 мин.

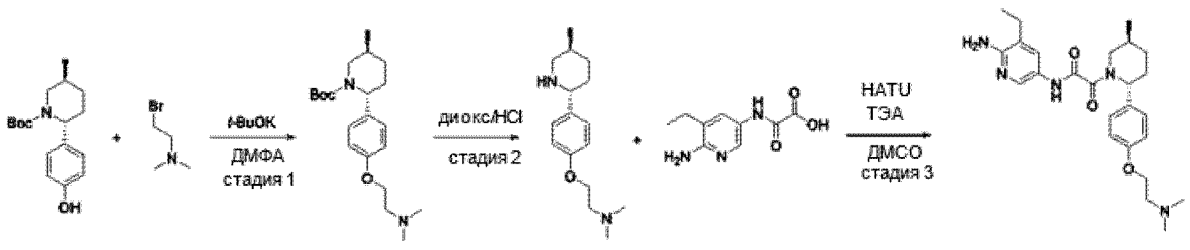
Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(3-((1-метилпиперидин-2-ил)метил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1273)

[104] К перемешиваемому раствору 1-метил-2-[[3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенил]метил]пиперидина (37 мг, 129,17 мкмоль) в ДМФА (1,98 мл) добавляли DIPEA (33,39 мг, 258,33 мкмоль, 45,00 мкл), 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (27,02 мг, 129,17 мкмоль) и HATU (49,11 мг, 129,17 мкмоль), соответственно, при 25 °C. Полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта коричневого цвета. Полученный неочищенный продукт очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Устройство (Подвижная фаза, Колонка): Система 40-40-70% 0-1-6 мин H_2O/MeCN/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH); колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением продукта *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-[(1-метил-2-пиперидил)метил]фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (23 мг, 48,15 мкмоль, выход 37,28%) в виде коричневого вещества.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,14 (м, 8H), 1,19-1,37 (м, 2H), 1,37-1,47 (м, 2H), 1,49-1,58 (м, 1H), 1,59-1,73 (м, 1H), 1,79-1,94 (м, 1H), 1,95-2,07 (м, 2H), 2,09-2,21 (м, 1H), 2,24-2,29 (м, 3H), 2,33-2,43 (м, 3H), 2,60-2,76 (м, 2H), 2,93-3,23 (м, 2H), 3,45-4,04 (м, 1H), 5,12-5,59 (м, 1H), 5,58-5,68 (м, 2H), 7,03-7,17 (м, 3H), 7,24-7,32 (м, 1H), 7,42-7,54 (м, 1H), 7,97-8,10 (м, 1H), 10,52 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 477,2; найдено 478,2; Rt=1,698 мин.

Пример 18. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-2-(4-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1292)**



Стадия 1: Синтез (2R,5S)-трет-бутил-2-(4-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата

[105] *трет*-Бутил-(*2R,5S*)-2-(4-гидроксифенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (50 мг, 171,59 мкмоль), 2-бром-*N, N*-диметил-этанамин (43,97 мг, 188,75 мкмоль, HBr) и *трет*-бутоксид калия (48,14 мг, 428,99 мкмоль) смешивали в ДМФА (5 мл) и нагревали с перемешиванием при 90°C в течение 12 ч. Превращение через 12 ч - 55%. Дополнительно добавляли 20 мг 2-бром-*N, N*-диметил-этанамина и 25 мг *трет*-бутоксида калия. Превращение через +24 ч - 71%. Дополнительно добавляли 20 мг 2-бром-*N, N*-диметил-этанамина и 25 мг *трет*-бутоксида калия. Превращение через +24 ч - 100%. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали 30 мл EtOAc, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-(*2R,5S*)-2-[4-[2-(диметиламино)этокси]фенил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (120 мг, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 362,2; найдено 363,2; Rt=1,169 мин.

Стадия 2. Синтез N, N-диметил-2-(4-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)фенокси)этанамина

[106] *трет*-Бутил-(*2R,5S*)-2-[4-[2-(диметиламино)этокси]фенил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (120 мг, 182,07 мкмоль) растворяли в 5 мл HCl/диоксан (10%) (6,64 мг, 182,07 мкмоль), а затем 1 мл MeOH добавляли для лучшей растворимости продукта. После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме. Получали *N, N*-диметил-2-[4-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенокси]этанамин (70 мг, неочищенный, 2HCl).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 262,2; найдено 263,2; Rt=0,243 мин.

Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(4-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1292)

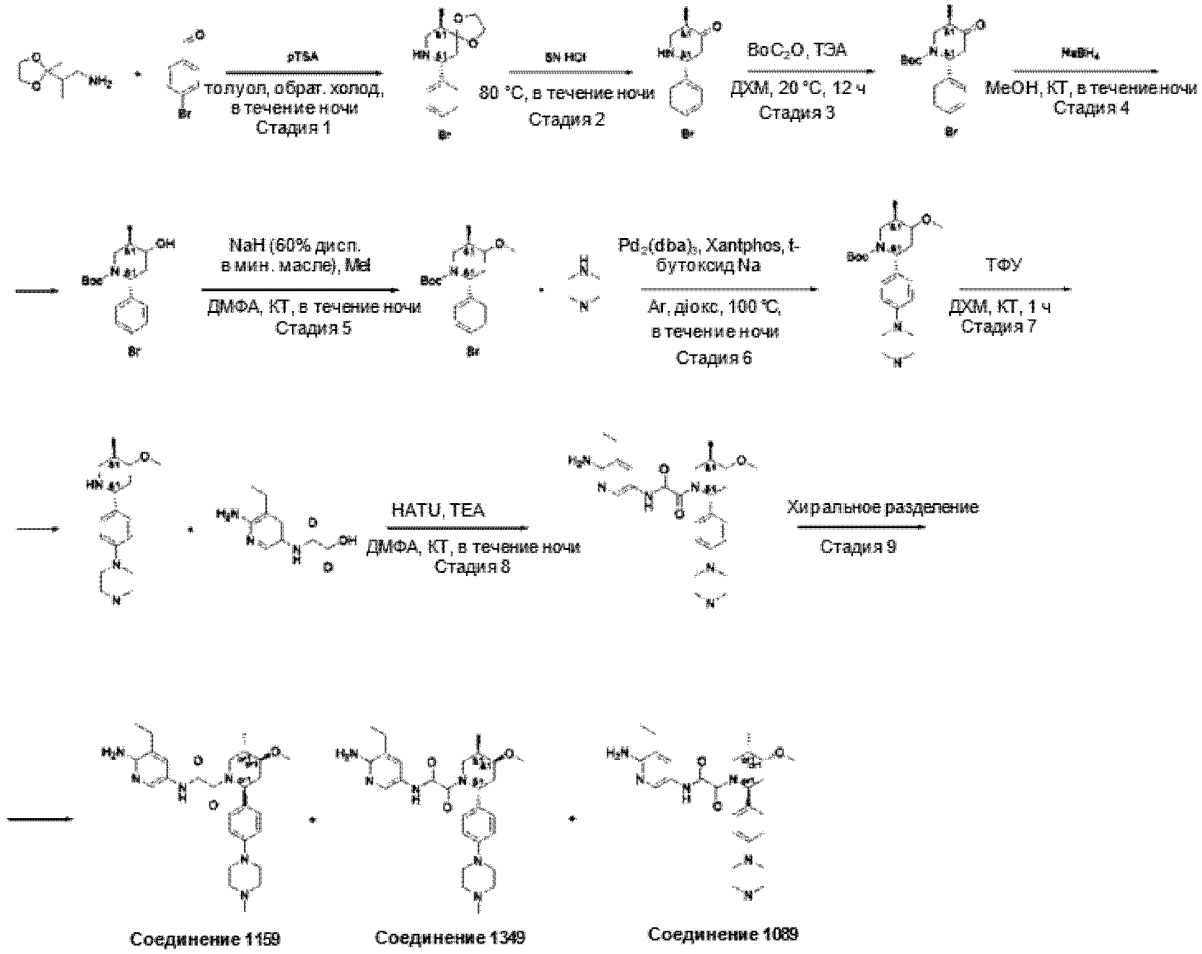
[107] *N, N-ди*метил-2-[4-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенокси]этанамин (70 мг, 177,45 мкмоль, 2HCl) и HATU (87,71 мг, 230,68 мкмоль) смешивали в ДМСО (1,91 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (44,55 мг, 212,94 мкмоль) и перемешивали в течение еще 10 мин. В конце добавляли TEA (89,78 мг, 887,24 мкмоль, 123,66 мкл) и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь подвергли очистке ВЭЖХ. Данные первой загрузки ВЭЖХ: Устройство (Подвижная фаза, Колонка): SYSTEM 2-10 мин 10-50%MeOH+FA 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeOH), колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм. Данные второй загрузки ВЭЖХ: 2-10 мин 10-50% вода/MeOH+NH_3 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин MeOH+NH_3; колонка SunFire 19 * 100 мм. Получали *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-[4-[2-(диметиламино)этокси] фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (19,3 мг, 42,55 мкмоль, выход 23,98%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,71-1,02 (м, 3H), 1,07-1,15 (м, 3H), 1,26-1,39 (м, 1H), 1,59-1,73 (м, 1H), 1,79-1,92 (м, 1H), 1,96-2,12 (м, 1H), 2,12-2,18 (м, 1H), 2,19 (с,

6H), 2,35-2,41 (м, 2H), 2,58-2,61 (м, 2H), 2,67-3,21 (м, 1H), 3,37-3,99 (м, 1H), 3,99-4,06 (м, 2H), 5,02-5,58 (м, 1H), 5,58-5,69 (м, 2H), 6,90-6,98 (м, 2H), 7,15-7,28 (м, 2H), 7,43-7,54 (м, 1H), 7,98-8,11 (м, 1H), 10,52 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 453,2; найдено 454,2; Rt=1,532 мин.

Пример 19. **Синтез отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,4S,5S)-4-метокси-5-метил-2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1159), рац-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,4S,5R)-4-метокси-5-метил-2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1349), отн-N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2S,4R,5S)-4-метокси-5-метил-2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1089)**



Стадия 1. Синтез рац-(6R,9R)-9-(4-бромфенил)-6-метил-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана

[108] 2-(2-Метил-1,3-диоксолан-2-ил)пропан-1-амин (6,9 г, 47,52 ммоль) растворяли в толуоле (150 мл) и к нему добавляли 4-бромбензальдегид (8,79 г, 47,52 ммоль) с последующим добавлением p-TSA (24,55 г, 142,56 ммоль). Полученную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником и кипятили с насадкой Дина-Старка в течение ночи.

[109] Реакционную смесь охлаждали и добавляли водн. раствор K_2CO_3 (50 мл). Полученную смесь переносили в делительную воронку, а органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл), а объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток растворяли в $CHCl_3$ (100 мл), а полученную смесь экстрагировали водн. $NaHSO_4$ (5 г в 50 мл воды, 2 * 50 мл). Объединенные водные слои промывали $CHCl_3$ (2 * 50 мл), а затем подщелачивали K_2CO_3 (10 г). Полученную смесь экстрагировали $CHCl_3$ (2 * 50 мл), а объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением (6R,9R)-9-(4-бромфенил)-6-метил-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана (2,7 г, 8,65 ммоль, выход 18,20%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 312,0; найдено 312,0; Rt=0,712 мин.

Стадия 2. Синтез (2R,5R)-2-(4-бромфенил)-5-метил-пиперидин-4-она

[110] (6R,9R)-9-(4-Бромфенил)-6-метил-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан (2,7 г, 8,65 ммоль) растворяли в 6N HCl (80 мл), а полученную смесь нагревали при 80 °C (на масляной бане) в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, экстрагировали МТБЭ (дважды), затем водный слой подщелачивали K_2CO_3. Полученную смесь экстрагировали $CHCl_3$ (дважды), а объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением (2R,5R)-2-(4-бромфенил)-5-метил-пиперидин-4-она (1 г, 3,73 ммоль, выход 43,12%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 270,2; найдено 270,2; Rt=0,812 мин.

Стадия 3: Синтез трет-бутил-(2R,5R)-2-(4-бромфенил)-5-метил-4-оксо-пиперидин-1-карбоксилата

[111] (2R,5R)-2-(4-Бромфенил)-5-метил-пиперидин-4-он (2,1 г, 7,83 ммоль) и триэтиламин (1,19 г, 11,75 ммоль, 1,64 мл) растворяли в ДХМ (20 мл), затем по каплям добавляли ди-трет-бутил-дикарбонат (1,97 г, 9,01 ммоль, 2,07 мл) при охлаждении лед/вода, после чего реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. После этого реакционную смесь промывали $NaHSO_4$(водн.) трижды, ДХМ слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали FCC с получением трет-бутил-(2R,5R)-2-(4-бромфенил)-5-метил-4-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (3 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 368,2; найдено 368,2; Rt=1,545 мин.

Стадия 4: Синтез трет-бутил-(2R,5R)-2-(4-бромфенил)-4-гидрокси-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

[112] Боргидрид натрия (148,95 мг, 3,94 ммоль, 138,69 мкл) порциями добавляли к трет-бутил-(2R,5R)-2-(4-бромфенил)-5-метил-4-оксо-пиперидин-1-карбоксилату (2,9 г, 7,87 ммоль) в сухом метаноле (30 мл), а затем перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония. Этилацетатный экстракт (15 мл x 3), а объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Фильтрация и концентрация фильтрата при пониженном давлении позволила получить

трет-бутил-(2R,5R)-2-(4-бромфенил)-4-гидрокси-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (2,5 г, 6,75 ммоль, выход 85,74%)

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 272,2; найдено 272,2; Rt=1,300 мин.

Стадия 5: Синтез трет-бутил-(2R,5R)-2-(4-бромфенил)-4-метокси-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

[113] трет-Бутил-(2R,5R)-2-(4-бромфенил)-4-гидрокси-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (1 г, 2,70 ммоль) растворяли в ДМФА (10,00 мл) и к нему добавляли гидрид натрия (дисперсия в масле) 60% дисперсия в минеральном масле (186,26 мг, 8,10 ммоль, 310,44 мкл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, а метилиодид (1,15 г, 8,10 ммоль, 504,38 мкл) добавляли к предыдущей смеси, а полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл), а полученную смесь экстрагировали МТБЭ (3 * 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3*20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Из-за плохого превращения методику повторяли с остатком для получения трет-бутил-(2R,5R)-2-(4-бромфенил)-4-метокси-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (1,0 г, неочищенный).

Стадия 6. Синтез трет-бутил-(2R,5R)-4-метокси-5-метил-2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата

[114] трет-Бутил-(2R,5R)-2-(4-бромфенил)-4-метокси-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (700,00 мг, 1,82 ммоль), 1-метилпиперазин (182,44 мг, 1,82 ммоль, 202,04 мкл), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (105,39 мг, 182,15 мкмоль) и трет-бутоксид натрия (262,56 мг, 2,73 ммоль) смешивали вместе в диоксане (15 мл), а полученную смесь вакуумировали и повторно заполняли трижды аргоном. Аддукт трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) и хлороформа (94,27 мг, 91,07 мкмоль) добавляли к предыдущей смеси, а полученную смесь нагревали при 100 °C (масляная баня) в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли водой (5 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 * 5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением трет-бутил-(2R,5R)-4-метокси-5-метил-2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (0,6 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 402,2; найдено 402,2; Rt=1,082 мин.

Стадия 7: Синтез 1-[4-[(2R,5R)-4-метокси-5-метил-2-пиперидил]фенил]-4-метил-пиперазина

[115] трет-Бутил-(2R,5R)-4-метокси-5-метил-2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилат (400,00 мг, 991,19 мкмоль) растворяли в ДХМ (1,5 мл) и добавляли ТФУ (1,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в водн. Раствор K_2CO_3 и полученную смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением 1-[4-[(2R,5R)-4-метокси-5-метил-2-пиперидил]фенил]-4-метил-пиперазина, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 304,2; найдено 304,2; Rt=0,227 мин.

Стадия 8. Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-4-метокси-5-метил-2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

[116] 1-[4-[(2R,5R)-4-Метокси-5-метил-2-пиперидил]фенил]-4-метил-пиперазин (300,00 мг, 988,66 мкмоль) растворяли в ДМФА (5 мл) и добавляли триэтиламин (1,00 г, 9,89 ммоль, 1,38 мл) с последующим добавлением 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (206,83 мг, 988,66 мкмоль). Затем по каплям добавляли HATU (563,88 мг, 1,48 ммоль), а реакционную смесь перемешивали в течение ночи. На следующий день упаривали в вакууме и очищали ВЭЖХ (1. 2-10 мин 40-60% метанол+nh3 30 мин (загрузочный насос 4 мл, метанол), колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм; 2. 2-10 мин 0-25% ацетонитрил+fa 30 мин (загрузочный насос 4 мл, ацетонитрил), колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-4-метокси-5-метил-2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (400,0 мг, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 496,2; найдено 496,2; Rt=0,802 мин.

Стадия 9: Синтез отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,4S,5S)-4-метокси-5-метил-2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1159), рац-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,4S,5R)-4-метокси-5-метил-2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1349), отн-N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2S,4R,5S)-4-метокси-5-метил-2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

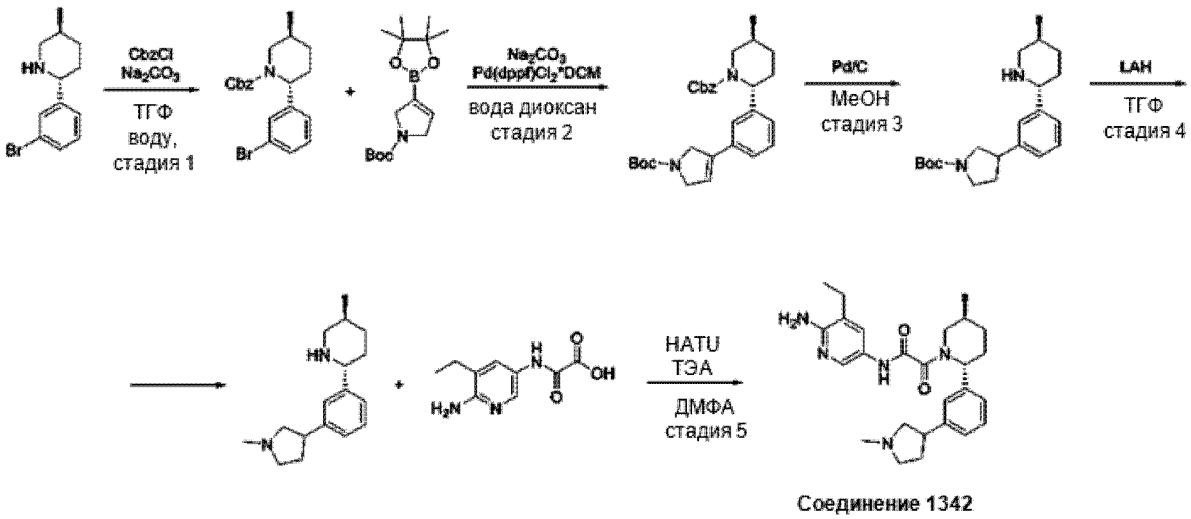
[117] N-(6-Амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-4-метокси-5-метил-2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (17,60 мг, 35,58 мкмоль) разделяли хирально (Колонка: Chiralpak IB (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20. Скорость потока: 10 мл/мин; температура колонки: 24 °C; длина волны: 205 нм. время удерживания (изомер A)=22,31 мин; время удерживания (изомер B)=25,87 мин

[118] Колонка: Chiralcel OD-H (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза : гексан-ИПС-MeOH, 80-10-10. Скорость потока: 12 мл/мин; температура колонки: 24 °C; длина волны: 205 нм. Время удерживания (изомер A)=74,42 мин; время удерживания (изомер B)=90,87 мин) с получением N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,4S,5S)-4-метокси-5-метил-2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (6,17 мг, 12,47 мкмоль, выход 35,06%) и

Соединение 1159: ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 495,2; найдено 495,2; Rt=1,419 мин.

Соединение 1349: ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 495,2; найдено 495,2; Rt=1,440 мин.

Пример 20. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(3-(1-метилпирролидин-3-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1342)**



Соединение 1342

Стадия 1: Синтез (2R,5S)-бензил-2-(3-бромфенил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата

[119] (*2R,5S*)-2-(3-Бромфенил)-5-метил-пиперидин (2,7 г, 10,62 ммоль) растворяли в ТГФ (25 мл) и добавляли к нему карбонат натрия (2,25 г, 21,25 ммоль, 889,35 мкл) с последующим добавлением воды (30 мл). Полученную смесь охлаждали до 0°C на ледяной бане, а раствор CbzCl (1,90 г, 11,15 ммоль, 1,59 мл) в ТГФ (5 мл) добавляли по каплям при 0 °C. После того, как добавление закончили реакционную смесь оставляли нагреваться до комн. темп. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток разбавляли водой (50 мл). Полученную смесь экстрагировали МТБЭ (2 * 50 мл), а объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали в вакууме с получением бензил-(*2R,5S*)-2-(3-бромфенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (4,27 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,2; Rt=1,636 мин.

Стадия 2. Синтез (2R,5S)-бензил-2-(3-(1-(трет-бутоксикарбонил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)фенил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата

[120] Бензил-(*2R,5S*)-2-(3-бромфенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (1 г, 2,58 ммоль), *трет*-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,5-дигидропиррол-1-карбоксилат (874,22 мг, 2,96 ммоль) и карбонат натрия (545,92 мг, 5,15 ммоль, 215,61 мкл) смешивали вместе в смеси диоксана (7,5 мл) и воды (2,5 мл). Колбу, содержащую предыдущую смесь, вакуумировали и повторно заполняли трижды аргоном. $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (105,16 мг, 128,77 мкмоль) добавляли к предыдущей смеси, а полученную смесь нагревали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток разбавляли водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 * 30 мл), а объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением бензил-(*2R,5S*)-2-[3-(1-*трет*-бутоксикарбонил-2,5-

дигидропиррол-3-ил)фенил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (750 мг, 1,57 ммоль, выход 61,10%).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 376,2; найдено 377,2; Rt=1,594 мин.

Стадия 3. Синтез трет-бутил-3-(3-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)фенил)пирролидин-1-карбоксилата

[121] Бензил-(*2R,5S*)-2-[3-(1-*трет*-бутоксикарбонил-2,5-дигидропиррол-3-ил)фенил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (750 мг, 1,57 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл) и к нему добавляли палладий, 10% на угле, тип 487, сухой (251,20 мг, 2,36 ммоль). Полученную смесь гидрировали при 50 атм. в течение выходных. Катализатор отфильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток перерастворяли в MeOH (10 мл) и добавляли к нему палладий, 10% на угле, тип 487, сухой (251,20 мг, 2,36 ммоль). Полученную смесь гидрировали при 50 атм. в течение ночи. Катализатор отфильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-3-[3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенил]пирролидин-1-карбоксилата (416 мг, 1,21 ммоль, выход 76,74%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 344,2; найдено 345,2; Rt=1,160 мин.

Стадия 4: Синтез (2R,5S)-5-метил-2-(3-(1-метилпирролидин-3-ил)фенил)пиперидина

[122] ЛАГ (152,04 мг, 4,01 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и по каплям добавляли раствор *трет*-бутил-3-[3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенил]пирролидин-1-карбоксилата (276 мг, 801,19 мкмоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником и кипятили в течение 3 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комн. темп. и перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду (150 мкл) с последующим добавлением водн. раствора KOH (150 мкл) и воды (300 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали ТГФ (10 мл), а фильтрат концентрировали в вакууме с получением (*2R,5S*)-5-метил-2-[3-(1-метилпирролидин-3-ил)фенил]пиперидина (227 мг, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 258,2; найдено 259,2; Rt=0,644 мин.

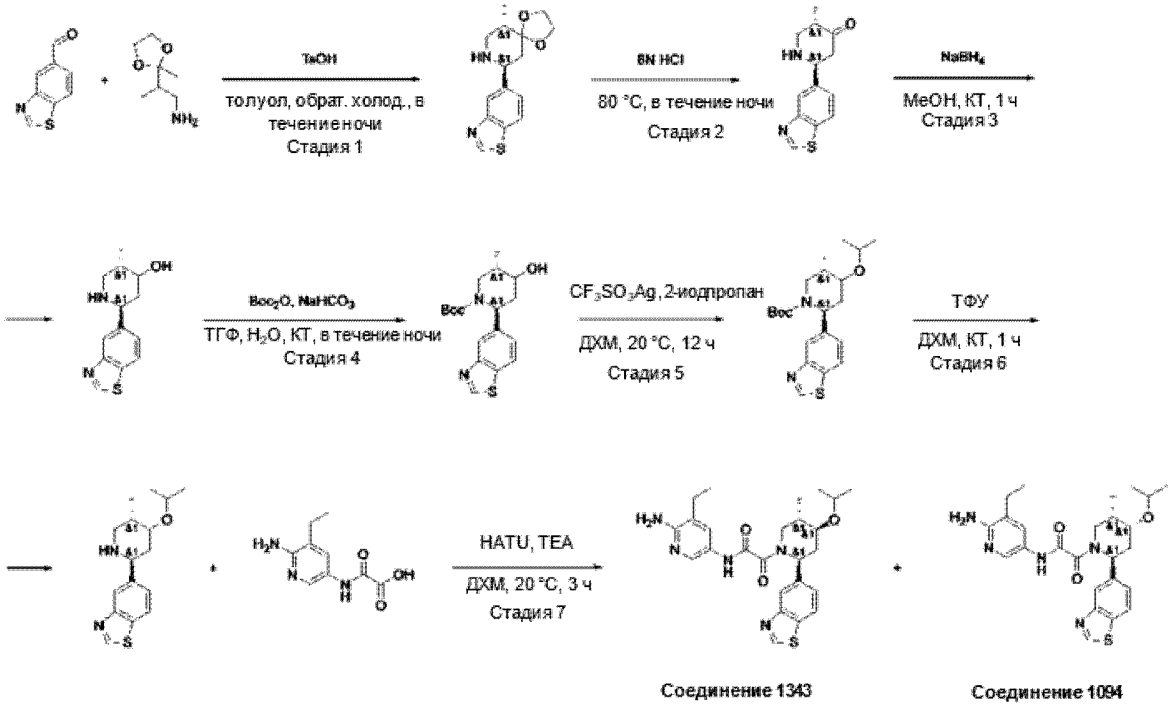
Стадия 5: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(3-(1-метилпирролидин-3-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1342)

[123] (*2R,5S*)-5-Метил-2-[3-(1-метилпирролидин-3-ил)фенил]пиперидин (292 мг, 1,13 ммоль), 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (236,40 мг, 1,13 ммоль) и TEA (571,74 мг, 5,65 ммоль, 787,52 мкл) смешивали вместе в ДМФА (3 мл) и добавляли к ним HATU (515,60 мг, 1,36 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь подвергли ВЭЖХ и очищали (2-10 мин 60-80% MeOH+NH_3 30 мин (загрузочный насос 4 мл MeOH), колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-(1-метилпирролидин-3-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (87,9 мг, 195,51 мкмоль, выход 17,30%) и *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-(1-метилпирролидин-3-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (54,3 мг, 120,78 мкмоль, выход 10,69%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,03 (м, 3H), 1,06-1,13 (м, 3H), 1,28-1,38 (м, 1H), 1,62-1,75 (м, 2H), 1,82-1,92 (м, 1H), 1,96-2,25 (м, 4H), 2,25-2,27 (м, 3H), 2,31-2,36 (м, 1H), 2,38-2,43 (м, 2H), 2,51-2,58 (м, 2H), 2,72-3,24 (м, 2H), 3,43-4,03 (м, 1H), 5,12-5,57 (м, 1H), 5,58-5,67 (м, 2H), 7,09-7,20 (м, 3H), 7,26-7,32 (м, 1H), 7,42-7,52 (м, 1H), 7,98-8,07 (м, 1H), 10,45-10,54 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 449,2; найдено 450,2; Rt=2,033 мин.

Пример 21. **Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,4S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-изопропокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1343) и N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-изопропокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1094)**



Стадия 7: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,4S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-изопропокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1343) и N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-изопропокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1094)

[124] 5-[(2S,5S)-4-Изопропокси-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазол (0,085 г, 292,68 мкмоль), TEA (88,85 мг, 878,03 мкмоль, 122,38 мкл) и 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (61,23 мг, 292,68 мкмоль) растворяли в ДМФА (4 мл) и одной порцией добавляли HATU (122,41 мг, 321,94 мкмоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 20 °C. Неочищенную реакционную смесь очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (2-10 мин 50-65% метанол+NH_3 скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл, метанол), колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм). Желаемые продукты N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,4S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-изопропокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (4,10 мг, 8,51 мкмоль, выход 2,91%) и N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-изопропокси-5-

метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (0,0029 г, 6,02 мкмоль, выход 2,06%) выделяли в виде светло-желтых твердых веществ.

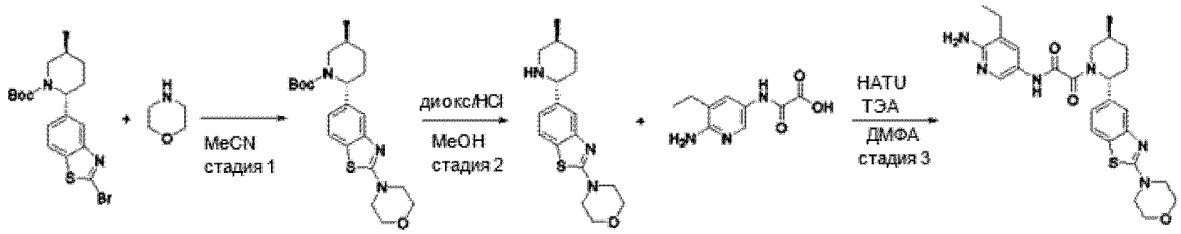
Соединение 1343: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,92 (д, 3H), 1,02-1,05 (м, 6H), 1,13 (т, 3H), 1,84-2,01 (м, 1H), 2,03-2,13 (м, 1H), 2,32-2,36 (м, 1H), 2,39-2,43 (м, 2H), 2,77-3,24 (м, 1H), 3,52-4,27 (м, 3H), 5,44-5,63 (м, 1H), 5,64-5,98 (м, 2H), 7,42-7,48 (м, 1H), 7,48-7,56 (м, 1H), 7,96-8,02 (м, 1H), 8,02-8,11 (м, 1H), 8,17-8,25 (м, 1H), 9,34-9,45 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 482,2; найдено 482,2; Rt=0,934 мин.

Соединение 1094: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,59-0,69 (м, 3H), 0,87-0,93 (м, 3H), 1,02-1,14 (м, 6H), 1,74-1,84 (м, 1H), 2,22-2,30 (м, 2H), 2,37-2,43 (м, 2H), 3,39-3,60 (м, 3H), 3,72-4,11 (м, 1H), 5,35-5,53 (м, 1H), 5,55-5,67 (м, 2H), 7,24-7,46 (м, 1H), 7,47-7,71 (м, 1H), 7,84-8,06 (м, 2H), 8,06-8,28 (м, 1H), 9,28-9,39 (м, 1H), 10,35 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 482,2; найдено 482,2; Rt=2,647 мин.

Пример 22. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-морфолинобензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1267)**



Стадия 1. Синтез (2R,5S)-трет-бутил-5-метил-2-(2-морфолинобензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата

[125] Морфолин (847,15 мг, 9,72 ммоль, 850,55 мкл) одной порцией добавляли при 25°C к раствору *трет*-бутил-(*2R,5S*)-2-(2-бром-1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (0,8 г, 1,94 ммоль) в MeCN (15 мл). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч, затем охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток подщелачивали до pH 11 с помощью 10% водного раствора гидроксида натрия и экстрагировали ДХМ (2 * 25 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-(2-морфолино-1,3-бензотиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,7 г, 1,68 ммоль, выход 86,20%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 417,2; найдено 418,2; Rt=1,593 мин.

Стадия 2: Синтез 4-(5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)морфолина

Раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (21,00 г, 80,06 ммоль, 20 мл, 13,9% чистота) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-(2-морфолино-1,3-бензотиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,7 г, 1,68 ммоль) в MeOH (15 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, а затем

упаривали досуха в вакууме с получением неочищенного 4-[5-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазол-2-ил]морфолина (0,65 г, 1,67 ммоль, выход 99,33%, 2HCl) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 317,2; найдено 318,2; Rt=0,934 мин.

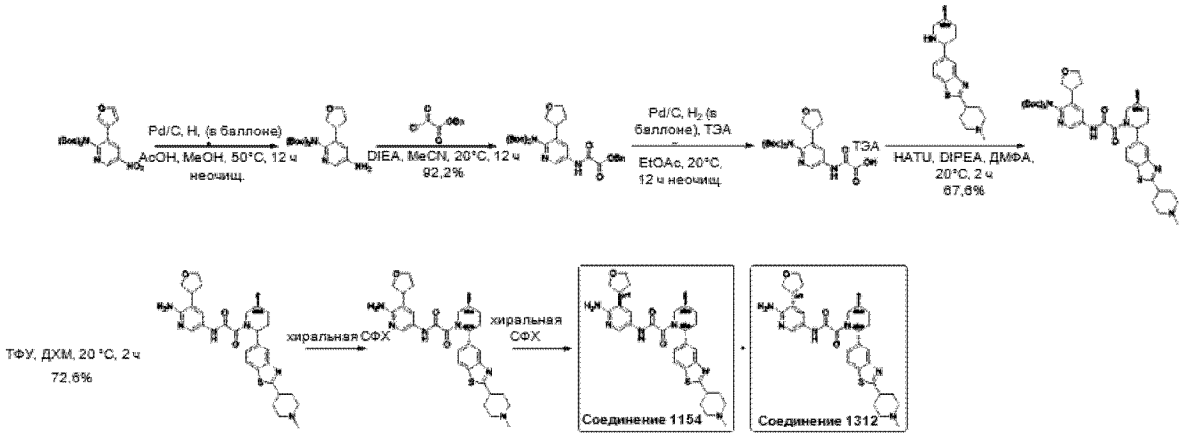
Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-морфолинобензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1267)

[126] HATU (219,16 мг, 576,38 мкмоль) добавляли малыми порциями в течение периода 0,5 ч к перемешиваемой смеси 4-[5-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазол-2-ил]морфолина (150 мг, 384,25 мкмоль, 2HCl), 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (160,77 мг, 768,50 мкмоль) и триэтиламина (466,59 мг, 4,61 ммоль, 642,68 мкл) в ДМФА (3 мл) при 25 °C . Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч , а затем подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 40-40-80% 0-1-6 мин H2O/MeOH/0,1% NH4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол) с получением соединения 1267 N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-морфолино-1,3-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (62 мг, 121,90 мкмоль, выход 31,72%) . 2 мг данного продукта отправлено, остальное количество повторно очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IC-III (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: ИПС-MeOH 50-50; скорость потока: 10 мл/мин) с получением 2-я порция соединения 1267 N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-(2-морфолино-1,3-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]ацетамида (44,6 мг, 87,69 мкмоль, выход 22,82%) (Время удерживания=45,951 мин.).

Соединение 1267: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,97-1,05 (м, 3H), 1,06-1,15 (м, 3H), 1,26-1,39 (м, 1H), 1,62-1,76 (м, 1H), 1,79-1,94 (м, 1H), 2,01-2,19 (м, 1H), 2,21-2,32 (м, 1H), 2,33-2,37 (м, 1H), 2,39-2,42 (м, 1H), 2,74-3,25 (м, 1H), 3,41-3,49 (м, 0,7H), 3,51-3,56 (м, 4H), 3,68-3,73 (м, 4H), 3,98-4,06 (м, 0,3H), 5,15-5,67 (м, 3H), 7,02-7,12 (м, 1H), 7,35-7,53 (м, 2H), 7,71-7,82 (м, 1H), 7,98-8,10 (м, 1H), 10,46-10,64 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 508,2; найдено 509,2; Rt=2,757 мин.

Синтез N-[6-амино-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]-3-пиридил]-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1154) и N-[6-амино-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]-3-пиридил]-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1312**)**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-(5-амино-3-тетрагидрофуран-3-ил-2-пиридил)-N-трет-бутоксикарбонил-карбамата

Смесь трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[3-(3-фурил)-5-нитро-2-пиридил]карбамата (1 г, 2,47 ммоль), MeOH (6 мл), AcOH (5 мл, 2,47 ммоль) и Pd/C (400 мг, 10% Pd/C с 50% воды, % масс.) перемешивали при 50°C в течение 12 часов в атмосфере водорода (в баллоне). Полученную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-(5-амино-3-тетрагидрофуран-3-ил-2-пиридил)-N-трет-бутоксикарбонил-карбамата (1,2 г, неочищенный, $2CH_3COOH$) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: Синтез бензил-2-[[6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-тетрагидрофуран-3-ил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетата

Смесь трет-бутил-N-(5-амино-3-тетрагидрофуран-3-ил-2-пиридил)-N-трет-бутоксикарбонил-карбамата (1,2 г, 2,40 ммоль, $2CH_3COOH$), бензил-2-хлор-2-оксо-ацетата (1 г, 5,04 ммоль), DIPEA (2 мл, 11,5 ммоль) в MeCN (15 мл) перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Полученную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл), солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 25 г AgelaFlash Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~50%, скорость потока=30 мл/мин, 254 нм) с получением бензил-2-[[6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-тетрагидрофуран-3-ил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетата (1,2 г, выход 92,2%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,73 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,34 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,19-7,41 (м, 5H), 4,60 (с, 2H), 4,11-4,15 (м, 2H), 4,03 (т, J=7,9 Гц, 1H), 3,73 (дд, J=8,5, 5,5 Гц, 1H), 3,37-3,50 (м, 1H), 2,33-2,48 (м, 1H), 1,94-2,00 (м, 1H), 1,40 (с, 18 H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 542,2, найдено 542,3.

Стадия 3: Синтез 2-[[6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-тетрагидрофуран-3-ил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты

К смеси бензил-2-[[6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-тетрагидрофуран-3-ил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетата (1,2 г, 2,22 ммоль) в EtOAc (15 мл) добавляли TEA (0,93 мл, 6,67 ммоль) и Pd/C (130 мг, 10% Pd/C с 50% воды, % масс.). Полученную смесь герметично закрывали и дегазировали под вакуумом и продували водородом трижды, а затем перемешивали при 20°C в течение 12 часов в атмосфере водорода (в баллоне). Полученную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[[6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-тетрагидрофуран-3-ил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (850 мг, неочищенный, Et3N) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,74 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,35 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,09-4,17 (м, 1H), 4,04 (т, J=8,0 Гц, 1H), 3,90 (к, J=7,9 Гц, 1H), 3,72 (дд, J =8,4, 6,1 Гц, 1H), 3,35-3,48 (м, 1H), 2,32-2,48 (м, 1H), 2,00-2,06 (м, 1H), 1,39 (с, 18H).

Стадия 4: Синтез трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[5-[[2-[(5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-тетрагидрофуран-3-ил-2-пиридил]карбамата

К смеси 2-[[6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-тетрагидрофуран-3-ил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (300 мг, 0,543 ммоль, Et3N) и 2-(1-метил-4-пиперидил)-5-[(5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола (195 мг, 0,592 ммоль) в ДМФА (6 мл) добавляли HATU (250 мг, 0,658 ммоль) и DIPEA (0,3 мл, 1,72 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Полученную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл), солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 12 г AgelaFlash® Silica Flash, EtOAc/MeOH с MeOH от 0~20%, скорость потока=30 мл/мин, 254 нм) с получением трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[5-[[2-[(5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-тетрагидрофуран-3-ил-2-пиридил]карбамата (280 мг, выход 67,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 763,4, найдено 763,4.

Стадия 5: Синтез N-(6-амино-5-тетрагидрофуран-3-ил-3-пиридил)-2-[(5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

Смесь трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[5-[[2-[(5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-тетрагидрофуран-3-ил-2-пиридил]карбамата (280 мг, 0,367 ммоль), ДХМ (4 мл) и ТФУ (4 мл, 51,9 ммоль) перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Прибор: жидкостный манипулятор Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Phenomenex Gemini-NX 80 * 40 мм * 3 мкм; подвижная фаза A: H_2O с 10 ммоль NH_4HCO_3 (% об.); подвижная фаза B: MeCN; градиент: B от 20% до 50% за 9,5 мин, выдерживание 100% B в течение 1 мин; скорость потока: 25 мл/мин; температура колонки: 30 °C; длина волны: 220 нм, 254 нм) с получением N-(6-амино-5-тетрагидрофуран-3-ил-3-пиридил)-2-

[(5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (150 мг, выход 72,6%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 563,3, найдено 563,3; ВЭЖХ: 100% при 220 нм, 100% при 254 нм.

Стадия 6. Синтез N-(6-амино-5-тетрагидрофуран-3-ил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

N-(6-Амино-5-тетрагидрофуран-3-ил-3-пиридил)-2-[(5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (150 мг, 0,267 ммоль) очищали СФХ (Прибор: Berger, Multigr AM-II; Колонка: Daicel chiralpak IG (250 мм * 30 мм * 10 мкм); подвижная фаза: сверхкритический CO_2/MeOH (0,1% $NH_3 H_2O$, ИПС % об.)=60/40; скорость потока: 80 мл/мин; температура колонки: 38 °C; давление в насадке: 100 бар; температура в насадке: 60 °C; температура испарителя: 20 °C; температура триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм). Фракцию концентрировали при пониженном давлении, а затем лиофилизировали в течение ночи с получением N-(6-амино-5-тетрагидрофуран-3-ил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (100 мг, пик 2, время удерживания: 5,588 мин) в виде белого сухого порошка. ВЭЖХ: 100% при 220 нм, 100% при 254 нм.

Стадия 7: Синтез N-[6-амино-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]-3-пиридил]-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1154) и N-[6-амино-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]-3-пиридил]-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1312)

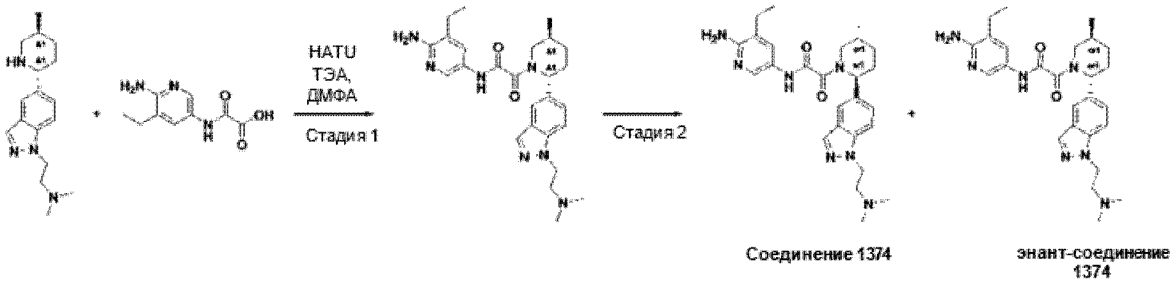
N-(6-Амино-5-тетрагидрофуран-3-ил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (50 мг, 0,0889 ммоль) очищали СФХ (Прибор: Berger, Multigr AM-II; Колонка: Daicel chiralpak IC (250 мм * 30 мм * 5 мкм); подвижная фаза: сверхкритический гексан-ИПС (0,1% NH_3, ИПС % об.)=60/40; скорость потока: 80 мл/мин; температура колонки: 38 °C; давление в насадке: 100 бар; температура в насадке: 60 °C; температура испарителя: 20 °C; температура триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм). Фракцию концентрировали при пониженном давлении, а затем лиофилизировали в течение ночи с получением **соединения 1154** и соединен**ия 1312**.

Соединение 1154: N-[6-амино-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]-3-пиридил]-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (20 мг, индивидуальный неизвестный энантиомер, пик 1, время удерживания: 5,181 мин, белое твердое вещество). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,16 (шир. с, 1H), 7,91-8,03 (м, 1H), 7,91-8,03 (м, 1H), 7,55-7,77 (м, 1H), 7,34-7,49 (м, 1H), 5,48-5,85 (м, 1H), 4,05 (шир д, J=7,5 Гц, 2H), 3,71-3,92 (м, 2H), 3,43 (шир д, J=9,8 Гц, 2H), 3,15 (шир д, J=13,1 Гц, 1H), 3,03 (шир д, J=11,0 Гц, 2H), 2,16-2,46 (м, 10H), 1,89-2,07 (м, 5H), 1,36-1,53 (м, 2H), 1,14 (д, J=7,0 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 563,3, найдено 563,3; ВЭЖХ: 100% при 220 нм, 100% при 254 нм; 99,9% э. и.

Соединение 1312: N-[6-Амино-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]-3-пиридил]-2-

[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (20,1 мг, индивидуальный неизвестный энантиомер, пик 2, время удерживания: 6,562 мин, белое твердое вещество). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,16 (уш. с, 1H), 7,91-8,04 (м, 2H), 7,54-7,80 (м, 1H), 7,43 (уш. д, J=8,8 Гц, 1H), 5,47-5,88 (м, 1H), 4,05 (уш. д, J=6,9 Гц, 2H), 3,70-3,92 (м, 2H), 3,43 (уш. д, J=9,6 Гц, 2H), 3,17 (уш. с, 1H), 3,04 (уш. д, J=11,5 Гц, 2H), 2,15-2,44 (м, 10H), 1,89-2,09 (м, 5H), 1,41-1,54 (м, 2H), 1,14 (д, J=6,9 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 563,3, найдено 563,3; ВЭЖХ: 100% при 220 нм, 100% при 254 нм; 99,2% э. и.

Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2S,5R)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1374) и N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (энант-соединение 1374)



Стадия 1: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]ацетамида

К перемешиваемой смеси N, N-диметил-2-[5-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]индазол-1-ил]этанамина (220 мг, 556 мкмоль, соль 3HCl), 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (128 мг, 611 мкмоль) и триэтиламина (337 мг, 3,34 ммоль, 465 мкл) в диметилформамиде (4,00 мл) добавляли HATU (243 мг, 639 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Полученную смесь подвергли очистке ВЭЖХ (0-1-6 мин 30-30-80% вода - метанол, + 0,1% об. 25% водн. NH_3, 30 мл/мин, колонка: XBridge BEH C18, 100×20 мм, 5 мкм) с получением N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (160 мг, 335 мкмоль, выход 60,3%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 478,33; найдено 479,2; Rt=2,044.

Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2S,5R)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]ацетамида и N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]ацетамида

N-(6-Амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]ацетамид (160 мг, 335. мкмоль)

подвергли хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IA-II (250 * 20 мм, 5 мкм), подвижная фаза: ИПС-МеОН, 50-50, скорость потока: 10 мл/мин, 5 вводимых проб, 32 мг/ввод. проба, V=4 л) с получением: N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2S,5R)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (60,0 мг, 126 мкмоль, выход 75,0%) соединения 1374 со временем удерживания=11,570 мин (аналитические условия), 29,630 мин (препаративные условия) и N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (53,0 мг, 111 мкмоль, выход 66,3%) энант-соединения 1374, со временем удерживания=16,312 мин (аналитические условия), 49,692 мин (препаративные условия) в виде светло-желтых твердых веществ.

Соединение 1374: N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2S,5R)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]ацетамида

1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6): δ (м. д.) 1,03 (м, 3H), 1,11 (м, 3H), 1,36 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 2,06 (м, 1H), 2,14 (с, 6H), 2,30 (м, 4H), 2,68 (м, 2H), 2,76 (м, 1H), 3,74 (дд, 1H), 4,46 (м, 2H), 5,63 (т, 2H), 7,34 (м, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,67 (м, 2H), 8,03 (м, 2H), 10,52 (м, 1H).

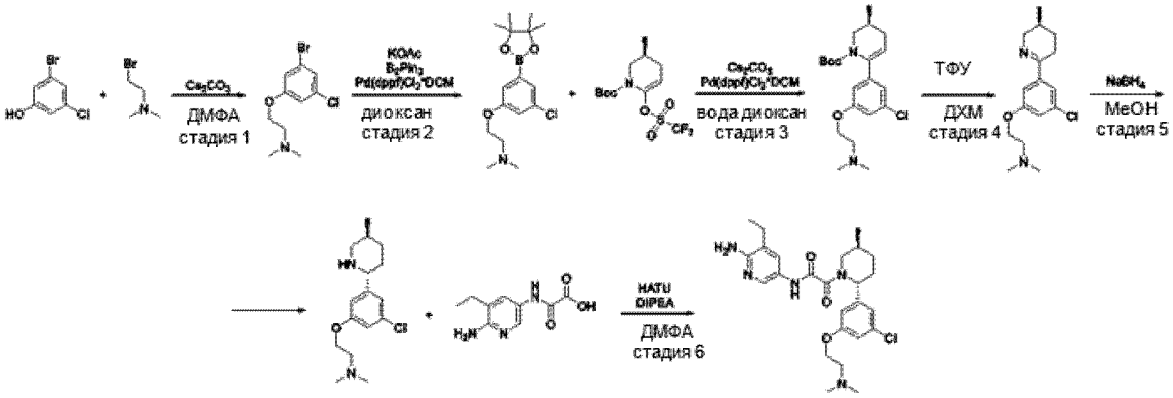
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 478,33; найдено 479,4; Rt=1,656.

энант-соединение 1374: N-(6-Амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]ацетамид

1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6): δ (м. д.) 1,02 (м, 3H), 1,12 (м, 3H), 1,36 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 2,07 (м, 1H), 2,14 (с, 6H), 2,26 (м, 1H), 2,37 (м, 3H), 2,68 (м, 2H), 3,01 (м, 1H), 3,84 (м, 1H), 4,46 (м, 2H), 5,63 (м, 3H), 7,34 (дд, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,67 (м, 2H), 8,03 (м, 2H), 10,52 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 478,33; найдено 479,4; Rt=1,651.

Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-2-(3-хлор-5-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1247)



Стадия 1: Синтез 2-(3-бром-5-хлорфенокси)-N, N-диметилэтанамина

К перемешиваемому раствору 3-бром-5-хлорфенола (4 г, 19,28 ммоль) в ДМФА (200 мл) добавляли гидробромид (2-бромэтил)диметиламина (5,39 г, 23,14 ммоль) и

карбонат цезия (21,99 г, 67,49 ммоль), соответственно, при 50 °C. После анализа отобранной аликвоты продукт не обнаружили Затем добавляли (2-бромэтил)диметиламина гидробромида (5,39 г, 23,14 ммоль) и карбонат цезия (43,98 г, 134,97 ммоль), а температуру повышали до 70 °C. На следующий день добавляли (2-бромэтил)диметиламина гидробромид (16,17 г, 69,41 ммоль) и карбонат цезия (21,99 г, 67,49 ммоль), а температуру повышали до 80 °C. Реакционную смесь охлаждали и выливали в воду (800 мл), а полученную смесь экстрагировали МТБЭ (2 * 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 * 100 мл), солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Затем неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией. Фильтровали через слой SiO_2. В элюенте EtOAc/гексан получали только исходный материал. Затем слой SiO_2 промывали смесью MeOH и 5% Et_3N (1000 мл). Желаемый продукт 2-(3-бром-5-хлор-фенокси)-*N, N*-диметил-этанамина (0,5 г, 1,79 ммоль, выход 9,31%) выделяли в виде желтого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 2,33 (с, 6H), 2,71 (т, 2H), 4,03 (т, 2H), 6,86 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 7,09 (с, 1H).

Стадия 2: Синтез 2-(3-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)-N, N-диметилэтанамина

К перемешиваемому раствору 2-(3-бром-5-хлор-фенокси)-*N, N*-диметил-этанамина (200 мг, 717,95 мкмоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (200,54 мг, 789,74 мкмоль) в диоксане (20 мл) добавляли ацетат калия (176,15 мг, 1,79 ммоль, 112,20 мкл). Полученную суспензию дегазировали аргоном. Добавляли Pd(dppf)Cl_2*ДХМ (58,58 мг, 71,79 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали, а фильтрат упаривали в вакууме с получением масляного остатка. Затем соединение экстрагировали ДХМ/вода (50 мл/10 мл), органический слой сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Затем добавляли 10 мл диоксана/HCl и снова упаривали. Затем неочищенный продукт промывали 20 мл МТБЭ и фильтровали. Выделяли желаемый продукт 2-[3-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]-*N, N*-диметил-этанамин (240 мг, неочищенный, HCl).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 325,2; найдено 326,2; Rt=1,154 мин.

Стадия 3: Синтез (S)-трет-бутил-6-(3-хлор-5-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

К перемешиваемому раствору 2-[3-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]-*N, N*-диметил-этанамина (240 мг, 662,80 мкмоль, HCl) и *трет*-бутил-(*3S*)-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (251,78 мг, 729,08 мкмоль) в диоксане (6 мл) добавляли карбонат цезия (431,91 мг, 1,33 ммоль). Полученную суспензию дегазировали аргоном. Добавляли Pd(dppf)Cl_2*ДХМ (27,04 мг, 33,14 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали, а фильтрат упаривали в вакууме с получением масляного остатка. Затем соединение экстрагировали ДХМ/вода (30 мл/10

мл), органический слой сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Выделяли желаемый продукт *трет*-бутил-(*3S*)-6-[3-хлор-5-[2-(диметиламино)этокси]фенил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (240 мг, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 394,2; найдено 395,2; Rt=1,232 мин.

Стадия 4: Синтез (S)-2-(3-хлор-5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)феноксi)-N, N-диметилэтанамина

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(*3S*)-6-[3-хлор-5-[2-(диметиламино)этокси]фенил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (240 мг, 607,70 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (2,77 г, 24,31 ммоль, 1,87 мл), соответственно, при 25 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем водный слой подщелачивали 10% KOH и дважды экстрагировали ДХМ (10 мл). Органический слой промывали водой (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Желаемый продукт 2-[3-хлор-5-[(*3S*)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]феноксi]-*N, N*-диметил-этанамин (115 мг, 390,07 мкмоль, выход 64,19%) выделяли в виде коричневого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 294,2; найдено 295,2; Rt=0,639 мин.

Стадия 5: Синтез 2-(3-хлор-5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)феноксi)-N, N-диметилэтанамина

К перемешиваемому раствору 2-[3-хлор-5-[(*3S*)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]феноксi]-*N, N-ди*метил-этанамина (115 мг, 390,07 мкмоль) в MeOH (4,97 мл) добавляли боргидрид натрия (29,51 мг, 780,14 мкмоль, 27,48 мкл), соответственно при 25 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь упаривали. Затем соединение экстрагировали ДХМ/вода (40 мл/ 10 мл), органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта коричневого цвета. Желаемый продукт 2-[3-хлор-5-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]феноксi]-*N, N*-диметил-этанамин (52 мг, 175,18 мкмоль, выход 44,91%) выделяли в виде вещества коричневого цвета.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 296,2; найдено 297,2; Rt=0,714 мин.

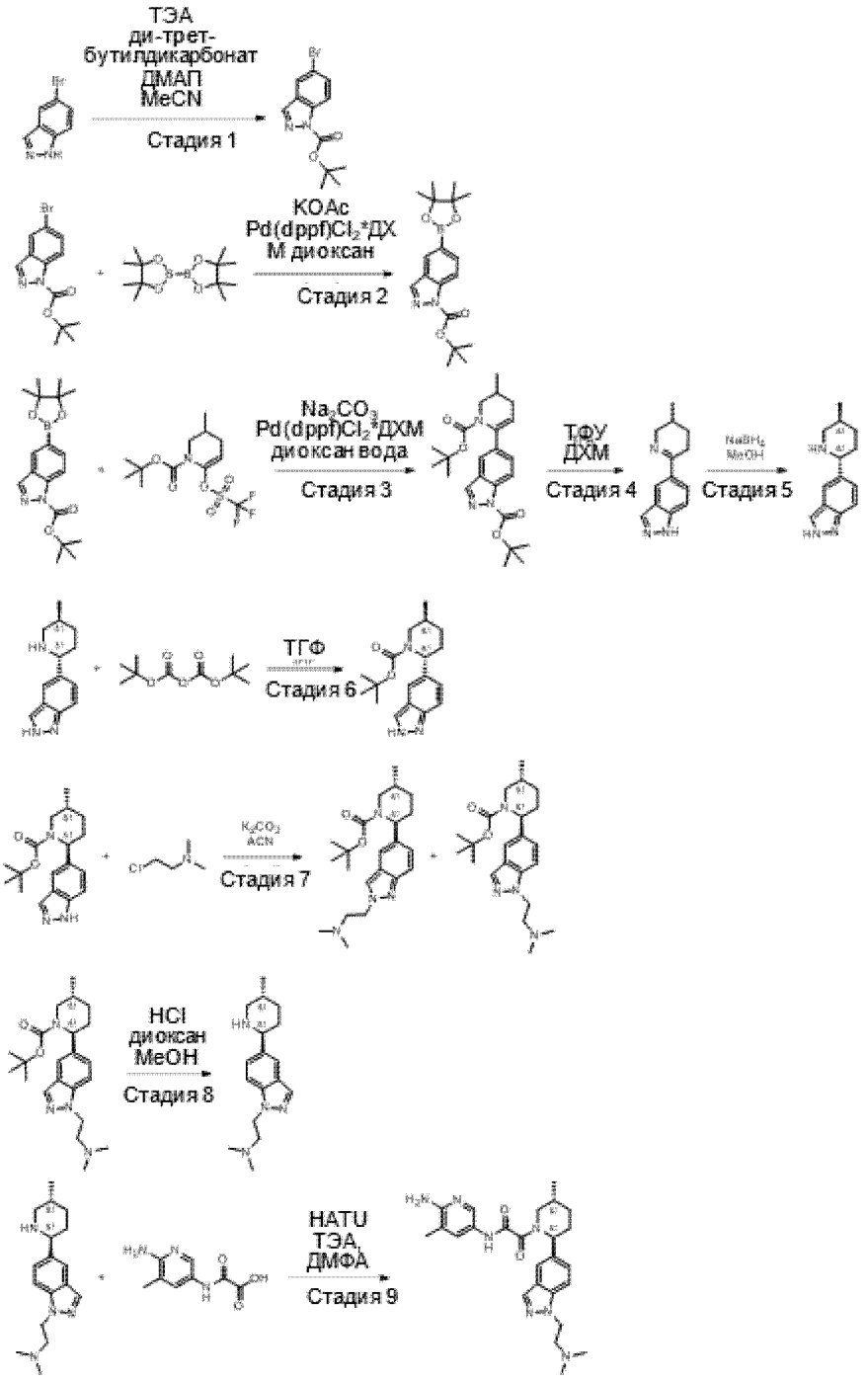
Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(3-хлор-5-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1247)

К перемешиваемому раствору 2-[3-хлор-5-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]феноксi]-*N, N*-диметил-этанамина (52 мг, 175,18 мкмоль) в ДМФА (2 мл) добавляли 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (36,65 мг, 175,18 мкмоль), DIPEA (22,64 мг, 175,18 мкмоль, 30,51 мкл) и HATU (66,61 мг, 175,18 мкмоль), соответственно, при 25 °C. Полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта коричневого цвета. Полученный

неочищенный продукт очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Устройство (Подвижная фаза, Колонка): SYSTEM 5-5-45% 0-1-6 мин H_2O/MeCN/0,1% FA, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN); колонка: XBridge BEH C18 5 мкм). Желаемый продукт *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*2R,5S*)-2-[3-хлор-5-[2-(диметиламино)этокси]фенил]-5-метил-1-пиперидил]ацетамиде (14,9 мг, 30,53 мкмоль, выход 17,43%) выделяли в виде коричневого вещества.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,96-1,03 (м, 3H), 1,07-1,14 (м, 3H), 1,24-1,38 (м, 1H), 1,55-1,70 (м, 1H), 1,78-1,94 (м, 1H), 1,94-2,07 (м, 1H), 2,10-2,17 (м, 1H), 2,20 (с, 6H), 2,37-2,42 (м, 2H), 2,71-2,83 (м, 1H), 3,98-4,10 (м, 3H), 5,07-5,53 (м, 1H), 5,57-5,71 (м, 2H), 6,73-6,86 (м, 1H), 6,86-6,97 (м, 2H), 7,41-7,54 (м, 1H), 7,96-8,09 (м, 1H), 8,12-9,05 (м, 2H), 10,47-10,73 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 488,2; найдено 489,2; Rt=1,959 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (энант-Соединение 1182) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1182)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-5-броминдазол-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору 5-бром-1*H*-индазола (50,0 г, 254 ммоль) в ацетонитриле (500 мл) добавляли триэтиламин (25,7 г, 254 ммоль, 35,4 мл), ди-трет-бутил-дикарбонат (66,5 г, 305 ммоль, 69,9 мл) и DMAP (3,10 г, 25,4 ммоль) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 3 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (80,0 г) подвергли колоночной хроматографии (SiO_2; градиент гексан/МТБЭ (0-100% МТБЭ в гексане)) с получением трет-бутил-5-броминдазол-1-карбоксилата (49,0 г, 165 ммоль, выход 64,9%) в виде желтой смолы.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,72 (с, 9H). 7,26-7,28 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 8,10-8,11 (м, 2H).

Стадия 2: Синтез трет-бутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору трет-бутил-5-броминдазол-1-карбоксилата (49,0 г, 165 ммоль) в диоксане (1000 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (46,1 г, 181 ммоль), ацетат калия (32,4 г, 330 ммоль, 20,6 мл) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (13,5 г, 16,5 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 20 ч в инертной атмосфере. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой силикагеля. Фильтр-прессную лепешку промывали этилацетатом (200 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (SiO_2; градиент гексан/этилацетат (0-100% этилацетат)) с получением трет-бутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-1-карбоксилата (45,0 г, 131 ммоль, выход 79,3%) в виде светло-желтого твердого вещества.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,37 (с, 12H), 1,73 (с, 9H), 7,94 (м, 1H), 8,16-8,23 (м, 3H).

Стадия 3: Синтез трет-бутил-5-(1-трет-бутоксикарбонил-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-6-ил)индазол-1-карбоксилата

Суспензию трет-бутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-1-карбоксилата (15,7 г, 45,6 ммоль), трет-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (18,9 г, 54,7 ммоль) и карбоната натрия (14,50 г, 136,8 ммоль) в диоксане (200 мл) и воде (70,0 мл) вакуумировали и повторно заполняли Ar. Добавляли [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (1,86 г, 2,28 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 24 ч. Полученную смесь охлаждали до 25 °C, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергли градиентной хроматографии (SiO_2; гексан-EA) с получением трет-бутил-5-(1-трет-бутоксикарбонил-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-6-ил)индазол-1-карбоксилата (7,30 г, 17,7 ммоль, выход 38,7%) в виде светло-желтой смолы.

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-boc}+H]^+$ m/z: рассчит. 314,27; найдено 314,0; Rt=1,445.

Стадия 4: Синтез 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1H-индазола

Трифторуксусную кислоту (29,6 г, 260 ммоль, 20,0 мл) добавляли к раствору трет-бутил-5-(1-трет-бутоксикарбонил-3-метил-3,4-дигидро-2_H-пиридин-6-ил)индазол-1-карбоксилата (7,30 г, 17,6 ммоль) в дихлорметане (25,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 14 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (60,0 мл) и фильтровали через слой ваты. Фильтрат подщелачивали до pH ≈ 10 с помощью твердого K_2CO_3. Образовавшееся твердое вещество фильтровали и сушили с получением 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1*H*-индазола (3,40 г, 15,9 ммоль, выход 90,3%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 214,15; найдено 214,2; Rt=0,700.

Стадия 5. Синтез 5-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]-1H-индазола

К перемешиваемой суспензии 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1*H*-индазола (3,40 г, 15,9 ммоль) в метаноле (60,0 мл) порциями добавляли боргидрид натрия (905 мг, 23,9 ммоль, 845 мкл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли между водой (50,0 мл) и этилацетатом (80,0 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением 5-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]-1*H*-индазола (3,50 г, неочищенный) в виде серого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 216,17; найдено 216,3; Rt=0,792.

Стадия 6. Синтез трет-бутил-(2R,5S)-2-(2H-индазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

трет-Бутоксикарбонилтрет-бутил-карбонат (2,66 г, 12,2 ммоль, 2,80 мл) добавляли к раствору 5-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]-2*H*-индазола (2,60 г, 12,1 ммоль) в ТГФ (50,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(2R,5S)-2-(2*H*-индазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (3,20 г, неочищенный) в виде светло-желтой смолы.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 316,23; найдено 316,0; Rt=1,458.

Стадия 7: Синтез трет-бутил-(2S,5R)-2-[2-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата и трет-бутил-(2S,5R)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору трет-бутил-(2S,5R)-2-(1*H*-индазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,59 ммоль) в ACN (50,0 мл) добавляли карбонат калия, безводный, 99% (548 мг, 3,96 ммоль) с последующим добавлением 2-хлор-N, N-диметил-этанамина (274 мг, 1,90 ммоль, 205 мкл, соль HCl). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 90 ч. Реакционную смесь подвергли очистке ВЭЖХ (0-5 мин 55-65% вода - метанол, + 0,1% об. 25% водн. NH_3, 30 мл/мин, колонка: XBridge C18, 100×19 мм, 5 мкм) с получением трет-бутил-(2S,5R)-2-[2-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (60,0 мг, 155 мкмоль, выход 19,6%) и трет-бутил-(2S,5R)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (70,0 мг, 181 мкмоль, выход 22,8%) в виде бесцветного масла.

трет-Бутил-(2S,5R)-2-[2-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 387,32; найдено 387,4; Rt=2,687.

трет-Бутил-(2S,5R)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат

ЖХМС (ИЭР): $[M-H]^+$ m/z: рассчит. 385,32; найдено 386,2; Rt=1,431.

Стадия 8: Синтез N, N-диметил-2-[5-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]индазол-1-ил]этанамина

К раствору трет-бутил-(2S,5R)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (71,0 мг, 184 мкмоль) в MeOH (2,00 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (837 мг, 1,84 ммоль, 1,05 мл, 8% чистота). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, а растворитель упаривали в вакууме с получением N, N-диметил-2-[5-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]индазол-1-ил]этанамина (65,0 мг, 181 мкмоль, выход 98,5%, соль 2 HCl) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 387,26; найдено 387,0; Rt=0,442.

Стадия 9: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

К раствору N, N-диметил-2-[5-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]индазол-1-ил]этанамина (65,0 мг, 181 мкмоль, соль 2HCl), 2-[(6-амино-5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (45,9 мг, 235 мкмоль) и триэтиламина (91,5 мг, 904 мкмоль, 126 мкл) в ДМФА (3,00 мл) добавляли HATU (82,5 мг, 217 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь подвергли очистке ВЭЖХ (0-6 мин 25-50% вода - ACN, + 0,1% об. 25% водн. NH_3, 30 мл/мин, колонка: YMC-Actus Triart C18, 100×20 мм, 5 мкм) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (57,0 мг, 123 мкмоль, выход 67,9%) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,07 (м, 3H), 1,30-1,42 (м, 1H), 1,71-1,82 (м, 1H), 1,82-1,92 (м, 1H), 1,97-2,05 (м, 3H), 2,06-2,13 (м, 1H), 2,15 (с, 6H), 2,24-2,36 (м, 1H), 2,65-2,71 (м, 2H), 2,74-3,23 (м, 1H), 3,44-4,04 (м, 1H), 4,42-4,51 (м, 2H), 5,18-5,60 (м, 1H), 5,60-5,74 (м, 2H), 7,27-7,41 (м, 1H), 7,41-7,52 (м, 1H), 7,64-7,71 (м, 2H), 7,94-8,07 (м, 2H), 10,47-10,56 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 464,31; найдено 464,4; Rt=1,507.

Стадия 10: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (энант-соединение 1182) и *N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида* (Соединение 1182)

N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (50,0 мг, 108 мкмоль) подвергли хиральному разделению (Колонка: Chiralcel OJ-H (250/20 мм/5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, скорость потока: 12 мл/мин; температура колонки: 24 oC; длина волны: 205 нм, 220 нм, 265 нм, 298 нм) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (19,0 мг, 40,9 мкмоль, выход 76,0%), время удерживания (энант-соединение 1182)=23,94 мин и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (18,0 мг, 38,8 мкмоль, выход 72,0%), время удерживания **(Соединение 1182)**=17,00 мин.

(энант-Соединение 1182): N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид

1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,01-1,04 (м, 3H), 1,32-1,40 (м, 2H), 1,72-1,88 (м, 2H), 1,97-2,16 (м, 9H), 2,25-2,37 (м, 1H), 2,64-2,77 (м, 2H), 3,46 (д, 1H), 4,01 (д, 1H), 4,45-4,47 (м, 2H), 5,57-5,67 (м, 3H), 7,29-7,50 (м, 2H), 7,66-7,75 (м, 2H), 7,96-8,04 (м, 2H), 10,52 (м, 1H).

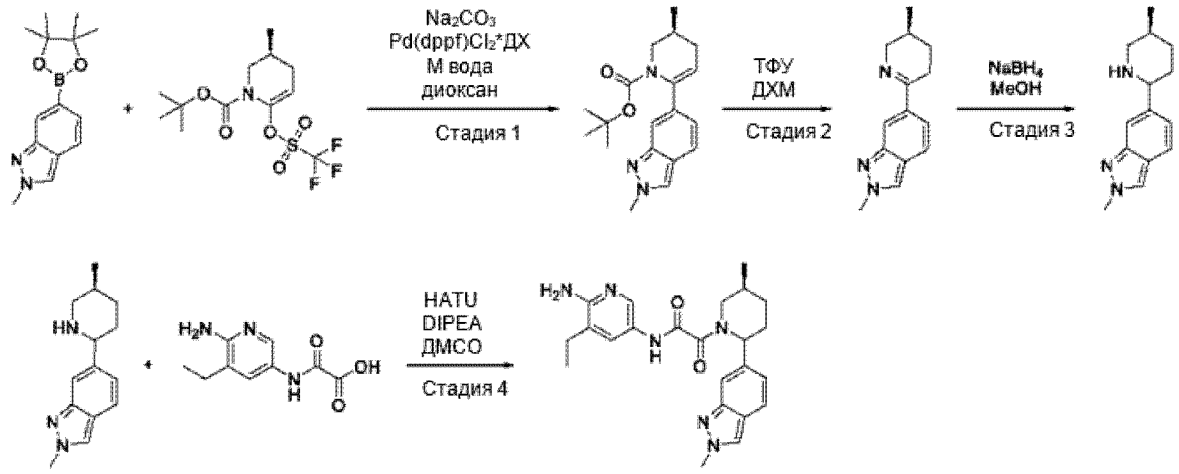
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 464,31; найдено 464,4; Rt=1,640.

(Соединение 1182): N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид

1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,01-1,04 (м, 3H), 1,32-1,39 (м, 2H), 1,68-1,89 (м, 3H), 1,97-2,37 (м, 8H), 2,67-2,98 (м, 4H), 3,45 (м, 1H), 4,01 (м, 1H), 4,46 (м, 2H), 5,57-5,67 (м, 2H), 7,29-7,50 (м, 2H), 7,66-7,73 (м, 2H), 7,96-8,04 (м, 2H), 10,53 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 464,31; найдено 464,4; Rt=1,910.

Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(5S)-5-метил-2-(2-метилиндазол-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1199)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(3S)-3-метил-6-(2-метилиндазол-6-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

2-Метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол (1,00 г, 3,87 ммоль), трет-бутил-(3S)-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат (1,47 г, 4,26 ммоль), карбонат натрия (1,23 г, 11,6 ммоль, 487 мкл) и Pd(dppf)Cl_2*ДХМ (158 мг, 194 мкмоль) добавляли к смеси воды (5,00 мл) и 1,4-диоксана (15,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в инертной атмосфере при 80°C в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в МТБЭ, перемешивали в течение 2 ч, и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(3S)-3-метил-6-(2-метилиндазол-6-ил)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (1,00 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 328,23; найдено 328,2; Rt=1,367.

Стадия 2: Синтез 2-метил-6-[(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]индазола

трет-Бутил-(3S)-3-метил-6-(2-метилиндазол-6-ил)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат (1,00 г, 3,05 ммоль) растворяли в смеси ТФУ (4,00 мл) и ДХМ (6,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-метил-6-[(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]индазола (0,76 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 228,17; найдено 228,2; Rt=0,781.

Стадия 3. Синтез 2-метил-6-[(5S)-5-метил-2-пиперидил]индазола

К раствору 2-метил-6-[(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]индазола (0,76 г, 3,34 ммоль) в метаноле (8,00 мл) порциями добавляли боргидрид натрия (164 мг, 4,35 ммоль, 154 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь HCl-метанол добавляли. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-метил-6-[(5S)-5-метил-2-пиперидил]индазола (1,00 г, неочищенный, соль HCl).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 230,19; найдено 230,2; Rt=0,821.

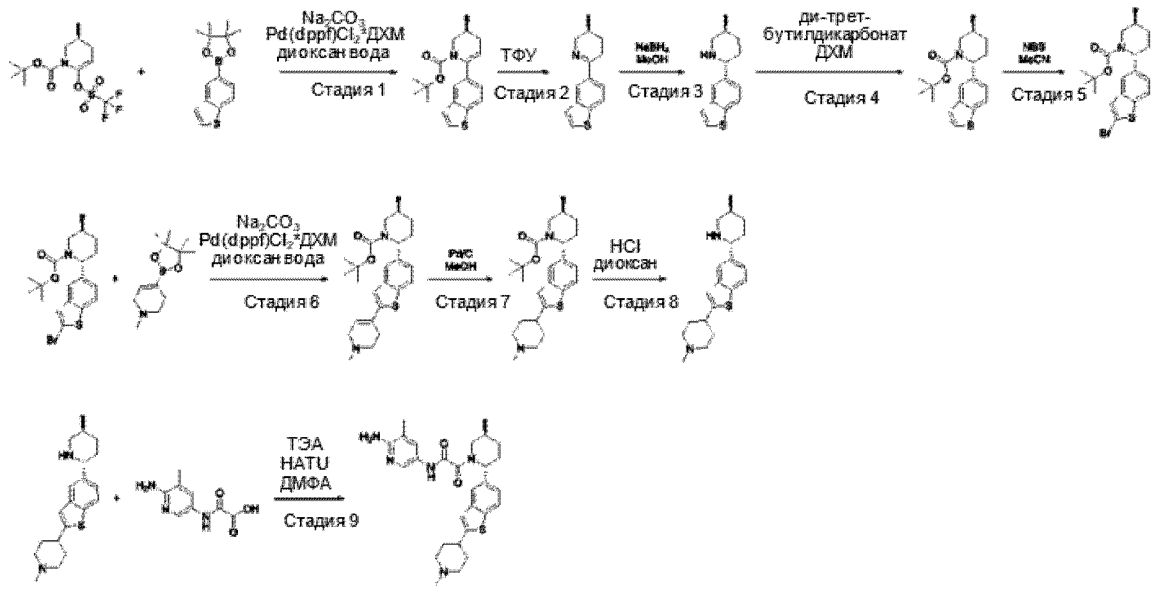
Стадия 4: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(5S)-5-метил-2-(2-метилиндазол-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1199)

К перемешиваемому раствору 2-метил-6-[(5S)-5-метил-2-пиперидил]индазола (0,14 г, 527 мкмоль, соль HCl), 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (121 мг, 579 мкмоль) и DIPEA (306 мг, 2,37 ммоль, 413 мкл) в ДМСО (2,00 мл) добавляли HATU (240 мг, 632 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Полученную смесь подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (1--й прогон:2-10 мин 10-35% вода+FA (0,1% об.) - MeOH+FA (0,1% об.); скорость потока: 30 мл/мин, колонка: Waters SunFire C18, 100×19 мм, 5 мкм; 2--й прогон: 2-10 мин 10-35% вода - метанол, + 0,1% об. 25% водн. NH_3, 30 мл/мин, колонка: Waters SunFire C18, 100×19 мм, 5 мкм) с получением N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(5S)-5-метил-2-(2-метилиндазол-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,02 г, 40,4 мкмоль, выход 7,67%) в виде бежевого твердого вещества.

1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6): δ (м. д.) 0,98-1,05 (м, 3H), 1,05-1,16 (м, 3H), 1,30-1,45 (м, 1H), 1,68-1,81 (м, 1H), 1,82-1,92 (м, 1H), 2,04-2,20 (м, 1H), 2,23-2,32 (м, 1H), 2,37-2,44 (м, 2H), 2,74-3,24 (м, 1H), 3,42-4,06 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 5,18-5,61 (м, 1H), 5,61-5,69 (м, 2H), 6,89-7,08 (м, 1H), 7,40-7,53 (м, 2H), 7,62-7,71 (м, 1H), 7,97-8,09 (м, 1H), 8,11-8,36 (м, 1H), 10,45-10,60 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 421,26; найдено 421,2; Rt=2,443.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)бензотиофен-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1220)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(3S)-6-(бензотиофен-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Карбонат натрия (4,24 г, 39,9 ммоль, 1,67 мл) добавляли к раствору трет-бутил-(3S)-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (8,28 г, 23,9 ммоль) и 2-(бензотиофен-5-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (5,20 г, 19,9 ммоль) в диоксане (15,0 мл) и воде (55,0 мл). Реакционную смесь вакуумировали и повторно заполняли Ar. Добавляли $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (1,63 г, 2,00 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 14 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли градиентной колоночной хроматографии (SiO_2; гексаны - МТБЭ) с получением трет-бутил-(3S)-6-(бензотиофен-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (3,00 г, 9,11 ммоль, выход 45,6%) в виде коричневого твердого вещества.

1H ЯМР (500 МГц,$CDCl_3$) δ 1,01 (м, 12H), 1,84-1,90 (м, 1H), 1,91-1,98 (м, 1H), 2,39-2,45 (м, 1H), 3,01-3,05 (м, 1H), 4,09-4,13 (м, 1H), 5,35-5,37 (м, 1H), 7,25-7,31 (м, 2H), 7,40-7,42 (д, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,80- 7,82 (д, 1H).

Стадия 2. Синтез (3S)-6-(бензотиофен-5-ил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина

трет-Бутил-(3S)-6-(бензотиофен-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат (3,00 г, 9,11 ммоль) смешивали в трифторуксусной кислоте (10,4 г, 91,1 ммоль, 7,02 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли ДХМ (25,0 мл) и промывали раствором $NaHCO_3$ (3 * 15,0 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением (3S)-6-(бензотиофен-5-ил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (2,00 г, 8,72 ммоль, выход 95,8%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 230,12; найдено 230,0; Rt=0,765.

Стадия 3. Синтез (2R,5S)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-пиперидина

К перемешиваемому раствору (3S)-6-(бензотиофен-5-ил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (2,00 г, 8,72 ммоль) в метаноле (20,0 мл) порциями добавляли боргидрид натрия (330 мг, 8,72 ммоль, 308 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (50,0 мл) и экстрагировали ДХМ (2 * 25,0 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением (2R,5S)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-пиперидина (2,00 г, 8,64 ммоль, выход 99,1%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 232,14; найдено 232,2; Rt=0,784.

Стадия 4. Синтез трет-бутил-(2R,5S)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору (2R,5S)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-пиперидина (2,00 г, 8,64 ммоль) в ДХМ (50,0 мл) по каплям добавляли ди-трет-бутил-дикарбонат (1,98 г, 9,08 ммоль, 2,08 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 14 ч. Полученную смесь промывали водой (3 * 25,0 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-(2R,5S)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (2,50 г, 7,54 ммоль, выход 87,3%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-boc}]^+$ m/z: рассчит. 230,2; найдено 232,0; Rt=1,603.

Стадия 5: Синтез трет-бутил-(2R,5S)-2-(2-бромбензотиофен-5-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору трет-бутил-(2R,5S)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (2,94 г, 7,54 ммоль) в ACN (29,8 мл) порциями добавляли N-бромсукцинимид (1,34 г, 7,54 ммоль, 640 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 14 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли ДХМ (40,0 мл), промывали водой и раствором $NaHSO_4$. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-(2R,5S)-2-(2-бромбензотиофен-5-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (2,80 г, 6,82 ммоль, выход 90,5%) в виде красного твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-boc}]^+$ m/z: рассчит. 310,01; найдено 310,2; Rt=1,831.

Стадия 6. Синтез трет-бутил-(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)бензотиофен-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата

Карбонат натрия (1,45 г, 13,7 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-(2R,5S)-2-(2-бромбензотиофен-5-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (2,80 г, 6,82 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2*H*-пиридина (1,52 г, 6,82 ммоль) в диоксане (20,0 мл) и воде (5,00 мл). Реакционную смесь вакуумировали и повторно заполняли Ar. Добавляли $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (279 мг, 341 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли градиентной колоночной хроматографии (SiO_2; МТБЭ - MeOH) с получением трет-бутил-(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-3,6-дигидро-2*H*-

пиридин-4-ил)бензотиофен-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (2,90 г, 6,80 ммоль, выход 99,6%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 427,29; найдено 427,2; Rt=1,315.

Стадия 7: Синтез трет-бутил-(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)бензотиофен-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата

Палладий, 5% на активированном угле, 5R452 (0,50 г, 4,70 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил)бензотиофен-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (2,30 г, 5,39 ммоль) в метаноле (30,0 мл). Реакционную смесь вакуумировали и повторно заполняли водородом. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 6 дней. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)бензотиофен-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (1,80 г, 4,20 ммоль, выход 77,9%) в виде желтого масла.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 429,31; найдено 429,2; Rt =3,591.

Стадия 8: Синтез 1-метил-4-[5-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]бензотиофен-2-ил]пиперидина

трет-Бутил-(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)бензотиофен-5-ил]пиперидин-1-карбоксилат (1,80 г, 4,20 ммоль) смешивали в растворе хлористого водорода 4,0М в диоксане (40,0 г, 1,10 моль, 50,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 14 ч. Полученную смесь разбавляли МТБЭ (15,0 мл) и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали МТБЭ и сушили в вакууме с получением 1-метил-4-[5-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]бензотиофен-2-ил]пиперидина (1,50 г, 3,74 ммоль, выход 88,9%, соль 2 HCl) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 329,25; найдено 329,2; Rt=0,502.

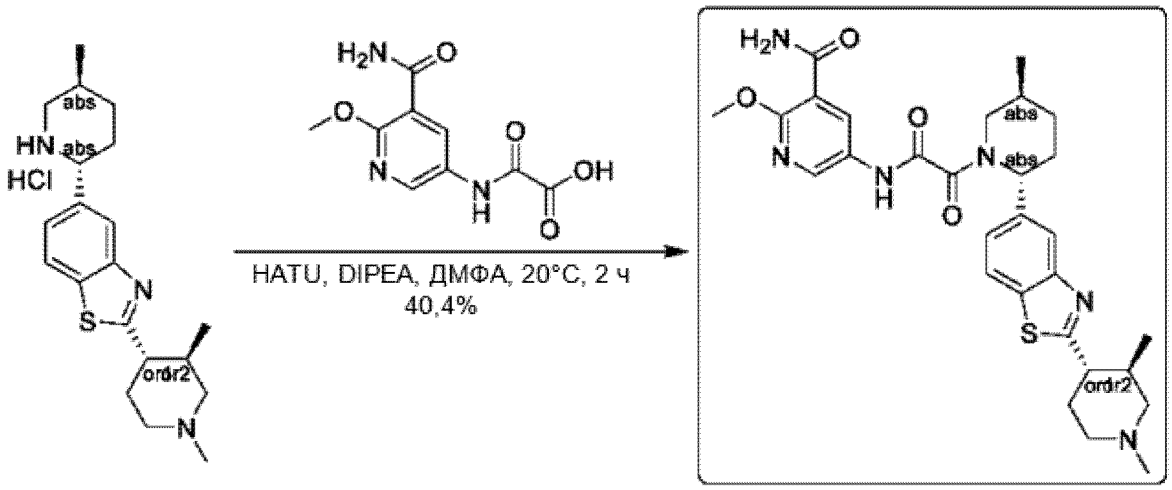
Стадия 9: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)бензотиофен-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1220)

К раствору 1-метил-4-[5-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]бензотиофен-2-ил]пиперидина (0,50 г, 1,37 ммоль, соль HCl), 2-[(6-амино-5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (267 мг, 1,37 ммоль) и триэтиламина (693 мг, 6,85 ммоль, 955 мкл) в ДМФА (4,00 мл) по каплям добавляли HATU (573 мг, 1,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. Полученную смесь подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (0-1-5 мин 30-30-60% вода - ACN, + 0,1% об. 25% водн. NH_3, 30 мл/мин, колонка: YMC-Actus Triart C18, 100×20 мм, 5 мкм) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)бензотиофен-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (23,0 мг, 45,5 мкмоль, выход 3,32%) в виде желтого твердого вещества.

1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,00-1,06 (м, 3H), 1,30-1,40 (м, 1H), 1,59-1,95 (м, 7H), 1,95-2,05 (м, 4H), 2,06-2,12 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,30 (д, 1H), 2,82-2,87 (м, 2H), 2,89-3,29 (м, 1H), 3,46-4,06 (м, 1H), 5,23-5,73 (м, 3H), 7,30-7,39 (м, 1H), 7,40-7,52 (м, 2H), 7,67-7,71 (м, 1H), 7,93-8,09 (м, 2H), 10,46-10,60 (м, 1H).

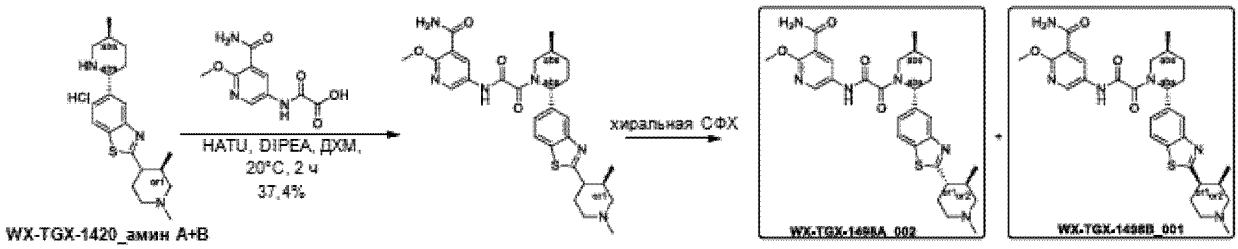
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 506,3; найдено 506,2; Rt=1,794.

Синтез 2-метокси-5-[[2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3R,4S)-1,3-диметил-4-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1168)

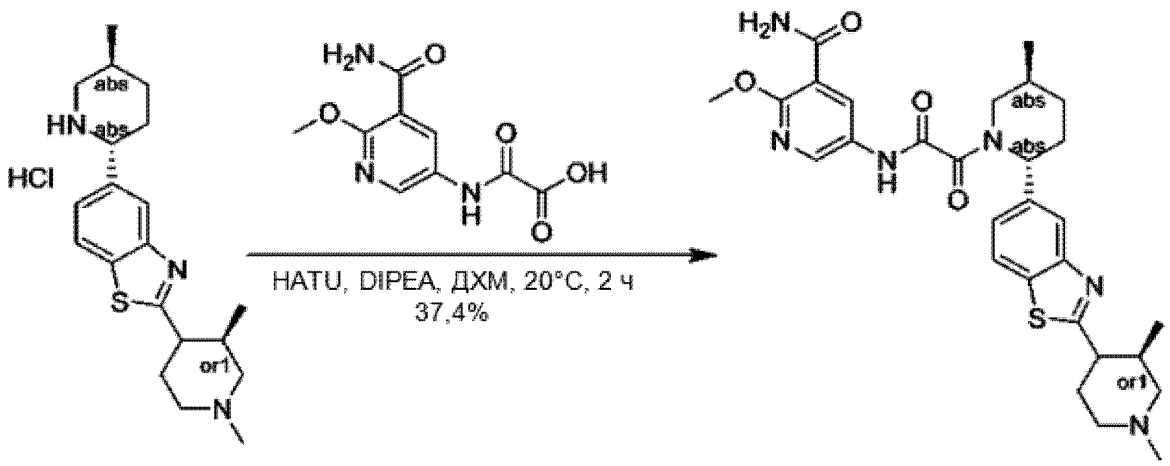


К смеси 2-[рац-(3R,4S)-1,3-диметил-4-пиперидил]-5-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола (80 мг, 0,211 ммоль, HCl), 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (76 мг, 0,318 ммоль) и HATU (136 мг, 0,358 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли DIPEA (0,18 мл, 1,03 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Смесь очищали препаративной ВЭЖХ (Прибор: жидкостный манипулятор Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Phenomenex C18 80 × 40 мм × 3 мкм; подвижная фаза A: H_2O с 10 ммоль NH_4HCO_3 (% об.); подвижная фаза B: MeCN; градиент: B от 36% до 66% за 9,5 мин, выдерживание 100% B в течение 2 мин; скорость потока: 25 мл/мин; температура колонки: 30 °C; длина волны: 220 нм, 254 нм) с получением 2-метокси-5-[[2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3R,4S)-1,3-диметил-4-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (48 мг, выход 40,4%) в виде белого сухого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,35-8,76 (м, 2H), 7,89-8,03 (м, 2H), 7,37-7,56 (м, 1H), 5,39-5,93 (м, 1H), 4,01-4,16 (м, 3H), 3,76 (д, J=13,9 Гц, 1H), 3,44 (д, J=12,1 Гц, 1H), 2,99-3,22 (м, 2H), 2,71-2,88 (м, 1H), 1,84-2,50 (м, 12H), 1,47 (д, J=11,1 Гц, 1H), 1,14 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,86 (д, J=6,3 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 565,3; найдено 565,2; ВЭЖХ: 99,71% при 220 нм, 99,69% при 254 нм; 98,1% э. и.

Синтез 2-метокси-5-[[2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3R,4S)-1,3-диметил-4-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (WX-TGX-1498A_002) и 2-метокси-5-[[2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3R,4R)-1,3-диметил-4-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (WX-TGX-1498B_001)

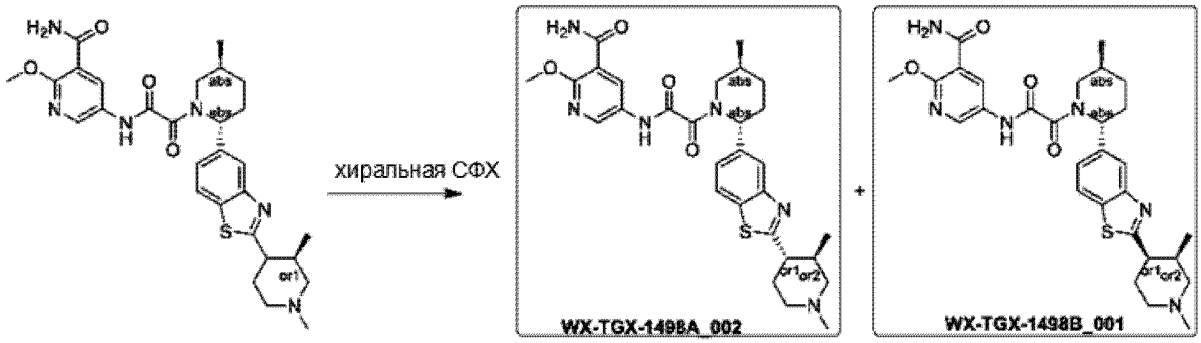


Стадия 1: Синтез 2-метокси-5-[[2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3R)-1,3-диметил-4-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида



Смесь 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (85 мг, 355,37 мкмоль), 2-[рац-(3R)-1,3-диметил-4-пиперидил]-5-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола (80 мг, 0,233 ммоль), HATU (130 мг, 0,342 ммоль), DIPEA (130 мкл, 0,746 ммоль) в ДМФА (4 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Прибор: Жидкостный манипулятор Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Phenomenex C18 80× 40 мм × 3 мкм; подвижная фаза A: H_2O с 0,05% NH_3-H_2O (% об.); подвижная фаза B: MeCN; градиент: B от 40% до 70% за 9,5 мин, выдерживание 100% B в течение 0 мин; скорость потока: 30 мл/мин; температура колонки: 30 °C; длина волны: 220 нм, 254 нм) с получением 2-метокси-5-[[2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3R)-1,3-диметил-4-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (50 мг, выход 37,4%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 565,3, найдено 565,3

Стадия 2: Синтез 2-метокси-5-[[2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3R,4S)-1,3-диметил-4-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (WX-TGX-1498A_002) и 2-метокси-5-[[2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3R,4R)-1,3-диметил-4-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (WX-TGX-1498B_001)



2-Метокси-5-[[2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3R)-1,3-диметил-4-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (50 мг, 0,089 ммоль) очищали хиральной СФХ (Прибор: Berger, MULTIGR AM-II; колонка: Chiralpak OD 250 × 30 мм ВД 10 мкм; подвижная фаза: сверхкритический CO_2/EtOH (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$, % об.)=40/40; скорость потока: 80 мл/мин; температура колонки: 38 °C; давление в насадке: 100 бар; температура в насадке: 60 °C; температура испарителя: 20 °C; температура триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм) с получением **WX-TGX-1498A_002** и **TGX-1498B_001.**

WX-TGX-1498A_002

2-Метокси-5-[[2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3R,4S)-1,3-диметил-4-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (40 мг, пик 1, время удерживания=3,651 мин, индивидуальный неизвестный энантиомер с относительной транс-конфигурацией, белое твердое вещество).

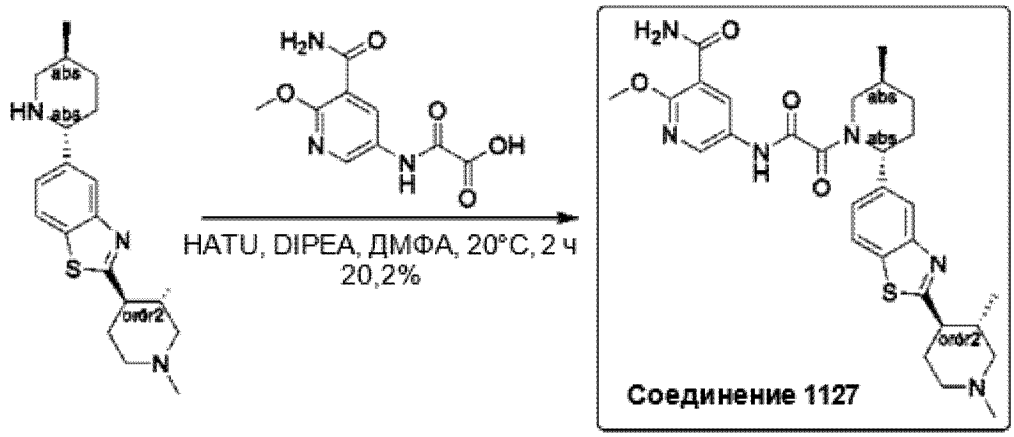
^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,38-8,90 (м, 2 H), 7,84-8,11 (м, 2 H), 7,46 (уш. д, J=8,5 Гц, 1 H), 5,43-5,96 (м, 1 H), 4,02-4,22 (м, 3 H), 3,40-3,86 (м, 1 H), 3,13 (уш. т, J=13,3 Гц, 2 H), 2,85 (уш. д, J=9,3 Гц, 1 H), 2,47 (с, 3 H), 1,78-2,42 (м, 9 H), 1,48 (уш. д, J=13,1 Гц, 1 H), 1,15 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 0,88 (уш. д, J=5,5 Гц, 3 H) ; ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 565,3, найдено 565,3; ВЭЖХ: 99,9% при 254 нм; 98,86% ее.

WX-TGX-1498B_001

2-Метокси-5-[[2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3R,4R)-1,3-диметил-4-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид(11 мг, пик 2, время удерживания=4,177 мин, индивидуальный неизвестный энантиомер с относительной транс-конфигурацией, белое твердое вещество).

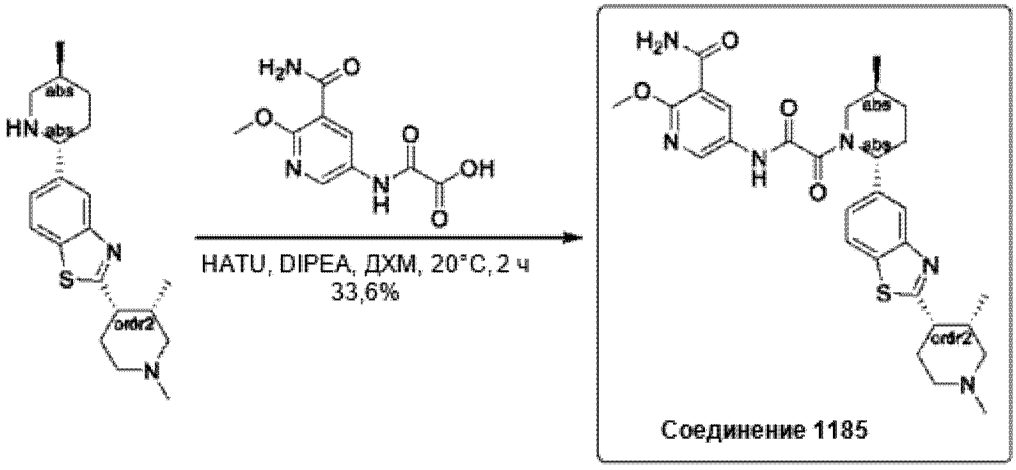
^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,38-8,72 (м, 1 H), 7,84-8,06 (м, 2 H), 7,26-7,71 (м, 2 H), 5,36-6,04 (м, 1 H), 3,98-4,27 (м, 3 H), 3,35-3,88 (м, 2 H), 2,77-3,27 (м, 2 H), 1,81-2,58 (м, 9 H), 1,48 (уш. д, J=12,8 Гц, 1 H), 1,28 (с, 1 H), 1,15 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 0,93 (уш. д, J=7,0 Гц, 3 H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$m/z: рассчит. 565,3, найдено 565,4; ВЭЖХ: 100,0% при 254 нм; 99,4% ее.

Синтез 2-метокси-5-[[2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3S,4R)-1,3-диметил-4-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1127)



Смесь 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (85 мг, 0,355 ммоль), 2-[рац-(3S,4R)-1,3-диметил-4-пиперидил]-5-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола (80 мг, 0,233 ммоль), HATU (135 мг, 0,355 ммоль), DIPEA (0,13 мл, 0,746 ммоль) в ДМФА (4 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Прибор: жидкостный манипулятор Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Phenomenex C18 80 * 40 мм * 3 мкм; подвижная фаза A: H_2O с NH_4HCO_3 (% об.); подвижная фаза B: MeCN; градиент: B от 43% до 73% за 9,5 мин, выдерживание 100% B в течение 1 мин; скорость потока: 25 мл/мин; температура колонки: 30°C; длина волны: 220 нм, 254 нм) с получением 2-метокси-5-[[2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3S,4R)-1,3-диметил-4-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (27 мг, выход 20,2%, индивидуальный неизвестный энантиомер) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,59-8,74 (м, 1H), 8,36-8,56 (м, 1H), 7,91-8,04 (м, 2H), 7,45 (уш. с, 1H), 5,84 (уш. с, 1H), 4,05-4,13 (м, 3H), 3,76 (уш. д, J=14,0 Гц, 2H), 2,86 (уш. с, 2H), 2,02-2,45 (м, 13H), 1,49 (уш. с, 1H), 1,15 (уш. с, 3H), 0,86 (уш. д, J=6,0 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 565,3, найдено 565,3; ВЭЖХ: 98,22% при 254 нм, 99,12% при 254 нм; 100% ее.

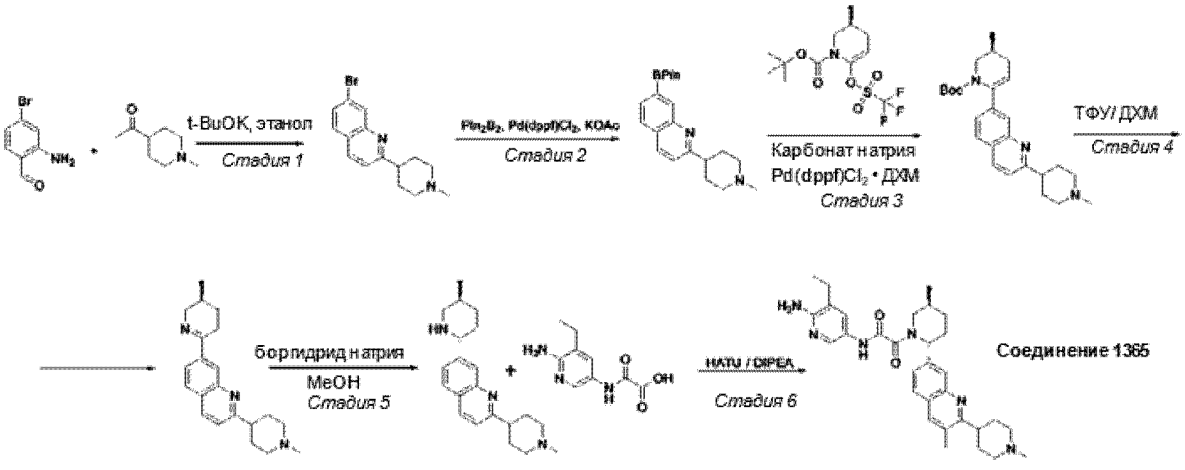
Синтез 2-метокси-5-[[2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3S,4S)-1,3-диметил-4-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1185)



Смесь 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (85 мг, 0,355 ммоль), 2-[рац-(3S,4S)-1,3-диметил-4-пиперидил]-5-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола (80 мг, 0,233 ммоль), HATU (130 мг, 0,342 ммоль), DIPEA (130 мкл, 0,746 ммоль) в ДМФА (4 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Прибор: Жидкостный манипулятор Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Phenomenex C18 80× 40 мм × 3 мкм; подвижная фаза A: H_2O с 0,05% NH_3-H_2O (% об.); подвижная фаза B: MeCN; градиент: B от 42% до 72% за 7,8 мин, выдерживание 100% B в течение 1 мин; скорость потока: 30 мл/мин; температура колонки: 30 °C; длина волны: 220 нм, 254 нм) с получением 2-метокси-5-[[2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3S,4S)-1,3-диметил-4-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (45 мг, выход 33,6%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,36-8,75 (м, 2 H), 7,91-8,02 (м, 2 H), 7,37-7,48 (м, 1 H), 5,41-5,93 (м, 1 H), 4,02-4,12 (м, 3 H), 3,35-3,86 (м, 2 H), 3,03-3,26 (м, 1 H), 2,88 (уш. с, 1 H), 2,14-2,62 (м, 10 H), 1,85-2,13 (м, 3 H), 1,47 (уш. д, J=11,8 Гц, 1 H), 1,14 (д, J=7,0 Гц, 3 H), 0,93 (уш. д, J=6,5 Гц, 3 H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 565,3, найдено 565,1; ВЭЖХ: 98,46% при 254 нм; 99,7% ее.

Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-7-хинолил]-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1365)



Стадия 1: 7-бром-2-(1-метил-4-пиперидил)хинолина

2-Амино-4-бром-бензальдегид (1,3 г, 6,50 ммоль), 1-(1-метил-4-пиперидил)этанон (917,72 мг, 6,50 ммоль) и трет-бутоксид натрия (1,25 г, 13,00 ммоль) смешивали в этаноле (20 мл) и перемешивали в течение 12 ч при 80 °C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем обрабатывали ДХМ, промывали водой. Органическую фазу сушили над Na2SO4 и упаривали с получением 7-бром-2-(1-метил-4-пиперидил)хинолина (1,65 г, неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 304,1; найдено 305; Rt=0,934 мин.

Стадия 2: 2-(1-метил-4-пиперидил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолина

Смесь 7-бром-2-(1-метил-4-пиперидил)хинолина (1,95 г, 6,39 ммоль) (300 мг), бис(пинаколато)дибора (2,11 г, 8,31 ммоль) и ацетата калия (1,88 г, 19,17 ммоль, 1,20 мл) в диоксане (30,03 мл) дегазировали аргоном в течение 10 мин. Затем добавляли Pd(dppf)Cl2*ДХМ (521,75 мг, 638,90 мкмоль), а реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, затем концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали смесью МТБЭ-гексан (1:1), фильтровали, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(1-метил-4-пиперидил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолина (3 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 352,3; найдено 353,2; Rt=1,119 мин.

Стадия 3: трет-бутил-(3S)-3-метил-6-[2-(1-метил-4-пиперидил)-7-хинолил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

2-(1-Метил-4-пиперидил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин (2,8 г, 7,95 ммоль), карбонат натрия (2,53 г, 23,84 ммоль, 998,15 мкл), трет-бутил-(3S)-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (2,74 г, 7,95 ммоль) и Pd(dppf)Cl2*ДХМ (0,5 г, 612,75 мкмоль) смешивали в H2O (15 мл) и диоксане (50 мл) в атмосфере аргона и перемешивали при 75°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, а желаемый продукт экстрагировали ДХМ, сушили над Na2SO4 и концентрировали в вакууме. Получали трет-бутил-(3S)-3-метил-6-[2-(1-метил-4-пиперидил)-7-хинолил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (4 г, неочищенный) .

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 421,3; найдено 422,2; Rt=1,174 мин.

Стадия 4: 2-(1-метил-4-пиперидил)-7-[(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]хинолина

трет-Бутил-(3S)-3-метил-6-[2-(1-метил-4-пиперидил)-7-хинолил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (4 г, 9,49 ммоль) растворяли в ДХМ (40 мл) и добавляли CF3COOH (15 г, 9,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем концентрировали. Остаток обрабатывали МТБЭ дважды. Черную смолу обрабатывали водн. раствором $NaHCO_3$, а затем экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , а затем концентрировали в вакууме с получением 2-(1-метил-4-пиперидил)-7-[(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]хинолина (1 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 321,2; найдено 322,2; Rt=0,682 мин.

Стадия 5: 2-(1-метил-4-пиперидил)-7-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]хинолин

К раствору 2-(1-метил-4-пиперидил)-7-[(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]хинолина (1 г, 2,49 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли боргидрид натрия (188,30 мг, 4,98 ммоль, 175,33 мкл), затем перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем обрабатывали ДХМ, фильтровали и упаривали с получением 2-(1-метил-4-пиперидил)-7-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]хинолина (0,75 г, неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 323,2; найдено 324,2; Rt=0,705 мин.

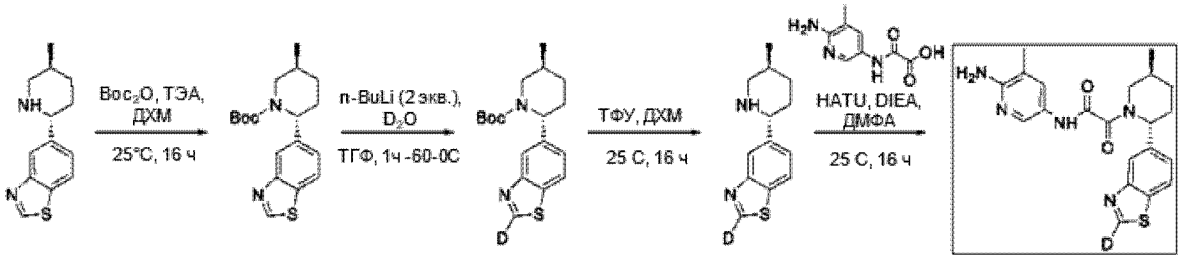
Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-7-хинолил]-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1365)

Неочищенный продукт 2-(1-метил-4-пиперидил)-7-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]хинолина (100,00 мг, 216,40 мкмоль) с предыдущей стадии смешивали с TEA (109,49 мг, 1,08 ммоль, 150,81 мкл) в ДМСО (2 мл), затем добавляли 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (54,33 мг, 259,68 мкмоль) и HATU (98,74 мг, 259,68 мкмоль) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали водой, а желаемый продукт фильтровали, промывали водой и растворяли в ДМСО, затем подвергли ВЭЖХ. Данные ВЭЖХ: Система 2-10 мин 30-60% ACN +FA 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл ACN), колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм, получали N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-7-хинолил]-1-пиперидил]ацетамиде (42,3 мг, 82,19 мкмоль, выход 37,98%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 1,03-1,15 (м, 6H), 1,33-1,44 (м, 1H), 1,70-1,76 (м, 1H), 1,86-1,94 (м, 5H), 2,10-2,20 (м, 3H), 2,27-2,31 (м, 3H), 2,32-2,35 (м, 1H), 2,37-2,43 (м, 2H), 2,80-2,88 (м, 2H), 2,97-3,00 (м, 2H), 4,08-4,24 (м, 1H), 5,35-5,78 (м, 3H), 7,42-7,49 (м, 2H), 7,51-7,57 (м, 1H), 7,80-7,86 (м, 1H), 7,92-7,98 (м, 1H), 7,99-8,10 (м, 1H), 8,23-8,31 (м, 1H), 10,54-10,66 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 514,3; найдено 515,2; Rt=2,125 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(2-дейтеро-1,3-бензотиазол-5- ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (WX-TANT_17)

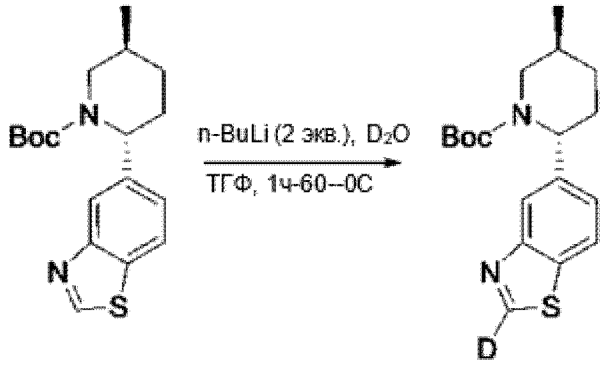


Стадия 1. Синтез трет-бутил-(2R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (ES18795-7)



Смесь 5-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола (2 г, 8,61 ммоль, 1 экв.), ТЕА (1,74 g, 17,22 ммоль, 2,40 мл, 2 экв.) , Boc2O (2,82 г, 12,91 ммоль, 2,97 мл, 1,5 экв.) в ДХМ (10 мл) дегазировали и продували N2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 25°С в течение 16 ч в атмосфере N2. ЖХМС показал, что реагент 1 полностью израсходован, ДХМ упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO2, петролейный эфир/этилацетат=от 0/1 до 3/1), соединение трет-бутил-(2R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (2,4 г, 7,22 ммоль, выход 83,86%) получали в виде белого твердого вещества. 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м. д. 9,19-9,52 (м, 1 Н) 8,15 (д, J=8,38 Гц, 1 Н) 7,82-7,94 (м, 1 Н) 7,36 (дд, J=8,50, 1,25 Гц, 1 Н) 5,33 (т, J=4,57 Гц, 1 Н) 3,67 (шир д, J=13,38 Гц, 1 Н) 3,00 (дд, J=13,45, 3,81 Гц, 1 Н) 2,01-2,22 (м, 2 Н) 1,82 (шир. с, 1 Н) 1,56-1,72 (м, 1 Н) 1,18-1,33 (м, 1 Н) 0,99 (д, J=6,88 Гц, 3 Н). ЖХМС (ИЭР) [M+H]+ m/z рассчит. 333,1, найдено 333,2.

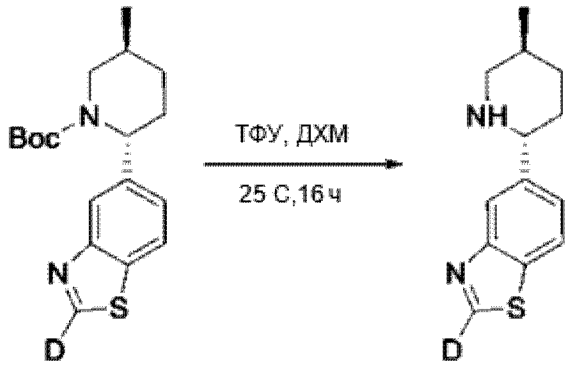
Стадия 2. Синтез трет-бутил-(2R,5S)-2-(2-дейтеро-1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метилпиперидин- 1-карбоксилата (ES18795-8)



К раствору трет-бутил-(2R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,50 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (8 мл) добавляли н-BuLi (2,5 М, 902,37 мкл, 1,5 экв.) по каплям при - 60 °С. Затем D2O (602,4 мг, 30,1 ммоль, 20 экв.) добавляли при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 0°С в течение 30 мин. ЖХМС показал, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (основные условия). Соединение трет-бутил-(2R,5S)-2-(2-дейтеро-1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (250 мг, 749,70 мкмоль, выход 49,85%) получали в виде белого твердого вещества. 1Н ЯМР (400

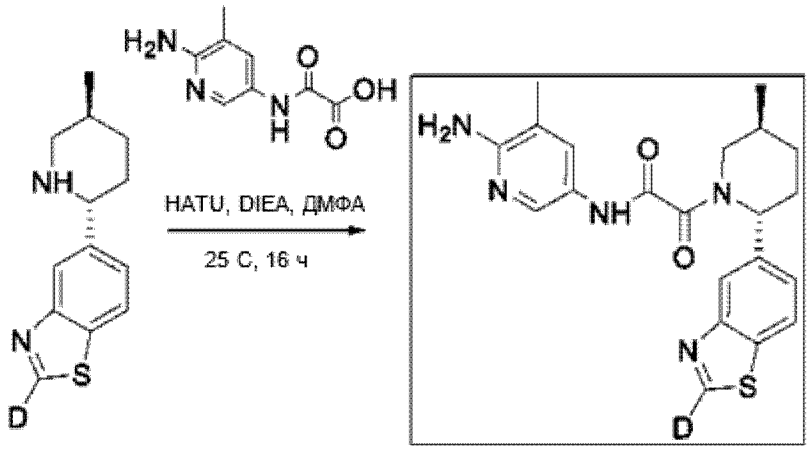
МГц, ДМСО-d6) δ м. д. 9,40 (с, 1 Н) 8,15 (д, J=8,38 Гц, 1 Н) 7,84-7,94 (м, 1 Н) 7,36 (дд, J=8,38, 1,25 Гц, 1 Н) 5,33 (т, J=4,57 Гц, 1 Н) 3,67 (уш. д, J=13,51 Гц, 1 Н) 3,01 (дд, J=13,51, 3,75 Гц, 1 Н) 2,04-2,22 (м, 2 Н) 1,82 (уш. с, 1 Н) 1,53-1,71 (м, 1 Н) 1,22-1,33 (м, 1 Н) 1,00 (д, J=7,00 Гц, 3 Н). ЖХМС (ИЭР) [M+H]+ m/z рассчит. 334,1, найдено 334,1.

Стадия 3: Синтез 2-дейтеро-5-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола (ES18795-



Смесь трет-бутил-(2R,5S)-2-(2-дейтеро-1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-1- карбоксилата (250 мг, 749,70 мкмоль, 1 экв.) в ТФУ/ДХМ (5 мл) дегазировали и продували N2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 25°С в течение 2 ч в атмосфере N2. ЖХМС показала, что реакция завершилась. ТФУ/ДХМ упаривали. Неочищенный продукт 2-дейтеро-5-[(2R,5S)-5- метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазол (175 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) [M+H]+ m/z рассчит. 234,1, найдено 234,1.

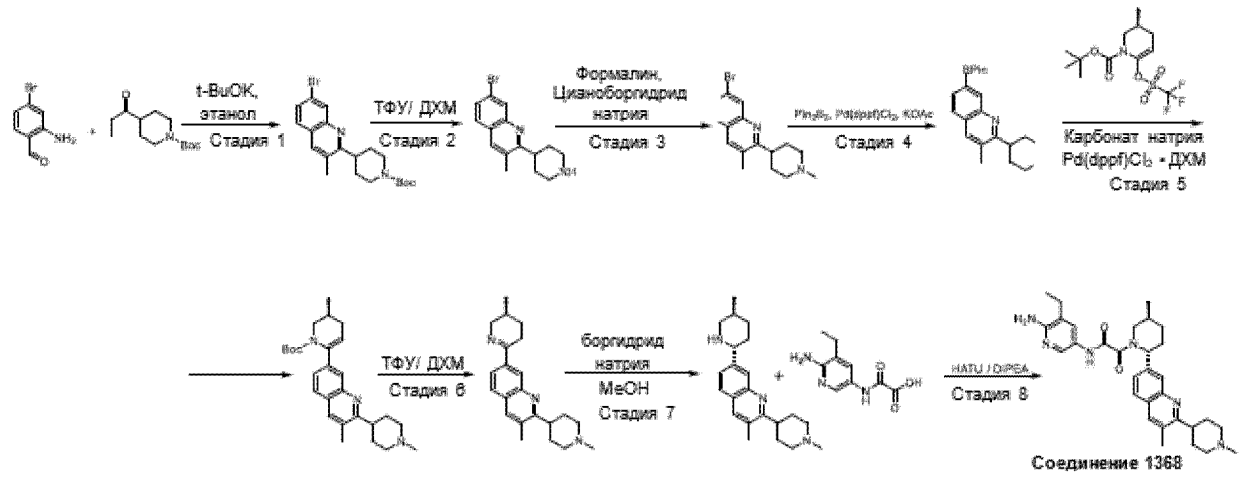
Стадия 4: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(2-дейтеро-1,3-бензотиазол- 5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (ES18795-12)



Смесь 2-дейтеро-5-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола (175 мг, 749,95 мкмоль, 1 экв.), 2-[(6-амино-5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (220 мг, 1,13 ммоль, 1,50 экв.), HATU (570,30 мг, 1,50 ммоль, 2 экв.), DIEA (484,63 мг, 3,75 ммоль,

653,14 мкл, 5 экв.) и в ДМФА (10 мл) дегазировали и продували N2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч в атмосфере N2. ЖХМС показала, что было обнаружено ~80% желаемого соединения. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc 30 мл (10 мл * 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водн. NaCl (20 мл), сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (основные условия). Соединение N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(2-дейтеро-1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (52 мг, 126,67 мкмоль, выход 16,89%) получали в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м. д. 10,33 (шир. с, 1 H) 8,15 (д, J=8,44 Гц, 1 H) 8,05 (с, 2 H) 7,49 (шир д, J=8,56 Гц, 2 H) 5,17-5,88 (м, 3 H) 2,12-2,38 (м, 2 H) 2,00-2,11 (м, 3 H) 1,93 (шир. с, 1 H) 1,72-1,85 (м, 1 H) 1,38 (шир д, J=9,90 Гц, 1 H) 1,07 (д, J=6,97 Гц, 3 H). ЖХМС (ИЭР) [M+H]+ m/z рассчит. 411,1, найдено 411,1.

Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[3-метил-2-(1-метил-4-пиперидил)-7-хинолил]-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1368)



Стадия 1: трет-бутил-4-(7-бром-3-метил-2-хинолил)пиперидин-1-карбоксилата

2-Амино-4-бром-бензальдегид (1,5 г, 7,50 ммоль), трет-бутил-4-пропаноилпиперидин-1-карбоксилат (1,81 г, 7,50 ммоль) и трет-бутоксид натрия (1,44 г, 15,00 ммоль) смешивали в этаноле (20 мл) и перемешивали в течение 12 ч при 80 °C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем обрабатывали ДХМ, промывали водой. Органическую фазу сушили над Na2SO4 и упаривали с получением трет-бутил-4-(7-бром-3-метил-2-хинолил)пиперидин-1-карбоксилата (2,2 г, неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 405,3; найдено 406,0; Rt=1,771 мин.

Стадия 2: 7-бром-3-метил-2-(4-пиперидил)хинолина

трет-Бутил-4-(7-бром-3-метил-2-хинолил)пиперидин-1-карбоксилат (2,5 г, 6,17 ммоль) растворяли в ДХМ (19,87 мл) и трифторуксусной кислоте (15 г, 131,55 ммоль, 10,14 мл) добавляли по каплям, затем перемешивали в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали, обрабатывали водн. раствором $NaHCO_3$, а желаемый продукт экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , а затем упаривали с получением 7-бром-3-метил-2-(4-пиперидил)хинолина (1,6 г, неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 305,2; найдено 306,2; Rt=0,781 мин.

Стадия 3: 7-бром-3-метил-2-(1-метил-4-пиперидил)хинолина

Цианоборгидрид натрия (1,77 г, 28,10 ммоль) добавляли 4 порциями к смеси 7-бром-3-метил-2-(4-пиперидил)хинолина (1,6 г, 4,68 ммоль, HCl) и формалина (1,90 г, 23,41 ммоль, 1,75 мл, 37% чистота) в метаноле (20,08 мл) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали водн. раствором NaHCO3, а желаемый продукт экстрагировали 100 мл ДХМ, сушили над Na2SO4 и концентрировали в вакууме с получением 7-бром-3-метил-2-(1-метил-4-пиперидил)хинолина (1,1 г, неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 318,1; найдено 321,2; Rt=0,958 мин.

Стадия 4: 3-метил-2-(1-метил-4-пиперидил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолина

Смесь 7-бром-3-метил-2-(1-метил-4-пиперидил)хинолина (1,1 г, 3,45 ммоль), бис(пинаколато)дибора (1,14 г, 4,48 ммоль) и ацетата калия (1,01 г, 10,34 ммоль, 646,17 мкл) в диоксане (20 мл) дегазировали аргоном в течение 10 мин. Затем добавляли Pd(dppf)Cl2*ДХМ (281,39 мг, 344,57 мкмоль), а реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, затем концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали смесью МТБЭ-гексан (1:1), фильтровали, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением 3-метил-2-(1-метил-4-пиперидил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолина (2,2 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 366,2; найдено 367,2; Rt=1,193 мин.

Стадия 5: трет-бутил-(3S)-3-метил-6-[3-метил-2-(1-метил-4-пиперидил)-7-хинолил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат

3-Метил-2-(1-метил-4-пиперидил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин (2 г, 5,46 ммоль), карбонат натрия (1,74 г, 16,38 ммоль, 685,66 мкл), трет-бутил-(3S)-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (1,89 г, 5,46 ммоль) и Pd(dppf)Cl2*ДХМ (343,47 мг, 420,92 мкмоль) смешивали в H2O (15 мл) и диоксане (50 мл) в атмосфере аргона и перемешивали при 75°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, а желаемый продукт экстрагировали ДХМ, сушили над Na2SO4 и концентрировали в вакууме. Получали трет-бутил-рац-(3S)-3-метил-6-[3-метил-2-(1-метил-4-пиперидил)-7-хинолил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (2,8 г, неочищенный) .

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 435,3; найдено 436,3; Rt=1,161 мин.

Стадия 6: Синтез 3-метил-2-(1-метил-4-пиперидил)-7-[(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]хинолина

трет-Бутил-рац-(3S)-3-метил-6-[3-метил-2-(1-метил-4-пиперидил)-7-хинолил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (2,8 г, 2,89 ммоль) растворяли в ДХМ (40 мл) и добавляли CF3COOH (15 г, 2,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, затем концентрировали. Остаток обрабатывали МТБЭ дважды. Черную смолу обрабатывали водн. раствором NaHCO3, а затем экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили над Na2SO4, а затем концентрировали в вакууме с получением 3-метил-2-(1-

метил-4-пиперидил)-7-[рац-(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]хинолина (600 мг, неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 335,2; найдено 336,2; Rt=0,737 мин.

Стадия 7: Синтез 3-метил-2-(1-метил-4-пиперидил)-7-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]хинолина

К раствору 3-метил-2-(1-метил-4-пиперидил)-7-[рац-(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]хинолина (600 мг, 1,25 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли боргидрид натрия (94,73 мг, 2,50 ммоль, 88,20 мкл), затем перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем обрабатывали ДХМ и водой, органическую фазу промывали водой, сушили над Na2SO4 и упаривали с получением 3-метил-2-(1-метил-4-пиперидил)-7-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]хинолина (0,5 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 337,2; найдено 338,2; Rt=0,765 мин.

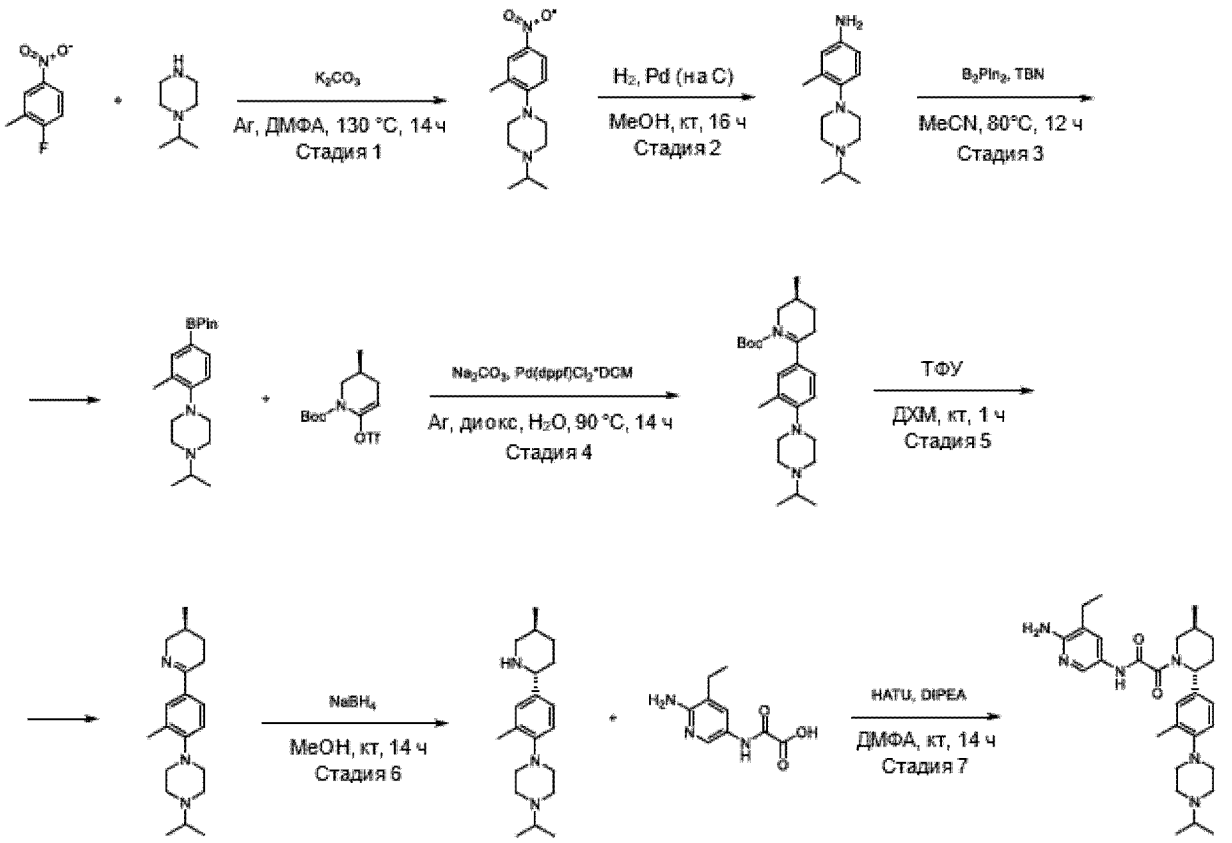
Стадия 8: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[3-метил-2-(1-метил-4-пиперидил)-7-хинолил]-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1868)

Неочищенный продукт 3-метил-2-(1-метил-4-пиперидил)-7-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]хинолин (100,00 мг, 192,59 мкмоль) с предыдущей стадии смешивали с TEA (97,44 мг, 962,96 мкмоль, 134,22 мкл) в ДМСО (1,95 мл), затем добавляли 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (48,35 мг, 231,11 мкмоль) и HATU (87,88 мг, 231,11 мкмоль) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали водой, а желаемый продукт фильтровали, промывали водой и растворяли в ДМСО, затем подвергли ВЭЖХ. Данные ВЭЖХ: SYSTEM 2-10 мин 30-60% ACN+FA 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл ACN), колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм. Получали N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[3-метил-2-(1-метил-4-пиперидил)-7-хинолил]-1-пиперидил]ацетамид (14,2 мг, 26,86 мкмоль, выход 13,95%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 1,02-1,14 (м, 6H), 1,33-1,42 (м, 1H), 1,69-2,02 (м, 7H), 2,09-2,35 (м, 9H), 2,40-2,43 (м, 2H), 2,94-3,02 (м, 4H), 3,50-4,09 (м, 1H), 5,29-5,77 (м, 3H), 7,41-7,54 (м, 2H), 7,76-7,87 (м, 2H), 7,99-8,09 (м, 2H), 10,53-10,61 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 530,2; найдено 528,4; Rt=2,396 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-2-[4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-3-метил-фенил]-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1163)



Стадия 1: Синтез 1-изопропил-4-(2-метил-4-нитро-фенил)пиперазина

1-Изопропилпиперазин (2,5 г, 19,50 ммоль, 2,79 мл), 1-фтор-2-метил-4-нитро-бензол (4,23 г, 27,30 ммоль), карбонат калия (6,74 г, 48,75 ммоль, 2,94 мл) смешивали в ДМФА (20 мл) в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 130 °C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc. Органическую фазу упаривали в вакууме с получением 1-изопропил-4-(2-метил-4-нитро-фенил)пиперазина (4,8 г, неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 264,2; найдено 264,2; Rt=0,880 мин.

Стадия 2: Синтез 4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-3-метил-анилина

Смесь 1-изопропил-4-(2-метил-4-нитро-фенил)пиперазина (4,8 г, 18,23 ммоль) и Pd/C (1,94 г, 18,23 ммоль) в метаноле перемешивали при 25°C в течение 16 ч в атмосфере H_2. Смесь фильтровали, а фильтрат упаривали. Остаток кристаллизовали в гексане с получением 4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-3-метил-анилина (2,7 г, 11,57 ммоль, выход 63,48%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 234,2; найдено 234,4; Rt=0,539 мин.

Стадия 3: Синтез 1-изопропил-4-[2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазина

4-(4-Изопропилпиперазин-1-ил)-3-метил-анилин (2,65 г, 11,36 ммоль) и бис(пинаколато)дибор (3,46 г, 13,63 ммоль) взвешивали в круглодонной колбе. Затем MeCN (25 мл) и трет-бутил-нитрит (1,76 г, 17,03 ммоль, 2,03 мл) последовательно добавляли. Полученный реакционный раствор перемешивали в течение 12 ч при 80 °C (выделение газа N_2 завершилось в течение от 5 до 15 мин). Раствор затем

концентрировали при пониженном давлении, а неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией с получением 1-изопропил-4-[2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазина (6 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 345,2; найдено 345,2; Rt=1,027 мин.

Стадия 4: Синтез трет-бутил-рац-(3S)-6-[4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-3-метил-фенил]-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата

1-Изопропил-4-[2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин (5,8 г, 16,85 ммоль), трет-бутил-рац-(3S)-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (5,82 г, 16,85 ммоль) и карбонат натрия (3,57 г, 33,69 ммоль, 1,41 мл) смешивали вместе в смеси диоксана (60 мл) и воды (20 мл). Полученную смесь продували аргоном в течение 10 мин и добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ ДХМ (687,85 мг, 842,29 мкмоль). Полученную смесь нагревали при 90°С в течение ночи. Полученную смесь охлаждали и разбавляли водой (5 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 * 15 мл), а объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 414,2; найдено 414,2; Rt=1,287 мин.

Стадия 5: Синтез 1-изопропил-4-[2-метил-4-[рац-(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]фенил]пиперазина

Трифторуксусную кислоту (23,16 г, 203,10 ммоль, 15,65 мл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-рац-(3S)-6-[4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-3-метил-фенил]-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (7 г, 16,92 ммоль) в ДХМ (20 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°С в течение 1 ч, а затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (100 мл). Полученный раствор ТФУ соли продукта декантировали от темно-коричневого маслянистого остатка, который дополнительно ополаскивали водой (2 * 25 мл). Объединенный водный раствор фильтровали через слой ваты для удаления следов маслянистых примесей, затем подщелачивали до pH 11-12 10% водным раствором гидроксида натрия и экстрагировали дихлорметаном (2 * 50 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 1-изопропил-4-[2-метил-4-[рац-(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]фенил]пиперазина (1,5 г, 4,79 ммоль, выход 28,27%) в виде светло-желтой смолы, яку использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 314,2; найдено 314,2; Rt=0,643 мин.

Стадия 6: Синтез 1-изопропил-4-[2-метил-4-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенил]пиперазина

1-Изопропил-4-[2-метил-4-[рац-(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]фенил]пиперазин (1,5 г, 4,79 ммоль) растворяли в метаноле (15 мл) и порциями добавляли боргидрид натрия (362,06 мг, 9,57 ммоль, 337,11 мкл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл), а полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (30 мл), а

полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 * 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1-изопропил-4-[2-метил-4-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенил]пиперазина (0,5 г, 1,58 ммоль, выход 33,12%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 316,2; найдено 316,2; Rt=0,670 мин.

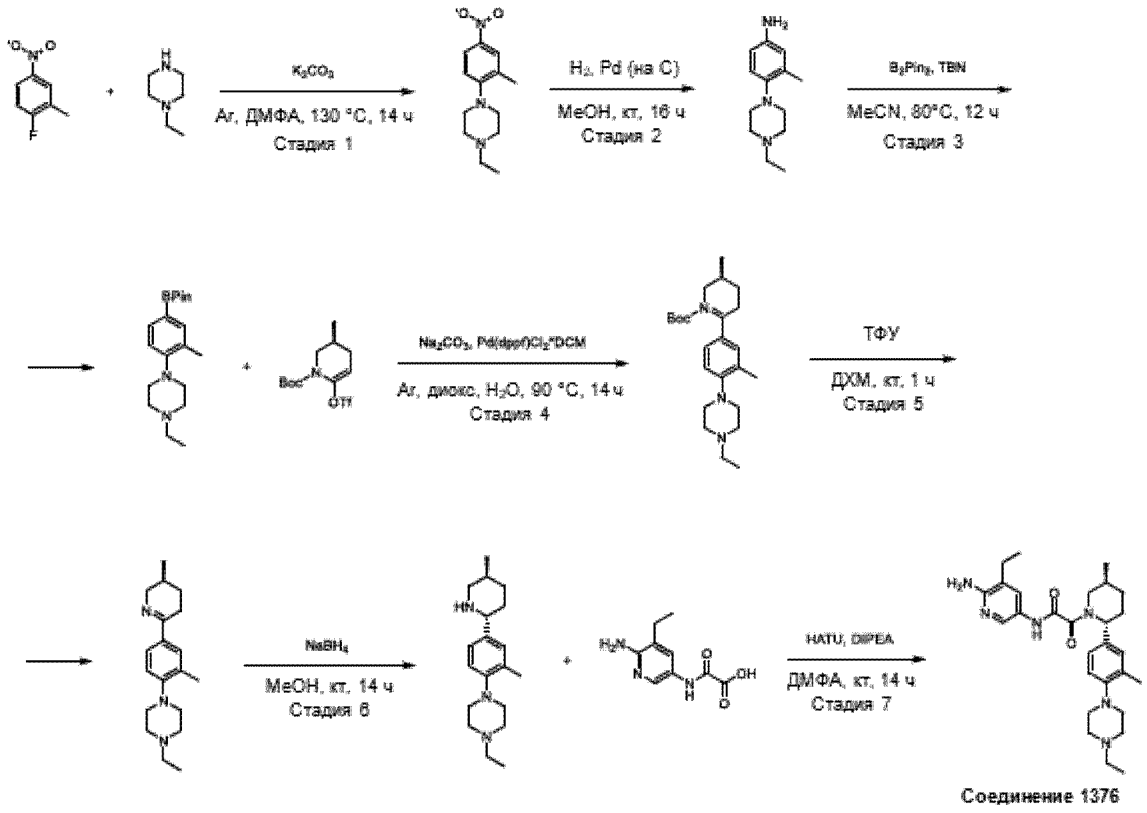
Стадия 7: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-2-[4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-3-метил-фенил]-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 7234)

1-Изопропил-4-[2-метил-4-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенил]пиперазин (150 мг, 475,44 мкмоль) растворяли в ДМФА (2 мл) и добавляли триэтиламин (481,10 мг, 4,75 ммоль, 662,67 мкл) с последующим добавлением 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (99,46 мг, 475,44 мкмоль). Затем по каплям добавляли HATU (271,17 мг, 713,17 мкмоль), а реакционную смесь перемешивали в течение ночи. На следующий день упаривали в вакууме и очищали ВЭЖХ (2-10 мин 0-65% вода/MeOH+NH3 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин MeOH; колонка SunFire 19 * 100 мм) с получением N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-2-[4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-3-метил-фенил]-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (22,3 мг, 44,01 мкмоль, выход 9,26%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,98-1,01 (м, 9H), 1,07-1,14 (м, 3H), 1,26-1,37 (м, 1H), 1,62-1,73 (м, 1H), 1,80-1,93 (м, 1H), 1,96-2,11 (м, 1H), 2,12-2,20 (м, 1H), 2,21-2,25 (м, 3H), 2,37-2,43 (м, 2H), 2,53-2,58 (м, 4H), 2,65-2,70 (м, 1H), 2,72-2,77 (м, 0,3H), 2,78-2,85 (м, 4H), 3,18-3,23 (м, 0,7H), 3,43-4,01 (м, 1H), 5,03-5,54 (м, 1H), 5,55-5,67 (м, 2H), 6,95-7,02 (м, 1H), 7,05-7,16 (м, 2H), 7,44-7,53 (м, 1H), 7,98-8,10 (м, 1H), 10,39-10,64 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 507,2; найдено 507,4; Rt=0,838 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-2-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)-3-метил-фенил]-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1376)



Стадия 1: Синтез 1-этил-4-(2-метил-4-нитро-фенил)пиперазина

1-Этилпиперазин (2,5 г, 21,89 ммоль, 2,78 мл), 1-фтор-2-метил-4-нитро-бензол (4,75 г, 30,65 ммоль), карбонат калия (9,08 г, 65,68 ммоль, 3,96 мл) смешивали в ДМФА (25 мл) в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 130 °C. После охлаждения до комн. темп. реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EA. Органическую фазу упаривали в вакууме с получением 1-этил-4-(2-метил-4-нитро-фенил)пиперазина (5 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 250,2; найдено 250,2; Rt=0,761 мин.

Стадия 2: Синтез 4-(4-этилпиперазин-1-ил)-3-метил-анилина

Смесь 1-этил-4-(2-метил-4-нитро-фенил)пиперазина (5 г, 20,06 ммоль) и Pd/C (2,13 г, 20,06 ммоль) в метаноле перемешивали при 25°C в течение 16 ч в атмосфере H_2. Смесь фильтровали, а фильтрат упаривали. Остаток кристаллизовали в гексане с получением 4-(4-этилпиперазин-1-ил)-3-метил-анилина (2,9 г, 13,22 ммоль, выход 65,93%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 220,2; найдено 220,4; Rt=0,511 мин.

Стадия 3: Синтез 1-этил-4-[2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазина

4-(4-Этилпиперазин-1-ил)-3-метил-анилин (2,8 г, 12,77 ммоль) и бис(пинаколато)дибор (3,89 г, 15,32 ммоль) взвешивали в круглодонной колбе. Затем MeCN (28 мл) и трет-бутил-нитрит (1,97 г, 19,15 ммоль, 2,28 мл) последовательно добавляли. Полученный реакционный раствор перемешивали в течение 12 ч при 80 °C (выделение газа N2 завершилось в течение от 5 до 15 мин). Раствор затем концентрировали при пониженном давлении, а неочищенный остаток очищали флэш-

хроматографией с получением 1-этил-4-[2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазина (7 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 331,2; найдено 331,2; Rt=1,005 мин.

Стадия 4: Синтез трет-бутил-рац-(3S)-6-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)-3-метил-фенил]-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата

1-Этил-4-[2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин (6,8 г, 20,59 ммоль), трет-бутил-рац-(3S)-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (7,11 г, 20,59 ммоль) и карбонат натрия (4,36 г, 41,18 ммоль, 1,72 мл) смешивали вместе в смеси диоксана (60 мл) и воды (20 мл). Полученную смесь продували аргоном в течение 10 мин и к ней добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ ДХМ (840,69 мг, 1,03 ммоль). Полученную смесь нагревали при 90°С в течение ночи. Полученную смесь охлаждали и разбавляли водой (5 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 * 15 мл), а объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 400,2; найдено 400,2; Rt=1,270 мин.

Стадия 5: Синтез 1-этил-4-[2-метил-4-[рац-(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]фенил]пиперазина

Трифторуксусную кислоту (23,97 г, 210,23 ммоль, 16,20 мл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-рац-(3S)-6-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)-3-метил-фенил]-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (7 г, 17,52 ммоль) в ДХМ (20 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°С в течение 1 ч, а затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (100 мл). Полученный раствор ТФУ соли продукта декантировали от темно-коричневого маслянистого остатка, который дополнительно ополаскивали водой (2 * 25 мл). Объединенный водный раствор фильтровали через слой ваты для удаления следов маслянистых примесей, затем подщелачивали до pH 11-12 10% водным раствором гидроксида натрия и экстрагировали дихлорметаном (2 * 50 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 1-этил-4-[2-метил-4-[рац-(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]фенил]пиперазина (1,2 г, 4,01 ммоль, выход 22,87%) в виде светло-желтой смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 300,2; найдено 300,4; Rt=0,682 мин.

Стадия 6: Синтез 1-этил-4-[2-метил-4-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенил]пиперазина

1-Этил-4-[2-метил-4-[рац-(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]фенил]пиперазин (1,2 г, 4,01 ммоль) растворяли в метаноле (12 мл) и порциями добавляли боргидрид натрия (303,19 мг, 8,01 ммоль, 282,30 мкл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл), а полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (30 мл), а полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 * 50 мл). Объединенные органические слои

сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1-этил-4-[2-метил-4-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенил]пиперазина (0,5 г, 1,66 ммоль, выход 41,39%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 302,2; найдено 302,2; Rt=0,643 мин.

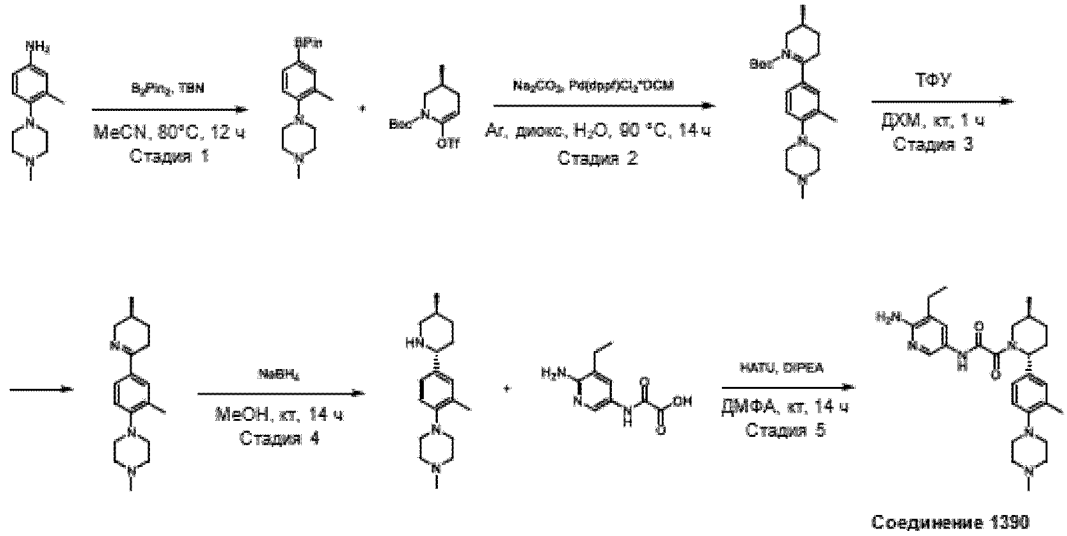
Стадия 7: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-2-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)-3-метил-фенил]-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1376)

1-Этил-4-[2-метил-4-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенил]пиперазин (150 мг, 497,56 мкмоль) растворяли в ДМФА (1,38 мл) и добавляли триэтиламин (503,49 мг, 4,98 ммоль, 693,51 мкл) с последующим добавлением 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (104,09 мг, 497,56 мкмоль). Затем по каплям добавляли HATU (283,78 мг, 746,35 мкмоль), а реакционную смесь перемешивали в течение ночи. На следующий день упаривали в вакууме и очищали ВЭЖХ (2-10 мин 0-55% вода/ACN+fa 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин. ACN; колонка SunFire 19 * 100 мм) с получением N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-2-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)-3-метил-фенил]-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (7,9 мг, 16,04 мкмоль, выход 3,22%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,97-1,04 (м, 6H), 1,07-1,14 (м, 3H), 1,25-1,36 (м, 1H), 1,63-1,75 (м, 1H), 1,79-1,91 (м, 1H), 1,93-2,07 (м, 1H), 2,12-2,18 (м, 1H), 2,21-2,27 (м, 3H), 2,35-2,41 (м, 5H), 2,73-3,06 (м, 8H), 3,95-4,21 (м, 1H), 5,01-5,55 (м, 1H), 5,55-5,68 (м, 2H), 6,95-7,16 (м, 3H), 7,43-7,57 (м, 1H), 7,98-8,09 (м, 1H), 10,43-10,55 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 494,2; найдено 494,4; Rt=0,881 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[3-метил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1390)



Соединение 1390

Стадия 1. Синтез 1-метил-4-[2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазина

3-Метил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилин (4,5 г, 21,92 ммоль) и бис(пинаколато)дибор (6,12 г, 24,11 ммоль) взвешивали в круглодонной колбе. Затем MeCN (120 мл) и трет-бутил-нитрит (3,39 г, 32,88 ммоль, 3,91 мл) последовательно добавляли. Полученный реакционный раствор перемешивали в течение 12 ч при 80 °C

(выделение газа N2 завершилось в течение от 5 до 15 мин). Раствор затем концентрировали при пониженном давлении, а неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией с получением 1-метил-4-[2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазина (1,5 г, 4,74 ммоль, выход 21,64%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 317,2; найдено 317,2; Rt=0,893 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-(3S)-3-метил-6-[3-метил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

1-Метил-4-[2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин (1,35 г, 4,27 ммоль), трет-бутил-(3S)-3-метил-6-(трифторметилсульфонил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (1,41 г, 4,27 ммоль) и карбонат натрия (678,68 мг, 6,40 ммоль, 268,04 мкл) смешивали вместе в диоксане (15 мл) и добавляли H2O (5 мл). Полученную смесь вакуумировали и трижды повторно заполняли аргоном. Pd(dppf)Cl2 ДХМ (174,30 мг, 213,44 мкмоль) добавляли к предыдущей смеси, а полученную смесь нагревали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли водой (15 мл). Полученную смесь фильтровали и ополаскивали водой (10 мл) и EtOAc (20 мл). Фильтрат переносили в делительную воронку, а органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (2 * 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением неочищенного трет-бутил-(3S)-3-метил-6-[3-метил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (0,75 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 386,2; найдено 386,2; Rt=1,055 мин.

Стадия 3: Синтез 1-метил-4-[2-метил-4-[(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]фенил]пиперазина

трет-Бутил-(3S)-3-метил-6-[3-метил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (0,75 г, 1,95 ммоль) растворяли в ДХМ (3 мл) и к нему добавляли ТФУ (3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в водн. Раствор K_2CO_3 и полученную смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением 1-метил-4-[2-метил-4-[(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]фенил]пиперазина (0,6 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 286,2; найдено 286,2; Rt=0,787 мин.

Стадия 4: Синтез 1-метил-4-[2-метил-4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенил]пиперазина

1-Метил-4-[2-метил-4-[(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]фенил]пиперазин (0,6 г, 2,10 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл) и по каплям добавляли боргидрид натрия (159,05 мг, 4,20 ммоль, 148,09 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выпаривали досуха. Остаток растворяли в ДХМ (10 мл), а полученную смесь экстрагировали раствором лимонной кислоты (2 * 10 мл). Объединенные водные слои

промывали ДХМ (3 * 10 мл), а затем подщелачивали K_2CO_3. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 * 15 мл), а объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением 1-метил-4-[2-метил-4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенил]пиперазина (0,2 г, 695,79 мкмоль, выход 33,10%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 288,2; найдено 288,2; Rt=0,713 мин.

Стадия 5: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[3-метил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1390)

1-Метил-4-[2-метил-4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенил]пиперазин (270 мг, 939,32 мкмоль) растворяли в ДМФА (5 мл) и добавляли триэтиламин (950,50 мг, 9,39 ммоль, 1,31 мл) с последующим добавлением 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (196,51 мг, 939,32 мкмоль). Затем по каплям добавляли HATU (535,74 мг, 1,41 ммоль), а реакционную смесь перемешивали в течение ночи. На следующий день упаривали в вакууме и очищали ВЭЖХ (2-10 мин 0-30% ацетонитрил+fa 30 мин (загрузочный насос 4 мл/мин, ацетонитрил), колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[3-метил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (12,6 мг, 26,33 мкмоль, выход 2,80%) и N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[3-метил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (10 мг, 20,89 мкмоль, выход 2,22%)

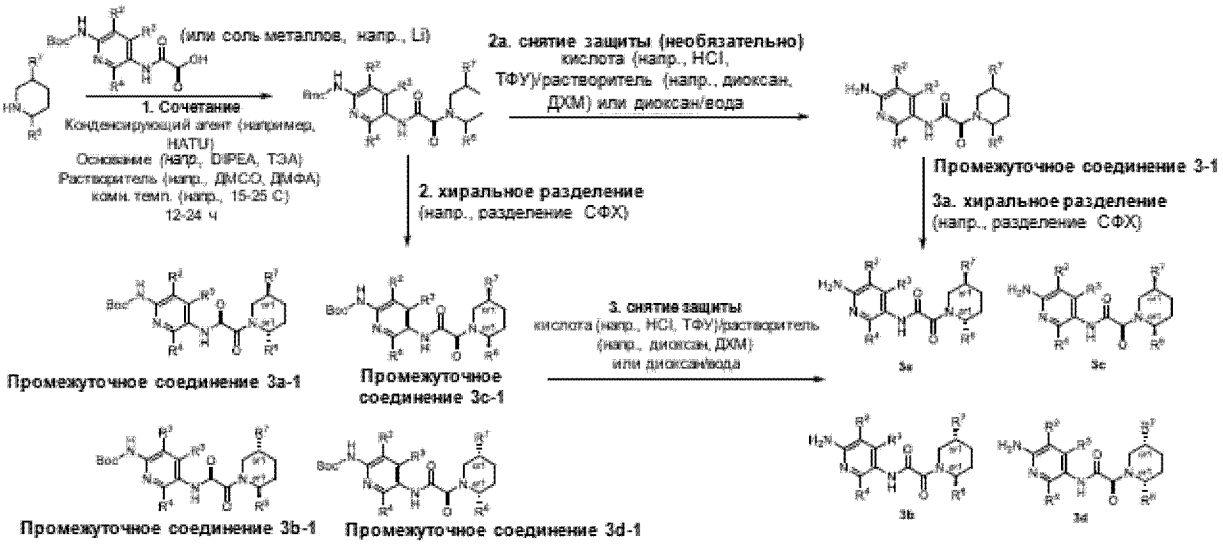
^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 1,00 (т, 3H), 1,06-1,13 (м, 3H), 1,26-1,36 (м, 1H), 1,63-1,73 (м, 1H), 1,79-1,92 (м, 1H), 1,93-2,09 (м, 1H), 2,11-2,19 (м, 1H), 2,20-2,25 (м, 7H), 2,31-2,36 (м, 1H), 2,38-2,42 (м, 2H), 2,72-3,22 (м, 7H), 3,40-4,00 (м, 1H), 5,03-5,53 (м, 1H), 5,58-5,68 (м, 2H), 6,97-7,02 (м, 1H), 7,03-7,07 (м, 1H), 7,08-7,14 (м, 1H), 7,42-7,53 (м, 1H), 7,96-8,09 (м, 1H), 10,41-10,55 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 480,2; найдено 480,2; Rt=0,741 мин.

[0051] *Схема С. Синтез соединений формулы 3*

Соединения формулы 3, 3a, 3b, 3c и 3d представляют собой соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id), где R^1 представляет собой NH_2 и R^2, R^3, R^4, R^6, R^7 и R^8 являются такими, как описано в данном документе.

[0052] **Общая методика 3**



Обратите внимание, что стадия разделения является необязательной и используется в некоторых случаях для разделения цис/транс-диастереомов, а в некоторых случаях для разделения различных энантиомеров, как описано в подробных методиках. В определенных случаях исходный пиперидин находится в определенной цис- или транс-конфигурации - в данных случаях стадия хирального разделения приводит только к двум из четырех изображенных энантиомеров.

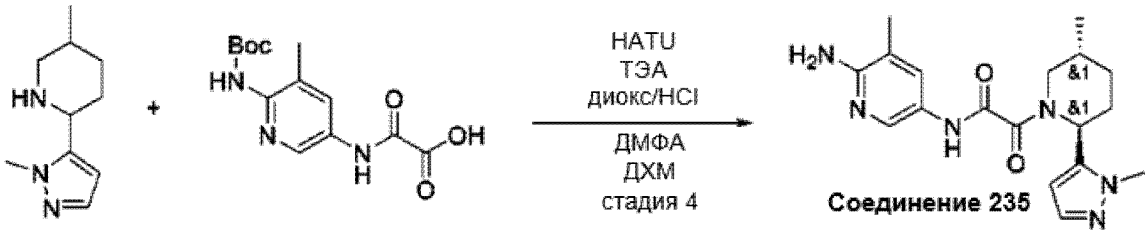
Как проиллюстрировано на Схеме С, соединения формул (3a), (3b), (3c) и (3d) можно выделить из смеси соединений формулы (3-1), где R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, $R^{7,}$ R^8, и n являются такими, как описано в данном документе. Способы хирального разделения известны специалистам в данной области. Например, в некоторых вариантах осуществления хиральное разделение можно осуществить с помощью очистки хиральной ВЭЖХ (Колонка: AD-H III (250 * 20 мм, 5 мкм). Иллюстративные примеры элюентов включают, но не ограничиваются ими, гексан, ИПС, MeOH, MeCN и H_2O и их смеси.

Альтернативно, соединения формулы (3a), (3b), (3c), и (3d) могут быть получены из промежуточных соединений (3a-1), (3b-1), (3c-1) и (3d-1). В некоторых вариантах осуществления снятие защиты может происходить до или после хирального разделения. Условия удаления защитной группы -PG (*например*, -Boc) можно использовать, например, кислые условия (*например*, вода/диоксан, хлористый водород в протонном растворителе (*например*, метаноле), хлористый водород в апротонном растворителе (*например*, диоксане), ТФУ в апротонном растворителе (*например*, дихлорметане, хлороформе, и т. д.)). В некоторых вариантах осуществления на стадии удаления защитной группы используют HCl (4,0M) в диоксане. В некоторых вариантах осуществления на стадии удаления защитной группы используют HCl (4,0M) в ДХМ.

В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению могут быть получены способом, который включает конденсация с образованием амидной связи. В некоторых вариантах осуществления для конденсации с образованием амидной связи используют пиперидин и карбоновую кислоту. Примеры условий, которые, как известно, облегчают конденсацию с образованием амидной связи, включают, но не ограничиваются

ими, добавление конденсирующего агента, такого как CDI, HATU, HOBT, HBTU или PyBOP, основания, такого как гидридное основание *например*, NaH или KH, аминовое основание, такое как DBU, NEt_3 и $NEt(^{изо}Pr)_2$ или карбонатное основание *например*, Na_2CO_3, K_2CO_3 или Cs_2CO_3, и в одном варианте осуществления перемешивание реакционной смеси при температуре от 0 °C до комнатной температуры или в другом варианте осуществления при температуре 70 °C или выше, например, при температуре в диапазоне от 70 °C до 110 °C или в диапазоне 70°C до 80°C или при 80 °C. Реакцию можно проводить в растворителях, таких как, но не ограничиваясь ими, ДМФА и МТБЭ. В некоторых вариантах осуществления реакционная смесь содержит HATU, Et_3N и ДМФА. В некоторых вариантах осуществления реакция включает использование HATU, Et_3N и MeCN. В некоторых вариантах осуществления реакционная смесь содержит TATU, Et_3N и ДМФА. В некоторых вариантах осуществления реакционная смесь содержит HATU, DIPEA и ДМСО. В некоторых вариантах осуществления реакционная смесь содержит HATU, DIPEA и ДМФА. В некоторых вариантах осуществления реакционная смесь содержит HATU, TEA и ДМСО.

Синтез *рац-N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(1-метил-*1H*-пиразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 235)

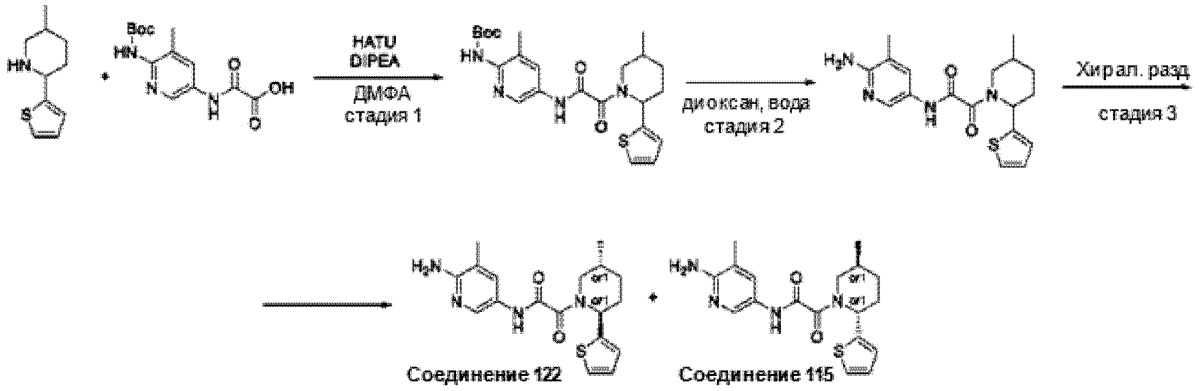


Триэтиламин (1,41 г, 13,95 ммоль, 1,94 мл) добавляли к перемешиваемой смеси 5-метил-2-(2-метилпиразол-3-ил)пиперидина (250 мг, 1,39 ммоль) из синтеза промежуточного соединения 2A, 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (411,82 мг, 1,39 ммоль) и HATU (583,30 мг, 1,53 ммоль) в ДМФА (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (4 мл) и добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (4,20 г, 16,01 ммоль, 5,25 мл, 13,9% чистота). Полученную суспензию перемешивали при 25°C в течение 18 ч, затем упаривали в вакууме и остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка:XBridge C18 100×20 мм, 5 мкм), используя 20-40% 0-5 мин 0,1% NH_3-метанол с получением **соединения 235** *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(2-метилпиразол-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (201 мг, 563,94 мкмоль, выход 40,44%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96-1,05 (м, 3H), 1,35-1,46 (м, 1H), 1,82-1,91 (м, 1H), 1,93-2,00 (м, 1H), 2,01-2,14 (м, 5H), 3,16-3,29 (м, 1H), 3,43-3,54 (м, 1H), 3,70-3,80 (м, 3H), 5,40-5,66 (м, 2H), 5,66-5,79 (м, 1H), 6,38-6,54 (м, 1H), 7,30-7,40 (м, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,91-8,23 (м, 1H), 10,34-10,54 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 356,4; найдено 357,2; Rt=1,889 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(тиофен-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 122, соединение 115)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(3-метил-5-(2-(5-метил-2-(тиофен-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)пиридин-2-ил)карбамата

DIPEA (461,13 мг, 3,57 ммоль, 621,47 мкл) добавляли к раствору 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (421,43 мг, 1,43 ммоль) и 5-метил-2-(2-тиенил)пиперидина (258,74 мг, 1,43 ммоль) в ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением раствора HATU (569,78 мг, 1,50 ммоль) в ДМФА. Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении и подвергли очистке ВЭЖХ (колонка SunFire 100 * 20 мм 5 мкм, MeCN+NH_3 в качестве элюирующей смеси) с получением чистого *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(2-тиенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,27 г, 588,78 мкмоль, выход 41,26%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,08 (д, 3H), 1,48 (с, 9H), 2,04 (м, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,62 (м, 1H), 3,48 (м, 2H), 4,72 (м, 2H), 6,65 (м, 1H), 6,96 (м, 2H), 7,22 (м, 1H), 8,02 (м, 1H), 8,32 (м, 1H), 9,31 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 458,4; найдено 459,2; Rt=3,715 мин.

Стадия 2. Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(тиофен-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

трет-Бутил-*N*-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(2-тиенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (279,14 мг, 608,71 мкмоль) растворяли в диоксане (2 мл) и воде (5 мл). Затем полученную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Затем раствор упаривали в вакууме с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-(2-тиенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (87 мг, 242,71 мкмоль, выход 39,87%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,11 (д, 3H), 1,46 (м, 1H), 2,18 (м, 3H), 2,32 (м, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,88 (м, 1H), 4,51 (м, 2H), 5,55 (м, 1H), 6,99 (м, 2H), 7,22 (м, 1H), 7,72 (м, 1H), 8,09 (м, 1H), 9,07 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 358,4; найдено 359,2; Rt=2,688 мин.

*Стадия 3: Хиральное разделение (**соединение 122 и соединение 115**)*

Очистку на хиральной колонке проводили в системе гексан-ИПС-MeOH, 75-15-15, 12 мл/мин. Число вводимых проб: 1, объем вводимой пробы: 900 мкл. Из 87 мг рацемата получали 17,8 мг и 22,7 мг индивидуальных энантиомеров.

отн-N-(6-Амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2S,5R)-5-метил-2-(тиофен-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамид Соединение 122:

Время удерживания: 23,37 мин

^{1}Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98 (м, 3Н), 1,40 (м, 1Н), 1,83 (м, 2Н), 1,95 (м, 1Н), 2,01 (м, 3Н), 2,09 (м, 1Н), 2,86 (м, 1Н), 3,82 (м, 1Н), 5,67 (м, 3Н), 7,01 (м, 2Н), 7,48 (м, 2Н), 8,00 (с, 1Н), 10,48 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 358,4; найдено 359,2; Rt=2,275 мин.

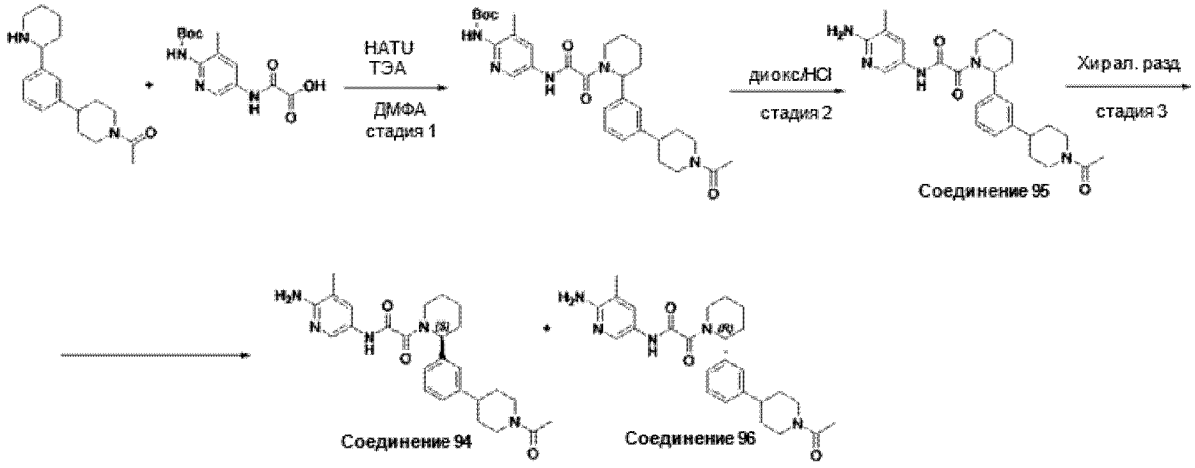
отн-N-(6-Амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(тиофен-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамид Соединение 115:

Время удерживания: 18,58 мин

^{1}Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98 (м, 3Н), 1,40 (т, 1Н), 1,91 (м, 3Н), 2,01 (м, 3Н), 2,11 (м, 1Н), 2,85 (м, 1Н), 3,72 (м, 1Н), 5,51 (м, 1Н), 5,71 (м, 2Н), 7,01 (м, 2Н), 7,48 (м, 2Н), 8,00 (м, 1Н), 10,48 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 358,4; найдено 359,2; Rt=2,278 мин.

Синтез 2-(2-(3-(1-ацетилпиперидин-4-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-*N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (соединение 95, соединение 94, соединение 96)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(5-(2-(2-(3-(1-ацетилпиперидин-4-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

К суспензии 1-[4-[3-(2-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]этанона (161,65 мг, 564,42 мкмоль), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,2 г, 677,30 мкмоль) и HATU (257,53 мг, 677,30 мкмоль) в ДМФА (3 мл) добавляли триэтиламин (171,34 мг, 1,69 ммоль, 236,01 мкл). Полученную смесь перемешивали при 25°С в течение 3 ч. Полученную смесь упаривали досуха с получением *трет*-бутил-N-[5-[[2-[2-[3-(1-ацетил-4-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,7 г, неочищенный). Использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 563,6; найдено 564,2; Rt=1,371 мин.

*Стадия 2: Синтез 2-(2-(3-(1-ацетилпиперидин-4-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (**Соединение 95**)*

трет-Бутил-*N*-[5-[[2-[2-[3-(1-ацетил-4-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (0,3 г, 532,21 мкмоль) растворяли в растворе хлористого водорода 4,0М в диоксане (3,20 г, 87,77 ммоль, 4 мл) и перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Растворитель упаривали, а остаток сушили в вакууме с получением неочищенного продукта (0,7 г). Данное соединение очищали с помощью ВЭЖХ (LC 09 40-40-60% 0-1-6 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин метанол) масса целевого пика 463 колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм), второй ВЭЖХ (LC 11 50-50-60% 0-1-5 мин вода-ацетонитрил, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин ацетонитрила), масса целевого пика 463 колонка: SunFire C18 100×19 мм, 5 мкм) с получением 2-[2-[3-(1-ацетил-4-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]-*N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (61 мг, 131,59 мкмоль, выход 24,72%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,67 (м, 6H), 1,84 (м, 2H), 1,97 (м, 1H), 2,11 (м, 6H), 2,52 (м, 2H), 2,93 (м, 3H), 4,14 (м, 3H), 4,84 (м, 2H), 6,15 (м, 1H), 7,08 (м, 3H), 7,31 (м, 1H), 7,74 (м, 1H), 8,06 (м, 1H), 9,08 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 463,6; найдено 464,2; Rt=2,592 мин.

*Стадия 3: Хиральное разделение (**соединение 94** и **соединение 96**)*

Очистку на хиральной колонке проводили в системе гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин. Число вводимых проб: 1, объем вводимой пробы: 1 мкл. Из 53 мг рацемата получали 16 мг и 18 мг индивидуальных энантиомеров.

отн-(R)-2-(2-(3-(1-Ацетилпиперидин-4-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамид, пик 1, соединение 94:

Время удерживания: 18,09 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,42 (м, 2H), 1,59 (м, 4H), 1,79 (м, 3H), 2,01 (м, 6H), 2,62 (м, 2H), 3,03 (м, 2H), 3,65 (м, 2H), 4,30 (м, 2H), 5,61 (м, 3H), 7,16 (м, 3H), 7,31 (м, 1H), 7,48 (м, 1H), 8,00 (м, 1H), 10,53 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 463,6; найдено 464,2; Rt=3,543 мин.

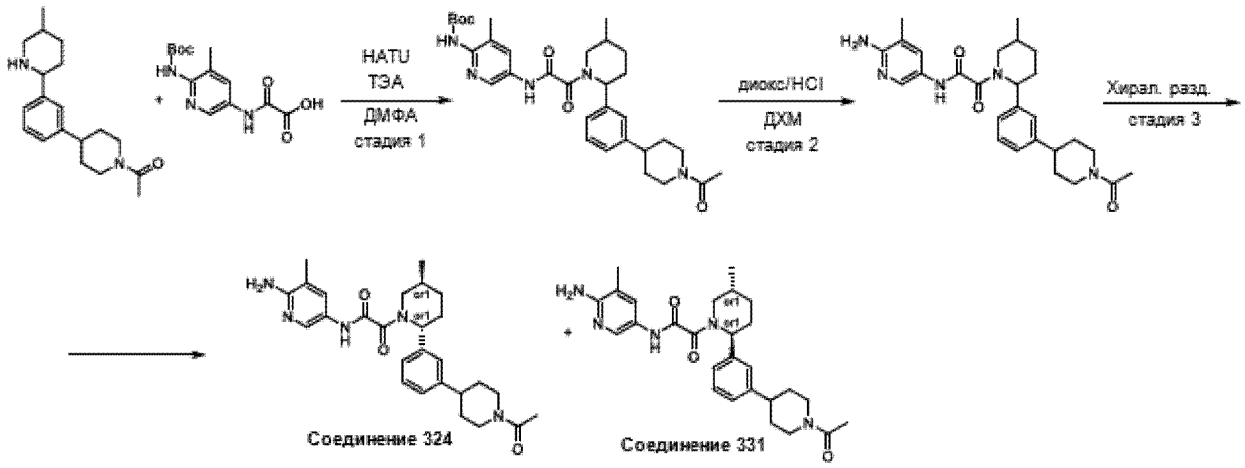
отн-(R)-2-(2-(3-(1-Ацетилпиперидин-4-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамид, пик 2, соединение 96:

Время удерживания: 23,84 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,42 (м, 2H), 1,59 (м, 4H), 1,79 (м, 3H), 2,01 (м, 6H), 2,66 (м, 2H), 3,03 (м, 2H), 3,73 (м, 2H), 4,31 (м, 2H), 5,60 (м, 3H), 7,13 (м, 2H), 7,17 (м, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,52 (м, 1H), 8,04 (м, 1H), 10,53 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 463,6; найдено 464,2; Rt=3,544 мин.

Синтез 2-(2-(3-(1-ацетилпиперидин-4-ил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-*N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (соединение 324, соединение 331)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(5-(2-(2-(3-(1-ацетилпиперидин-4-ил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

К суспензии 1-[4-[3-(5-метил-2-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]этанона (0,4 г, 1,33 ммоль), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (393,15 мг, 1,33 ммоль) и HATU (556,86 мг, 1,46 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли триэтиламин (673,62 мг, 6,66 ммоль, 927,85 мкл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч, переносили в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 * 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (3 * 20 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением *трет*-бутил-N-[5-[[2-[2-[3-(1-ацетил-4-пиперидил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,7 г, неочищенный). Данное соединение использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99 (м, 3H), 1,40 (с, 9H), 1,73 (м, 3H), 1,98 (м, 5H), 2,16 (м, 3H), 2,65 (м, 5H), 3,07 (м, 1H), 3,86 (м, 1H), 4,50 (м, 1H), 5,35 (м, 1H), 7,14 (м, 3H), 7,23 (м, 2H), 7,91 (м, 3H), 8,39 (м, 1H), 9,04 (м, 1H), 11,03 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 577,6; найдено 578,2; Rt=1,396 мин.

Стадия 2. Синтез 2-(2-(3-(1-ацетилпиперидин-4-ил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида

К раствору *трет*-бутил-N-[5-[[2-[2-[3-(1-ацетил-4-пиперидил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,7 г, 1,21 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (8,00 г, 219,41 ммоль, 10 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч и упаривали в вакууме, и подвергли ВЭЖХ: 50-55% 0-5 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол) масса целевого пика 478 колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением 2-[2-[3-(1-ацетил-4-пиперидил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-*N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (200 мг, 418,76 мкмоль, выход 34,56%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02 (м, 3H), 1,32 (м, 3H), 1,78 (м, 7H), 2,02 (м, 4H), 2,12 (м, 1H), 2,55 (м, 1H), 2,74 (м, 1H), 3,16 (м, 2H), 3,43 (м, 1H), 3,89 (м, 1H), 4,51 (м, 1H), 5,63 (м, 3H), 7,16 (м, 3H), 7,32 (м, 1H), 7,51 (м, 1H), 8,02 (м, 1H), 10,54 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 477,6; найдено 478,2; Rt=2,475 мин.

*Стадия 3: Хиральное разделение (**соединение 324** и соединение **331**)*

Очистку на хиральной колонке проводили в системе гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 10 мл/мин. Число вводимых проб: 1, объем вводимой пробы: 500 мкл. Из 200 мг рацемата получали 63 мг и 60 мг индивидуальных энантиомеров.

отн-2-((2R,5S)-2-(3-(1-Ацетилпиперидин-4-ил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамид, пик 2, соединение 324:

Время удерживания: 36,18 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,00 (м, 3H), 1,31 (м, 1H), 1,42 (м, 1H), 1,58 (м, 2H), 1,74 (м, 2H), 1,86 (м, 1H), 2,00 (м, 6H), 2,05 (м, 1H), 2,19 (м, 1H), 2,54 (м, 1H), 2,81 (м, 2H), 3,17 (м, 1H), 3,83 (м, 2H), 4,50 (м, 1H), 5,33 (м, 1H), 5,60 (м, 2H), 7,13 (м, 3H), 7,30 (м, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,98 (м, 1H), 10,50 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 477,6; найдено 478,2; Rt=2,441 мин.

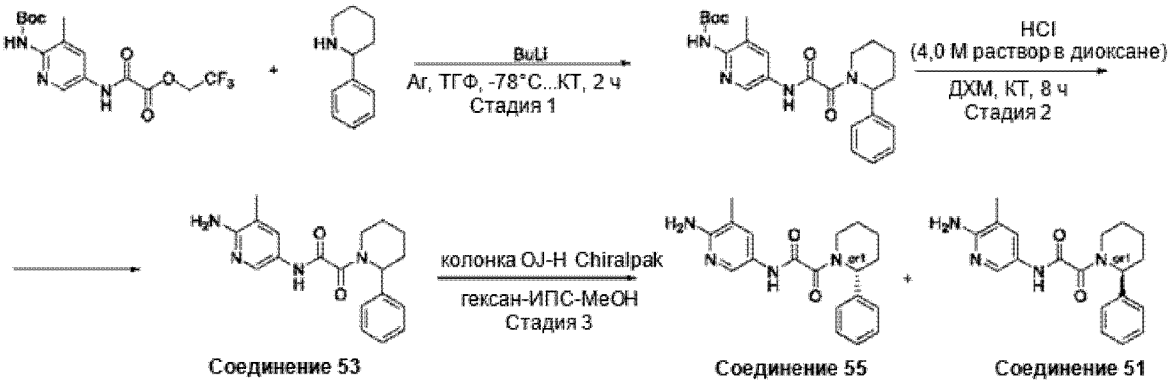
отн-2-((2R,5S)-2-(3-(1-Ацетилпиперидин-4-ил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамид, пик 1, соединение 331:

Время удерживания: 22,94 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,00 (м, 3H), 1,31 (м, 1H), 1,42 (м, 1H), 1,58 (м, 2H), 1,75 (м, 2H), 1,85 (м, 1H), 2,00 (м, 6H), 2,07 (м, 1H), 2,20 (м, 1H), 2,54 (м, 1H), 2,85 (м, 2H), 3,17 (м, 1H), 3,83 (м, 2H), 4,50 (м, 1H), 5,33 (м, 1H), 5,60 (м, 2H), 7,12 (м, 2H), 7,17 (м, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,98 (м, 1H), 10,50 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 477,6; найдено 478,2; Rt=2,445 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-(2-фенил-1-пиперидил)ацетамида (Соединение 53, N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(2R)-2-фенил-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 55) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(2S)-2-фенил-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 51)



Стадия 1: Синтез N-[3-метил-5-[[2-оксо-2-(2-фенил-1-пиперидил)ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

К раствору 2-фенилпиперидина (345,82 мг, 1,75 ммоль, HCl) в ТГФ (15 мл) добавляли бутиллитий (481,83 мг, 7,52 ммоль, 3 мл) по каплям при -78°C в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин., затем порциями

добавляли 2,2,2-трифторэтил-2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетат (0,66 г, 1,75 ммоль). Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин. и при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор охлаждали до -50°C и гасили насыщ. NH_4Cl (водн.) (40 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали досуха с получением трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-оксо-2-(2-фенил-1-пиперидил)ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,67 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 438,2; найдено 439,2; Rt=1,352 мин.

*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-(2-фенил-1-пиперидил)ацетамида (**Соединение 53**)*

Раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (800,00 мг, 21,94 ммоль, 1 мл) добавляли к раствору трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-оксо-2-(2-фенил-1-пиперидил)ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,67 г, 1,53 ммоль) в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 8 ч, затем упаривали в вакууме, а полученный неочищенный продукт 0,5 г очищали препаративной 45-70% 0-9,5 мин вода-метанол, скорость потока 30 мл/мин с получением продукта N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-(2-фенил-1-пиперидил)ацетамида (16,30 мг, 43,48 мкмоль, выход 2,85%, HCl). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,58 (м, 3H), 1,99 (м, 3H), 2,11 (м, 3H), 2,47 (м, 1H), 2,98 (м, 1H), 4,64 (м, 3H), 6,19 (м, 1H), 7,26 (м, 3H), 7,35 (м, 2H), 7,74 (м, 1H), 8,05 (м, 1H), 9,12 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 338,2; найдено 339,2; Rt=0,922 мин.

*Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(2R)-2-фенил-1-пиперидил]ацетамида (**Соединение 55**) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(2S)-2-фенил-1-пиперидил]ацетамида (**Соединение 51**)*

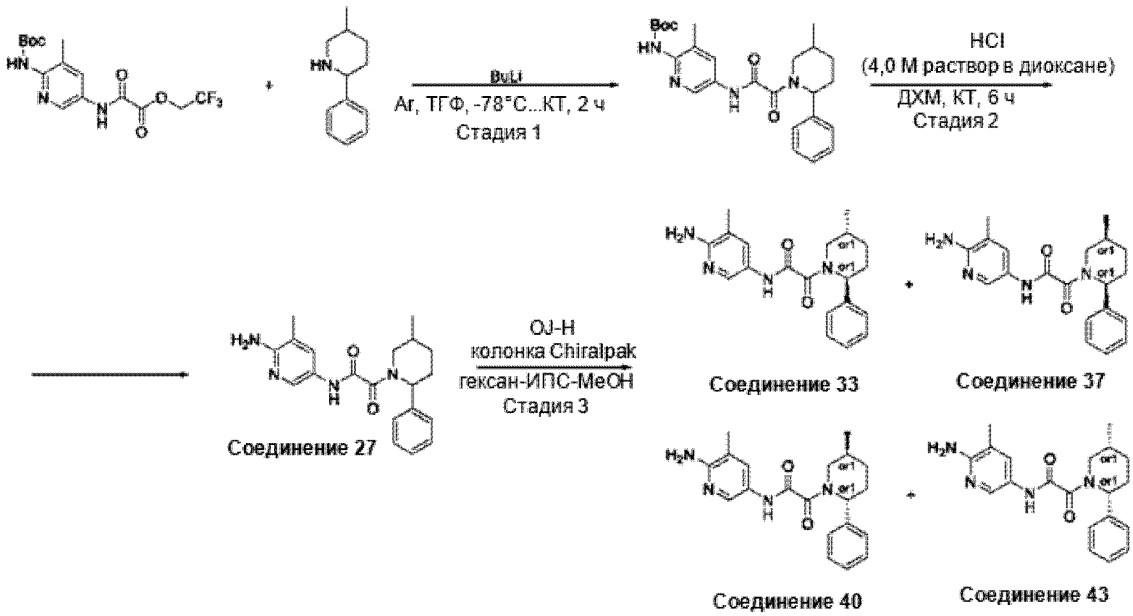
Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: OJ-H (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25%, 15 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 55** - N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(2R)-2-фенил-1-пиперидил]ацетамида (0,0027 г, 7,20 мкмоль, выход 16,56%, HCl; RT=34,348 мин) и **соединения 51** - N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(2S)-2-фенил-1-пиперидил]ацетамида (0,0026 г, 6,94 мкмоль, выход 15,95%, HCl; RT=15,833 мин).

Соединение 51: RT (OJ-H, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=15,411 мин. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 338,2; найдено 339,2; Rt=1,048 мин.

Соединение 55: RT (OJ-H, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=41,216 мин. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 338,2; найдено 339,2; Rt=1,043 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-(5-метил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 27), N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 33), N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 37), N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-5-метил-2-фенил-1-

пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 43) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 40)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-(5-метил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

К раствору 5-метил-2-фенил-пиперидина (222,97 мг, 1,27 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли бутиллитий (268,91 мг, 4,20 ммоль, 2,4 мл) по каплям при -78°C в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин., затем порциями добавляли 2,2,2-трифторэтил-2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетат (0,48 г, 1,27 ммоль). Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин. и при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор охлаждали до -50°C и гасили насыщ. NH_4Cl (водн.) (30 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали досуха с получением трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-(5-метил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,54 г, неочищенный). ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,87 (д, 3H), 1,16 (м, 4H), 1,48 (с, 9H), 1,62 (м, 2H), 1,82 (м, 2H), 2,27 (м, 2H), 3,72 (м, 2H), 6,68 (м, 1H), 7,19 (м, 5H), 8,04 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 452,2; найдено 453,2; Rt=1,419 мин.

*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-(5-метил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 27**)*

Раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (800,00 мг, 21,94 ммоль, 1 мл) добавляли к раствору трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-(5-метил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,54 г, 1,19 ммоль) в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 6 ч, затем упаривали в вакууме, а полученный неочищенный продукт 0,4 г очищали препаративной 50-75% 0-10,5 мин вода-метанол,

скорость потока 30 мл/мин с получением продукта N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-(5-метил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетамида (0,0167 г, 42,94 мкмоль, выход 3,60%, HCl) ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 0,85 (м, 2H), 1,13 (м, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,64 (м, 1H), 1,87 (м, 2H), 2,13 (м, 3H), 2,26 (м, 1H), 3,60 (м, 1H), 5,62 (м, 1H), 7,26 (м, 1H), 7,37 (м, 4H), 7,57 (м, 1H), 8,02 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 352,2; найдено 353,4; Rt=2,499 мин.

*Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**Соединение 33**), N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 37**), N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 43**) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 40**)*

Хиральное разделение N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (22,0 мг, 62,42 мкмоль) выполняли, используя колонку OJ-H Chiralpak, гексан-ИПС-MeOH в качестве смеси растворителей, 70-15-15, скорость потока 15 мл/мин, получая **соединение 33** - N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамид (7,8 мг, 22,13 мкмоль, выход 35,45%; RT=22,466 мин), **соединение 37** - N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (3,4 мг, 9,65 мкмоль, выход 15,45%; RT=17,308 мин), **соединение 43** - N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (2,7 мг, 7,66 мкмоль, выход 12,27%; RT=42,900 мин) и **соединение 40** - N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (7,8 мг, 22,13 мкмоль, выход 35,45%; RT=49,446 мин) в виде желтых твердых веществ.

Соединение 33: RT (OJ-H, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин)=23,187 мин. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,11 (д, 3H), 1,41 (м, 1H), 1,90 (м, 2H), 2,15 (м, 3H), 2,23 (м, 2H), 3,26 (м, 1H), 4,62 (м, 3H), 5,82 (м, 1H), 7,30 (м, 3H), 7,38 (м, 2H), 7,76 (с, 1H), 8,04 (м, 1H), 9,08 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 352,2; найдено 353,0; Rt=3,821 мин.

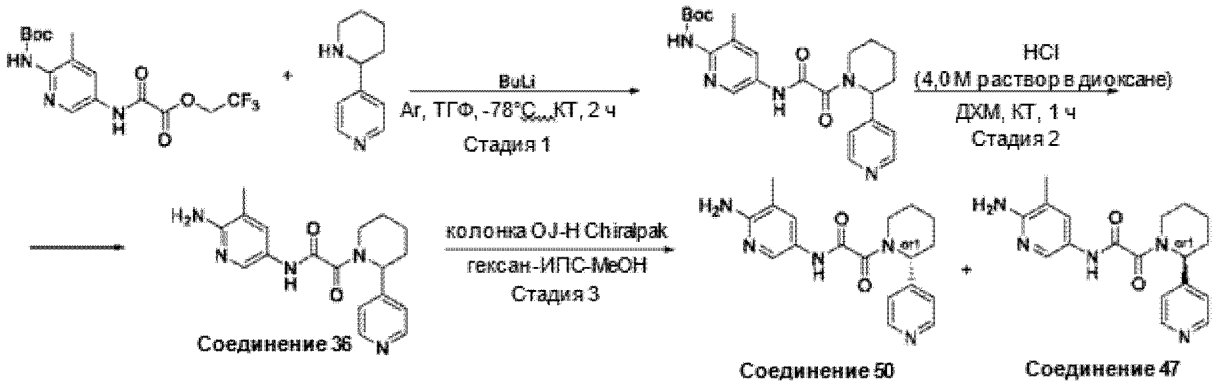
Соединение 37: RT (OJ-H, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин)=16,722 мин. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 0,86 (м, 3H), 1,32 (м, 1H), 1,44 (м, 1H), 1,72 (м, 2H), 1,86 (м, 1H), 2,03 (м, 1H), 2,15 (м, 3H), 2,56 (м, 2H), 4,65 (м, 2H), 6,25 (м, 1H), 7,30 (м, 2H), 7,39 (м, 2H), 7,78 (м, 1H), 8,07 (м, 1H), 9,03 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 352,2; найдено 353,0; Rt=3,789 мин.

Соединение 43: RT (OJ-H, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин) =47,178 мин. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 0,86 (м, 3H), 1,31 (м, 1H), 1,46 (м, 1H), 1,73 (м, 2H), 1,87 (м, 1H), 2,03 (м, 1H), 2,15 (м, 3H), 2,53 (м, 2H), 4,66 (м, 2H), 6,24 (м, 1H), 7,30 (м, 2H), 7,39 (м, 2H), 7,78 (м, 1H), 8,07 (м, 1H), 9,04 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 352,2; найдено 353,0; Rt=3,792 мин.

Соединение 40: RT (OJ-H, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин)=57,061 мин. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$)) δ 1,11 (д, 3H), 1,41 (м, 1H), 1,92 (м, 2H), 2,15 (м, 3H), 2,26 (м,

2H), 3,32 (м, 1H), 4,73 (м, 3H), 6,17 (м, 1H), 7,30 (м, 3H), 7,38 (м, 2H), 7,76 (с, 1H), 8,07 (м, 1H), 9,08 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 352,2; найдено 353,0; Rt=3,710 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[2-(4-пиридил)-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 36), N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(2R)-2-(4-пиридил)-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 50) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(2S)-2-(4-пиридил)-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 47)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-оксо-2-[2-(4-пиридил)-1-пиперидил]ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

К раствору 4-(2-пиперидил)пиридина (300,97 мг, 1,86 ммоль) в ТГФ (19 мл) по каплям добавляли бутиллитий (392,19 мг, 6,12 ммоль, 2,45 мл) при -78°C в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин, затем порциями добавляли 2,2,2-трифторэтил-2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетат (0,7 г, 1,86 ммоль). Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин. и при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор охлаждали до -50°C и гасили насыщ. NH_4Cl (водн.) (30 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали досуха с получением трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-оксо-2-[2-(4-пиридил)-1-пиперидил]ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,48 г, 1,09 ммоль, выход 58,87%). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,87 (м, 3H), 1,44 (с, 9H), 2,08 (м, 2H), 2,31 (м, 4H), 2,60 (м, 2H), 3,71 (м, 2H), 6,75 (д, 1H), 7,22 (д, 1H), 7,99 (д, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,62 (с, 1H), 9,45 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M-Boc]^+$ m/z: рассчит. 339,2; найдено 340,2; Rt=1,033 мин.

*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[2-(4-пиридил)-1-пиперидил]ацетамида (**Соединение 36**)*

Раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (640,00 мг, 17,55 ммоль, 0,8 мл) добавляли к раствору трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-оксо-2-[2-(4-пиридил)-1-пиперидил]ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,48 г, 1,09 ммоль) в ДХМ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем упаривали в вакууме, а полученный неочищенный продукт 0,32 г очищали препаративной 20-70% метанол-NH_3, скорость потока 30 мл/мин с получением продукта N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-

оксо-2-[2-(4-пиридил)-1-пиперидил]ацетамида (0,037 г, 109,02 ммоль, выход 9,98%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,45 (м, 2H), 1,65 (м, 2H), 1,73 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 2,07 (м, 3H), 2,45 (м, 1H), 4,12 (м, 1H), 5,24 (м, 2H), 5,55 (м, 1H), 7,30 (м, 2H), 7,55 (м, 1H), 8,03 (м, 1H), 8,53 (м, 2H), 10,41 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 339,2; найдено 340,2; Rt=0,522 мин.

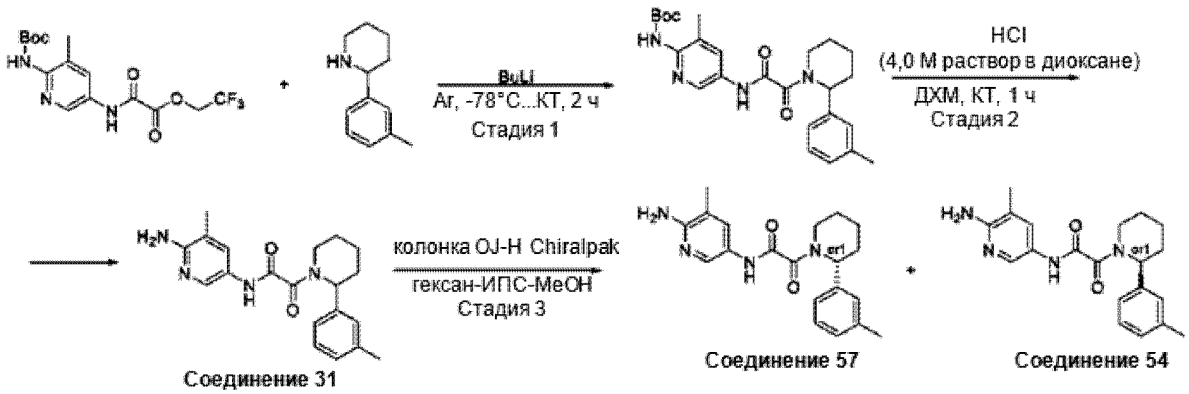
*Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(2R)-2-(4-пиридил)-1-пиперидил]ацетамида (**Соединение 50**) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(2S)-2-(4-пиридил)-1-пиперидил]ацетамида (**Соединение 47**)*

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: OJ-H (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25%, 15 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 50** - N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(2R)-2-(4-пиридил)-1-пиперидил]ацетамида (0,0125 г, 36,83 мкмоль, выход 31,25%; RT=27,483 мин) и **соединения 47** - N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(2S)-2-(4-пиридил)-1-пиперидил]ацетамида (0,0108 г, 31,82 мкмоль, выход 27,00%; RT=14,224 мин).

Соединение 47: RT (OJ-H, гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=15,367 мин. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,53 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 2,04 (м, 2H), 2,17 (м, 3H), 2,46 (м, 1H), 2,71 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 4,79 (м, 3H), 6,26 (м, 1H), 7,22 (м, 2H), 7,77 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,62 (м, 2H), 9,14 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 339,2; найдено 341,2; Rt=2,309 мин.

Соединение 50: RT (OJ-H, гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=39,557 мин. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,54 (м, 2H), 2,04 (м, 2H), 2,20 (м, 3H), 2,48 (м, 1H), 2,71 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 4,81 (м, 3H), 6,26 (м, 1H), 7,22 (м, 2H), 7,76 (м, 1H), 8,13 (м, 1H), 8,62 (м, 2H), 9,13 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 339,2; найдено 341,2; Rt=2,352 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(м-толил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 31), N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R)-2-(м-толил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 57) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S)-2-(м-толил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 54)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[2-(м-толил)-1-пиперидил]-2-

оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

К раствору 2-(м-толил)пиперидина (315,87 мг, 1,80 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли бутиллитий (380,98 мг, 5,95 ммоль, 2,4 мл) по каплям при -78°C в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин, затем порциями добавляли 2,2,2-трифторэтил-2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетат (0,68 г, 1,80 ммоль). Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин. и при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор охлаждали до -50°C и гасили насыщ. NH_4Cl (водн.) (30 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали досуха с получением трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[2-(м-толил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,64 г, 1,41 ммоль, выход 78,47%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 452,2; найдено 453,2; Rt=1,449 мин.

*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(м-толил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 31**)*

Раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (800,00 мг, 21,94 ммоль, 1 мл) добавляли к раствору трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[2-(м-толил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,64 г, 1,41 ммоль) в ДХМ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем упаривали в вакууме, а полученный неочищенный продукт 0,51 г очищали препаративной 50-100% 0-9,5 мин вода-метанол, скорость потока 30 мл/мин с получением продукта N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(м-толил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (54,70 мг, 140,66 ммоль, выход 9,95%, HCl). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,59 (м, 3H), 1,95 (м, 2H), 2,10 (м, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,45 (м, 1H), 3,00 (м, 1H), 4,73 (м, 3H), 6,13 (м, 1H), 7,05 (м, 3H), 7,23 (м, 1H), 7,73 (м, 1H), 8,04 (м, 1H), 9,18 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 352,2; найдено 353,2; Rt=1,013 мин.

*Стадия 3. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R)-2-(м-толил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 57**) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S)-2-(м-толил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 54**)*

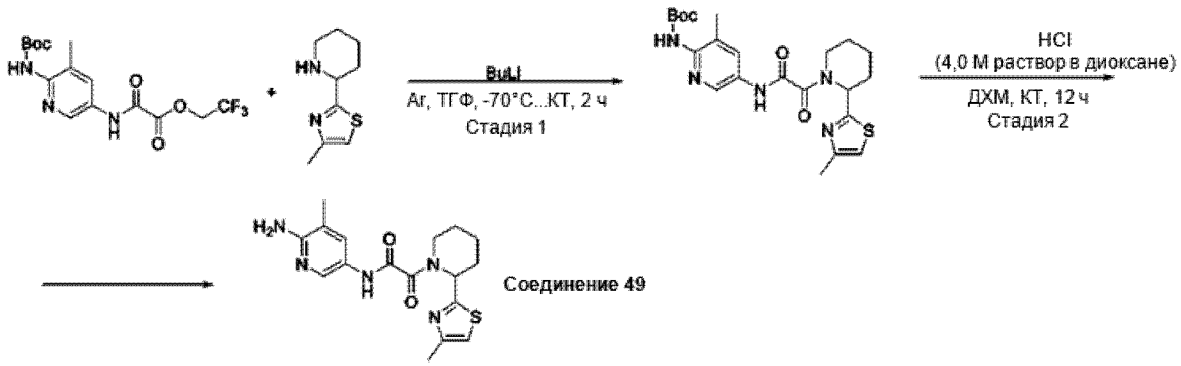
Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: OJ-H (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 15 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 57** - N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R)-2-(м-толил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,0145 г, 41,14 мкмоль, выход 94,62%; RT=24,885 мин) и **соединения 54** - N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S)-2-(м-толил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (13,70 мг, 38,87 мкмоль, выход 89,40%; RT=11,660 мин).

Соединение 54: RT (OJ-H, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=11,352 мин. ^{1}H ЯМР (Хлороформ-d, 400 МГц): δ (м. д.) 1,62 (м, 4H), 1,96 (м, 1H), 2,11 (м, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,45 (м, 1H), 2,94 (м, 1H), 4,60 (м, 3H), 6,17 (м, 1H), 7,05 (м, 4H), 7,75 (м, 1H), 8,05 (м, 1H), 9,08 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 352,2; найдено 353,0; Rt=3,847 мин.

Соединение 57: RT (OJ-H, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=31,245 мин. ^{1}H ЯМР (Хлороформ-d, 400 МГц): δ (м. д.) 1,19 (д, 3H), 1,60 (м, 2H), 1,96 (м, 1H), 2,13 (м,

1H), 2,33 (с, 3H), 2,45 (м, 1H), 2,94 (м, 1H), 4,15 (м, 3H), 4,69 (м, 1H), 6,16 (м, 1H), 7,05 (м, 4H), 7,74 (м, 1H), 8,04 (м, 1H), 9,08 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 352,2; найдено 353,0; Rt=3,854 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 49)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

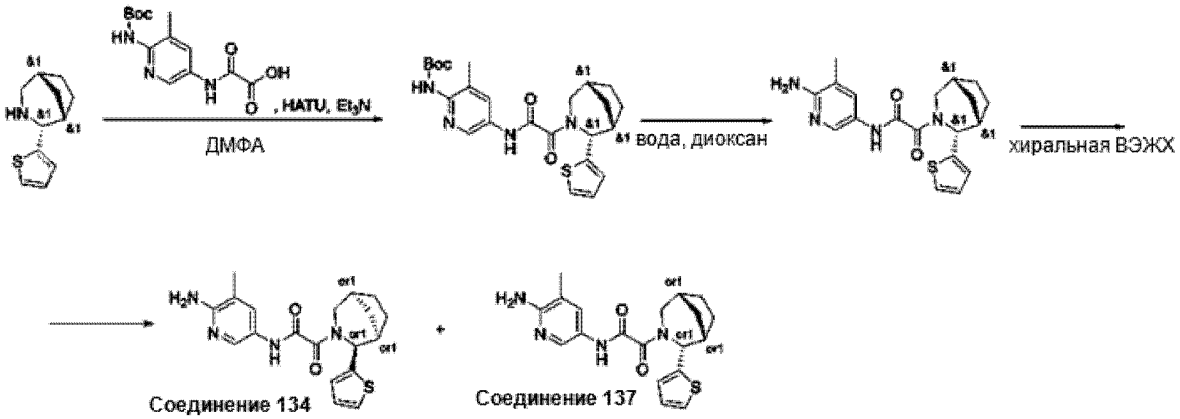
К раствору 4-метил-2-(2-пиперидил)тиазол (217,40 мг, 1,19 ммоль) и 2,2,2-трифторэтил-2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетата (600,00 мг, 1,19 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли раствор н-бутиллития 2,5 М в смеси гексанов (252,12 мг, 3,94 ммоль, 1,6 мл) по каплям при -70°C в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 30 мин и при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор охлаждали до -50°C и гасили насыщ. NH_4Cl (водн.) (40 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали досуха с получением трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,5 г, неочищенный). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 459,2; найдено 460,2; Rt=1,318 мин.

*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 49**)*

Раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (141,67 мг, 544,00 мкмоль, 177,09 мкл, 14% чистота) осторожно добавляли при комн. темп. к раствору трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,5 г, 54,40 мкмоль) в ДХМ (20 мл). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 12 ч при комн. темп., а растворители упаривали в вакууме с получением 0,5 мг неочищенного материала. Подвергали ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100*20 мм, 5 мкм; 40-40-65%, 0-1-6 мин 0,1%NH_3-метанол в качестве подвижной фазы) с получением **Соединения 49** - N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(4-метилтиазол-2-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (8 мг, 22,26 ммоль, выход 40,91%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,74 (м, 2H), 1,96 (м, 3H), 2,11 (м, 3H), 2,41 (м, 3H), 2,53 (м, 1H),

3,02 (м, 1H), 4,41 (м, 2H), 4,63 (м, 1H), 6,25 (м, 1H), 6,83 (м, 1H), 7,73 (м, 1H), 8,01 (м, 1H), 9,19 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 359,2; найдено 360,2; Rt=2,128 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(1*S*,4*S*,5*R*)-4-(2-тиенил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]ацетамида (соединение 134 и соединение 137)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-оксо-2-[(1S,4S,5R)-4-(2-тиенил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

Суспензию (1*S*,4*S*,5*R*)-4-(2-тиенил)-3-азабицикло[3.2.1]октана (400,00 мг, 2,07 ммоль), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (611,03 мг, 2,07 ммоль), HATU (826,13 мг, 2,17 ммоль) и триэтиламина (1,05 г, 10,35 ммоль, 1,44 мл) в ДМФА (3 мл) перемешивали при 30°C в течение 3 часов. Через 3 часа реакционную смесь концентрировали в вакууме, а неочищенный продукт подвергали очистке обращенно-фазной ВЭЖХ (Элюент:1-6 мин, 45% вода-ацетонитрил; скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл/мин, ацетонитрил) с получением продукта *трет*-бутил *N*-[3-метил-5-[[2-оксо-2-[(1*S*,4*S*,5*R*)-4-(2-тиенил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (170 мг, 361,25 мкмоль, выход 17,46%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 470,2; найдено 471,2; Rt=3,682 мин.

Стадия 2. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(1S,4S,5R)-4-(2-тиенил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]ацетамида

Суспензию *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-оксо-2-[(1*S*,4*S*,5*R*)-4-(2-тиенил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (170,00 мг, 361,25 мкмоль) в воде (3 мл) и диоксане (1 мл) нагревали при 100°C в течение 24 часов. Неочищенную реакционную смесь подвергали очистке обращенно-фазной ВЭЖХ (Элюент: 40-40-90%, 0-1-5 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл/мин, метанол; колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением продукта *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(1*S*,4*S*,5*R*)-4-(2-тиенил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]ацетамида (78 мг, 210,54 мкмоль, выход 58,28%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 370,2; найдено 371,2; Rt=2,184 мин.

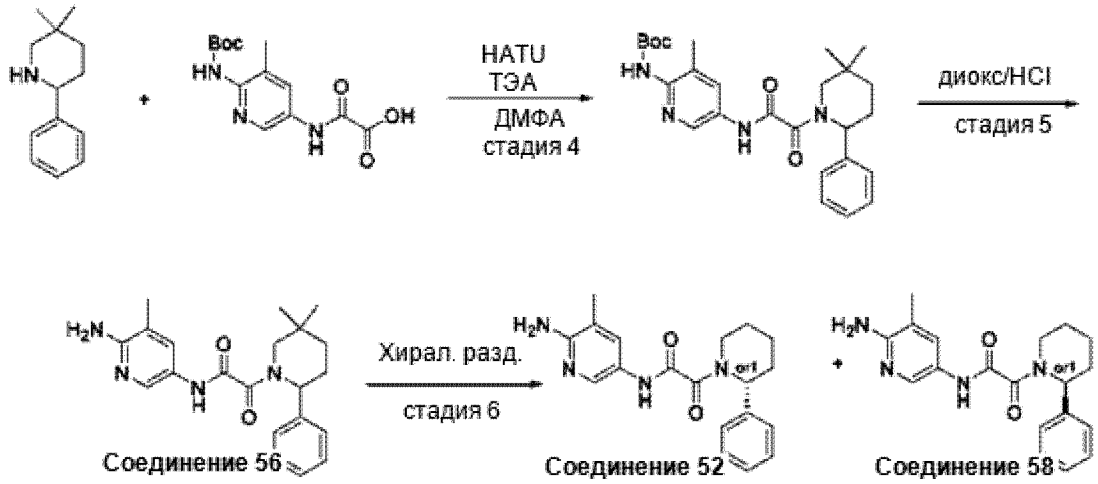
*Стадия 3: Хиральное разделение N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(1S,4S,5R)-4-(2-тиенил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]ацетамида и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(1R,4R,5S)-4-(2-тиенил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]ацетамида (**соединение 134** и соединение **137**)*

N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(1*S*,4*S*,5*R*)-4-(2-тиенил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]ацетамид (40,00 мг, 107,97 мкмоль) подвергли очистке хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak OJ (250×30 мм, 20 мкм; подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25. скорость потока: 28 мл/мин; температура колонки: 24 °C; длина волны: 205 нм) с получением продукта *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(1*S*,4*S*,5*R*)-4-(2-тиенил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]ацетамида (**Соединение 134**, 17 мг, 45,89 мкмоль) и *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(1*R*,4*R*,5*S*)-4-(2-тиенил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]ацетамида (**Соединение 137**,16 мг, 43,19 мкмоль) в виде белых твердых веществ.

Соединение 134 ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,41 (м, 5H), 1,63 (м, 2H), 2,00 (м, 4H), 3,92 (м, 1H), 5,56 (м, 3H), 6,88 (м, 3H), 7,42 (м, 2H), 8,03 (м, 1H), 10,34 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 370,2; найдено 371,0; Rt=3,685 мин Хиральная ВЭЖХ: Rt=14,19 мин (OJ-H, подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25. Скорость потока: 0,6 мл/мин

Соединение 137 ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,41 (м, 5H), 1,63 (м, 2H), 2,01 (м, 4H), 3,92 (м, 1H), 5,56 (м, 3H), 6,88 (м, 3H), 7,42 (м, 2H), 8,02 (м, 1H), 10,34 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 370,2; найдено 371,0; Rt=3,689 мин Хиральная ВЭЖХ: Rt=28,84 мин (OJ-H, подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25. Скорость потока: 0,6 мл/мин

Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5,5-диметил-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 56, соединение 52 и соединение 58)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(5-(2-(5,5-диметил-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

К суспензии 5,5-диметил-2-фенил-пиперидина (0,3 г, 1,58 ммоль), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (561,58 мг, 1,90 ммоль) и HATU (723,12 мг, 1,90 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли триэтиламин (481,10 мг, 4,75 ммоль, 662,68 мкл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч и подвергли ВЭЖХ (колонка: SunFireC18 100 * 19 5 мкм и вода-MeCN в качестве подвижной фазы) с получением *трет*-бутил-N-[5-[[2-(5,5-диметил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,3 г, 642,99 мкмоль, выход 40,57%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,87 (м, 3H), 1,05 (м, 3H), 1,36 (м, 2H), 1,51 (с, 9H), 1,59 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,75 (м, 1H), 4,55 (м, 1H), 5,89 (м, 1H), 6,51 (д, 1H), 7,26 (м, 3H), 7,38 (м, 2H), 8,06 (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 9,33 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 466,6; найдено 467,2; Rt=4,129 мин.

*Стадия 2. Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5,5-диметил-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**Соединение 56**)*

трет-Бутил-*N*-[5-[[2-(5,5-диметил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (0,3 г, 642,99 мкмоль) растворяли в растворе хлористого водорода 4,0М в диоксане (2,00 г, 54,85 ммоль, 2,5 мл) и перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Растворитель упаривали, а остаток сушили в вакууме и подвергли ВЭЖХ (колонка: YMC Actus Triart C18 100×20 мм, 5 мкм и MeOH в качестве подвижной фазы) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-(5,5-диметил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетамида (0,220 г, 546,02 мкмоль, выход 84,92%, HCl).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,78 (м, 3H), 0,97 (м, 3H), 1,33 (м, 2H), 2,03 (м, 1H), 2,18 (м, 3H), 2,30 (м, 2H), 2,77 (м, 0,5H), 3,93 (м, 0,5H), 5,42 (м, 1H), 7,29 (м, 2H), 7,38 (м, 3H), 7,90 (м, 3H), 8,29 (м, 1H), 11,20 (м, 1H), 13,94 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 366,2; найдено 367,2; Rt=2,915 мин.

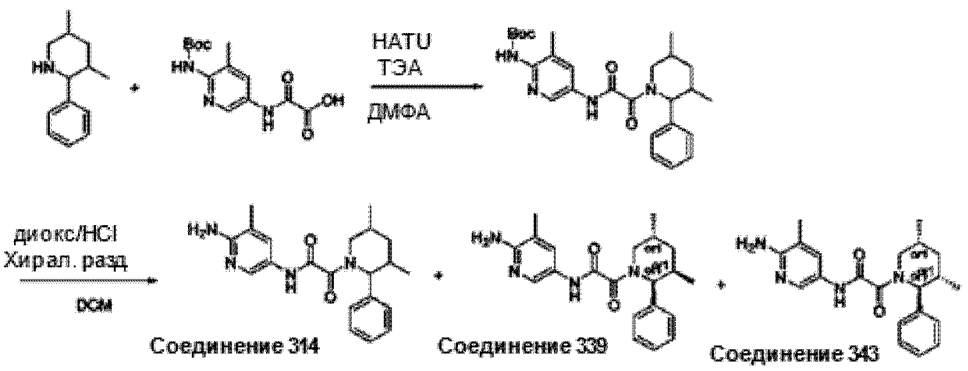
*Стадия 3: Хиральное разделение (**соединение 52** и соединение **58**)*

Очистку на хиральной колонке проводили в системе гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,15 мл/мин. Число вводимых проб: 1, объем вводимой пробы: 1 мкл. Из 50 мг рацемата получали 18 мг и 15 мг индивидуальных энантиомеров.

Соединение 52: время удерживания: 5,22 мин. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,84 (м, 3H), 1,02 (м, 3H), 1,40 (м, 2H), 2,08 (м, 1H), 2,22 (м, 3H), 2,33 (м, 1H), 2,79 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 5,53 (м, 1H), 7,26 (м, 2H), 7,34 (м, 3H), 7,75 (м, 2H), 7,92 (м, 1H), 8,32 (м, 1H), 11,04 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 366,2; найдено 367,2; Rt=4,009 мин.

Соединение 58: время удерживания: 8,92 мин ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,83 (м, 3H), 1,03 (м, 3H), 1,40 (м, 2H), 2,08 (м, 3H), 2,28 (м, 2H), 2,78 (м, 1H), 3,81 (м, 1H), 5,30 (м, 2H), 5,72 (м, 1H), 7,26 (м, 2H), 7,35 (м, 3H), 7,55 (м, 1H), 8,09 (м, 1H), 10,40 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 366,2; найдено 367,2; Rt=4,033 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-(3,5-диметил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетамида (соединение 314, соединение 339, соединение 343)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(5-(2-(3,5-диметил-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

2-[[6-(*трет*-Бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (779,97 мг, 2,64 ммоль), HATU (1,10 г, 2,91 ммоль) и TEA (534,56 мг, 5,28 ммоль, 736,31 мкл) смешивали вместе в ДМФА (8 мл) и к ним добавляли 3,5-диметил-2-фенил-пиперидин (500 мг, 2,64 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Затем разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органический слой последовательно промывали водой (3×20 мл) и солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме, получая *трет*-бутил-N-[5-[[2-(3,5-диметил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (930 мг, 1,99 ммоль, выход 75,46%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,95 (д, 3H), 1,04 (д, 3H), 1,17 (м, 1H), 1,43 (с, 9H), 1,98 (м, 1H), 2,16 (с, 3H), 2,91 (м, 2H), 3,83 (м, 1H), 4,03 (м, 1H), 4,46 (м, 1H), 7,88 (м, 7H), 8,39 (м, 1H), 9,04 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 466,5; найдено 467,2; Rt=1,490 мин.

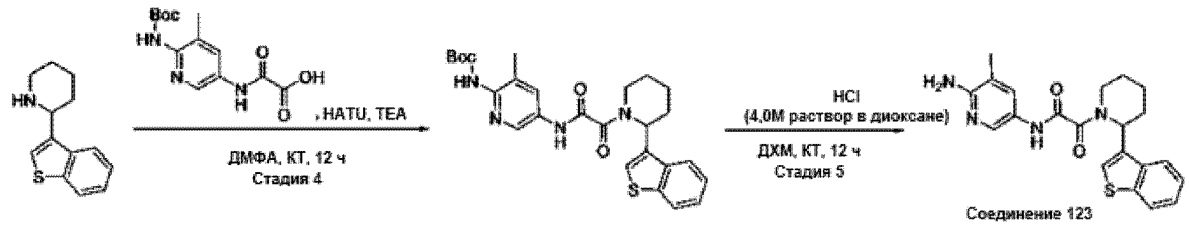
*Стадия 2. Хиральное разделение (**соединение 314**, **соединение 339** и соединение **343**)*

Раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (6,25 г, 17,15 ммоль, 7,82 мл, 10% чистота) добавляли к раствору *трет*-бутил-N-[5-[[2-(3,5-диметил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (800,07 мг, 1,71 ммоль) в ДХМ (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Затем концентрировали при пониженном давлении, а остаток подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; 40-40-90% 0-1-6 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин), получая 167 мг смеси изомеров. Полученный рацемат подвергли хиральной ВЭЖХ (Колонка: OD-H (250 * 30, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 90-5-5, 30 мл/мин), получая: *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,3S,5R*)-3,5-диметил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (20 мг, 54,58 мкмоль, выход 3,18%), *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-(3,5-диметил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетамид (59 мг, 161,00 мкмоль, выход 9,39%), *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,3R,5R*)-3,5-диметил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (29 мг, 79,14 мкмоль, выход 4,61%).

Соединение 314: время удерживания: 34,68+37,54 мин ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 366,2; найдено 367,2; Rt=2,434 мин.**Соединение 339: время удерживания: 41,95 мин** ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,78 (м, 1H), 0,84 (м, 3H), 0,94 (м, 3H), 1,85 (м, 1H), 1,99 (м, 4H), 2,12 (м, 1H), 3,53 (м, 1H), 3,77 (м, 1H), 4,48 (м, 1H), 5,59 (м, 2H), 7,33 (м, 6H), 7,94 (м, 1H), 10,37 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 366,2; найдено 367,2; Rt=4,059 мин.

Соединение 343: время удерживания: 31,46 мин ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,70 (м, 3H), 1,02 (м, 3H), 1,38 (м, 1H), 1,90 (тд, 1H), 1,99 (м, 3H), 2,15 (м, 1H), 2,26 (м, 1H), 3,40 (м, 1H), 3,69 (м, 1H), 5,18 (м, 1H), 5,61 (м, 2H), 7,31 (м, 4H), 7,44 (м, 2H), 7,95 (м, 1H), 10,29 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 366,2; найдено 367,2; Rt=4,101 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(бензотиофен-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 123)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(бензотиофен-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

К суспензии 2-(бензотиофен-3-ил)пиперидина (0,4 г, 1,84 ммоль), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (543,49 мг, 1,84 ммоль) и HATU (699,82 мг, 1,84 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли триэтиламин (931,21 мг, 9,20 ммоль, 1,28 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Затем смесь переносили в воду (40 мл) и экстрагировали EtOAc (3 * 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (3 * 20 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(бензотиофен-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,9 г, неочищенный). Данное соединение использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,43 (с, 9H), 1,69 (м, 2H), 1,98 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 2,32 (м, 2H), 3,09 (м, 2H), 3,67 (м, 1H), 5,99 (м, 1H), 7,39 (м, 2H), 7,93 (м, 3H), 8,45 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 11,02 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 494,2; найдено 495,2; Rt=1,417 мин.

*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(бензотиофен-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 123**)*

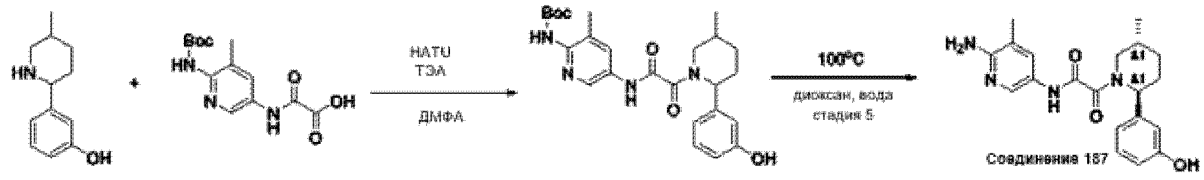
К раствору трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(бензотиофен-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,9 г, 1,82 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (8,00 г, 219,41 ммоль, 10 мл). Полученную

смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч и упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (0, г). Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ (40/60% 0-5 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин метанол) масса целевого пика 394, колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(бензотиофен-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (57 мг, 144,49 мкмоль, выход 7,94%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО+CCL4) δ 1,72 (м, 3H), 1,89 (м, 1H), 2,01 (м, 4H), 2,32 (м, 1H), 3,08 (м, 1H), 3,68 (м, 1H), 5,87 (м, 3H), 7,41 (м, 3H), 7,82 (м, 1H), 7,90 (м, 1H), 8,02 (м, 2H), 10,50 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 394,2; найдено 395,2; Rt=2,609 мин.

Синтез *рац-N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-2-(3-гидроксифенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 187)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(5-(2-(2-(3-гидроксифенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

TEA (2,49 г, 24,57 ммоль, 3,42 мл) добавляли к смеси 3-(5-метил-2-пиперидил)фенола (0,47 г, 2,46 ммоль), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (725,61 мг, 2,46 ммоль) и HATU (1,03 г, 2,70 ммоль) в ДМФА (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, а затем подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: SunFireC18 100×19 мм 5 мкм, подвижная фаза 35-40% 0-5 мин вода-MeCN) с получением *трет*-бутил-N-[5-[[2-[2-(3-гидроксифенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (130 мг, 277,46 мкмоль, выход 11,29%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,11 (д, 3H), 1,32 (м, 1H), 1,48 (с, 9H), 1,99 (м, 2H), 2,12 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,98 (м, 1H), 3,42 (д, 1H), 4,38 (м, 1H), 5,98 (м, 1H), 6,76 (м, 4H), 7,18 (м, 1H), 7,97 (м, 1H), 8,34 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 468,5; найдено 469,2; Rt=3,448 мин.

*Стадия 2: Синтез рац-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(3-гидроксифенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**Соединение 187**)*

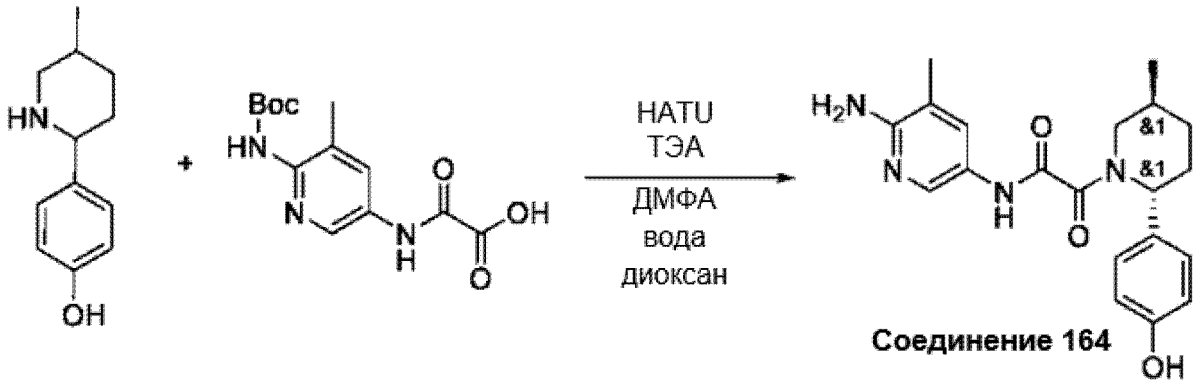
трет-Бутил-*N*-[5-[[2-[2-(3-гидроксифенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (130 мг, 277,46 мкмоль) растворяли в смеси 1,4-диоксана (1,5 мл) и воды (2,5 мл). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 48 ч, затем охлаждали и подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм, подвижная фаза: 40-60% 0-5 мин 0,1% NH_3-MeOH) с

получением 51 мг неочищенного продукта, который снова очищали, используя обращенно-фазную ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм, подвижная фаза: 15-40% 0-5 мин 0,1% NH_3-MeOH) с получением двух фракций **соединения 187**: 11 мг (1-я фракция) и 20 мг (2-я фракция) *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-2-(3-гидроксифенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (31 мг, 84,14 мкмоль, выход 30,33%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,32 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 2,02 (м, 4H), 2,12 (м, 1H), 3,08 (м, 1H), 3,74 (м, 1H), 5,62 (м, 3H), 6,71 (м, 3H), 7,17 (м, 1H), 7,48 (м, 1H), 8,01 (м, 1H), 9,40 (м, 1H), 10,48 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 368,4; найдено 369,2; Rt=2,020 мин.

Синтез *рац-N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-2-(4-гидроксифенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 164)

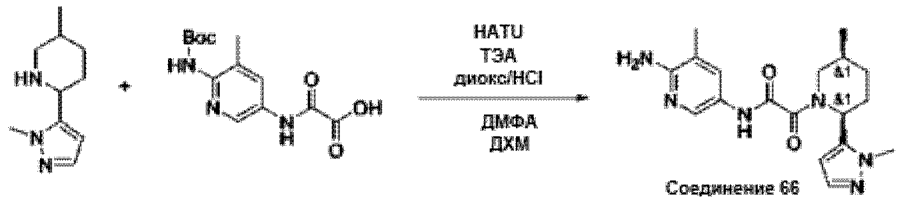


ТЕА (1,75 г, 17,25 ммоль, 2,40 мл) добавляли к смеси 4-(5-метил-2-пиперидил)фенола (2,2 г, 1,73 ммоль) (неочищенный из предыдущей стадии), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (509,47 мг, 1,73 ммоль) и HATU (1,31 г, 3,45 ммоль) в ДМФА (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 * 20 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 800 мг остатка, который очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: SunFire C18 100×18 мм 5 мкм) используя 25-50% 0-5 мин вода-MeCN в качестве подвижной фазы с получением двух фракций *boc*-защищенного амида: 20 мг (40% по ЖХМС, 1-я фракция) и 40 мг (73% по ЖХМС, 2-я фракция). Две фракции объединяли, растворяли в смеси 1,4-диоксана (1,5 мл) и воды (2 мл) и перемешивали при 95°C в течение 48 ч. ЖХМС аликвоты показала, что снятие *boc*-защиты полностью завершено, реакционную смесь охлаждали и подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм), используя 35-60% 0-5 мин 0,1% NH_3-MeOH в качестве подвижной фазы с получением **соединения 164** *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-2-(4-гидроксифенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (16 мг, 43,43 мкмоль, выход 2,52%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,00 (м, 3H), 1,30 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 2,02 (м, 4H), 2,14 (м, 1H), 2,96 (м, 2H), 3,97 (м, 1H), 5,58 (м, 3H), 6,76 (м, 2H), 7,12 (м, 2H), 7,48 (м, 1H), 8,00 (м, 1H), 10,46 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 368,4; найдено 369,2; Rt=2,266 мин.

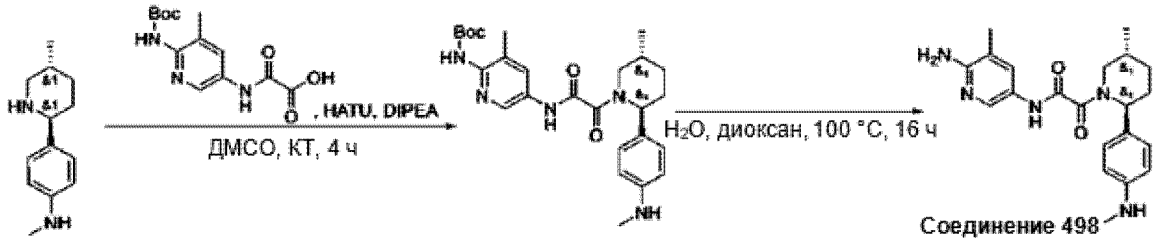
Синтез *рац-N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5R*)-5-метил-2-(1-метил-*1H*-пиразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамид (Соединение 66)



ТЕА (1,20 г, 11,90 ммоль, 1,66 мл) добавляли к смеси 5-метил-2-(2-метилпиразол-3-ил)пиперидина (300 мг, 1,19 ммоль, 2HCl), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (351,28 мг, 1,19 ммоль) и HATU (497,56 мг, 1,31 ммоль) в ДМФА (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем упаривали в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (10 мл) и добавляли раствор хлористого водорода 4,0M в диоксане (21,00 г, 80,06 ммоль, 26,25 мл, 13,9% чистота). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, затем упаривали в вакууме и остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм), используя 30-50%, 50-60% 0-5 мин 0,1% NH_3-метанол в качестве подвижной фазы с получением **соединения 66** *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5S*)-5-метил-2-(2-метилпиразол-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (98 мг, 274,96 мкмоль, выход 23,11%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,82 (м, 3H), 1,56 (м, 2H), 1,74 (м, 2H), 1,92 (м, 1H), 2,03 (м, 5H), 2,62 (м, 1H), 3,54 (м, 1H), 5,71 (м, 4H), 6,44 (м, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,50 (м, 1H), 8,02 (м, 1H), 10,47 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 356,4; найдено 357,2; Rt=2,214 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 498)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(3-метил-5-(2-((2S,5R)-5-метил-2-(4-(метиламино)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)пиридин-2-ил)карбамата

2-[[6-(трет-Бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (213,03 мг, 721,42 мкмоль), N-метил-4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]анилин (0,2 г, 721,42 мкмоль, 2HCl), HATU (301,73 мг, 793,56 мкмоль) и DIPEA (279,71 мг, 2,16 ммоль, 376,96 мкл) смешивали вместе в ДМСО (4 мл) и перемешивали в течение 4 ч. Полученный раствор в ДМСО подвергли очистке ВЭЖХ (очистку повторяли дважды для получения продукта 95+% чистоты: 1я загрузка: 2-10 мин 35-100% MeOH/H_2O в качестве подвижной фазы; скорость потока 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл MeOH; колонка SunFire 100*19 мм, 5 мкм; 2я загрузка: 2-10 мин 40-60% вода/MeCN+NH_3 в качестве подвижной фазы; загрузочный насос 4 мл MeCN+NH_3; колонка TRIART 100 * 20 5 мкм) с получением трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (16 мг, 33,22 мкмоль, выход 4,61%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 481,2; найдено 483,2; Rt=1,074 мин.

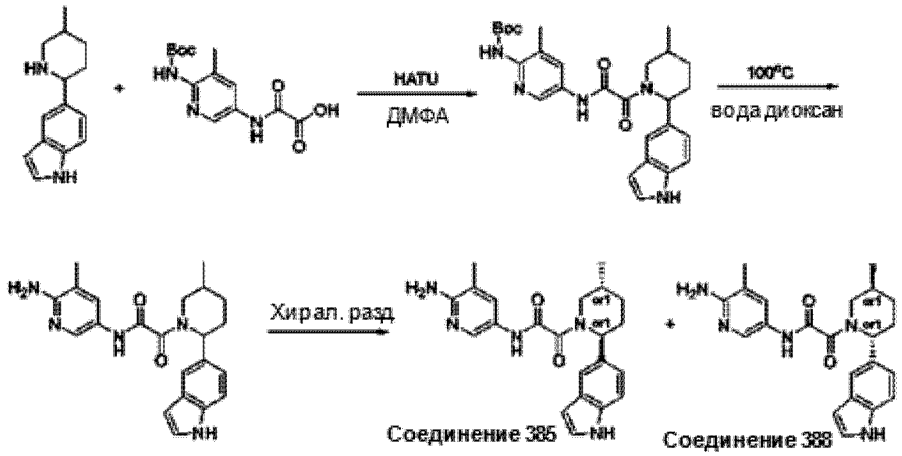
*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 498**)*

трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (16 мг, 33,22 мкмоль) растворяли в смеси воды (0,5 мл) и диоксана (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Затем неочищенный продукт в данном растворе подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин 40-60% вода/MeCN+NH_3 в качестве подвижной фазы; загрузочный насос 4 мл MeCN+NH_3; колонка TRIART 100 * 20 5 мкм) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (8,7 мг, 22,81 мкмоль, выход 68,65%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,04-1,22 (м, 3H), 1,27-1,41 (м, 1H), 1,63-1,94 (м, 2H), 1,95-2,11 (м, 4H), 2,10-2,18 (м, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,74-2,79 (м, 0,4H), 3,19-3,26 (м, 0,6H), 3,50-4,04 (м, 1H), 5,06-5,13 (м, 0,4H), 5,16-5,35 (м, 3H), 5,53-5,62 (м, 0,6H), 6,44-6,53 (м, 2H), 6,92-6,98 (м, 1H), 6,99-7,08 (м, 1H), 7,48-7,59 (м, 1H), 7,97-8,05 (м, 1H), 10,24-10,35 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 381,2; найдено 382,2; Rt=2,042 мин.

Синтез 2-(2-(*1H*-индол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-*N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (соединение 385, соединение 388)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(5-(2-(2-(1H-индол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

HATU (603,24 мг, 1,59 ммоль) добавляли порциями при комн. темп. к суспензии 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (468,48 мг, 1,59 ммоль), 5-(5-метил-2-пиперидил)-*1H*-индола (400 мг, 1,59 ммоль) и TEA (963,24 мг, 9,52 ммоль, 1,33 мл) в ДМФА (9 мл). Прозрачный раствор перемешивали при 30°C в течение 32 ч, а растворители упаривали в вакууме с получением 1 г неочищенного материала. Подвергли ОФ-ВЭЖХ (колонка: SunFireC18 100×19 мм 5 мкм; 65-56-90% 0-1-5 мин вода-MeOH в качестве подвижной фазы) с получением *трет*--бутил-*N*-[5-[[2-[2-(*1H*-индол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (192,8 мг, 392,20 мкмоль, выход 24,72%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.)

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 491,2; найдено 492,2; Rt=3,712 мин.

Стадия 2. Синтез 2-(2-(1H-индол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида

Раствор *трет*-бутил-N-[5-[[2-[2-(*1H*-индол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (170 мг, 345,82 мкмоль) в диоксане (2 мл) и воде (1 мл) перемешивали в течение 12 ч при 95 °C, а растворители упаривали в вакууме с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(*1H*-индол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (120 мг, 306,54 мкмоль, выход 88,64%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.)

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 391,2; найдено 392,2; Rt=1,051 мин.

*Стадия 3: Хиральное разделение (**соединение 385** и соединение **388**)*

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХс получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 385** *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-2-(*1H*-индол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (50 мг, 127,73 мкмоль, выход 83,33%) время удерживания=56,6 мин и соединен**ия 388** *N*-(6-амино-5-

метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-(*1H*-индол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (50 мг, 127,73 мкмоль, выход 83,33%) время удерживания=68,8 мин.

Система 1. Колонка: Chiralpak IA (250 * 20, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15 скорость потока: 12 мл/мин; температура колонки: 24 °C; длина волны: 205 нм, 225 нм, 372 нм);

Система 2. Колонка: Chiralpak IC (250 * 20, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 80-10-10 скорость потока: 12 мл/мин; температура колонки: 24 °C; длина волны: 205 нм, 225 нм, 372 нм).

Время удерживания для **соединения 385** в аналитических условиях (колонка: IC, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 19,53 мин и для **соединения 388** 27,05 мин.

Соединение 385: время удерживания: 19,53 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,00-1,03 (м, 3H), 1,26-1,39 (м, 1H), 1,74-1,90 (м, 2H), 1,96-2,03 (м, 3H), 2,04-2,21 (м, 1H), 2,23-2,32 (м, 1H), 2,75-3,24 (м, 1H), 3,37-4,01 (м, 1H), 5,14-5,58 (м, 1H), 5,58-5,72 (м, 2H), 6,34-6,42 (м, 1H), 6,96-7,12 (м, 1H), 7,29-7,32 (м, 1H), 7,33-7,39 (м, 1H), 7,41-7,47 (м, 1H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,91-8,09 (м, 1H), 10,41-10,58 (м, 1H), 11,03 (с, 1H).

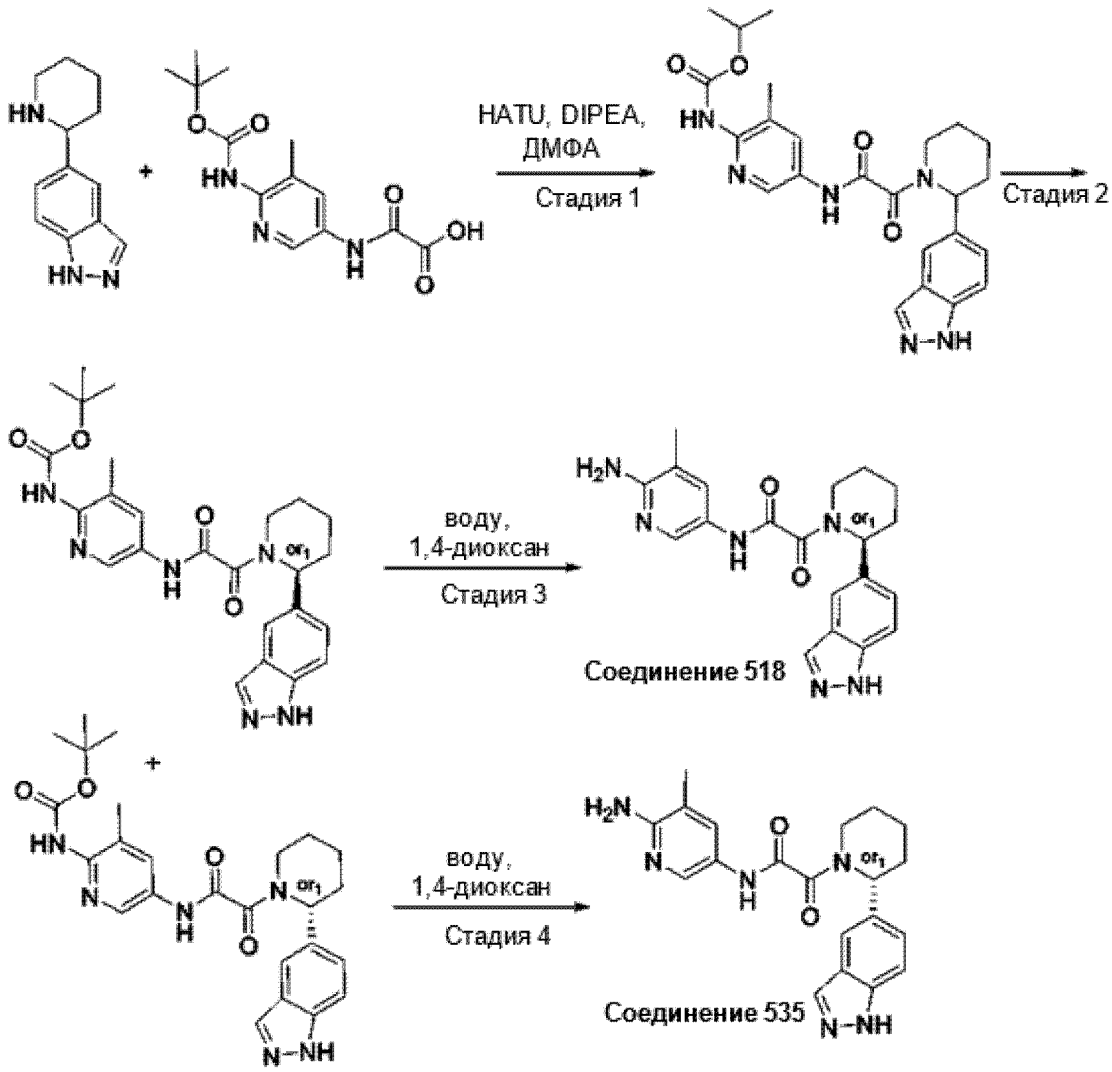
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 391,2; найдено 392,2; Rt=2,214 мин.

Соединение 388: время удерживания: 27,05 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,05 (м, 3H), 1,28-1,39 (м, 1H), 1,72-1,91 (м, 2H), 1,95-2,03 (м, 3H), 2,04-2,21 (м, 1H), 2,22-2,33 (м, 1H), 2,77-3,24 (м, 1H), 3,39-4,03 (м, 1H), 5,19-5,57 (м, 1H), 5,57-5,74 (м, 2H), 6,38 (с, 1H), 6,96-7,12 (м, 1H), 7,27-7,33 (м, 1H), 7,33-7,40 (м, 1H), 7,40-7,48 (м, 1H), 7,48-7,54 (м, 1H), 7,92-8,09 (м, 1H), 10,38-10,62 (м, 1H), 11,03 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 391,2; найдено 392,2; Rt=2,228 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S)-2-(1H-индазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 518) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R)-2-(1H-индазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 535)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(1H-индазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

К перемешиваемому раствору 5-(2-пиперидил)-1H-индазола (200 мг, 993,70 мкмоль), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (293,43 мг, 993,70 мкмоль) и DIPEA (642,15 мг, 4,97 ммоль, 865,43 мкл) в ДМФА (5 мл) добавляли HATU (566,75 мг, 1,49 ммоль) при 25 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Образец реакционной смеси подвергли ЖХМС анализу. Площадь под кривой ЖХ-МС показала 34,89% массы желаемого продукта с RT=1,169 мин. Неочищенную реакционную смесь очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм, подвижная масса: 40-40-80% 0-1-6 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин, загрузочный насос 4 мл/мин, метанол) с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(1H-индазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (267 мг, 557,94 мкмоль, выход 56,15%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 1,20-1,30 (м, 9H), 1,45-1,70 (м, 4H), 1,95 (м, 1H), 2,13 (м, 3H), 2,59 и 3,02 (м, 2H для обоих ротамеров), 3,70 и 4,29 (д, 1H для обоих ротамеров),

5,25 и 5,78 (с, 1H для обоих ротамеров), 7,29 и 7,37 (д, 1H для обоих ротамеров), 7,55 (м, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,88 и 7,97 (с, 1H для обоих ротамеров), 8,07 (с, 1H), 8,37 и 8,48 (с, 1H для обоих ротамеров), 9,02 и 9,07 (с, 1H для обоих ротамеров), 11,07 (с, 1H), 13,05 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 478,3; найдено 479,2; Rt=2,787 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S)-2-(1H-индазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (P1) и трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R)-2-(1H-индазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (P2)

Рацемический трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(1H-индазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (267 мг, 557,94 мкмоль) подвергли препаративной хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IA-II (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-МеОН 60-20-20 скорость потока: 12 мл/мин;) с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S)-2-(1H-индазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (P1) (88 мг, 183,89 мкмоль, выход 32,96%) (R.T.=23,157 мин.) и трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R)-2-(1H-индазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (P2) (83 мг, 173,44 мкмоль, выход 31,09%) (R.T.=32,819) в виде светло-желтых твердых веществ.

P1: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 1,20-1,30 (м, 9H), 1,45-1,70 (м, 4H), 1,95 (м, 1H), 2,13 (м, 3H), 2,59 и 3,02 (м, 2H для обоих ротамеров), 3,70 и 4,29 (д, 1H для обоих ротамеров), 5,25 и 5,78 (с, 1H для обоих ротамеров), 7,29 и 7,37 (д, 1H для обоих ротамеров), 7,55 (м, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,88 и 7,97 (с, 1H для обоих ротамеров), 8,07 (с, 1H), 8,37 и 8,48 (с, 1H для обоих ротамеров), 9,02 и 9,07 (с, 1H для обоих ротамеров), 11,07 (с, 1H), 13,05 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 478,3; найдено 479,2; Rt=3,158 мин.

RT (IA-3, гексан-ИПС-МеОН, 60-20-20, 12 мл/мин)=24,48 мин

P2: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 1,20-1,30 (м, 9H), 1,45-1,70 (м, 4H), 1,95 (м, 1H), 2,13 (м, 3H), 2,59 и 3,02 (м, 2H для обоих ротамеров), 3,70 и 4,29 (д, 1H для обоих ротамеров), 5,25 и 5,78 (с, 1H для обоих ротамеров), 7,29 и 7,37 (д, 1H для обоих ротамеров), 7,55 (м, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,88 и 7,97 (с, 1H для обоих ротамеров), 8,07 (с, 1H), 8,37 и 8,48 (с, 1H для обоих ротамеров), 9,02 и 9,07 (с, 1H для обоих ротамеров), 11,07 (с, 1H), 13,05 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 478,3; найдено 479,2; Rt=3,159 мин.

RT (IA-3, гексан-ИПС-МеОН, 60-20-20, 12 мл/мин)=34,42 мин

Стадия 3. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S)-2-(1H-индазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида ***(Соединение 518)***

Раствор трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S)-2-(1H-индазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (P1) (88 мг, 183,89 мкмоль) в смесь воды (2 мл) и 1,4-диоксана (2 мл) перемешивали при 95°C в течение 24 ч, затем охлаждали и подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; подвижная фаза 30-30-80% 0-1-5 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин) с

получением **соединения 518** N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S)-2-(1H-индазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (48,4 мг, 127,90 мкмоль, выход 69,55%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,43-1,61 (м, 3H), 1,61-1,70 (м, 1H), 1,77-1,96 (м, 1H), 1,96-2,07 (м, 3H), 2,51-2,57 (м, 2H), 2,93-3,27 (м, 1H), 3,61-4,29 (м, 1H), 5,17-5,57 (м, 1H), 5,57-5,79 (м, 2H), 7,24-7,38 (м, 1H), 7,41-7,58 (м, 2H), 7,65-7,73 (м, 1H), 7,93-8,06 (м, 2H), 10,45-13,05 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]+ m/z: рассчит. 378,2; найдено 379,2; Rt=1,420 мин.

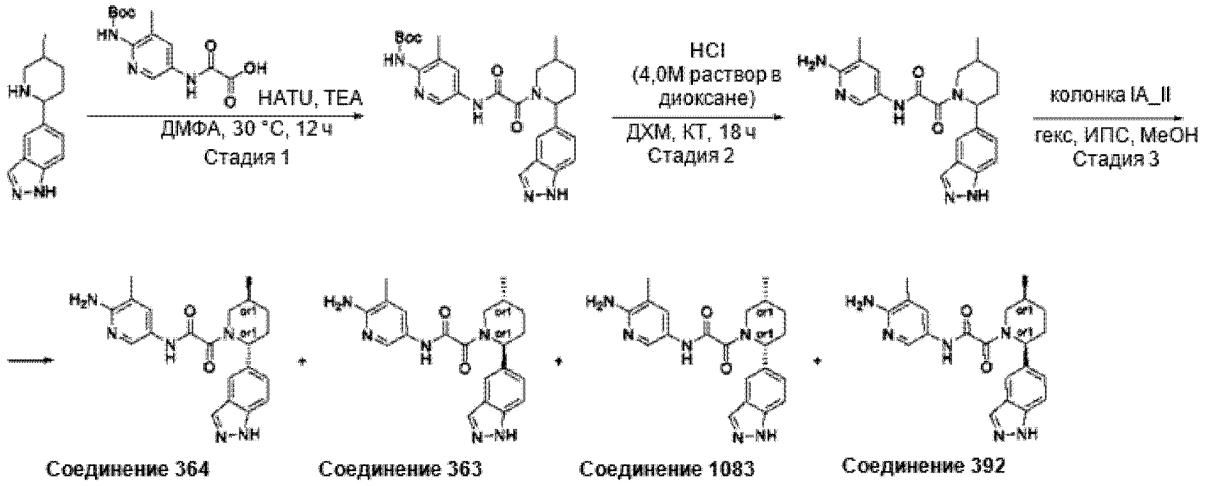
*Стадия 4. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R)-2-(1H-индазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 535**)*

Раствор трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R)-2-(1H-индазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (P2) (83 мг, 173,44 мкмоль) в смеси воды (2 мл) и 1,4-диоксана (2 мл) перемешивали при 95°C в течение 24 ч, затем охлаждали и подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; подвижная фаза 30-30-80% 0-1-5 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин) с получением **соединения 535** N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R)-2-(1H-индазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (49,2 мг, 130,01 мкмоль, выход 74,96%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,42-1,61 (м, 3H), 1,62-1,68 (м, 1H), 1,81-1,95 (м, 1H), 1,95-2,06 (м, 3H), 2,50-2,56 (м, 2H), 2,94-3,27 (м, 1H), 3,59-4,32 (м, 1H), 5,20-5,59 (м, 1H), 5,59-6,00 (м, 2H), 7,24-7,39 (м, 1H), 7,40-7,59 (м, 2H), 7,65-7,73 (м, 1H), 7,92-8,07 (м, 2H), 10,30-13,30 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]+ m/z: рассчит. 378,2; найдено 379,2; Rt=1,413 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 364), N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 363), N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1083) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 392)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

К суспензии 5-(5-метил-2-пиперидил)-1H-индазола (0,23 г, 1,07 ммоль), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (315,46 мг, 1,07 ммоль) и HATU (446,82 мг, 1,18 ммоль) в ДМФА (6 мл) добавляли триэтиламин (540,51 мг, 5,34 ммоль, 744,51 мкл). Полученную смесь перемешивали при 30°C в течение 12 ч, гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 * 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (3 * 20 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,6 г, неочищенный).

Данное соединение использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,00 (д, 3H), 1,40 (с, 9H), 1,74 (м, 4H), 2,16 (с, 3H), 3,98 (м, 2H), 5,21 (м, 2H), 5,67 (м, 2H), 7,27 (д, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,67 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 11,03 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 492,2; найдено 493,2; Rt=1,158 мин.

Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

К раствору трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,6 г, 1,22 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (8,00 г, 219,41 ммоль, 10 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч, упаривали в вакууме и подвергли ВЭЖХ (40-40-80% 0-1-5 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол) масса целевого пика 392, колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (152 мг, 387,31 мкмоль, выход 31,80%).

ЯМР спектр данного соединения не получали, а непосредственно использовали для хирального разделения.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 392,2; найдено 393,2; Rt=2,085 мин.

Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида ***(Соединение 364)****, N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида* ***(Соединение 363)****, N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида* ***(Соединение 1083)*** *и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида* ***(Соединение 392)***

N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (152,0 мг) подвергли очистке ВЭЖХ (колонка IA_II, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25 в качестве подвижной фазы; скорость потока 10 мл/мин) с получением **соединения 364** - N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (43,0 мг, выход 62,87%; RT=41,665 мин), **соединения 363** - N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (42,0 мг, выход 61,4%; RT=26,796 мин), **соединения 1083** - N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (2,0 мг, выход 26,32%; RT=36,456 мин) и соединен**ия 392** - N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (4,0 мг, выход 52,63%; RT=23,296 мин).

Соединение 364: RT (IA-3, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,15 мл/мин)=28,600 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,00-1,04 (м, 3H), 1,29-1,40 (м, 1H), 1,71-1,80 (м, 1H), 1,81-1,91 (м, 1H), 1,95-2,03 (м, 3H), 2,05-2,20 (м, 1H), 2,25-2,34 (м, 1H), 2,75-3,23 (м, 1H), 3,35-4,05 (м, 1H), 5,19-5,57 (м, 1H), 5,57-5,70 (м, 2H), 7,31 (дд, 1H), 7,40-7,55 (м, 2H), 7,66-7,72 (м, 1H), 7,93-8,07 (м, 2H), 10,40-10,56 (м, 1H), 12,96-13,07 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 392,2; найдено 393,2; Rt=3,563 мин.

Соединение 363: RT (IA-3, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,15 мл/мин)=16,782 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,03 (м, 3H), 1,29-1,40 (м, 1H), 1,71-1,79 (м, 1H), 1,82-1,94 (м, 1H), 1,96-2,04 (м, 3H), 2,05-2,20 (м, 1H), 2,22-2,30 (м, 1H), 2,74-3,23 (м, 1H), 3,41-4,03 (м, 1H), 5,20-5,58 (м, 1H), 5,59-5,70 (м, 2H), 7,24-7,38 (м, 1H), 7,40-7,57 (м, 2H), 7,67-7,73 (м, 1H), 7,93-8,07 (м, 2H), 10,43-10,55 (м, 1H), 12,94-13,08 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 392,2; найдено 393,2; Rt=3,551 мин.

Соединение 1083: RT (IA-3, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,15 мл/мин)=24,432 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 392,2; найдено 393,2; Rt=3,599 мин.

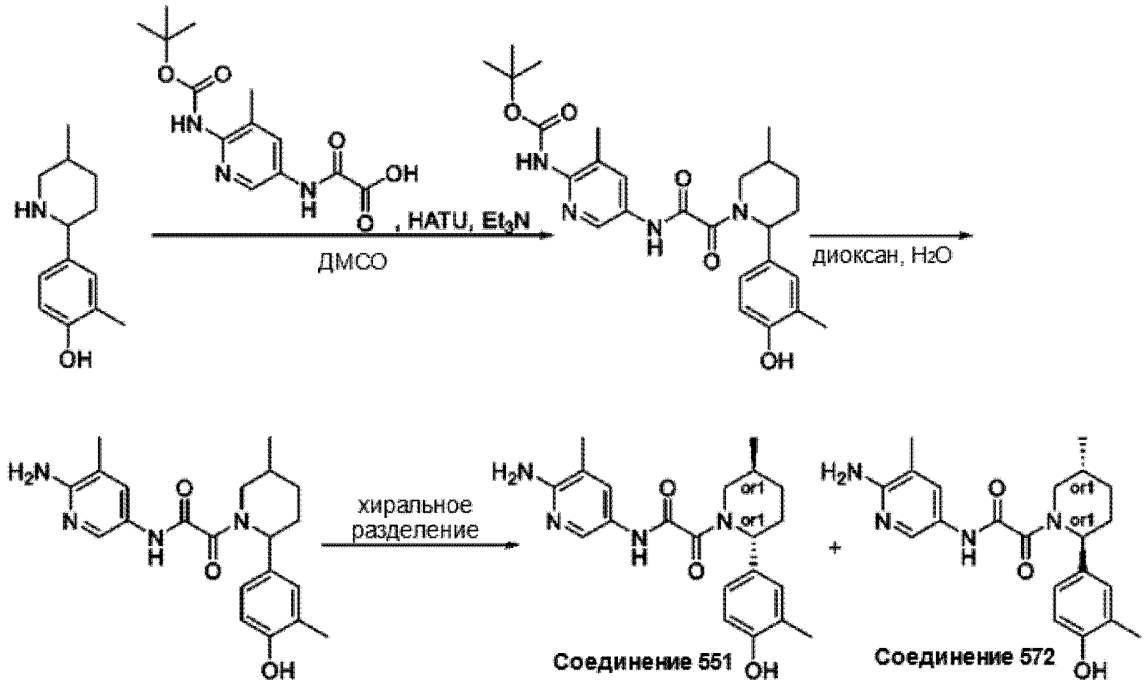
Соединение 392: RT (IA-3, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,15 мл/мин)=15,413 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,68-0,79 (м, 3H), 1,10-1,21 (м, 1H), 1,57-1,78 (м, 2H), 1,81-1,96 (м, 1H), 1,96-2,07 (м, 3H), 2,54-2,57 (м, 1H), 3,52-3,60 (м, 1,7H), 4,16-4,22 (м, 0,3H), 5,17-6,02 (м, 3H), 7,24-7,39 (м, 1H), 7,41-7,52 (м, 1H), 7,52-7,56 (м, 1H), 7,64-7,75 (м, 1H), 7,92-8,03 (м, 1H), 8,04-8,20 (м, 1H), 10,49-10,61 (м, 1H), 13,02 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 392,2; найдено 393,2; Rt=3,600 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*R*,5*S*)-2-(4-гидрокси-3-метил-

фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида и *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-гидрокси-3-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (соединение 551 и соединение 572)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(4-гидрокси-3-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

К перемешиваемому раствору 2-метил-4-(5-метил-2-пиперидил)фенола (250 мг, 1,22 ммоль), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (359,59 мг, 1,22 ммоль) и HATU (509,33 мг, 1,34 ммоль) в ДМСО (4 мл) добавляли Et_3N (246,45 мг, 2,44 ммоль, 339,46 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Через 16 часов ЖХМС указала, что израсходование исходных материалов не было полным. HATU (120 мг) дополнительно добавляли к реакционной смеси, а реакционную смесь перемешивали в течение 40 часов. Через 40 часов реакционную смесь очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Элюент: 2-10 мин, 40-60%, H_2O - MeOH; скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл, MeOH; колонка: TRIART 100×20 мм, 5 мкм) с получением *трет*-бутил-*N*-[5-[[2-[2-(4-гидрокси-3-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,12 г, 248,67 мкмоль, выход 20,42%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 482,3; найдено 483,2; Rt=3,257 мин.

Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(4-гидрокси-3-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

трет-Бутил-N-[5-[[2-[2-(4-гидрокси-3-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (0,12 г, 248,67 мкмоль) растворяли в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (1 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 100°C

в течение ночи. Реакционную смесь затем очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Элюент: 2-10 мин, 40-60%, вода+NH_3/MeOH+NH_3; загрузочный насос: 4 мл, MeOH+NH_3; колонка: TRIART 100×20 мм, 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(4-гидрокси-3-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (69 мг, 180,41 мкмоль, выход 72,55%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 382,3; найдено 383,4; Rt=1,960 мин.

*Стадия 3: Хиральное разделение N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(4-гидрокси-3-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(4-гидрокси-3-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**соединение 551** и соединение **572**)*

N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(4-гидрокси-3-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (69 мг, 180,41 мкмоль) подвергли очистке хиральной ВЭЖХ (Колонка: OJ-H-I (250×20 мм, 5 мкм), элюент: гексан-MeOH-ИПС, 60-20-20, скорость потока: 12 мл/мин) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*R*,5*S*)-2-(4-гидрокси-3-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 551**, 24,61 мг) и *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-гидрокси-3-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 572**, 24,03 мг) в виде светло-желтых твердых веществ.

Соединение 551:

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,94-1,03 (м, 3H), 1,23-1,35 (м, 1H), 1,63-1,76 (м, 1H), 1,77-1,88 (м, 1H), 1,90-1,97 (м, 1H), 1,96-2,02 (м, 3H), 2,07-2,16 (м, 4H), 2,68-3,23 (м, 1H), 3,37-3,99 (м, 1H), 4,94-5,52 (м, 1H), 5,52-5,63 (м, 2H), 6,70-6,77 (м, 1H), 6,84-6,94 (м, 1H), 6,95-7,04 (м, 1H), 7,39-7,51 (м, 1H), 7,91-8,05 (м, 1H), 9,20 (с, 1H), 10,34-10,53 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 382,3; найдено 383,2; Rt=1,265 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=21,77 мин (Колонка: AD-H; подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25; скорость потока: 0,6 мл/мин).

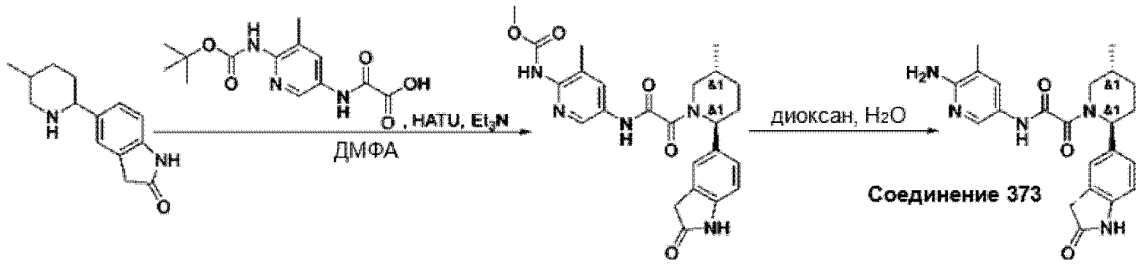
Соединение 572:

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,95-1,01 (м, 3H), 1,24-1,33 (м, 1H), 1,63-1,75 (м, 1H), 1,78-1,89 (м, 1H), 1,90-1,97 (м, 1H), 1,98-2,03 (м, 3H), 2,08-2,17 (м, 4H), 2,68-3,21 (м, 1H), 3,37-3,97 (м, 1H), 4,95-5,53 (м, 1H), 5,55-5,63 (м, 2H), 6,69-6,80 (м, 1H), 6,86-6,95 (м, 1H), 6,95-7,03 (м, 1H), 7,39-7,55 (м, 1H), 7,93-8,09 (м, 1H), 9,03-9,43 (м, 1H), 10,32-10,60 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 382,3; найдено 383,2; Rt=1,265 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=19,12 мин (Колонка: AD-H; подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25; скорость потока: 0,6 мл/мин).

Синтез *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 373)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

К перемешиваемому раствору 5-(5-метил-2-пиперидил)индолин-2-она (0,4 г, 1,74 ммоль), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (512,87 мг, 1,74 ммоль) и триэтиламина (1,76 г, 17,37 ммоль, 2,42 мл) в ДМФА (5 мл) добавляли HATU (990,59 мг, 2,61 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов при той же температуре. Через 18 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью ВЭЖХ (Элюент: 2-10 мин, 60-85%, MeOH/H_2O; скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл, MeOH; колонка: SunFire 100×19 мм, 5 мкм) с получением *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,1017 г, 200,36 мкмоль, выход 11,54%) в виде красного твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 507,3; найдено 508,2; Rt=1,298 мин.

*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 373**)*

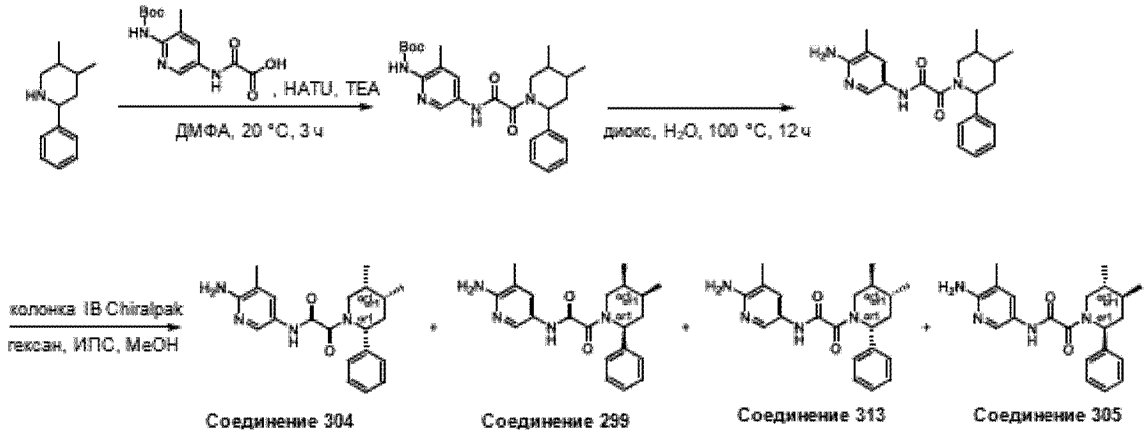
трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (0,1017 г, 200,36 мкмоль) растворяли в диоксане (2 мл) и воде (2 мл). Полученную реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 18 часов. После завершения реакции реакционную смесь упаривали досуха с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 373**, 0,056 г, 137,44 мкмоль, выход 68,59%) в виде красного твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 0,99-1,03 (м, 3H), 1,22-1,37 (м, 1H), 1,67-1,77 (м, 1H), 1,82-1,93 (м, 1H), 2,00-2,07 (м, 3H), 2,09-2,24 (м, 1H), 2,72-2,81 (м, 0,3H), 3,21-3,25 (м, 0,7H), 3,40-3,53 (м, 3H), 3,64-4,02 (м, 1H), 5,03-5,58 (м, 1H), 5,58-5,70 (м, 2H), 6,78-6,89 (м, 1H), 7,07-7,27 (м, 2H), 7,40-7,54 (м, 1H), 7,93-8,08 (м, 1H), 10,36 (с, 1H), 10,43-10,57 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 407,2; найдено 408,2; Rt=0,856 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,4R,5R)-4,5-диметил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 304), N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,4S,5S)-4,5-диметил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 299), N-

(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,4R,5S)-4,5-диметил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 313) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,4S,5R)-4,5-диметил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 305)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-(4,5-диметил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

4,5-Диметил-2-фенил-пиперидин (0,076 г, 401,49 мкмоль), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (118,56 мг, 401,49 мкмоль), TEA (406,27 мг, 4,01 ммоль, 559,59 мкл) и HATU (228,99 мг, 602,23 мкмоль) растворяли в ДМФА (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Полученную смесь разбавляли водой и экстрагировали три раза EtOAc. Затем EtOAc экстрагировали трижды солевым раствором. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, отфильтровали и упаривали при 40°C с получением трет-бутил-N-[5-[[2-(4,5-диметил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,164 г, 351,50 мкмоль, выход 87,55%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 466,2; найдено 467,2; Rt=3,991 мин.

Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-(4,5-диметил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетамида

трет-Бутил-N-[5-[[2-(4,5-диметил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (0,164 г, 351,50 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (2 мл) и воды (2 мл). Затем перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме при 55°C с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ (35-60% вода-метанол+NH_3, 2-10 мин, скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин метанол+NH_3), колонка: SUNFIRE C18 100 * 20 мм) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-(4,5-диметил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетамида (0,047 г, 128,26 мкмоль, выход 36,49%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,72 (м, 2H), 0,93 (м, 3H), 1,45 (м, 1H), 2,03 (м, 3H), 3,66 (м, 1H), 5,64 (м, 2H), 7,31 (м, 4H), 7,48 (м, 1H), 8,02 (д, 1H), 10,46 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 366,2; найдено 367,2; Rt=1,110 мин.

Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,4R,5R)-4,5-диметил-2-

*фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 304**), N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,4S,5S)-4,5-диметил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 299**), N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,4R,5S)-4,5-диметил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 313**) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,4S,5R)-4,5-диметил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 305**)*

N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-(4,5-диметил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетамид (0,047 г, 128,26 мкмоль) хирально разделяли, используя колонку: Chiralpak IB (250*20 мм, 5 мкм); подвижную фазу: гексан-ИПС-МеОН, 80-10-10 скорость потока: 12 мл/мин; температуру колонки: 24 °C; длину волны: 205 нм, 266 нм, 308 нм), получая **соединение 304** - N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,4R,5R)-4,5-диметил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (6,5 мг, 17,74 мкмоль, выход 13,83%; RT=20,645 мин), **соединение 299** - N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,4S,5S)-4,5-диметил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (6,90 мг, 18,83 мкмоль, выход 14,68%; RT=28,632 мин), **соединение 313** - N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,4R,5S)-4,5-диметил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (14,8 мг, 40,39 мкмоль, выход 31,49%; RT=22,209 мин) и **соединение 305** - N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,4S,5R)-4,5-диметил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (14,1 мг, 38,48 мкмоль, выход 30,0%; RT=25,742 мин).

Соединение 304 RT (IB, гексан-ИПС-МеОН, 80-10-10, 0,6 мл/мин)=20,891 мин.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,44-0,63 (м, 3H), 0,70-0,83 (м, 3H), 1,87-1,92 (м, 1H), 1,94-2,15 (м, 6H), 2,91-3,01 (м, 1H), 3,43-4,27 (м, 1H), 5,12-5,47 (м, 1H), 5,91 (уш. с, 2H), 7,18-7,29 (м, 2H), 7,29-7,39 (м, 3H), 7,40-7,63 (м, 1H), 7,87-8,14 (м, 1H), 10,39-10,67 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 366,2; найдено 367,2; Rt=4,101 мин.

Соединение 299: RT (IB, гексан-ИПС-МеОН, 80-10-10, 0,6 мл/мин)=28,641 мин.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,45-0,60 (м, 3H), 0,70-0,80 (м, 3H), 1,89-1,94 (м, 1H), 1,97-2,09 (м, 5H), 2,09-2,18 (м, 1H), 2,84-3,09 (м, 1H), 3,40-4,35 (м, 1H), 5,13-5,45 (м, 1H), 5,56-5,97 (м, 2H), 7,21-7,36 (м, 5H), 7,38-7,58 (м, 1H), 7,68-8,14 (м, 1H), 9,82-10,60 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 366,2; найдено 367,2; Rt=4,069 мин.

Соединение 313: RT (IB, гексан-ИПС-МеОН, 80-10-10, 0,6 мл/мин)=22,277 мин.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,91-1,04 (м, 6H), 1,14-1,27 (м, 1H), 1,45-1,55 (м, 1H), 1,55-1,68 (м, 1H), 1,96-2,10 (м, 4H), 3,42-4,03 (м, 2H), 5,03-5,26 (м, 1H), 5,51-5,71 (м, 2H), 7,19-7,35 (м, 5H), 7,36-7,54 (м, 1H), 7,70-8,08 (м, 1H), 9,98-10,53 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 366,2; найдено 367,2; Rt=4,036 мин.

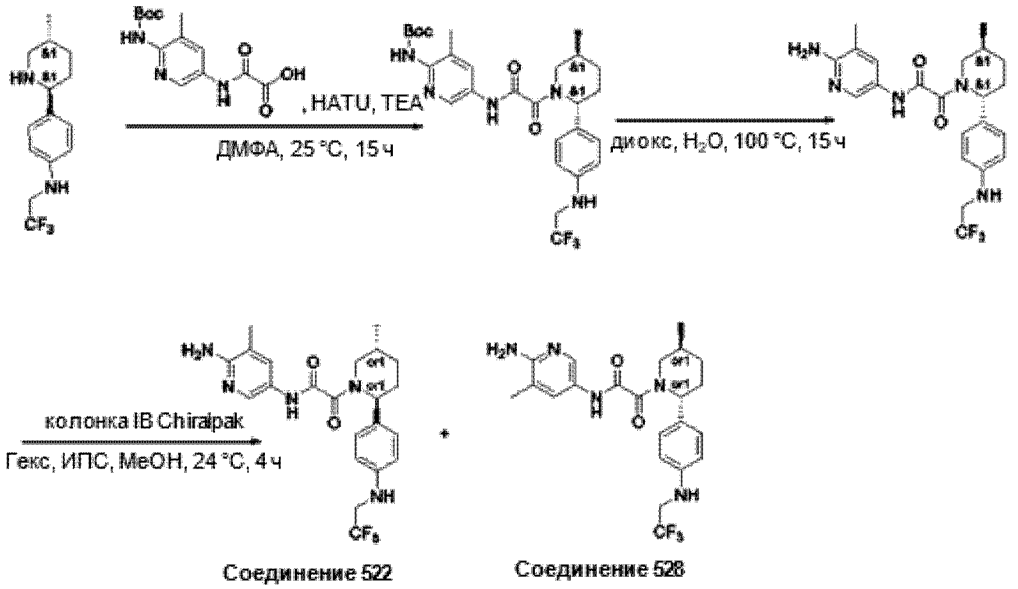
Соединение 305: RT (IB, гексан-ИПС-МеОН, 80-10-10, 0,6 мл/мин)=25,609 мин.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,89-1,00 (м, 6H), 1,15-1,25 (м, 1H), 1,44-1,53 (м, 1H), 1,55-1,68 (м, 1H), 1,97-2,10 (м, 4H), 3,55-4,02 (м, 2H), 5,03-5,27 (м, 1H), 5,53-5,67 (м, 2H), 7,18-7,34 (м, 5H), 7,36-7,54 (м, 1H), 7,68-8,10 (м, 1H), 9,98-10,51 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 366,2; найдено 367,2; Rt=4,009 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(2,2,2-

трифторэтиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 522) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(2,2,2-трифторэтиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 528)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(2,2,2-трифторэтиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

4-[(2R,5S)-5-Метил-2-пиперидил]-N-(2,2,2-трифторэтил)анилин (300 мг, 1,10 ммоль, 2HCl), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (325,32 мг, 1,10 ммоль, HCl) и триэтиламин (557,40 мг, 5,51 ммоль, 767,77 мкл) смешивали вместе в диметилформамиде (5 мл). Полученную смесь кратковременно нагревали до 60-70 °C до образования прозрачного раствора. После охлаждения до 5-10°C порциями добавляли HATU (460,78 мг, 1,21 ммоль) в течение 5 мин. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка: SunFireC18 100*19 мм, 5 мкм; 60-60-90% 0-1-6 мин вода-метанол, скорость потока: 30 мл/мин), получая трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(2,2,2-трифторэтиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (99 мг, 180,14 мкмоль, выход 16,35%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,73 (м, 2H), 1,01 (м, 2H), 1,43 (м, 9H), 1,64 (м, 2H), 2,19 (д, 3H), 3,54 (м, 2H), 3,90 (м, 2H), 4,15 (м, 2H), 5,00 (м, 1H), 5,57 (м, 1H), 6,22 (с, 1H), 6,76 (м, 2H), 7,06 (м, 2H), 7,96 (м, 1H), 8,45 (м, 1H), 9,05 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 549,2; найдено 550,2; Rt=3,496 мин.

Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(2,2,2-трифторэтиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(2,2,2-трифторэтиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (99 мг, 180,14 мкмоль) растворяли в диоксане (1 мл) и воде (0,5 мл). Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 15 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (колонка: YMC

Triart C18 100*20 мм, 5 мкм; 50-90% 0-5 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин), получая N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(2,2,2-трифторэтиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (55 мг, 122,37 мкмоль, выход 67,93%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 449,2; найдено 450,2; Rt=2,468 мин.

*Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(2,2,2-трифторэтиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 522**) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(2,2,2-трифторэтиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 528**)*

N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(2,2,2-трифторэтиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (55 мг, 122,37 мкмоль) разделяли на энантиомеры хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IB (250 * 20 мм, 5 мкм; подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20; скорость потока: 12 мл/мин; температура=24 °C), получая: **соединение 522** - N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(2,2,2-трифторэтиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (19 мг, 42,27 мкмоль, выход 69,09%) со временем удерживания=16,417 мин (**Соединение 522**) и **соединение 528** - N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(2,2,2-трифторэтиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (33,9 мг, неочищенный) со временем удерживания=36,985-38,961 мин (**Соединение 528**).

Соединение 522: RT (IB, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,15 мл/мин)=7,556 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,70-0,78 (м, 3H), 1,08-1,15 (м, 1H), 1,56-1,65 (м, 2H), 1,72-1,86 (м, 1H), 1,86-2,18 (м, 5H), 3,46-3,54 (м, 0,5H), 3,85-3,89 (м, 2H), 4,09-4,17 (м, 0,5H), 4,94-5,53 (м, 1H), 5,57-5,63 (м, 2H), 6,18-6,21 (м, 1H), 6,70-6,73 (м, 2H), 7,01-7,08 (м, 2H), 7,43-7,52 (м, 1H), 7,95-8,05 (м, 1H), 10,46-10,51 (м, 1H).

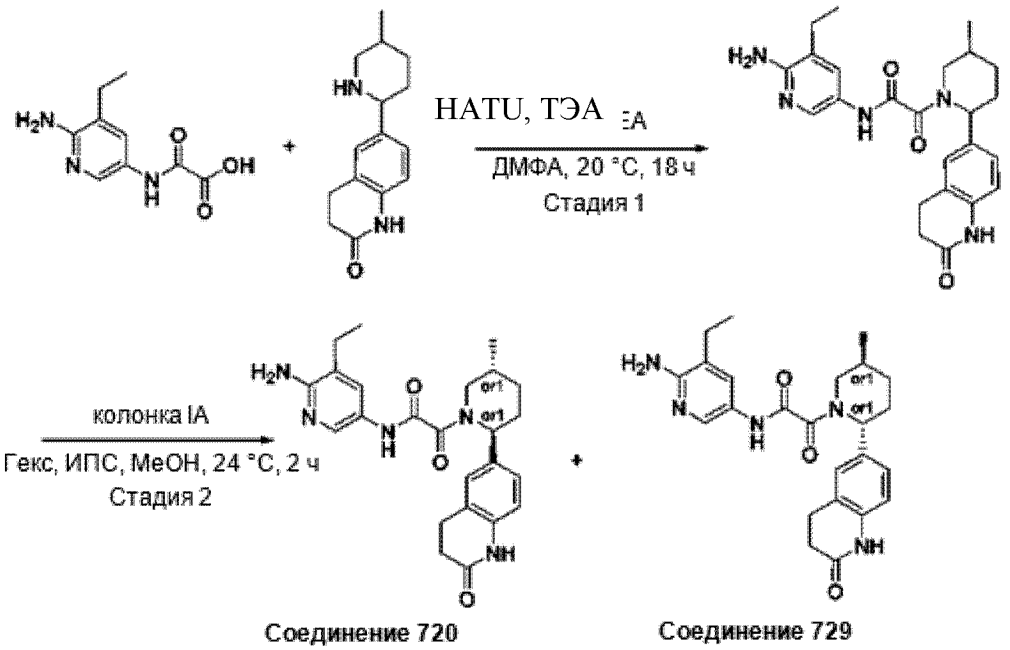
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 449,2; найдено 450,2; Rt=2,543 мин.

Соединение 528: RT (IB, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,15 мл/мин)=4,220 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,69-0,99 (м, 3H), 1,03-1,18 (м, 1H), 1,45-1,72 (м, 2H), 1,74-1,90 (м, 1H), 1,97-2,03 (м, 3H), 2,04-2,20 (м, 1H), 2,65-3,28 (м, 1H), 3,36-3,54 (м, 0,7H), 3,84-3,92 (м, 2H), 4,10-4,16 (м, 0,3H), 4,92-5,55 (м, 1H), 5,54-5,66 (м, 2H), 6,14-6,25 (м, 1H), 6,65-6,78 (м, 2H), 7,00-7,12 (м, 2H), 7,39-7,55 (м, 1H), 7,89-8,07 (м, 1H), 10,38-10,58 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 449,2; найдено 450,2; Rt=19,009 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 720) и N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 729)



Стадия 1: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1Н-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

HATU (176,04 мг, 462,98 мкмоль) добавляли порциями при комн. темп. к суспензии 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (96,86 мг, 462,98 мкмоль), 6-(5-метил-2-пиперидил)-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-она (130 мг, 462,98 мкмоль, HCl) и ТЕА (281,09 мг, 2,78 ммоль, 387,18 мкл) в ДМФА (10 мл). Прозрачный раствор перемешивали при 20°С в течение 18 ч, а растворители упаривали в вакууме с получением 1 г неочищенного материала. Подвергли ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм ВД S-5 мкм; 1-6 мин 45-55% вода-метанол (NH_3 0,1%), скорость потока: 30 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1Н-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (75 мг, 172,21 мкмоль, выход 37,20%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 435,2; найдено 436,2; Rt=2,017 мин.

*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1Н-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 720**) и N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1Н-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 729**)*

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: IA (250*20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 12 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 720** - N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1Н-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (28,7 мг, 65,90 мкмоль, выход 76,53%) время удерживания=59,6 мин и **соединения 729** - N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1Н-хинолин-6-

ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (28,6 мг, 65,67 мкмоль, выход 76,27%) время удерживания=79,4 мин.

Соединение 720: RT (IA, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=43,376 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,06 (м, 6H), 1,29 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,92 (м, 2H), 2,11 (м, 2H), 2,42 (м, 2H), 2,99 (м, 4H), 3,79 (м, 1H), 5,57 (м, 3H), 6,84 (м, 1H), 7,08 (м, 2H), 7,46 (м, 1H), 8,03 (м, 1H), 10,02 (м, 1H), 10,45 (м, 1H).

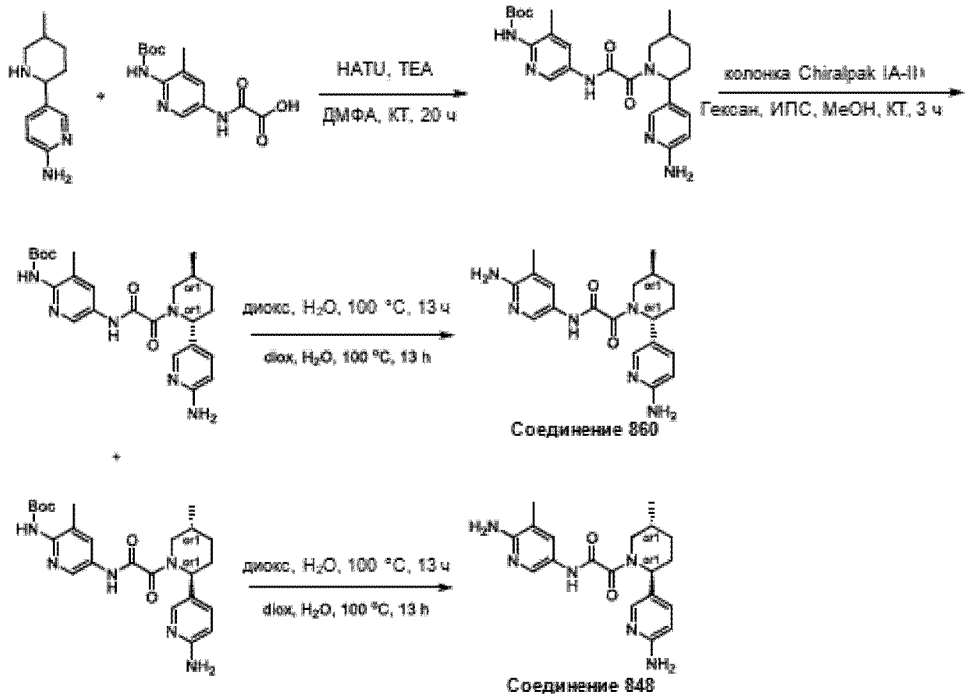
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 435,2; найдено 436,4; Rt=1,014 мин.

Соединение 729: RT (IA, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=60,621 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,03 (м, 6H), 1,33 (м, 1H), 1,67 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,97 (м, 1H), 2,14 (м, 1H), 2,39 (м, 2H), 2,86 (м, 4H), 3,45 (м, 1H), 4,09 (м, 1H), 5,57 (м, 3H), 6,84 (м, 1H), 7,08 (м, 2H), 7,46 (м, 1H), 8,03 (м, 1H), 10,02 (м, 1H), 10,45 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 435,2; найдено 436,2; Rt=0,778 мин.

Синтез отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 860) и отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 848)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

5-(5-Метил-2-пиперидил)пиридин-2-амин (300 мг, 1,57 ммоль), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (463,15 мг, 1,57 ммоль), триэтиламин (793,56 мг, 7,84 ммоль, 1,09 мл) смешивали в ДМФА (5 мл), а затем добавляли HATU (894,56 мг, 2,35 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Растворитель упаривали, а полученную смесь перемешивали с SiliaMetS® DMT (50 мг) в метаноле (10 мл). Смесь отфильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью ВЭЖХ

(2-10 мин 50-75% метанол/H_2O, 30 мл/мин) с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (48,5 мг, 103,51 мкмоль, выход 6,60%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 468,2; найдено 469,2; Rt=0,943 мин.

Стадия 2: Синтез отн-трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата и отн-трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

Смесь диастереомеров разделяли хиральной хроматографией (IA-II (250 * 20 мм, 5 мкм), ИПС-MeOH, 50-50, 12 мл/мин) с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (14,71 мг, 31,39 мкмоль, выход 30,33%; (P1) и трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (11,26 мг, 24,03 мкмоль, выход 23,22%; P2).

Препаративные условия: RT для P2 (IC-II (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 12 мл/мин)=35,062 мин.

Аналитические условия: RT для P2 (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=29,410 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 468,2; найдено 470,2; Rt=2,001 мин.

Препаративные условия: RT для P1 (IC-II (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 12 мл/мин)=76,389 мин.

Аналитические условия: RT для P1 (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=64,482 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 468,2; найдено 469,2; Rt=2,005 мин.

*Стадия 3. Синтез отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 860**)*

Раствор трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (14,71 мг, 31,39 мкмоль) в диоксане (1 мл) и воде (1 мл) нагревали при 100°C в течение 13 ч. Растворители упаривали, а полученный осадок очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин 20-65% метанол/H_2O+NH_3 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл, метанол+NH_3)) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (6,9 мг, 18,73 мкмоль, выход 59,65%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,94-1,01 (м, 3H), 1,26-1,36 (м, 1H), 1,66-1,73 (м, 1H), 1,75-1,88 (м, 1H), 1,88-1,96 (м, 1H), 1,98-2,02 (м, 3H), 2,04-2,12 (м, 1H), 2,67-3,19 (м, 1H), 3,34-3,96 (м, 1H), 4,93-5,49 (м, 1H), 5,56-5,63 (м, 2H), 5,84 (с, 2H), 6,40-6,45 (м, 1H), 7,23-7,38 (м, 1H), 7,43-7,49 (м, 1H), 7,82-7,88 (м, 1H), 7,94-8,02 (м, 1H), 10,26-10,48 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 368,2; найдено 370,2; Rt=0,514 мин.

Стадия 4: Синтез отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(6-амино-3-

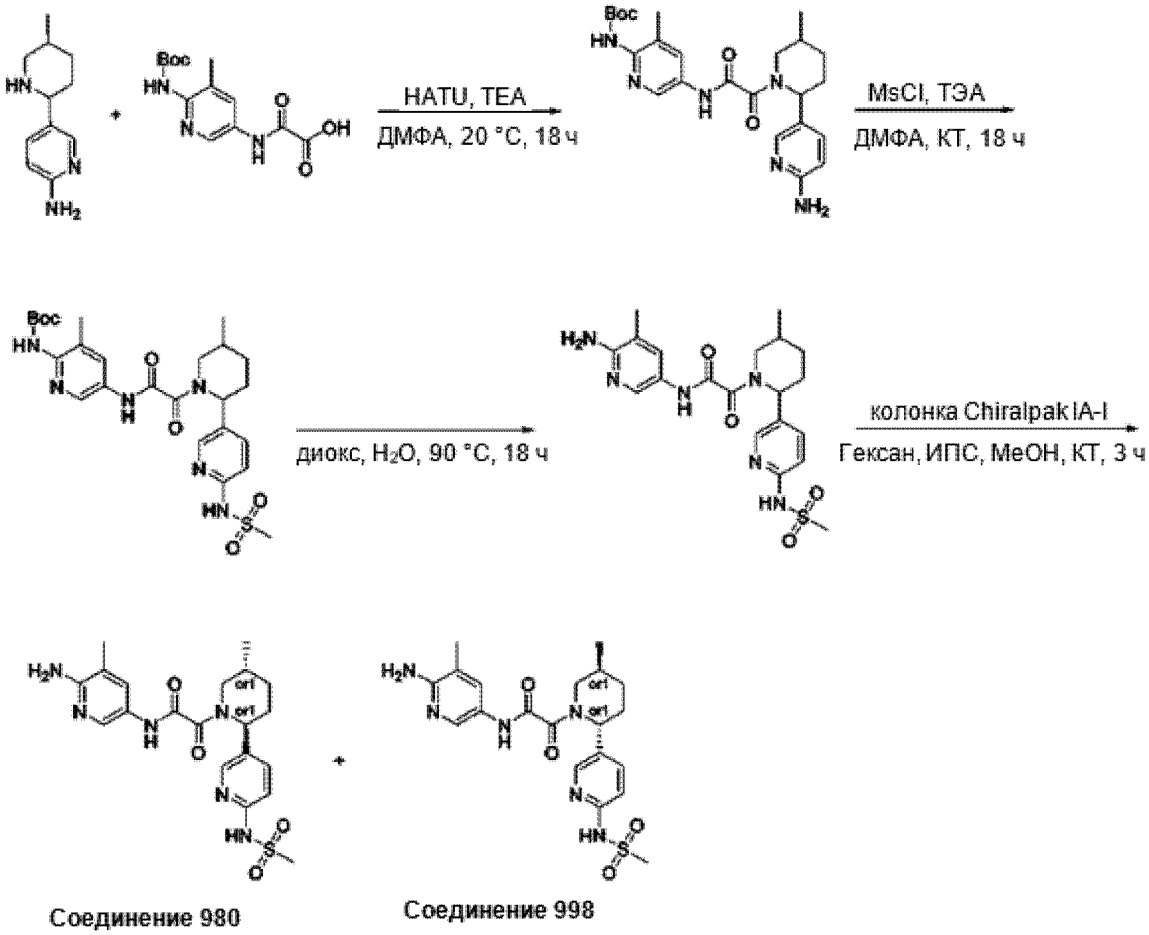
*пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 848**)*

Раствор трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (11,26 мг, 24,03 мкмоль) в диоксане (1 мл) и воде (1 мл) нагревали при 100°C в течение 12 ч. Растворители упаривали, а полученный осадок очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин 20-65% метанол/H_2O+NH_3 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл, метанол+NH_3)) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (5,2 мг, 14,11 мкмоль, выход 58,73%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,94-1,01 (м, 3H), 1,26-1,36 (м, 1H), 1,66-1,73 (м, 1H), 1,75-1,88 (м, 1H), 1,88-1,96 (м, 1H), 1,98-2,02 (м, 3H), 2,04-2,12 (м, 1H), 2,67-3,19 (м, 1H), 3,34-3,96 (м, 1H), 4,93-5,49 (м, 1H), 5,56-5,63 (м, 2H), 5,84 (с, 2H), 6,40-6,45 (м, 1H), 7,23-7,38 (м, 1H), 7,43-7,49 (м, 1H), 7,82-7,88 (м, 1H), 7,94-8,02 (м, 1H), 10,26-10,48 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 368,2; найдено 370,2; Rt=0,516 мин.

Синтез отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 980) и отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 998)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

HATU (496,98 мг, 1,31 ммоль) добавляли порциями при комнатной температуре к суспензии 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (424,55 мг, 1,44 ммоль), 5-(5-метил-2-пиперидил)пиридин-2-амина (250 мг, 1,31 ммоль) и TEA (793,56 мг, 7,84 ммоль, 1,09 мл) в ДМФА (10 мл). Прозрачный раствор перемешивали при 20°C в течение 18 ч, а растворители упаривали в вакууме с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (1 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 468,2; найдено 469,2; Rt=0,974 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

Метансульфонилхлорид (165,07 мг, 1,44 ммоль, 111,53 мкл) добавляли по каплям при комнатной температуре к суспензии трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (1,33 г, 1,31 ммоль), TEA (795,35 мг, 7,86 ммоль, 1,10 мл) в ДМФА (10 мл). Раствор перемешивали при 25°C в течение 18 ч и растворители упаривали в вакууме. Остаток очищали ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 30-75% 0-1-6 мин H_2O/MeOH, скорость потока: 30 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (165 мг, 301,85 мкмоль, выход 23,04%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 546,2; найдено 547,2; Rt=1,876 мин.

Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

Раствор трет-бутил-N-[5-[[2-[2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (165 мг, 301,85 мкмоль) в диоксане (2 мл) и воде (1 мл) перемешивали в течение 18 ч при 90 °C, а растворители упаривали в вакууме с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (130 мг, 291,14 мкмоль, выход 96,45%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 446,2; найдено 447,0; Rt=0,827 мин.

*Стадия 4: Синтез отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 980**) и отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 998**)*

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: Chiralpak IA-I (250 * 20 мм, 5 мкм), ИПС-MeOH, 50-50, 12 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 980** - отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (31,2 мг, 69,87 мкмоль, выход 48,00%), время

удерживания=31,1 мин, и соединен**ия 998** - отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (31,4 мг, 70,32 мкмоль, выход 48,31%), время удерживания=45,6 мин.

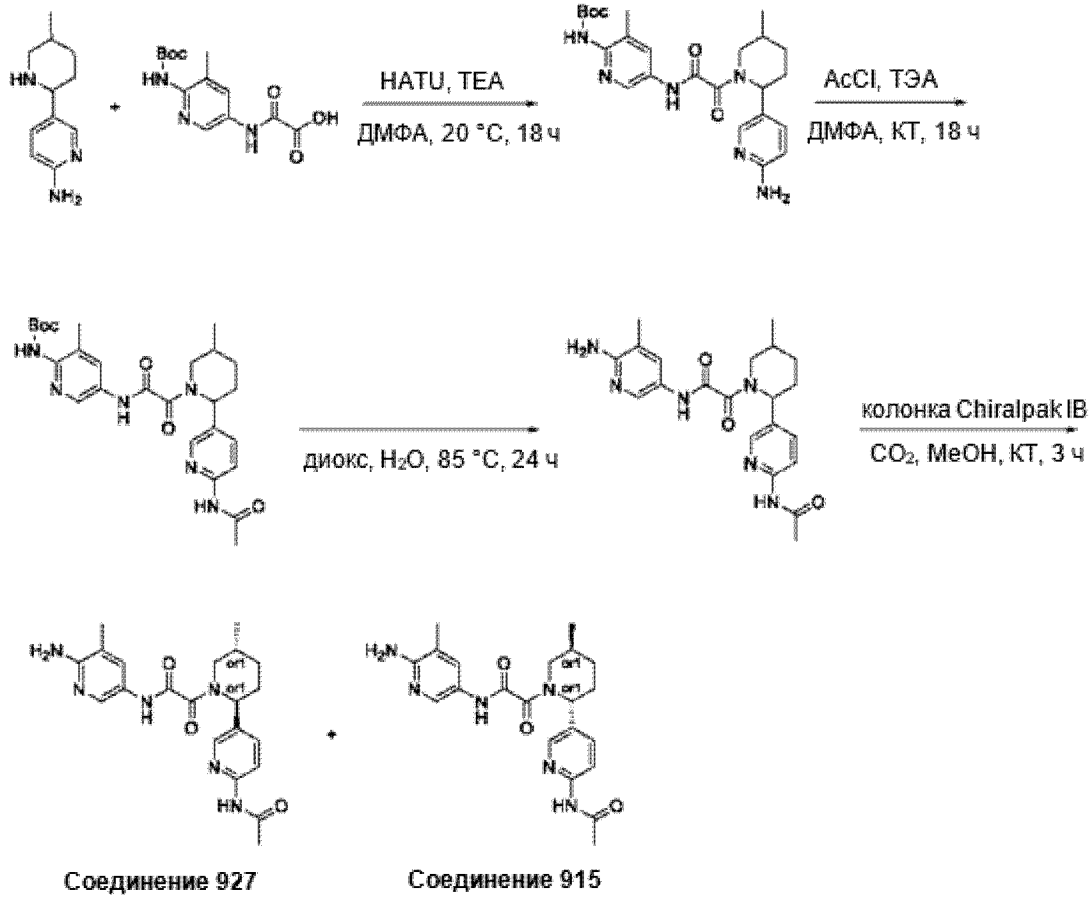
Соединение 980: RT (IA (250 * 4,6, 5 мкм), ИПС-MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин)=30,873 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 446,2; найдено 447,2; Rt=1,493 мин.

Соединение 998: RT (IA (250 * 4,6, 5 мкм), ИПС-MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин)=48,374 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 446,2; найдено 447,2; Rt=1,495 мин.

Синтез отн-2-[(2S,5R)-2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 927) и отн-2-[(2R,5S)-2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 915)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

HATU (496,98 мг, 1,31 ммоль) добавляли порциями при комнатной температуре к суспензии 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (424,55 мг, 1,44 ммоль), 5-(5-метил-2-пиперидил)пиридин-2-амина (250 мг, 1,31 ммоль) и TEA (793,56 мг, 7,84 ммоль, 1,09 мл) в ДМФА (10 мл). Прозрачный

раствор перемешивали при 20°C в течение 18 ч, а растворители упаривали в вакууме с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (1 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 468,2; найдено 469,2; Rt=0,901 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

Ацетилхлорид (113,11 мг, 1,44 ммоль, 87,69 мкл) добавляли по каплям при комнатной температуре к суспензии трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (1,33 г, 1,31 ммоль), TEA (795,35 мг, 7,86 ммоль, 1,10 мл) в ДМФА (10 мл). Раствор перемешивали при 25°C в течение 18 ч и растворители упаривали в вакууме. Остаток очищали ОФ-ВЭЖХ (колонка: Chromatorex 18 SMB100-5T 100 * 19 мм 5 мкм; 0-1-6 мин 30-40% вода-MeCN, скорость потока 30 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (209 мг, 409,34 мкмоль, выход 31,25%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 510,2; найдено 511,2; Rt=2,557 мин.

Стадия 3: Синтез 2-[2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида

Раствор трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (203,41 мг, 398,39 мкмоль) в диоксане (2 мл) и воде (1 мл) перемешивали в течение 24 ч при 85 °C, а растворители упаривали в вакууме с получением 2-[2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (160 мг, 389,80 мкмоль, выход 97,84%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 410,2; найдено 411,2; Rt=0,725 мин.

*Стадия 4: Синтез отн-2-[(2S,5R)-2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 927**) и отн-2-[(2R,5S)-2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 915**)*

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: IB (250 * 30, 5 мкм), CO_2-MeOH, 60-40, 80 мл/мин - скорость потока - 30 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 927** - отн-2-[(2S,5R)-2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (31,2 мг, 76,01 мкмоль, выход 39,00%), время удерживания=5,99 мин, и соединен**ия 915** - отн-2-[(2R,5S)-2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (31,8 мг, 77,47 мкмоль, выход 39,75%), время удерживания=6,76 мин.

Соединение 927: RT (OJ-H (250 * 4,6, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=15,921 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,99 (м, 3H), 1,32 (м, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,84 (м, 1H), 2,03 (м, 7H), 2,18 (м, 1H), 2,89 (м, 1H), 3,71 (дд, 1H), 5,58 (м, 3H), 7,45 (м, 1H), 7,69

(м, 1H), 8,00 (м, 2H), 8,22 (м, 1H), 10,48 (с, 2H)

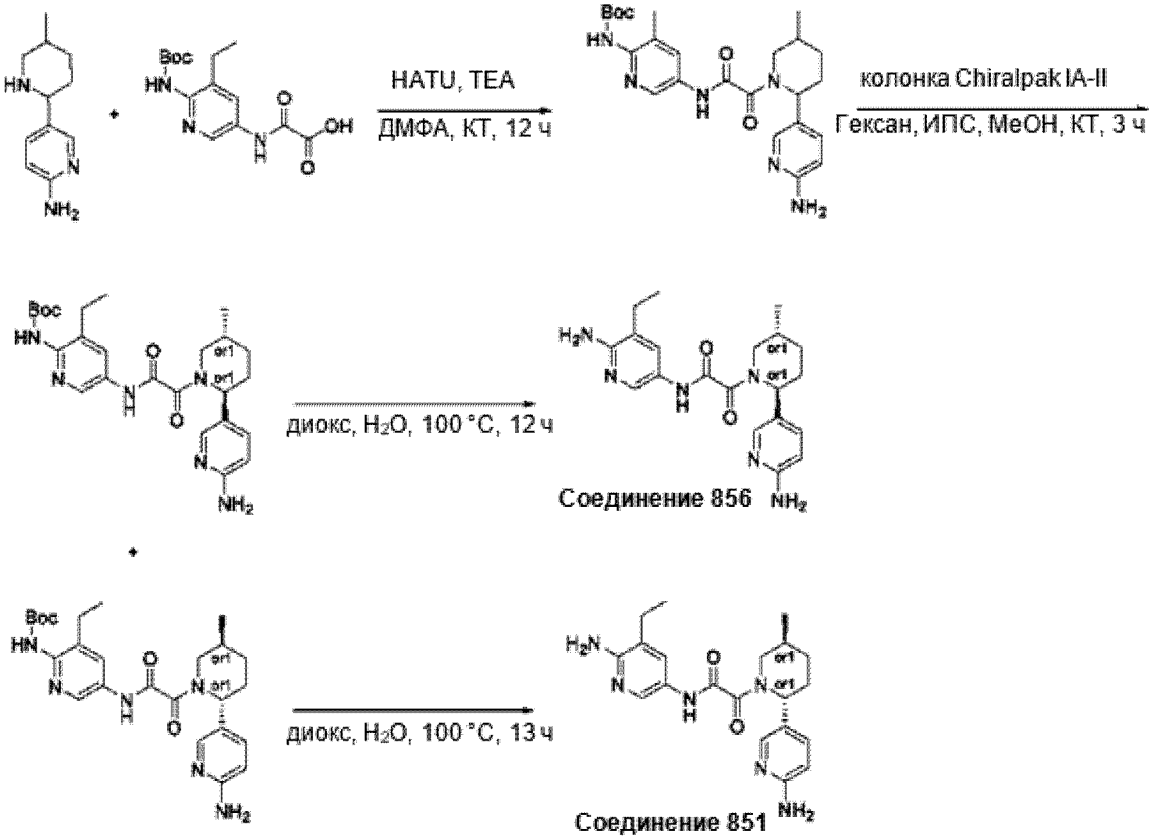
ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 410,2; найдено 412,2; Rt=0,894 мин.

Соединение 915: RT (OJ-H (250 * 4,6, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=24,255 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,00 (м, 3H), 1,32 (м, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 2,02 (м, 7H), 2,19 (м, 1H), 2,97 (дд, 1H), 3,71 (дд, 1H), 5,58 (м, 3H), 7,45 (м, 1H), 7,70 (м, 1H), 8,00 (м, 2H), 8,22 (м, 1H), 10,48 (с, 2H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 410,2; найдено 412,2; Rt=0,894 мин.

Синтез отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 856) и отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 851)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-этил-2-пиридил]карбамата

5-(5-Метил-2-пиперидил)пиридин-2-амин (250 мг, 1,31 ммоль), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-этил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (404,29 мг, 1,31 ммоль), триэтиламин (661,30 мг, 6,54 ммоль, 910,88 мкл) смешивали в ДМФА (5 мл), а затем добавляли HATU (745,46 мг, 1,96 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Растворитель упаривали, а полученную смесь перемешивали с SiliaMetS® DMT (50 мг) в метаноле (10 мл). Смесь отфильтровали и упаривали при

пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин 50-65% метанол/H_2O, 30 мл/мин) с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-этил-2-пиридил]карбамата (61,6 мг, 127,65 мкмоль, выход 9,77%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 482,2; найдено 483,2; Rt=0,984 мин.*Стадия 2: Синтез отн-трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-этил-2-пиридил]карбамата и отн-трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-этил-2-пиридил]карбамата*

Смесь диастереомеров разделяли хиральной хроматографией (IA-II (250 * 20,5 мкм), ИПС-МеОН, 50-50, 12 мл/мин) с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-этил-2-пиридил]карбамата (21,02 мг, 43,56 мкмоль, выход 34,12%; P1) и трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-этил-2-пиридил]карбамата (22,05 мг, 45,69 мкмоль, выход 35,80%; P2).

Препаративные условия: RT для P1 (IA (250 * 30, 5 мкм), ИПС-МеОН, 50-50, 20 мл/мин)=19,231 мин. Аналитические условия: RT для P1 (IA, ИПС -МеОН, 50-50, 0,6 мл/мин)=16,786 мин. ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 482,2; найдено 484,2; Rt=2,159 мин.

Препаративные условия: RT для P2 (IA (250 * 30, 5 мкм), ИПС-МеОН, 50-50, 20 мл/мин)=42,391 мин. Аналитические условия: RT для P2 (IA, ИПС -МеОН, 50-50, 0,6 мл/мин)=38,638 мин. ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 482,2; найдено 484,2; Rt=2,174 мин.

*Стадия 3: Синтез отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 856**)*

Раствор трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-этил-2-пиридил]карбамата (21,02 мг, 43,56 мкмоль) в диоксане (1 мл) и воде (1 мл) нагревали при 100°C в течение 12 ч. Растворители упаривали, а полученный осадок очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин 20-65% метанол/H_2O+NH_3 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл, метанол+NH_3)) с получением N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (10,8 мг, 28,24 мкмоль, выход 64,83%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,95-1,02 (м, 3H), 1,06-1,14 (м, 3H), 1,23-1,37 (м, 1H), 1,64-1,75 (м, 1H), 1,80-2,06 (м, 2H), 2,06-2,15 (м, 1H), 2,36-2,41 (м, 2H), 2,65-3,20 (м, 1H), 3,35-3,99 (м, 1H), 4,95-5,50 (м, 1H), 5,58-5,65 (м, 2H), 5,84 (с, 2H), 6,39-6,47 (м, 1H), 7,19-7,35 (м, 1H), 7,43-7,52 (м, 1H), 7,78-7,88 (м, 1H), 7,98-8,06 (м, 1H), 10,36-10,54 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 382,4; найдено 383,4; Rt=0,557 мин.

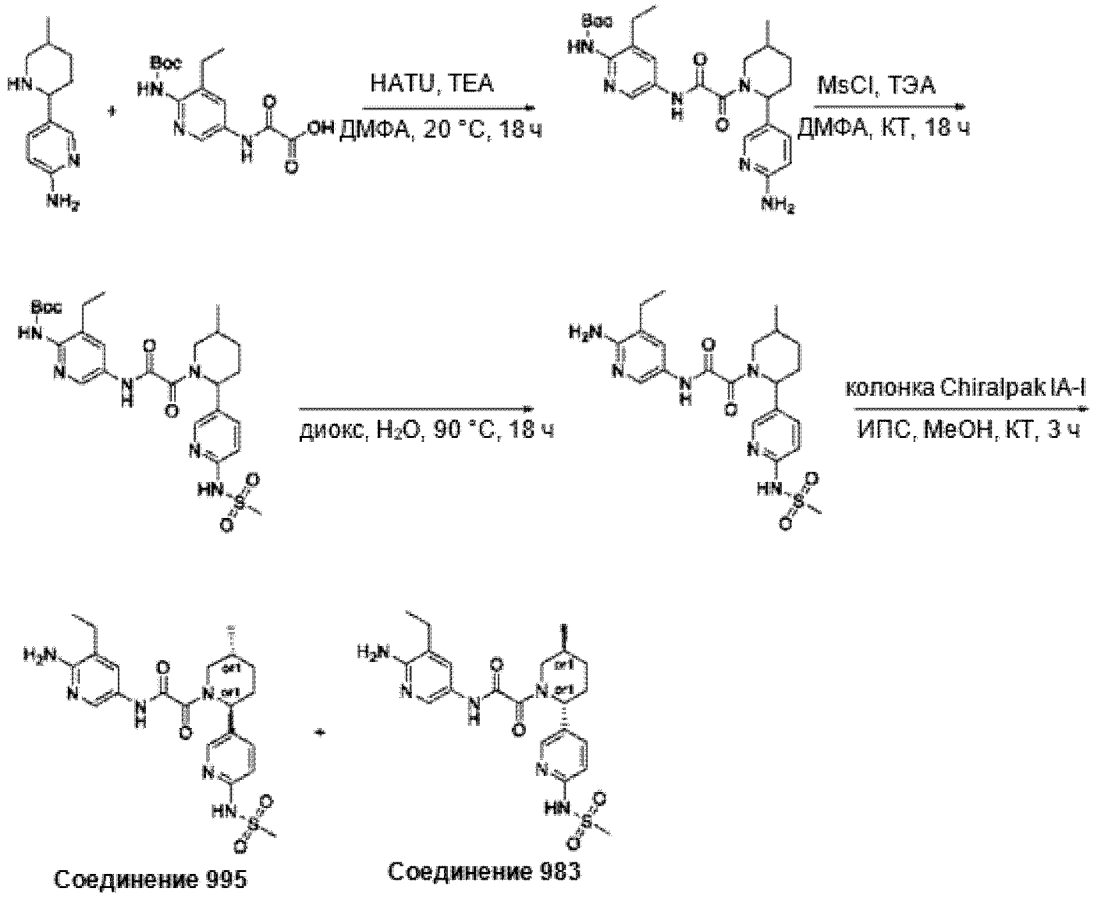
*Стадия 4: Синтез отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 851**)*

Раствор трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-этил-2-пиридил]карбамата (22,05 мг, 45,69 мкмоль) в диоксане (1 мл) и воде (1 мл) нагревали при 100°C в течение 12 ч. Растворители упаривали, а полученный осадок очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин 20-65% метанол/H_2O+NH_3 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл, метанол+NH_3)) с получением N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (8,2 мг, 21,44 мкмоль, выход 46,92%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,97-1,02 (м, 3H), 1,07-1,11 (м, 3H), 1,26-1,34 (м, 1H), 1,61-1,77 (м, 1H), 1,78-1,90 (м, 1H), 1,90-2,05 (м, 1H), 2,06-2,17 (м, 1H), 2,36-2,41 (м, 2H), 2,64-3,21 (м, 1H), 3,35-3,98 (м, 1H), 4,93-5,49 (м, 1H), 5,59-5,65 (м, 2H), 5,85 (с, 2H), 6,40-6,48 (м, 1H), 7,25-7,36 (м, 1H), 7,43-7,51 (м, 1H), 7,81-7,87 (м, 1H), 7,94-8,05 (м, 1H), 10,43-10,51 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 382,4; найдено 383,4; Rt=0,554 мин.

Синтез отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 995) и отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 983)



Стадия 1. Синтез 5-[[2-[2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида

HATU (496,98 мг, 1,31 ммоль) добавляли порциями при комнатной температуре к суспензии 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (359,52 мг, 1,50 ммоль), 5-(5-метил-2-пиперидил)пиридин-2-амина (250 мг, 1,31 ммоль) и TEA (793,56 мг, 7,84 ммоль, 1,09 мл) в ДМФА (10 мл). Прозрачный раствор перемешивали при 20°C в течение 18 ч, а растворители упаривали в вакууме с получением 5-[[2-[2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (1 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 482,2; найдено 483,4; Rt=1,021 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-N-[3-этил-5-[[2-[2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

Метансульфонилхлорид (165,07 мг, 1,44 ммоль, 111,53 мкл) добавляли по каплям при комнатной температуре к суспензии трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-этил-2-пиридил]карбамата (1,92 г, 1,31 ммоль), TEA (795,35 мг, 7,86 ммоль, 1,10 мл) в ДМФА (10 мл). Раствор перемешивали при 25°C в течение 18 ч и растворители упаривали в вакууме. Остаток очищали ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 40-70% 0-1-6 мин H_2O/MeOH, скорость потока: 30 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением трет-бутил-N-[3-этил-5-[[2-[2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (135 мг, 240,79 мкмоль, выход 18,38%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 560,2; найдено 561,2; Rt=2,029 мин.

Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

Раствор трет-бутил-N-[3-этил-5-[[2-[2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (135 мг, 240,79 мкмоль) в диоксане (2 мл) и воде (1 мл) перемешивали в течение 18 ч при 90 °C, а растворители упаривали в вакууме с получением N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (110 мг, 238,85 мкмоль, выход 99,19%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 460,2; найдено 461,2; Rt=0,854 мин.

*Стадия 4: Синтез отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 995**) и отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 983**)*

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: Chiralpak IA-I (250 * 20, 5 мкм), ИПС-MeOH, 50-50, 12 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 995** - отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (29,3 мг, 63,62 мкмоль, выход 53,27%), время удерживания=23,87 мин, и соединен**ия 983** - отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[6-(метансульфонамидо)-3-пиридил]-5-

метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (33,8 мг, 73,39 мкмоль, выход 61,45%), время удерживания=41,22 мин.

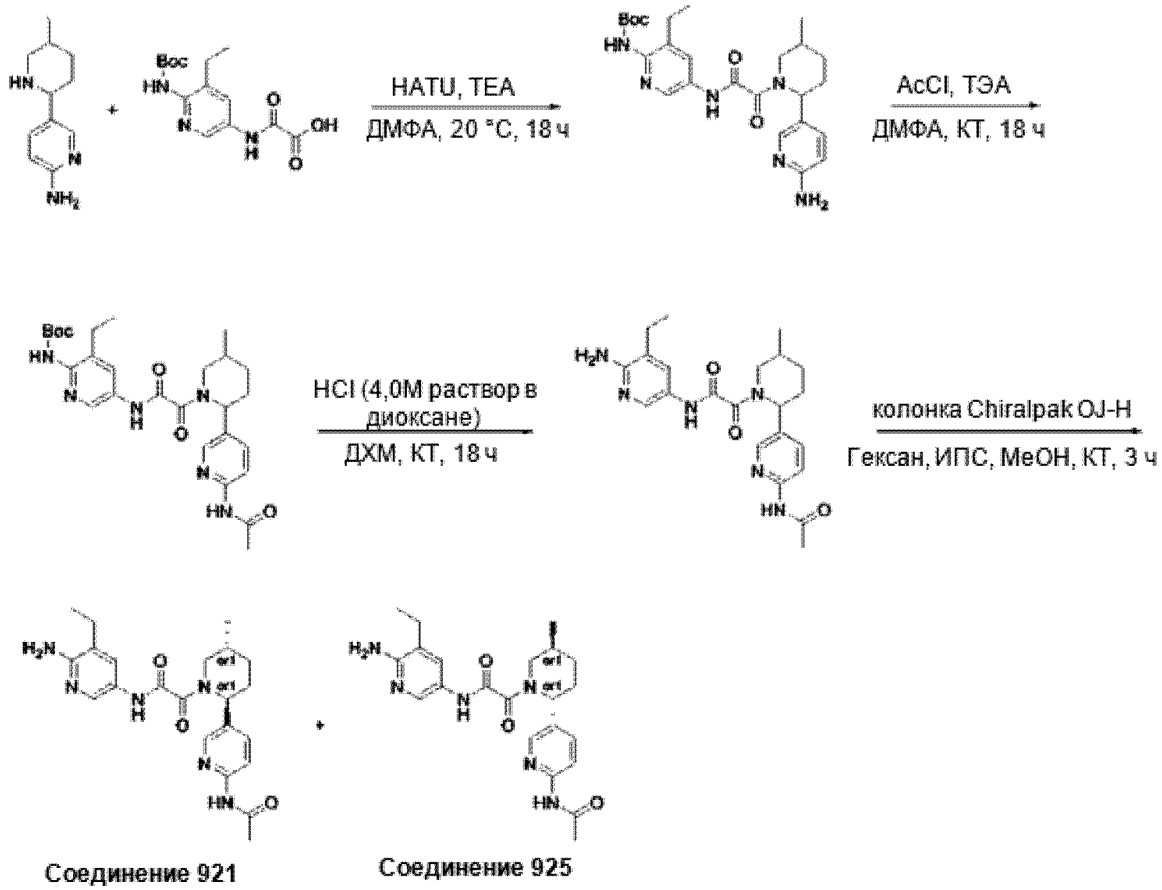
Соединение 995: RT (IA (250 * 4,6, 5 мкм), ИПС-MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин)=23,505 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 460,2; найдено 461,2; Rt=1,647 мин.

Соединение 983: RT (IA (250 * 4,6, 5 мкм), ИПС-MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин)=41,482 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 460,2; найдено 461,2; Rt=1,640 мин.

Синтез отн-2-[(2S,5R)-2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 921) и отн-2-[(2R,5S)-2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 925)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-этил-2-пиридил]карбамата

HATU (496,98 мг, 1,31 ммоль) добавляли порциями при комнатной температуре к суспензии 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-этил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (444,72 мг, 1,44 ммоль), 5-(5-метил-2-пиперидил)пиридин-2-амина (250 мг, 1,31 ммоль) и TEA (793,56 мг, 7,84 ммоль, 1,09 мл) в ДМФА (10 мл). Прозрачный раствор перемешивали при 20°C в течение 18 ч, а растворители упаривали в вакууме с получением

трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-этил-2-пиридил]карбамата (1 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 482,2; найдено 483,2; Rt=0,944 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-этил-2-пиридил]карбамата

Ацетилхлорид (113,11 мг, 1,44 ммоль, 87,69 мкл) добавляли по каплям при комнатной температуре к суспензии трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(6-амино-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-этил-2-пиридил]карбамата (632,17 мг, 1,31 ммоль), TEA (795,35 мг, 7,86 ммоль, 1,10 мл) в ДМФА (10 мл). Раствор перемешивали при 25°C в течение 18 ч и растворители упаривали в вакууме. Остаток очищали ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм ВД S-5 мкм; 0-5 мин 48-65% вода-метанол (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-этил-2-пиридил]карбамата (169 мг, 322,14 мкмоль, выход 24,59%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 524,2; найдено 525,2; Rt=2,093 мин.

Стадия 3: Синтез 2-[2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида

Раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (838,98 мг, 3,22 ммоль, 791,49 мкл, 14% чистота) осторожно добавляли при комнатной температуре к раствору трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-этил-2-пиридил]карбамата (169 мг, 322,14 мкмоль) в ДХМ (2 мл). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре, а растворители упаривали в вакууме. Остаток подвергали ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 35-60% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением 2-[2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (70,6 мг, 166,32 мкмоль, выход 51,63%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 424,2; найдено 425,4; Rt=1,712 мин.

*Стадия 4: Синтез отн-2-[(2S,5R)-2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (EN-TG1-4950) и отн-2-[(2R,5S)-2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 925**)*

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralcel OJ-H (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20. Скорость потока: 12 мл/мин; затем другие условия для **соединения 921**: Колонка OJ-H (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 14 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 921** - отн-2-[(2S,5R)-2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (24,2 мг, 57,01 мкмоль, выход 29,25%), время удерживания=13,8 мин и **соединения 925** - отн-2-[(2R,5S)-2-(6-ацетамидо-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-этил-3-

пиридил)-2-оксо-ацетамида (28,5 мг, 67,14 мкмоль, выход 34,45%), время удерживания=22,7 мин.

Соединение 921: RT (OJ-H (250 * 4,6, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=13,066 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,04 (м, 6H), 1,34 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 2,06 (м, 4H), 2,19 (м, 1H), 2,39 (м, 2H), 3,05 (м, 1H), 3,62 (м, 1H), 5,60 (м, 3H), 7,45 (м, 1H), 7,69 (дд, 1H), 8,01 (м, 2H), 8,22 (м, 1H), 10,49 (м, 2H).

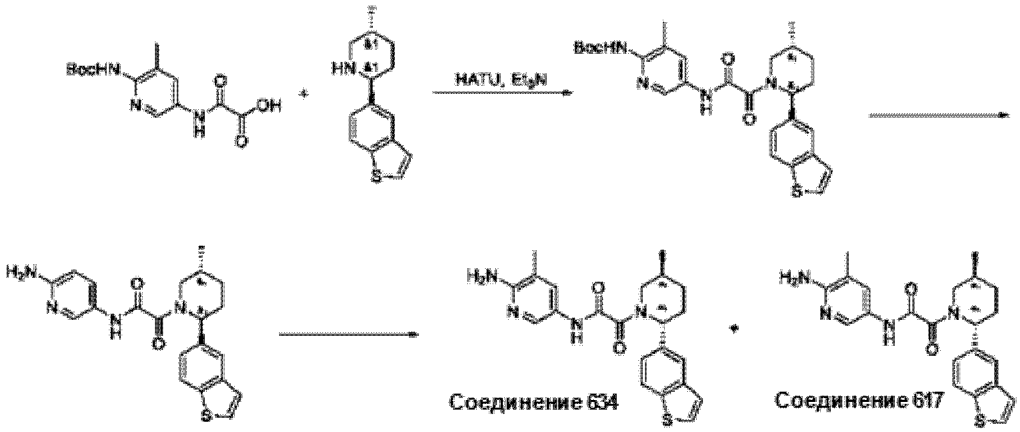
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 424,2; найдено 425,2; Rt=0,909 мин.

Соединение 925: RT (OJ-H (250 * 4,6, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=19,819 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,00 (м, 3H), 1,08 (м, 3H), 1,32 (м, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 2,06 (м, 4H), 2,18 (м, 1H), 2,38 (м, 2H), 2,88 (м, 1H), 3,81 (м, 1H), 5,60 (м, 3H), 7,48 (м, 1H), 7,70 (м, 1H), 8,01 (м, 2H), 8,22 (м, 1H), 10,49 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 424,2; найдено 425,2; Rt=0,906 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 617) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 634)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

К раствору (2S,5R)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-пиперидина (0,3 г, 1,30 ммоль), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (382,91 мг, 1,30 ммоль) и триэтиламина (656,07 мг, 6,48 ммоль, 903,67 мкл) порциями добавляли HATU (542,35 мг, 1,43 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч, переносили в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 * 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2 * 15 мл), сушили над Na_2SO_4, а растворитель удаляли с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,6 г, 1,18 ммоль, выход 90,97%). Данное соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 508,2; найдено 509,2; Rt=1,306 мин.

Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

Раствор трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,6 г, 1,18 ммоль) в ДХМ (20 мл) и раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (4,00 г, 109,71 ммоль, 5 мл) перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли, а остаток очищали с помощью ВЭЖХ: 60-65% 0-5 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол) масса целевого пика 409, колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (190 мг, 465,10 мкмоль, выход 39,43%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 408,2; найдено 409,2; Rt=2,556 мин.

Стадия 3 Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

Раствор трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,6 г, 1,18 ммоль) в ДХМ (20 мл) и раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (4,00 г, 109,71 ммоль, 5 мл) перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли, а остаток очищали с помощью ВЭЖХ: 60-65% 0-5 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол) масса целевого пика 409, колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (190 мг, 465,10 мкмоль, выход 39,43%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 408,2; найдено 409,2; Rt=2,556 мин.

*Стадия 4: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 617**) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 634**)*

N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (190 мг, 465,10 мкмоль) разделяли хирально (объем вводимой пробы: 100 мкл; информация по образцу: IB (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 12 мл/мин) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (56 мг, 137,08 мкмоль, выход 58,95%) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(бензотиофен-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (55 мг, 134,63 мкмоль, выход 57,89%). время удерживания (**Соединение 617**)=20,82 мин; время удерживания (**Соединение 634**)=22,48 с меньше чем 5% цис-примеси.

Соединение 617: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,99-1,04 (м, 3H), 1,30-1,40 (м, 1H), 1,69-1,77 (м, 1H), 1,81-1,92 (м, 1H), 1,93-2,03 (м, 3H), 2,04-2,22 (м, 1H), 2,24-2,35 (м, 1H), 2,76-3,27 (м, 1H), 3,37-4,08 (м, 1H), 5,22-5,73 (м, 3H), 7,26-7,38 (м, 1H), 7,39-7,51 (м, 2H), 7,72-7,77 (м, 1H), 7,79-7,87 (м, 1H), 7,92-7,99 (м, 1H), 7,99-8,05 (м, 1H), 10,46-10,56 (м,

1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 408,2; найдено 409,2; Rt=2,677 мин.

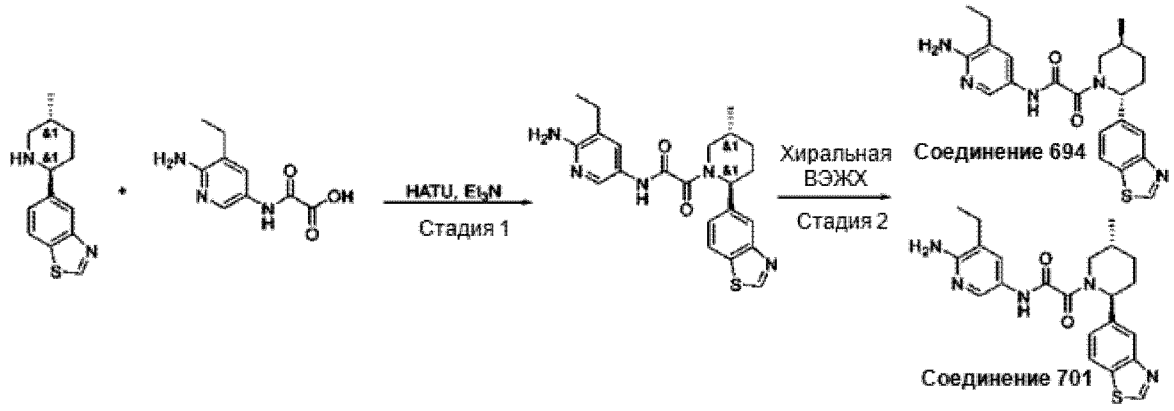
RT (IA, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=33,903 мин

Соединение 634: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,99-1,03 (м, 3H), 1,28-1,41 (м, 1H), 1,66-1,78 (м, 1H), 1,80-1,93 (м, 1H), 1,94-2,04 (м, 3H), 2,05-2,22 (м, 1H), 2,24-2,36 (м, 1H), 2,77-3,28 (м, 1H), 3,31-4,11 (м, 1H), 5,21-5,57 (м, 1H), 5,65 (д, 2H), 7,27-7,38 (м, 1H), 7,39-7,52 (м, 2H), 7,72-7,77 (м, 1H), 7,80-7,88 (м, 1H), 7,93-8,06 (м, 2H), 10,40-10,61 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 408,2; найдено 409,2; Rt=2,676 мин.

RT (IA, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=45,004 мин

Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 694) и N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 701)



*Стадия 1. Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 495**)*

HATU (392,76 мг, 1,03 ммоль) добавляли порциями при комн. темп. к суспензии 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (216,10 мг, 1,03 ммоль), 5-(5-метил-2-пиперидил)-1,3-бензотиазола (240 мг, 1,03 ммоль) и TEA (627,15 мг, 6,20 ммоль, 863,84 мкл) в ДМФА (10 мл). Прозрачный раствор перемешивали при 20°C в течение 18 ч, а растворители упаривали в вакууме с получением 1 г неочищенного материала. Подвергли ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм ВД S-5 мкм; 1-6 мин 55-60% вода-метанол (NH_3 0,1%), скорость потока: 30 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (265 мг, 625,69 мкмоль, выход 60,57%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 423,2; найдено 424,2; Rt=2,048 мин.

*Стадия 2. Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 694**) и N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 701**)*

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: OJ-H (250*,0, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 80-10-10, 14 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 701** N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (49 мг, 115,69 мкмоль, выход 52,45%) время удерживания=39,0 мин и **соединения 694** N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (40,9 мг, 96,57 мкмоль, выход 43,78%) время удерживания=46,3 мин.

Соединение 694

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,09 (м, 6H), 1,36 (м, 2H), 1,70 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 2,14 (м, 1H), 2,34 (м, 2H), 2,39 (м, 1H), 2,78 (м, 1H), 3,77 (м, 1H), 5,65 (м, 3H), 7,42 (с, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,99 (м, 1H), 8,05 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 9,39 (с, 1H), 10,55 (м, 1H)

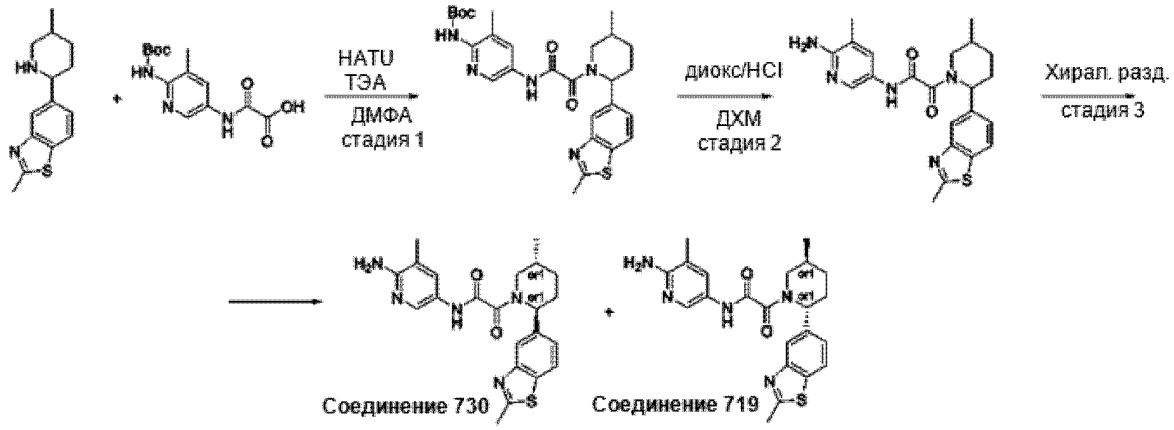
ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 423,2; найдено 424,2; Rt=2,048 мин.

Соединение 701

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,09 (м, 6H), 1,36 (м, 2H), 1,70 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 2,14 (м, 1H), 2,34 (м, 2H), 2,39 (м, 1H), 2,78 (м, 1H), 3,77 (м, 1H), 5,65 (м, 3H), 7,42 (с, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,99 (м, 1H), 8,05 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 9,39 (с, 1H), 10,55 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 423,2; найдено 424,2; Rt=2,048 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 730 и соединение 719)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(3-метил-5-(2-(5-метил-2-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)пиридин-2-ил)карбамата

HATU (463,00 мг, 1,22 ммоль) порциями добавляли при комн. темп. к суспензии 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (359,57 мг, 1,22 ммоль), 2-метил-5-(5-метил-2-пиперидил)-1,3-бензотиазола (300 мг, 1,22 ммоль) и ТЕА (739,30 мг, 7,31 ммоль, 1,02 мл) в ДМФА (10 мл). Прозрачный раствор перемешивали при 25°C в течение 18 ч, а растворители упаривали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл), промывали водой (3×10 мл) и упаривали в вакууме с

получением *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(2-метил-1,3-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (700 мг, неочищенный).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,96 (м, 1H), 1,09 (д, 3H), 1,22 (м, 1H), 1,48 (с, 9H), 2,02 (м, 2H), 2,27 (м, 4H), 2,78 (с, 3H), 2,84 (м, 1H), 3,86 (м, 1H), 4,12 (м, 1H), 6,25 (м, 1H), 7,80 (м, 4H), 8,09 (м, 1H), 9,61 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 523,2; найдено 524,2; Rt=1,396 мин.

Стадия 2. Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

Раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (3,48 г, 13,37 ммоль, 3,32 мл, 14% чистота) осторожно добавляли при комн. темп. к раствору *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(2-метил-1,3-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (700 мг, 1,34 ммоль) в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 12 ч при комн. темп., а растворители упаривали в вакууме. Остаток подвергали ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; 50-50-80% 0-1-6 мин 0,1% вода-MeOH -0,1% NH_3 в качестве подвижной фазы) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-(2-метил-1,3-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (178 мг, 420,28 мкмоль, выход 31,44%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 423,2; найдено 424,2; Rt=2,323 мин.

*Стадия 3: Хиральное разделение (**соединение 730** и **соединение 719**)*

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: IC-II (250 * 20, 5 мкм), гексан-MeOH-ИПС, 50-25-25, 12 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 730** *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(2-метил-1,3-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (42,5 мг, 100,35 мкмоль, выход 47,75%) время удерживания=32,9 мин и соединен**ия 719** N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(2-метил-1,3-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (43,3 мг, 102,24 мкмоль, выход 48,65%) время удерживания=51,1 мин.

Время удерживания для соединения **719** в аналитических условиях (колонка: IC, ИПС-MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 22,22 мин и для соединения **730** 15,44 мин.

Соединение 719: время удерживания: 22,22 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,99 (м, 3H), 2,19 (м, 1H), 2,29 (м, 1H), 2,77 (м, 3H), 3,25 (м, 1H), 3,65 (м, 1H), 5,62 (м, 3H), 7,35 (м, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,84 (м, 1H), 7,99 (м, 2H), 10,52 (м, 1H).

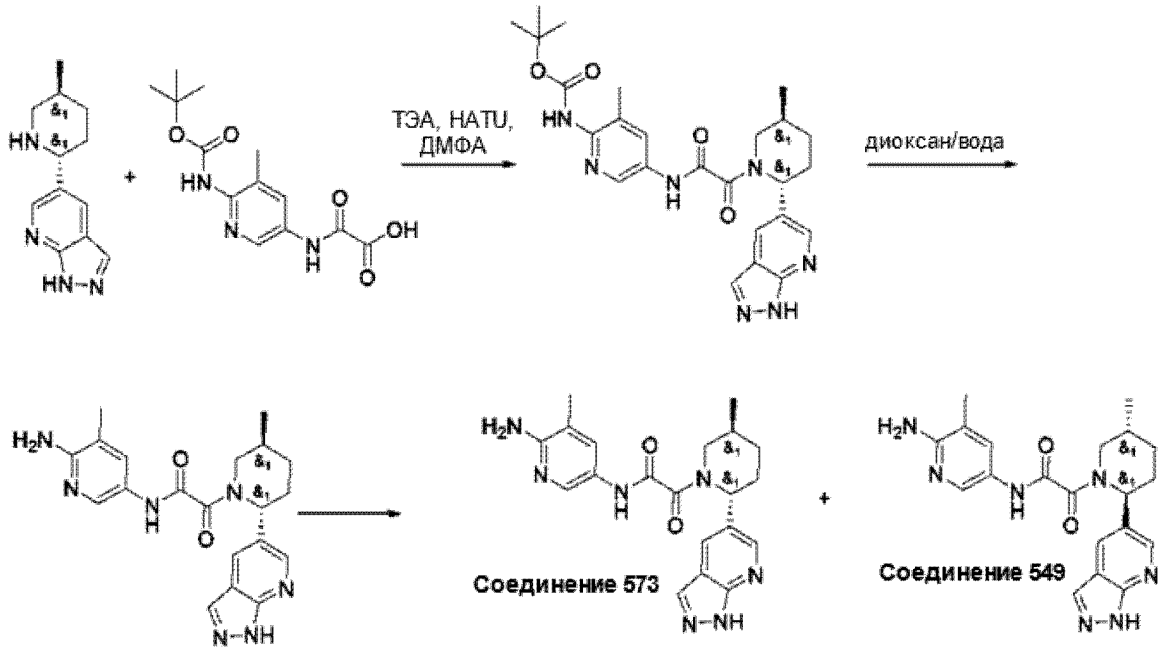
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 423,2; найдено 424,2; Rt=2,399 мин.

Соединение 730: время удерживания: 15,44 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01 (д, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,99 (м, 3H), 2,12 (м, 1H), 2,28 (м, 1H), 2,77 (с, 3H), 3,25 (м, 1H), 3,74 (м, 1H), 5,62 (м, 3H), 7,32 (м, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,84 (м, 1H), 7,99 (м, 2H), 10,52 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 423,2; найдено 424,2; Rt=2,422 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 549) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 573)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (1,10 г, 2,77 ммоль, C6H15N) и 5-(5-метил-2-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин (0,6 г, 2,77 ммоль) смешивали в ДМФА (20 мл). Реакционную суспензию охлаждали до 0°C и добавляли HATU (1,05 г, 2,77 ммоль) с последующим TEA (842,15 мг, 8,32 ммоль, 1,16 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме и выливали в воду (150 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2 * 30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением продукта трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,8 г, 1,62 ммоль, выход 58,43%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 493,6; найдено 494,2; Rt=1,194 мин.

Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

Воду (20 мл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,8 г, 1,62 ммоль) в диоксане (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 48 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 * 30 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в

вакууме а полученный неочищенный продукт 0,5 г очищали препаративной ВЭЖХ (10-30% 2-7 мин вода-ацетонитрил+nh3; скорость потока: 30 мл/мин) с получением продукта N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,106 г, 269,42 мкмоль, выход 16,62%)

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d6) 0,98-1,06 (м, 3H), 1,30-1,41 (м, 1H), 1,65-1,79 (м, 1H), 1,79-1,93 (м, 1H), 1,95-2,06 (м, 3H), 2,07-2,21 (м, 1H), 2,22-2,34 (м, 1H), 2,79-3,16 (м, 1H), 3,43-4,04 (м, 1H), 5,25-5,77 (м, 3H), 7,38-7,52 (м, 1H), 7,90-8,03 (м, 1H), 8,08-8,20 (м, 2H), 8,44-8,55 (м, 1H), 10,48-10,60 (м, 1H), 13,54-13,68 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 393,2; найдено 394,2; Rt=1,715 мин.

*Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 549**) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 573**)*

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХOD-H (250 * 30, 5 мкм), гексан-ИПС-МеОН, 50-25-2, 25 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 549** N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (33,96 мг, 86,32 мкмоль, выход 32,04%) и **соединения 573** N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,03314 г, 84,23 мкмоль, выход 31,26%)

Соединение 549:

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,06 (м, 3H), 1,30-1,41 (м, 1H), 1,65-1,79 (м, 1H), 1,79-1,93 (м, 1H), 1,95-2,06 (м, 3H), 2,07-2,21 (м, 1H), 2,22-2,34 (м, 1H), 2,79-3,16 (м, 1H), 3,43-4,04 (м, 1H), 5,25-5,77 (м, 3H), 7,38-7,52 (м, 1H), 7,90-8,03 (м, 1H), 8,08-8,20 (м, 2H), 8,44-8,55 (м, 1H), 10,48-10,60 (м, 1H), 13,54-13,68 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 393,4; найдено 416,0; Rt=3,349 мин.

RT (гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, 25 мл/мин)=30,1052 мин.

Соединение 573:

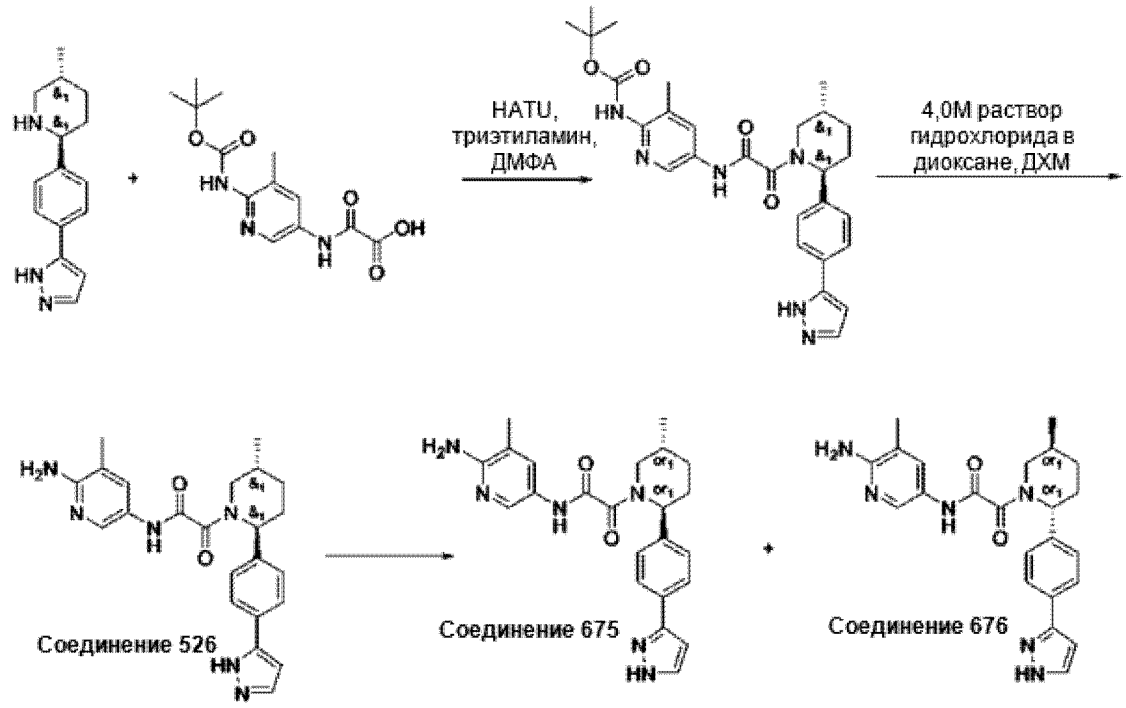
1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,99-1,05 (м, 3H), 1,29-1,42 (м, 1H), 1,71-1,79 (м, 1H), 1,85-1,93 (м, 1H), 1,96-2,06 (м, 3H), 2,08-2,20 (м, 1H), 2,23-2,34 (м, 1H), 2,75-3,27 (м, 1H), 3,44-4,05 (м, 1H), 5,19-5,74 (м, 3H), 7,36-7,53 (м, 1H), 7,89-8,05 (м, 1H), 8,07-8,21 (м, 2H), 8,42-8,55 (м, 1H), 10,47-10,57 (м, 1H), 13,42-13,68 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 393,4; найдено 394,0; Rt=3,330 мин.

RT (гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, 25 мл/мин)=13,1472 мин.

Синтез рац-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-5-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 526), N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-5-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 675) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-5-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

(Соединение 676)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-5-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

К раствору (2S,5R)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-5-ил)фенил]пиперидина (125 мг, 397,77 мкмоль, 2HCl), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (117,46 мг, 397,77 мкмоль) и триэтиламина (241,50 мг, 2,39 ммоль, 332,65 мкл) порциями добавляли HATU (166,37 мг, 437,55 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч, гасили водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 * 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2 * 20 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме с получением трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-5-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,2 г, 385,65 мкмоль, выход 96,95%).

Данное соединение использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 518,3; найдено 519,2; Rt=1,190 мин.

*Стадия 2. Синтез рац-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-5-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 526***

К раствору трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-5-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,2 г, 385,65 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (4,00 г, 109,71 ммоль, 5 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, растворитель удаляли, а остаток очищали ВЭЖХ: 40-60% 0-5 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол) масса целевого пика 419 колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-5-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (40 мг, 95,58 мкмоль, выход 24,78%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,08 (м, 3H), 1,29-1,39 (м, 1H), 1,63-1,74 (м, 1H), 1,80-1,92 (м, 1H), 1,95-2,04 (м, 4H), 2,12-2,29 (м, 1H), 2,72-3,24 (м, 1H), 3,35-4,06 (м, 1H), 5,14-5,58 (м, 1H), 5,58-5,65 (м, 2H), 6,68 (с, 1H), 7,30-7,39 (м, 2H), 7,42-7,51 (м, 1H), 7,66-7,74 (м, 1H), 7,74-7,81 (м, 2H), 7,95-8,05 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 418,2; найдено 419,2; Rt=1,805 мин.

*Стадия 3. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-5-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 675**) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-5-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида*

(Соединение 676)

N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-5-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (200 мг, 477,91 мкмоль) разделяли хирально (Информация по образцу: IC-II (250*20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 12 мл/мин) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-5-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (88 мг, 210,28 мкмоль, выход 88,00%) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-5-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (91 мг, 217,45 мкмоль, выход 91,00%).

Соединение 675:

^{1}H ЯМР(ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,02 (м, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 1,99 (м, 4H), 2,21 (м, 1H), 2,98 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 5,59 (м, 3H), 6,68 (м, 1H), 7,43 (м, 3H), 7,78 (м, 3H), 7,99 (м, 1H), 10,50 (м, 1H), 12,84 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 418,2; найдено 419,2; Rt=1,016 мин.

RT (гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 12 мл/мин)=41,6162 мин

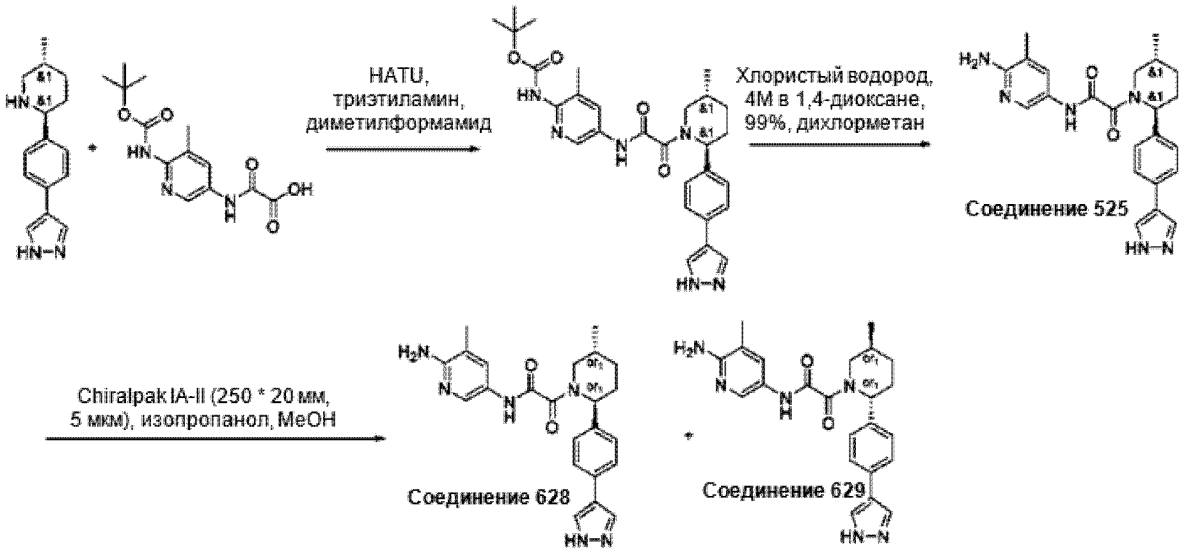
Соединение 676:

^{1}H ЯМР(ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,00 (м, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,99 (м, 4H), 2,18 (м, 2H), 3,23 (м, 1H), 3,59 (м, 1H), 5,59 (м, 3H), 6,68 (с, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,49 (м, 1H), 7,77 (м, 3H), 7,99 (м, 1H), 10,49 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 418,2; найдено 419,2; Rt=1,011 мин.

RT (гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 12 мл/мин)=59,3602 мин

Синтез рац-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 525), отн-2-((2R,5S)-2-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 628) и отн-2-((2R,5S)-2-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 629)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

(2S,5R)-5-Метил-2-[4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]пиперидин (250 мг, 795,54 мкмоль, 2HCl), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (234,92 мг, 795,54 мкмоль) и триэтиламин (402,50 мг, 3,98 ммоль, 554,41 мкл) смешивали вместе в диметилформамиде (3 мл). Полученную смесь кратковременно нагревали до 60-70 °C до образования прозрачного раствора. После охлаждения до 5-10°C порциями добавляли HATU (332,74 мг, 875,09 мкмоль) в течение 5 мин. Полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Затем разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органический слой промывали водой (2×15 мл) и солевым раствором (15 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении, получая трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (330 мг, 636,32 мкмоль, выход 79,99%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц) δ 0,83 (м, 3H), 1,13 (м, 1H), 1,41 (с, 9H), 1,67 (м, 1H), 1,94 (м, 1H), 2,00 (д, 4H), 2,16 (м, 1H), 2,28 (м, 1H), 3,00 (м, 1H), 5,10-5,57 (м, 2H), 7,22-7,33 (м, 2H), 7,26 (м, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,60-7,85 (м, 3H), 11,03 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 518,3; найдено 519,4; Rt=1,171 мин.

*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 525**)*

Хлористый водород, 4М в 1,4-диоксане, 99% (2,32 г, 6,36 ммоль, 2,30 мл, 10% чистота) добавляли к раствору трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (330 мг, 636,32 мкмоль) в дихлорметане (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 18 ч. Затем концентрировали при пониженном давлении, а остаток подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; 40-40-80% 0-1-5 мин 0,1%

NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин), получая N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (100 мг, 238,95 мкмоль, выход 37,55%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d6) δ 0,93-1,05 (м, 3H), 1,27-1,39 (м, 1H), 1,61-1,74 (м, 1H), 1,80-1,93 (м, 1H), 2,00 (д, 4H), 2,11-2,28 (м, 1H), 2,71-3,22 (м, 1H), 3,41-4,04 (м, 1H), 5,05-5,73 (м, 3H), 7,22-7,33 (м, 2H), 7,41-7,54 (м, 1H), 7,54-7,61 (м, 2H), 7,87-8,17 (м, 3H), 10,42-10,64 (м, 1H), 12,89 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 418,2; найдено 419,2; Rt=1,761 мин.

*Стадия 3. Синтез отн-2-((2R,5S)-2-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (**Соединение 628**) и отн-2-((2R,5S)-2-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (**Соединение 629**)*

Хиральное разделение **соединения 525** - рац-2-((2R,5S)-2-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (103 мг, 246,12 мкмоль) выполняли, используя колонку Chiralpak IA-II (250 * 20 мм, 5 мкм); ИПС-MeOH, 50-50 в качестве подвижной фазы; скорость потока: 10 мл/мин; температуру колонки: 22'C; длину волны: 254 нм, получая **соединение 628** - отн-2-((2R,5S)-2-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамид (41,65 мг, 99,52 мкмоль, выход 40,44%) время удерживания (энантиомер A)=22,41 мин) и **соединение 629** - отн-2-((2R,5S)-2-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамид (38,47 мг, 91,93 мкмоль, выход 37,35%) время удерживания (энантиомер B)=35,83 мин).

Соединение 628: 1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,96-1,03 (м, 3H), 1,28-1,37 (м, 1H), 1,63-1,73 (м, 1H), 1,80-1,92 (м, 1H), 1,97-2,03 (м, 3H), 2,03-2,16 (м, 1H), 2,18-2,28 (м, 1H), 2,70-3,22 (м, 1H), 3,40-4,04 (м, 1H), 5,09-5,66 (м, 3H), 7,22-7,33 (м, 2H), 7,42-7,51 (м, 1H), 7,56-7,63 (м, 2H), 7,86-7,94 (м, 1H), 7,95-8,20 (м, 2H), 10,40-10,61 (м, 1H), 12,90 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 418,2; найдено 419,2; Rt=1,998 мин.

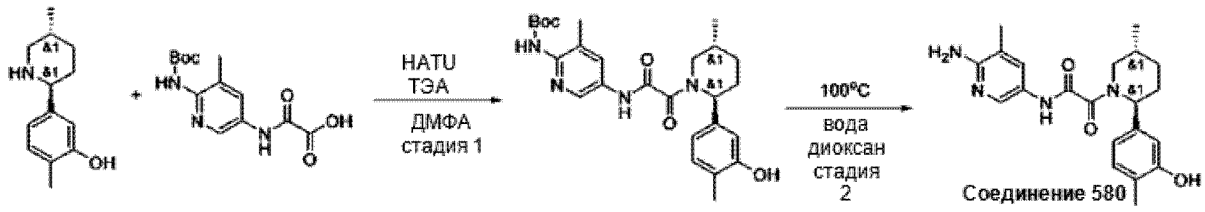
RT (ИПС-MeOH, 50-50, 10 мл/мин)=21,379 мин

Соединение 629: 1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,03 (м, 3H), 1,28-1,40 (м, 1H), 1,62-1,74 (м, 1H), 1,80-1,91 (м, 1H), 1,97-2,03 (м, 3H), 2,02-2,16 (м, 1H), 2,17-2,28 (м, 1H), 2,73-3,21 (м, 1H), 3,40-4,04 (м, 1H), 5,08-5,66 (м, 3H), 7,23-7,33 (м, 2H), 7,42-7,50 (м, 1H), 7,56-7,65 (м, 2H), 7,82-7,97 (м, 1H), 7,97-8,05 (м, 1H), 8,05-8,22 (м, 1H), 10,45-10,61 (м, 1H), 12,90 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 418,2; найдено 419,2; Rt=1,990 мин.

RT (ИПС-MeOH, 50-50, 10 мл/мин)=33,245 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(3-гидрокси-4-метилфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 580)



Стадия 1: Синтез рац-трет-бутил-(5-(2-((2R,5S)-2-(3-гидрокси-4-метилфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

К раствору 2-метил-5-[(*2S,5R*)-5-метил-2-пиперидил]фенола (0,25 г, 1,03 ммоль, HCl), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (241,67 мг, 818,42 мкмоль) и ТЕА (732,48 мг, 7,24 ммоль, 1,01 мл) в ДМФА (5 мл) порциями добавляли HATU (432,52 мг, 1,14 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь подвергли ВЭЖХ (0-1-6 мин 45-45-90% вода-MeOH (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин; колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм) с получением *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3-гидрокси-4-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (69 мг, 142,98 мкмоль, выход 13,83%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,03 (д, 3H), 1,40 (м, 1H), 1,42 (с, 9H), 1,92 (м, 3H), 2,08 (м, 4H), 2,17 (с, 3H), 5,25 (м, 1H), 6,62 (м, 1H), 6,67 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 7,91 (м, 1H), 8,44 (м, 1H), 9,05 (м, 1H), 9,27 (м, 1H), 11,01 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 482,4; найдено 483,2; Rt=3,265 мин.

*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(3-гидрокси-4-метилфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**Соединение 580**)*

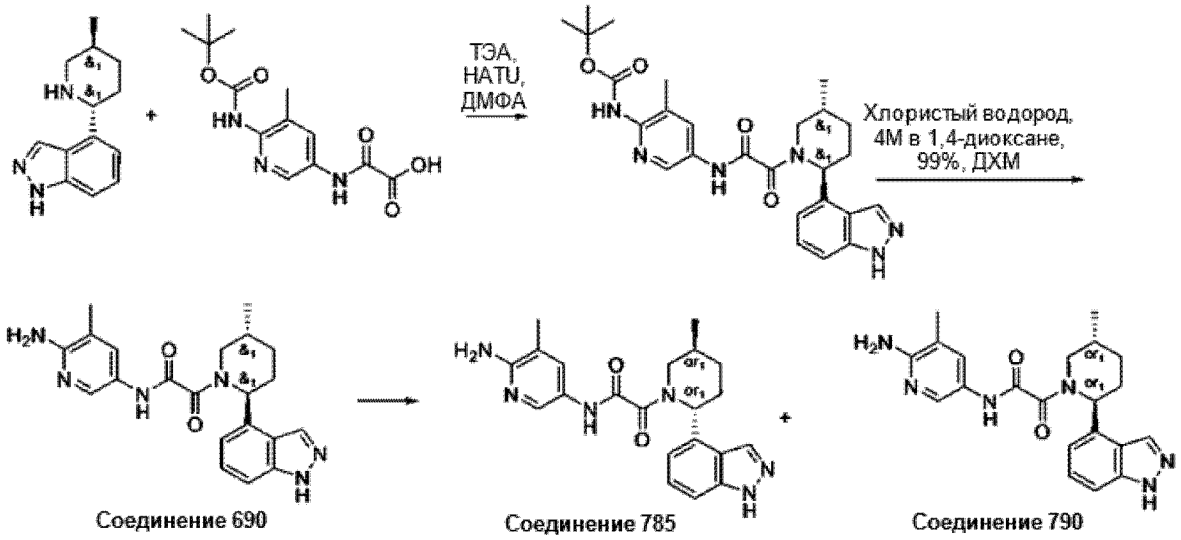
трет-Бутил-*N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3-гидрокси-4-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (69 мг, 142,98 мкмоль) растворяли в диоксане (1 мл) и воде (1,5 мл) и перемешивали при 95°C в течение 14 ч. Растворитель упаривали. Остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (40-90% 0-9,5 мин вода-MeOH (NH_3 0,1%)) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-2-(3-гидрокси-4-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (29 мг, 75,83 мкмоль, выход 53,03%). Продукт содержит 6% *цис*-изомера.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,95-1,02 (м, 3H), 1,25-1,35 (м, 1H), 1,64-1,73 (м, 1H), 1,79-1,88 (м, 1H), 1,97-2,02 (м, 3H), 2,03-2,10 (м, 5H), 2,74-3,22 (м, 1H), 3,39-4,02 (м, 1H), 5,00-5,53 (м, 1H), 5,55-5,62 (м, 2H), 6,59-6,67 (м, 1H), 6,69-6,77 (м, 1H), 7,00-7,05 (м, 1H), 7,41-7,49 (м, 1H), 7,95-8,02 (м, 1H), 9,21 (уш. с, 1H), 10,44 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 382,4; найдено 383,2; Rt=2,173 мин.

Синтез рац-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 690), N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(2H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 785) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(2H-индазол-4-ил)-5-

метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 790)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

К раствору 4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]-1H-индазол (360 мг, 1,43 ммоль, HCl), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (422,25 мг, 1,43 ммоль) и триэтиламина (1,01 г, 10,01 ммоль, 1,40 мл) в ДМФА (3 мл) порциями добавляли HATU (598,09 мг, 1,57 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), а продукт экстрагировали EtOAc (3 * 25 мл). Объединенный органический слой промывали водой, солевым раствором и сушили над Na_2SO_4. Растворитель упаривали с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (320 мг, 649,66 мкмоль, выход 45,43%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ (м. д.) 1,11 (м, 3H), 1,40 (с, 9H), 1,95 (м, 4H), 2,16 (с, 3H), 2,21 (м, 2H), 2,65 (м, 2H), 2,85 (м, 2H), 7,05 (м, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,91 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 11,07 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}+H]^+$ m/z: рассчит. 492,3; найдено 392,2; Rt=1,278 мин.

*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 690**)*

К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (320 мг, 649,66 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли хлористый водород, 4М в 1,4-диоксане, 99% (236,87 мг, 6,50 ммоль, 296,09 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Растворители упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (220 мг), который очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (0-5 мин 20-70% вода-метанол (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол (NH_3 0,1%)), масса целевого пика 392,46 колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм ВД S-5 мкм) с

получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (42 мг, 107,02 мкмоль, выход 16,47%) в 2 фракциях:

1-я: 42 мг (100% ЖХМС)

2-я: 78 мг (89% транс-изомера; 9,5% цис-изомера)

^{1}H ЯМР(ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,32 (м, 1H), 1,90 (м, 3H), 2,02 (с, 3H), 2,21 (м, 2H), 3,54 (м, 1H), 5,74 (м, 3H), 7,05 (м, 1H), 7,31 (т, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,49 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 10,45 (м, 1H), 13,10 (с, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 392,2; найдено 393,2; Rt=1,626 мин.

Стадия 3. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(2H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида ***(Соединение 785)*** *и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(2H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида* ***(Соединение 790)***

N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(2H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (82,0 мг, 208,94 мкмоль) хирально разделяли, используя колонку IA-II (250 * 20,5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 40-30-30 в качестве подвижной фазы; скорость потока 12 мл/мин; 24 °C, длину волны: 205 нм, 210 нм, получая **соединение 785** - N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(2H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (49,32 мг, 125,67 мкмоль, выход 60,15%) (RT=65,675 мин) в виде желтого твердого вещества и соединен**ие 790** - N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(2H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (31,2 мг, 79,50 мкмоль, выход 38,05%) (RT=46,697 мин) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 785: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,99-1,03 (м, 3H), 1,28-1,34 (м, 1H), 1,74-1,86 (м, 1H), 1,86-1,92 (м, 1H), 1,93-2,04 (м, 3H), 2,13-2,33 (м, 2H), 3,31-3,37 (м, 1H), 3,54-4,09 (м, 1H), 5,54-5,93 (м, 3H), 7,00-7,08 (м, 1H), 7,29-7,33 (м, 1H), 7,39-7,45 (м, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,82-8,03 (м, 1H), 8,03-8,17 (м, 1H), 10,33-10,58 (м, 1H), 13,11 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 392,2; найдено 393,2; Rt=1,777 мин.

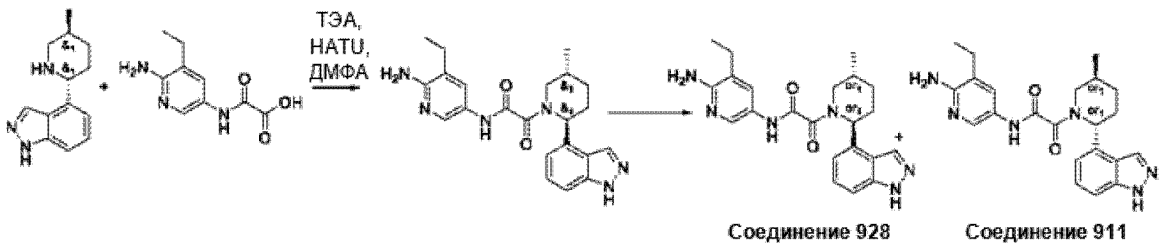
RT (гексан-ИПС-MeOH, 40-30-30, 12 мл/мин)=34,8612 мин.

Соединение 790: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,99-1,03 (м, 3H), 1,27-1,37 (м, 1H), 1,73-1,86 (м, 1H), 1,86-1,92 (м, 1H), 1,93-2,05 (м, 3H), 2,12-2,32 (м, 2H), 2,94-3,01 (м, 0,2H), 3,32-3,36 (м, 0,8H), 3,51-4,12 (м, 1H), 5,53-5,91 (м, 3H), 6,98-7,08 (м, 1H), 7,26-7,32 (м, 1H), 7,32-7,44 (м, 1H), 7,44-7,52 (м, 1H), 7,84-8,03 (м, 1H), 8,03-8,15 (м, 1H), 10,36-10,59 (м, 1H), 13,10 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 392,3; найдено 393,2; Rt=1,771 мин.

RT (гексан-ИПС-MeOH, 40-30-30, 12 мл/мин)=25,8692 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 911) и N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 928)



Стадия 1: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

К перемешиваемой смеси 4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]-1H-индазола (475 мг, 1,32 ммоль, 2HCl), 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (275,82 мг, 1,32 ммоль) и триэтиламина (667,07 мг, 6,59 ммоль, 918,83 мкл) в диметилформамиде (4 мл) добавляли HATU (551,45 мг, 1,45 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (30-30-55% 0-1-6 мин H_2O/ACN/0,1% NH4OH, скорость потока: 30 мл/мин; колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм), получая N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (88 мг, 216,49 мкмоль, выход 16,42%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 406,2; найдено 407,2; Rt=2,041 мин.

Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида ***(Соединение 911)*** *и N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида* ***(Соединение 928)***

N-(6-Амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (88 мг, 216,49 мкмоль) разделяли на энантиомеры хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IA-I (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH 50-25-25 скорость потока: 12 мл/мин; 5 ввод., 17 мг/ввод., V=6 л, время=9,3 ч), получая: **соединение 911** - N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (31,7 мг, 77,99 мкмоль, выход 72,05%) со временем удерживания=62,752 мин и соединен**ие 928** - N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (27,9 мг, 68,64 мкмоль, выход 63,41%) со временем удерживания=75,464 мин.

Соединение 911:

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,06 (м, 6H), 1,32 (м, 1H), 1,85 (м, 2H), 2,19 (м, 2H), 2,29 (м, 1H), 2,39 (м, 1H), 2,97 (м, 1H), 3,54 (м, 1H), 5,76 (м, 3H), 7,06 (д, 1H), 7,31 (т, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,51 (с, 1H), 8,07 (м, 2H), 10,46 (м, 1H), 13,11 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 406,2; найдено 407,4; Rt=2,015 мин.

RT (гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 12 мл/мин)=55,1092 мин.

Соединение 928:

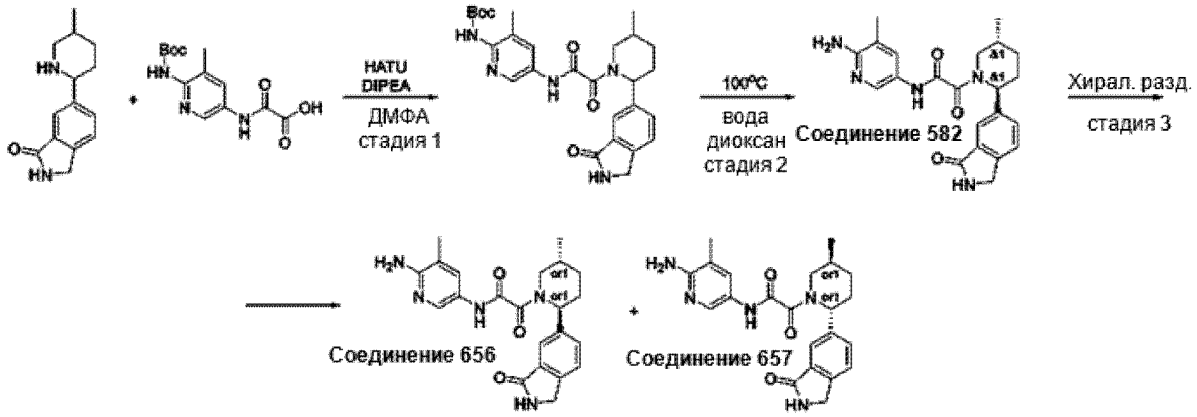
^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,05 (м, 6H), 1,32 (м, 1H), 1,85 (м, 2H), 2,18 (м, 2H), 2,30 (м, 1H), 2,39 (м, 2H), 3,72 (м, 1H), 5,76 (м, 3H), 7,06 (д, 1H), 7,31 (т, 1H), 7,44

(д, 1H), 7,51 (с, 1H), 8,09 (м, 2H), 10,47 (м, 1H), 13,11 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 406,2; найдено 407,4; Rt=2,008 мин.

RT (гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 12 мл/мин)=72,1832 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(3-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 582, соединение 657 и соединение 656)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(3-метил-5-(2-(5-метил-2-(3-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)пиридин-2-ил)карбамата

DIPEA (322,68 мг, 2,50 ммоль, 434,88 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (294,90 мг, 998,68 мкмоль) и 6-(5-метил-2-пиперидил)изоиндолин-1-ону (0,23 г, 998,68 мкмоль) в ДМФА (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением HATU (417,70 мг, 1,10 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ с получением чистого *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(3-оксоизоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (291,6 мг, 574,49 мкмоль, выход 57,53%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,03 (д, 3H), 1,48 (с, 9H), 1,68 (м, 1H), 1,92 (м, 1H), 2,18 (м, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,78 (м, 1H), 3,86 (м, 1H), 4,36 (с, 2H), 5,55 (м, 1H), 7,68 (м, 3H), 7,96 (м, 1H), 8,49 (м, 2H), 8,98 (м, 1H), 11,08 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 507,2; найдено 508,2; Rt=2,791 мин.

Стадия 2. Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(3-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

трет-Бутил-*N*-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(3-оксоизоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (0,29 г, 571,34 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (2 мл) и воды (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч при 100 °C. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое

вещество подвергли очистке ВЭЖХ с получением чистого *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(3-оксоизоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (112,2 мг, 275,36 мкмоль, выход 48,20%). Образец содержит 95% *транс*- и 5% *цис*-изомера.

Соединение 582: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01 (д, 3H), 1,33 (м, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,97 (с, 3H), 2,02 (м, 1H), 2,28 (м, 1H), 3,02 (м, 1H), 3,78 (м, 1H), 4,34 (с, 2H), 5,57 (м, 3H), 7,48 (м, 2H), 7,59 (м, 2H), 8,02 (м, 1H), 8,55 (с, 1H), 10,54 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 407,2; найдено 408,2; Rt=1,300 мин.

*Стадия 3: Хиральное разделение (**соединение 657** и соединен**ие 656**)*

Хиральное разделение *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(3-оксоизоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (60 мг, 147,25 мкмоль) выполняли, используя Chiralpak AS (250 * 20 мм, 10 мкм), колонку; гексан-ИПС-MeOH 60-20-20 в качестве подвижной фазы; скорость потока: 12 мл/мин; 4 штифта, получая **соединение 656** - *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(3-оксоизоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (27,22 мг, 66,80 мкмоль, выход 45,37%) (RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=40,546 мин) в виде бежевого твердого вещества и соединен**ие 657** - *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(3-оксоизоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (26,87 мг, 65,94 мкмоль, выход 44,78%) (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=50,183 мин) в виде бежевого твердого вещества.

Соединение 656: время удерживания: 40,54 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,99 (м, 3H), 2,14 (м, 1H), 2,26 (м, 1H), 3,21 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 4,33 (м, 2H), 5,61 (м, 3H), 7,47 (м, 2H), 7,58 (м, 2H), 7,98 (м, 1H), 8,54 (с, 1H), 10,53 (м, 1H).

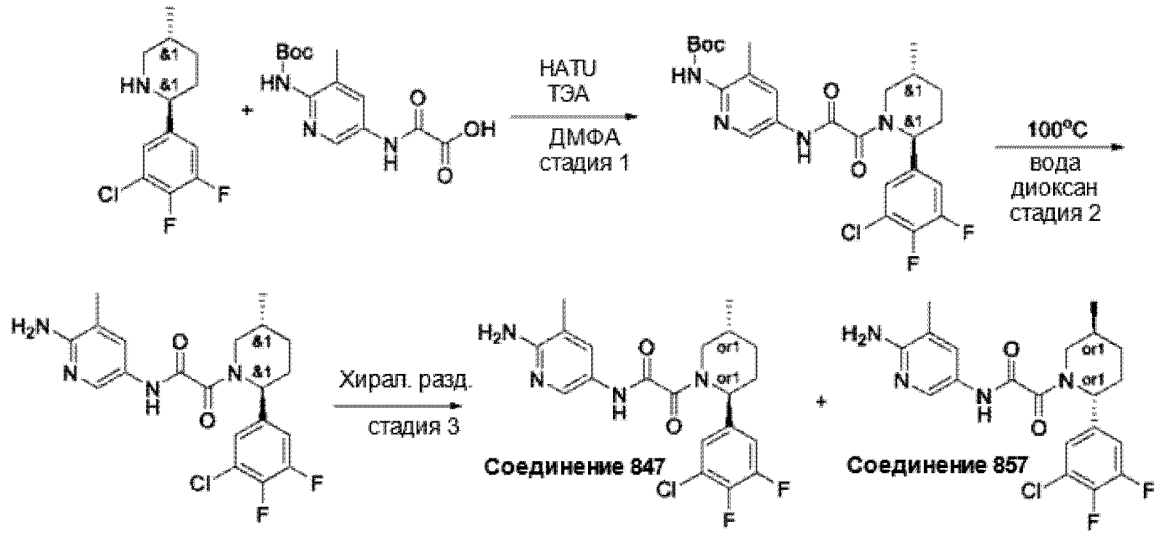
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 407,2; найдено 408,2; Rt=1,687 мин.

Соединение 657: время удерживания: 50,18 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,99 (м, 3H), 2,14 (м, 1H), 2,24 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 3,66 (м, 1H), 4,33 (м, 2H), 5,61 (м, 3H), 7,55 (м, 4H), 7,98 (м, 1H), 8,54 (м, 1H), 10,53 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 407,2; найдено 408,2; Rt=1,696 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 857 и соединение 847)



Стадия 1: Синтез рац-трет-бутил-(5-(2-((2R,5S)-2-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

К перемешиваемой смеси (*2R,5S*)-2-(3-хлор-4,5-дифтор-фенил)-5-метил-пиперидина (200 мг, 814,02 мкмоль), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (240,37 мг, 814,02 мкмоль) и TEA (164,74 мг, 1,63 ммоль, 226,92 мкл) в ДХМ (3 мл) добавляли HATU (340,46 мг, 895,42 мкмоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 5 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (55-90% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм), получая *трет*-бутил-*N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3-хлор-4,5-дифтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (220 мг, 420,67 мкмоль, выход 51,68%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 522,2; найдено 523,2; Rt=3,873 мин.

Стадия 2. Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

Добавляли воду (1,00 г, 55,51 ммоль, 1 мл) к раствору *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3-хлор-4,5-дифтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (220 мг, 420,67 мкмоль) в диоксане (2 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (60-60-90% 0-1-6 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм), получая *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-(3-хлор-4,5-дифтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (145 мг, 342,91 мкмоль, выход 81,51%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 422,2; найдено 423,2; Rt=2,565 мин.

*Стадия 3: Хиральное разделение (**соединение 847** и **соединение 857**)*

N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-(3-хлор-4,5-дифтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (145 мг, 342,91 мкмоль) разделяли на энантиомеры хиральной ВЭЖХ (Chiralpak AD-H (250 * 20 мм, 5 мкм); гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 10 мл/мин; температура колонки: 20 °C), получая: *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-

2-(3-хлор-4,5-дифтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (59 мг, 139,53 мкмоль, выход 81,38%) со временем удерживания=18,50 мин (**Соединение 847**) и *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-(3-хлор-4,5-дифтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (62 мг, 146,62 мкмоль, выход 85,52%) со временем удерживания=25,84 мин (**Соединение 857**).

Время удерживания для соединения **847** в аналитических условиях (колонка: AD-H, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 18,96 мин и для соединения **857** 32,05 мин.

Соединение 847: время удерживания: 18,96 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96-1,00 (м, 3H), 1,21-1,36 (м, 1H), 1,58-1,68 (м, 1H), 1,80-1,91 (м, 1H), 1,96-2,04 (м, 4H), 2,12-2,24 (м, 1H), 2,71-3,25 (м, 1H), 3,41-4,05 (м, 1H), 5,04-5,50 (м, 1H), 5,56-5,69 (м, 2H), 7,28-7,42 (м, 2H), 7,42-7,50 (м, 1H), 7,91-8,05 (м, 1H), 10,34-10,64 (м, 1H).

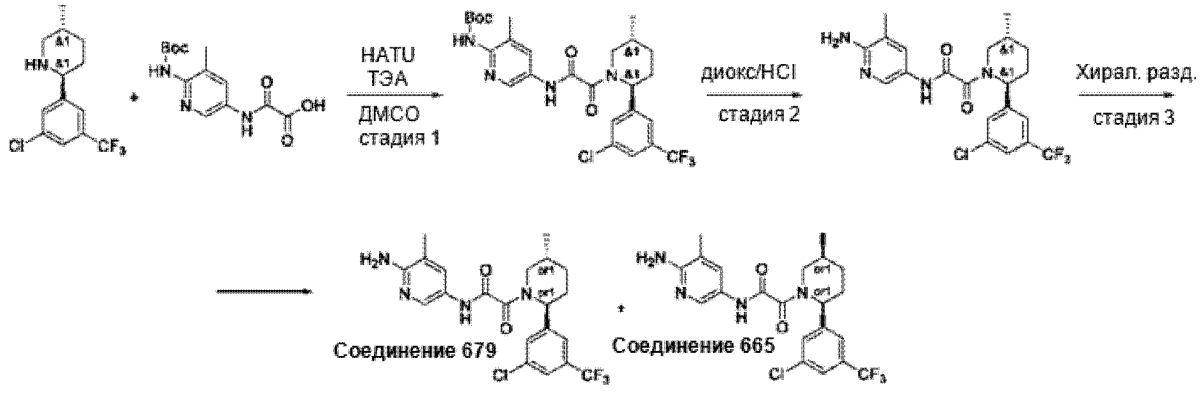
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 422,2; найдено 423,2; Rt=2,680 мин.

Соединение 857: время удерживания: 32,05 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,97-1,01 (м, 3H), 1,23-1,35 (м, 1H), 1,57-1,66 (м, 1H), 1,82-1,91 (м, 1H), 1,95-2,04 (м, 4H), 2,12-2,25 (м, 1H), 2,71-3,24 (м, 1H), 3,42-4,05 (м, 1H), 5,02-5,50 (м, 1H), 5,56-5,68 (м, 2H), 7,28-7,42 (м, 2H), 7,42-7,51 (м, 1H), 7,85-8,05 (м, 1H), 10,38-10,71 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 422,2; найдено 423,2; Rt=2,684 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(3-хлор-5-(трифторметил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 665 и соединение 679)



Стадия 1: Синтез рац-трет-бутил-(5-(2-((2R,5S)-2-(3-хлор-5-(трифторметил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (265,82 мг, 900,21 мкмоль), (*2R,5S*)-2-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-5-метил-пиперидин (250 мг, 900,21 мкмоль), HATU (342,29 мг, 900,21 мкмоль) и TEA (91,09 мг, 900,21 мкмоль, 125,47 мкл) смешивали в ДМСО (2 мл) и перемешивали в течение 3 ч при

20 °C. Реакционную смесь подвергли очистке ВЭЖХ 2-10 мин 45-60% вода/ACN (загрузочный насос 4 мл ACN) колонка: TRIART 100 * 20 5 мкм. Получали *трет*-Бутил *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (306 мг, 551,36 мкмоль, выход 61,25%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 554,2; найдено 555,2; Rt=4,179 мин.

Стадия 2. Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(3-хлор-5-(трифторметил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

трет-Бутил-*N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (306 мг, 551,36 мкмоль) растворяли в диоксане (4 мл), насыщенном HCl. Через 1 ч интенсивного перемешивания реакционную смесь концентрировали в вакууме. *Получали N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (270 мг, неочищенный). Неочищенный продукт подвергли хиральному разделению.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 454,2; найдено 455,2; Rt=1,223 мин.

*Стадия 3: Хиральное разделение (**соединение 665** и соединение **679**)*

Рацемический *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (150 мг, 329,76 мкмоль) разделяли используя колонку Chiralpak AD-H-III 250 * 20, 5 мкм; гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20 в качестве подвижной фазы; скорость потока 12 мл/мин; объем вводимой пробы: 900 мкл; получая *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-2-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (20 мг, 43,97 мкмоль, выход 26,67%) и *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (53 мг, 116,52 мкмоль, выход 70,67%). Время удерживания для соединения **665** в аналитических условиях (колонка: AD-H, гексан-ИПС-MeOH 60-20-20, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 31,13 мин и для соединения **679** 13,31 мин.

Соединение 665: время удерживания: 31,13 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99 (м, 3H), 1,61 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 2,01 (м, 4H), 2,26 (м, 3H), 3,76 (м, 1H), 5,37 (м, 1H), 5,76 (с, 2H), 7,48 (м, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,66 (м, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,99 (м, 1H), 10,61 (м, 1H).

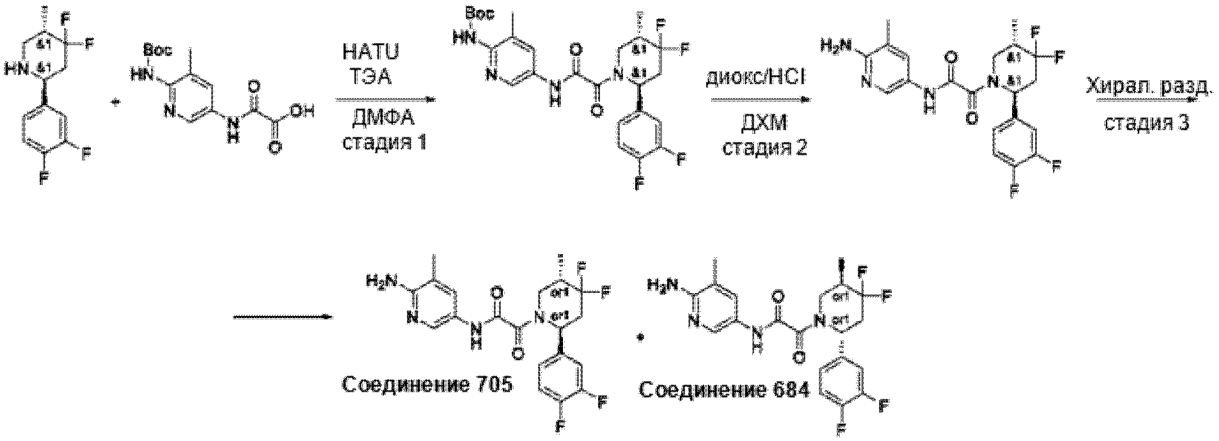
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 454,2; найдено 455,2; Rt=2,869 мин.

Соединение 679: время удерживания: 13,31 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98 (м, 3H), 1,30 (м, 1H), 1,58 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 2,02 (м, 4H), 2,20 (м, 2H), 3,82 (м, 1H), 5,37 (м, 1H), 5,61 (м, 2H), 7,45 (м, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,66 (м, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,96 (м, 1H), 10,57 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 454,2; найдено 455,2; Rt=2,874 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(3,4-дифторфенил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 684 и соединение 705)



Стадия 1: Синтез рац-трет-бутил-(5-(2-((2R,5R)-2-(3,4-дифторфенил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

К раствору (*2S,5S*)-2-(3,4-дифторфенил)-4,4-дифтор-5-метил-пиперидина (0,3 г, 1,21 ммоль), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (358,32 мг, 1,21 ммоль) и порциями добавляли TEA (613,94 мг, 6,07 ммоль, 845,65 мкл), HATU (507,52 мг, 1,33 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч, переносили в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 * 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2 * 25 мл), сушили над Na_2SO_4, а растворитель удаляли с получением *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2S,5S*)-2-(3,4-дифторфенил)-4,4-дифтор-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,6 г, 1,14 ммоль, выход 94,27%). Данное соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,07 (д, 3H), 1,42 (с, 9H), 2,18 (с, 3H), 2,87 (м, 1H), 2,97 (м, 1H), 3,73 (м, 1H), 4,02 (м, 1H), 5,75 (м, 1H), 7,23 (м, 1H), 7,43 (м, 3H), 7,95 (м, 1H), 8,46 (м, 1H), 9,08 (м, 1H), 11,15 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 524,2; найдено 525,2; Rt=1,475 мин.

Стадия 2: Синтез рац-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2R,5R)-2-(3,4-дифторфенил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

Раствор *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2S,5S*)-2-(3,4-дифторфенил)-4,4-дифтор-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,6 г, 1,14 ммоль) в ДХМ (20 мл) и раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (5 г, 137,13 ммоль, 6,25 мл) перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли, а остаток (0,5 г) очищали с помощью ВЭЖХ: 50-65% 0-5 мин вода/MeOH/0,1% NH_3, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH) масса целевого пика 425, колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5S*)-2-(3,4-дифторфенил)-4,4-дифтор-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (127 мг, 299,25 мкмоль, выход 26,16%). Данное соединение использовали для хирального разделения без H-ЯМР.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 424,2; найдено 425,2; Rt=2,412 мин.

*Стадия 3: Хиральное разделение (**соединение 684** и соединение **705**)*

N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5S*)-2-(3,4-дифторфенил)-4,4-дифтор-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (127 мг, 299,25 мкмоль) разделяли хирально (Информация по образцу: OJ-H-I (250*,0, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 12 мл/мин) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5R*)-2-(3,4-дифторфенил)-4,4-дифтор-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (49 мг, 115,46 мкмоль, выход 77,17%) и *N*--(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5S*)-2-(3,4-дифторфенил)-4,4-дифтор-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (49 мг, 115,46 мкмоль, выход 77,17%).

Время удерживания для соединения **684** в аналитических условиях (колонка: AD-H, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 38,68 мин и для соединения **705** 27,92 мин.

Соединение 684: Время удерживания: 38,68 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,05 (м, 3H), 2,00 (м, 3H), 2,19 (м, 2H), 2,86 (м, 1H), 3,41 (м, 1H), 4,03 (м, 1H), 5,56 (м, 1H), 5,71 (м, 2H), 7,14 (м, 1H), 7,44 (м, 3H), 7,99 (м, 1H), 10,57 (м, 1H).

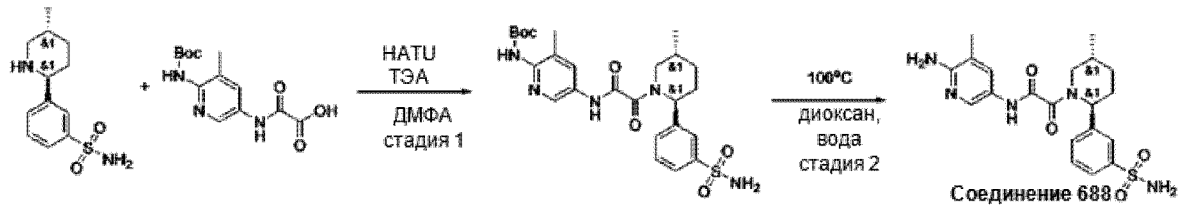
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 424,2; найдено 425,2; Rt=2,424 мин.

Соединение 705: время удерживания: 27,92 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,05 (м, 3H), 2,00 (м, 3H), 2,19 (м, 2H), 2,86 (м, 1H), 3,41 (м, 1H), 3,95 (м, 1H), 5,68 (м, 3H), 7,44 (м, 4H), 7,99 (м, 1H), 10,58 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 424,2; найдено 425,2; Rt=2,426 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(3-сульфамоилфенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 688)



Стадия 1. Синтез рац-трет-бутил-(3-метил-5-(2-((2R,5S)-5-метил-2-(3-сульфамоилфенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)пиридин-2-ил)карбамата

К перемешиваемой смеси 3-[(*2S,5R*)-5-метил-2-пиперидил]бензолсульфонамида (490 мг, 1,93 ммоль), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (568,88 мг, 1,93 ммоль) и ТЕА (584,83 мг, 5,78 ммоль, 805,55 мкл) в ДМФА (4 мл) добавляли HATU (805,76 мг, 2,12 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 40-90% 1-6 мин вода-MeOH (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин), получая *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(3-сульфамоилфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (200 мг, 376,21 мкмоль, выход 19,53%).

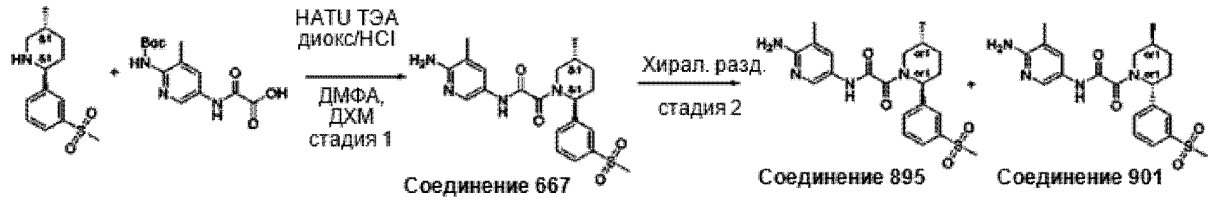
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 531,4; найдено 532,2; Rt=2,752 мин.

*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(3-сульфамоилфенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**Соединение 688**)*

трет-Бутил-*N*-[3-метил-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(3-сульфамоилфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил] амино]-2-пиридил]карбамат (200 мг, 376,21 мкмоль) растворяли в смеси воды (1,00 г, 55,49 ммоль, 1 мл) и диоксана (2 мл). Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-5 мин 20-70% вода-MeOH (NH_3 0,1%)), получая *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(3-сульфамоилфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (45 мг, 104,29 мкмоль, выход 27,72%).

^{1}Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01 (м, 3Н), 1,35 (м, 1Н), 1,64 (м, 1Н), 1,87 (м, 1Н), 1,99 (м, 5Н), 2,18 (м, 2Н), 2,96 (м, 1Н), 3,79 (м, 1Н), 5,60 (м, 3Н), 7,46 (м, 2Н), 7,58 (м, 2Н), 7,72 (д, 1Н), 7,77 (д, 1Н), 8,00 (м, 1Н).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 431,4; найдено 432,2; Rt=1,582 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(3-(метилсульфонил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 667, соединение 901, соединение 895)



Стадия 1. Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(3-(метилсульфонил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

К перемешиваемому раствору (*2R,5S*)-5-метил-2-(3-метилсульфонилфенил)пиперидина (250,00 мг, 986,74 мкмоль), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (291,37 мг, 986,74 мкмоль) и ТЕА (998,48 мг, 9,87 ммоль, 1,38 мл) в ДМФА (5 мл) добавляли HATU (412,71 мг, 1,09 ммоль) при 25°C малыми порциями в течение 0,5 ч. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток растворяли в дихлорметане (10 мл), и одной порцией добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (15,75 г, 60,04 ммоль, 15,00 мл, 13,9% чистота). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 35-45% 0-5 мин вода/MeOH/0,1% NH_3, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH)) с получением **соединения 667** *N*--(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(3-метилсульфонилфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (111 мг, 257,83 мкмоль, выход 26,13%) в виде белого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01 (м, 3Н), 1,35 (м, 1Н), 1,62 (м, 1Н), 1,87

(м, 1H), 1,99 (м, 3H), 2,19 (м, 2H), 3,21 (м, 4H), 3,77 (м, 1H), 5,41 (м, 1H), 5,62 (м, 2H), 7,45 (м, 1H), 7,65 (м, 2H), 7,83 (м, 2H), 7,97 (м, 1H), 10,54 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 430,2; найдено 431,2; Rt=1,744 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 901** и соединение **895**)*

Колонка: Chiralpak IA-II (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH 40-30-30 скорость потока: 12 мл/мин; m=0,09 г, 2 вводимые пробы, 45 мл на вводимую пробу, V=2 л, 2,5 ч, RT (**Соединение 895**)=20,805 мин, RT (**Соединение 901**)=37,044 мин. Энантиомеры дополнительно очищали в следующих условиях: **Соединение 895** - *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(3-метилсульфонилфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (30,78 мг, 71,50 мкмоль, выход 32,68%). Колонка: Chiralcel OJ-H-I (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH 50-25-25 скорость потока: 12 мл/мин; m=0,04 г, 2 вводимые пробы, 20 мл на вводимую пробу V=2 л, 2 часов (RT=28,825 мин). **Соединение 901** - *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(3-метилсульфонилфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (30,81 мг, 71,56 мкмоль, выход 32,71%). Колонка: Chiralpak IC-II (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH 50-25-25 скорость потока: 12 мл/мин; m=0,04 г, 2 вводимые пробы, 20 мл на вводимую пробу V=1,5 л, 2,5 часа (RT=31,957 мин). Время удерживания для соединения **901** в аналитических условиях (колонка: OJ-H, гексан-ИПС-MeOH 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 31,97 мин и для соединения **895** 28,82 мин.

Соединение 901: время удерживания: 31,97 мин

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,04 (м, 3H), 1,32 (м, 1H), 1,64 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 2,00 (м, 3H), 2,21 (м, 1H), 3,22 (м, 3H), 3,42 (м, 2H), 3,78 (м, 1H), 5,61 (м, 3H), 7,46 (д, 1H), 7,67 (м, 2H), 7,83 (м, 2H), 7,98 (д, 1H), 10,55 (с, 1H).

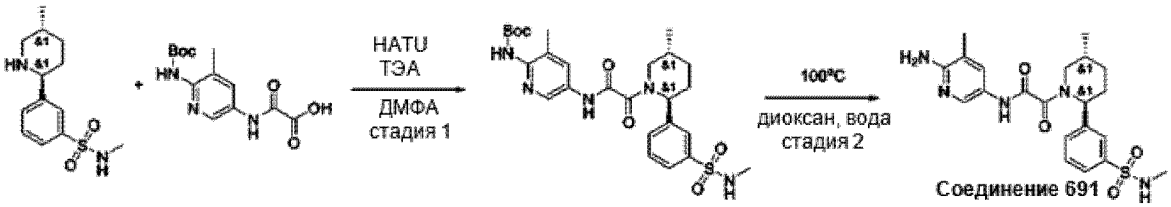
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 430,2; найдено 431,2; Rt=1,703 мин.

Соединение 895: время удерживания: 28,82 мин

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02 (м, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,61 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,00 (м, 3H), 2,18 (м, 2H), 3,22 (м, 4H), 3,78 (дд, 1H), 5,61 (м, 3H), 7,46 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,84 (м, 2H), 7,98 (д, 1H), 10,55 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 430,2; найдено 431,2; Rt=1,768 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(3-(*N*-метилсульфамоил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 691)



Стадия 1: Синтез рац-трет-бутил-(3-метил-5-(2-((2R,5S)-5-метил-2-(3-(N-метилсульфамоил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)пиридин-2-ил)карбамата

К перемешиваемой смеси *N*-метил-3-[(*2S,5R*)-5-метил-2-пиперидил]бензолсульфонамида (535 мг, 1,99 ммоль), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (588,66 мг, 1,99 ммоль) и ТЕА (605,16 мг, 5,98 ммоль, 833,56 мкл) в ДМФА (4 мл) добавляли HATU (833,78 мг, 2,19 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 40-90% 1-6 мин вода-MeOH (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин), получая *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-[3-(метилсульфамоил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (242 мг, 443,51 мкмоль, выход 22,25%).

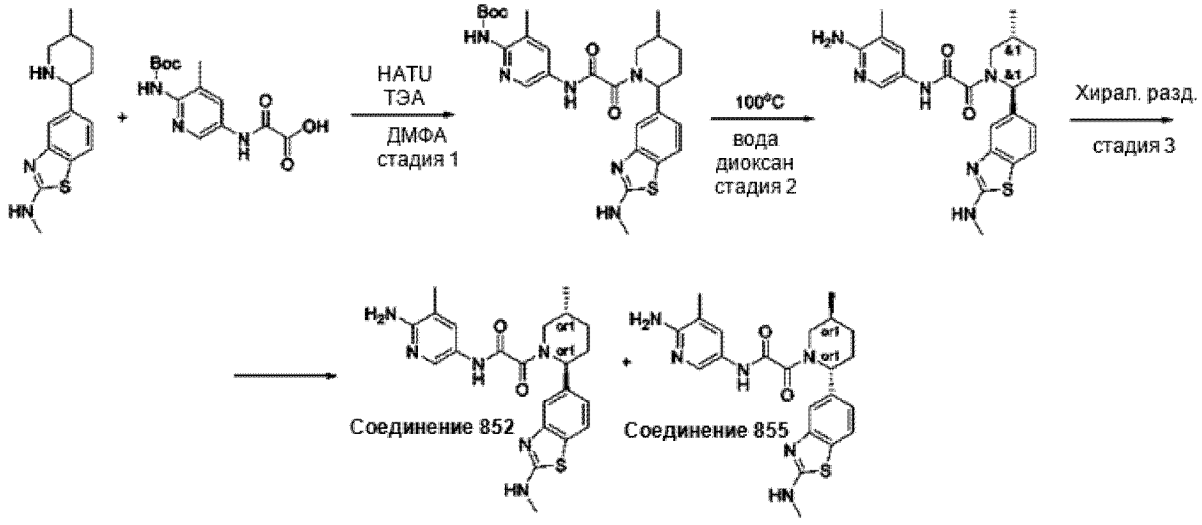
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 545,4; найдено 546,2; Rt=2,969 мин.

Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(3-(N-метилсульфамоил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида ***(Соединение 691)***

трет-Бутил-*N*-[3-метил-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-[3-(метилсульфамоил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (242 мг, 443,51 мкмоль) растворяли в смеси воды (1,00 г, 55,51 ммоль, 1 мл) и диоксана (2 мл). Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-5 мин 30-70% вода-MeOH (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин), получая *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-[3-(метилсульфамоил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (107 мг, 240,16 мкмоль, выход 54,15%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 1,99 (м, 3H), 2,12 (м, 2H), 2,36 (м, 1H), 2,40 (м, 3H), 2,87 (м, 1H), 3,77 (м, 1H), 5,60 (м, 3H), 7,45 (м, 1H), 7,58 (м, 3H), 7,68 (м, 2H), 7,97 (м, 1H).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 445,4; найдено 446,2; Rt=1,824 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(2-(метиламино)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 852 и соединение 855)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(3-метил-5-(2-(5-метил-2-(2-(метиламино)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)пиридин-2-ил)карбамата

2-[[6-(*трет*-Бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (338,91 мг, 1,15 ммоль) и *N*-метил-5-(5-метил-2-пиперидил)-1,3-бензотиазол-2-амин (0,3 г, 1,15 ммоль) смешивали в ДМФА (20 мл). Реакционную суспензию охлаждали до 0°C и добавляли HATU (523,68 мг, 1,38 ммоль) с последующим добавлением TEA (348,42 мг, 3,44 ммоль, 479,91 мкл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме и выливали в воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2 * 30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением продукта *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-[2-(метиламино)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,35 г, 649,76 мкмоль, выход 56,61%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,11 (д, 3H), 1,22 (д, 3H), 1,44 (м, 1H), 1,53 (с, 9H), 1,98 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,30 (м, 3H), 3,11 (м, 1H), 4,56 (м, 1H), 5,48 (м, 1H), 6,68 (м, 1H), 7,02 (м, 1H), 7,55 (м, 3H), 8,04 (м, 1H), 8,35 (м, 1H), 9,40 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 538,2; найдено 539,2; Rt=1,356 мин.

Стадия 2. Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(2-(метиламино)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

Диоксан (20 мл) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-[2-(метиламино)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,35 г, 649,76 мкмоль) в воде (10 мл) при комн. темп. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч, а затем упаривали в вакууме, а полученный неочищенный продукт 0,25 г очищали препаративной 55-55-75% 0-1-6 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH) масса целевого пика с получением продукта *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[2-(метиламино)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,12 г, 273,63 мкмоль, выход 42,11%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 438,2; найдено 439,2; Rt=1,828 мин.

*Стадия 3: Хиральное разделение (**соединение 852** и соединение **855**)*

N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[2-(метиламино)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (120,00 мг, 273,63 мкмоль) подвергли очистке хиральной ВЭЖХ (Колонка: IA-II (250 * 20,5 мкм), элюент: гексан- ИПС-MeOH, 50-25-25, скорость потока: 12 мл/мин) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 855** *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[2-(метиламино)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,05076 г, 115,75 мкмоль, выход 42,30%) и **соединения 852** *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-[2-(метиламино)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (58,16 мг, 132,62 мкмоль, выход 48,47%).

Время удерживания для соединения **852** в аналитических условиях (колонка: IC,

гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 38,91 мин и для соединения **855** 29,63 мин.

Соединение 852: время удерживания: 38,91 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,02 (м, 3H), 1,26-1,39 (м, 1H), 1,63-1,74 (м, 1H), 1,77-1,90 (м, 1H), 1,97-2,03 (м, 3H), 2,03-2,17 (м, 1H), 2,19-2,29 (м, 1H), 2,72-2,78 (м, 0,4H), 2,88-2,95 (м, 3H), 3,20-3,26 (м, 0,6H), 3,41-4,04 (м, 1H), 5,11-5,59 (м, 1H), 5,59-5,67 (м, 2H), 6,90-7,02 (м, 1H), 7,28-7,38 (м, 1H), 7,39-7,51 (м, 1H), 7,59-7,66 (м, 1H), 7,88-7,94 (м, 1H), 7,94-8,05 (м, 1H), 10,34-10,77 (м, 1H).

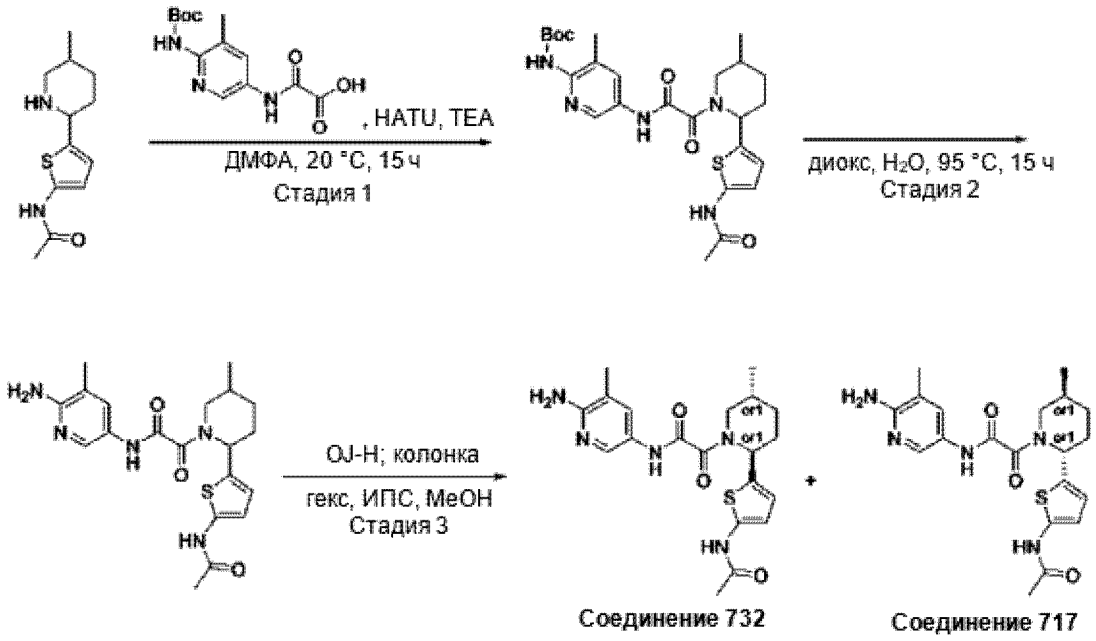
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 438,2; найдено 439,2; Rt=0,821 мин.

Соединение 855: время удерживания: 29,63 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,02 (м, 3H), 1,28-1,37 (м, 1H), 1,63-1,78 (м, 1H), 1,80-1,91 (м, 1H), 1,96-2,02 (м, 3H), 2,03-2,17 (м, 1H), 2,18-2,28 (м, 1H), 2,73-2,78 (м, 0,4H), 2,88-2,93 (м, 3H), 3,21-3,26 (м, 0,6H), 3,41-4,03 (м, 1H), 5,12-5,58 (м, 1H), 5,58-5,64 (м, 2H), 6,93-7,01 (м, 1H), 7,27-7,38 (м, 1H), 7,41-7,50 (м, 1H), 7,60-7,66 (м, 1H), 7,85-7,93 (м, 1H), 7,95-8,05 (м, 1H), 10,44-10,65 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 438,2; найдено 439,2; Rt=0,821 мин.

Синтез 2-[(2S,5R)-2-(5-ацетамидо-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 732) и 2-[(2R,5S)-2-(5-ацетамидо-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 717)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(5-ацетамидо-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

2-[[6-(трет-Бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (1,01 г, 3,41 ммоль) и N-[5-(5-метил-2-пиперидил)-2-тиенил]ацетамид (1,2 г, 3,41

ммоль, CF_3COOH) смешивали в ДМФА. Реакционную суспензию охлаждали до 20°C и добавляли HATU (1,29 г, 3,41 ммоль) с последующим добавлением TEA (1,38 г, 13,62 ммоль, 1,90 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме и выливали в воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2 * 30 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2 * 30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением продукта трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(5-ацетамидо-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,8 г, 1,55 ммоль, выход 45,56%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,88 (м, 3H), 1,21 (м, 1H), 1,47 (с, 9H), 2,02 (м, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,26 (м, 4H), 4,10 (м, 2H), 6,43 (д, 1H), 6,56 (д, 1H), 6,80 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,58 (м, 1H), 9,32 (м, 1H), 9,58 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 515,2; найдено 516,4; Rt=1,227 мин.

Стадия 2: Синтез 2-[2-(5-ацетамидо-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида

Добавляли воду (10 мл) к перемешиваемому раствору трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(5-ацетамидо-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,8 г, 1,55 ммоль) в диоксане (20 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 95°C в течение 15 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 * 30 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме, а полученный неочищенный продукт 0,55 г очищали препаративной 40-55% 1-6 мин вода-метанол (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин с получением продукта 2-[2-(5-ацетамидо-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (0,16 г, 385,07 мкмоль, выход 24,82%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 415,2; найдено 416,4; Rt=1,777 мин.

*Стадия 3: Синтез 2-[(2S,5R)-2-(5-ацетамидо-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 732**) и 2-[(2R,5S)-2-(5-ацетамидо-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 717**)*

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: OJ-H (250 * 20, 5 мкм)), гексан-MeOH-ИПС, 80-10-10, 13 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 732** 2-[(2S,5R)-2-(5-ацетамидо-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (0,126 г, 303,24 мкмоль, выход 78,75%) и **соединения 717** 2-[(2R,5S)-2-(5-ацетамидо-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (0,0426 г, 102,53 мкмоль, выход 26,63%).

Соединение 717: RT (OD-H, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=20,402 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,78 (м, 3H), 1,29 (м, 1H), 1,67 (м, 2H), 1,88 (м, 1H), 2,00 (м, 6H), 2,22 (м, 1H), 2,69 (м, 1H), 3,86 (м, 1H), 5,64 (м, 3H), 6,46 (м, 1H), 6,66

(м, 1H), 7,48 (д, 1H), 8,00 (д, 1H), 10,49 (м, 1H), 11,03 (с, 1H).

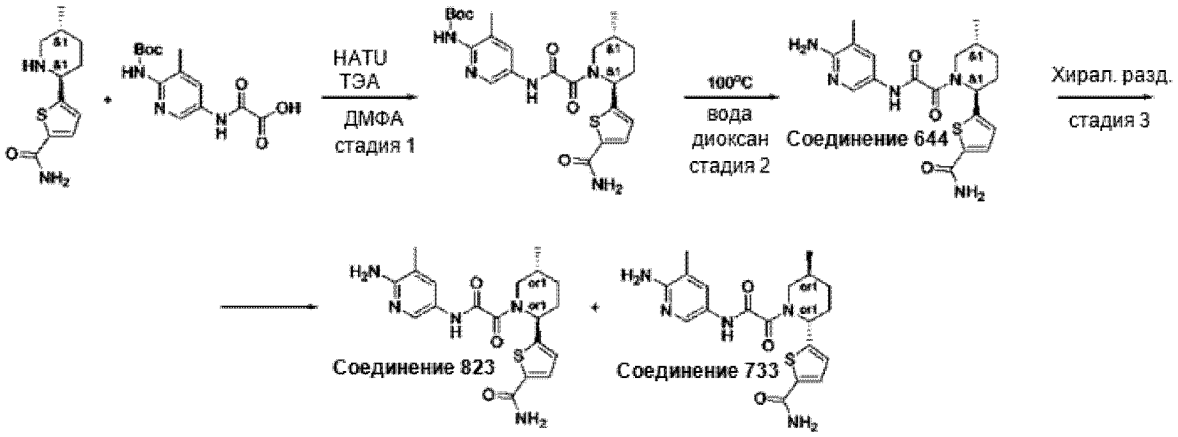
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 415,2; найдено 416,2; Rt=1,837 мин.

Соединение 732: RT (OD-H, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=7,887 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,79 (м, 3H), 1,29 (м, 1H), 1,67 (м, 2H), 1,88 (м, 1H), 2,01 (д, 6H), 2,24 (м, 1H), 2,68 (м, 1H), 3,86 (м, 1H), 5,61 (м, 3H), 6,47 (м, 1H), 6,66 (м, 1H), 7,50 (д, 1H), 8,01 (д, 1H), 10,51 (м, 1H), 11,04 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 415,2; найдено 416,2; Rt=1,831 мин.

Синтез 5-(1-(2-((6-амино-5-метилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-5-метилпиперидин-2-ил)тиофен-2-карбоксамида (соединение 644, соединение 823, соединение 733 и соединение 733)



Стадия 1: Синтез рац-трет-бутил-(5-(2-((2R,5S)-2-(5-карбамоилтиофен-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

К перемешиваемой смеси 5-[(*2S,5R*)-5-метил-2-пиперидил]тиофен-2-карбоксамида (185 мг, 824,71 мкмоль), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (243,53 мг, 824,71 мкмоль) и ТЕА (250,36 мг, 2,47 ммоль, 344,84 мкл) в ДМФА (3 мл) добавляли HATU (344,94 мг, 907,18 мкмоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм l, 5 мкм; 50-75% 1-6 мин вода-MeOH (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин), получая *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(5-карбамоил-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (165 мг, 328,95 мкмоль, выход 39,89%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.)

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 501,2; найдено 502,2; Rt=2,438 мин.

*Стадия 2. Синтез 5-(1-(2-((6-амино-5-метилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-5-метилпиперидин-2-ил)тиофен-2-карбоксамида (**Соединение 644**)*

Воду (1,00 г, 55,51 ммоль, 1 мл) добавляли к раствору *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(5-карбамоил-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (165 мг, 328,95 мкмоль) в диоксане (2 мл). Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; 10-60% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока:

30 мл/мин), получая 5-[(*2S,5R*)-1-[2-[(6-амино-5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]тиофен-2-карбоксамид (130 мг, 323,80 мкмоль, выход 98,43%).

^{1}Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98 (д, 3Н), 1,40 (м, 1Н), 1,79 (м, 1Н), 1,90 (м, 1Н), 2,00 (м, 4Н), 2,07 (м, 1Н), 2,16 (м, 1Н), 3,73 (м, 1Н), 5,66 (м, 3Н), 6,99 (м, 1Н), 7,31 (с, 1Н), 7,48 (д, 1Н), 7,61 (м, 1Н), 7,91 (с, 1Н), 8,00 (с, 1Н), 10,48 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 401,2; найдено 402,2; Rt=1,607 мин.

*Стадия 3. Хиральное разделение (**соединение 823**, **соединение 733** и соединение **733**)*

5-[(*2S,5R*)-1-[2-[(6-Амино-5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]тиофен-2-карбоксамид (130 мг, 323,80 мкмоль) разделяли на энантиомеры хиральной ВЭЖХ: Система 1: Колонка: Chiralcel OJ-H (250×20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-МеОН, 70-15-15, скорость потока: 12 мл/мин; температура колонки: 24 °С; длина волны: 205 нм, 272 нм); система 2: Система 2. Колонка: Chiralpak IC (250×20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, скорость потока: 12 мл/мин; температура колонки: 24 °С; длина волны: 205 нм, 272 нм), получая: 5-[(*2S,5R*)-1-[2-[(6-амино-5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]тиофен-2-карбоксамид (50 мг, 124,54 мкмоль, выход 76,92%) со временем удерживания=34,629 мин (**Соединение 823**) и 5-[(*2R,5S*)-1-[2-[(6-амино-5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]тиофен-2-карбоксамид (52 мг, 129,52 мкмоль, выход 80,00%) со временем удерживания=50,495 мин (**Соединение 733**).

Время удерживания для **соединения 823** в аналитических условиях (колонка: IB, CO_2-МеОН, 80-20, 3 мл/мин в качестве подвижной фазы) 17,78 мин и для **соединения 733** 19,47 мин.

Соединение 823: время удерживания: 17,78 мин

^{1}Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96-1,01 (м, 3Н), 1,36-1,44 (м, 1Н), 1,74-1,85 (м, 1Н), 1,85-1,96 (м, 1Н), 1,97-2,04 (м, 4Н), 2,04-2,19 (м, 1Н), 2,83-3,28 (м, 1Н), 3,42-4,05 (м, 1Н), 5,37-5,85 (м, 3Н), 6,94-7,02 (м, 1Н), 7,32 (уш. с, 1Н), 7,45-7,51 (м, 1Н), 7,58-7,67 (м, 1Н), 7,90 (уш. с, 1Н), 7,98-8,03 (м, 1Н), 10,36-10,61 (м, 1Н).

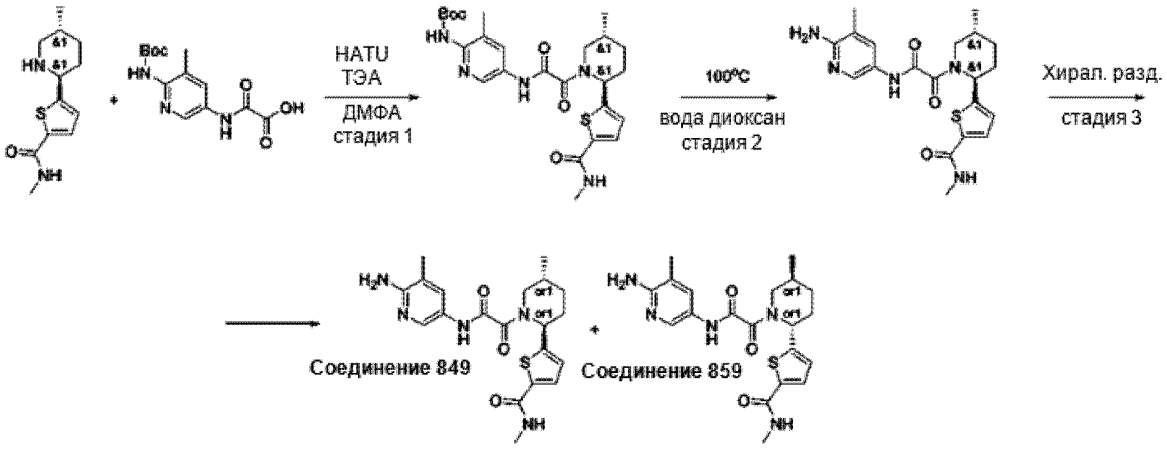
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 401,2; найдено 402,2; Rt=0,915 мин.

Соединение 733: время удерживания: 19,47 мин

^{1}Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96-1,01 (м, 3Н), 1,36-1,44 (м, 1Н), 1,74-1,85 (м, 1Н), 1,85-1,96 (м, 1Н), 1,97-2,04 (м, 4Н), 2,04-2,19 (м, 1Н), 2,83-3,28 (м, 1Н), 3,42-4,05 (м, 1Н), 5,37-5,85 (м, 3Н), 6,94-7,02 (м, 1Н), 7,32 (уш. с, 1Н), 7,45-7,51 (м, 1Н), 7,58-7,67 (м, 1Н), 7,90 (уш. с, 1Н), 7,98-8,03 (м, 1Н), 10,36-10,61 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 401,2; найдено 402,2; Rt=0,917 мин.

Синтез 5-(1-(2-((6-амино-5-метилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-5-метилпиперидин-2-ил)-*N*-метилтиофен-2-карбоксамида (соединение 859 и соединение 849)



Стадия 1: Синтез рац-трет-бутил-(3-метил-5-(2-((2R,5S)-5-метил-2-(5-(метилкарбамоил)тиофен-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)пиридин-2-ил)карбамата

К перемешиваемой смеси *N*-метил-5-[(*2S,5R*)-5-метил-2-пиперидил]тиофен-2-карбоксамида (186 мг, 780,37 мкмоль), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (230,44 мг, 780,37 мкмоль) и ТЕА (157,93 мг, 1,56 ммоль, 217,54 мкл) в ДМФА (3 мл) добавляли HATU (326,39 мг, 858,41 мкмоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (20-50% 0-5 мин H_2O/ACN, скорость потока: 30 мл/мин; колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм), получая *трет*-бутил *N*-[3-метил-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-[5-(метилкарбамоил)-2-тиенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (167 мг, 323,88 мкмоль, выход 41,50%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 515,2; найдено 516,2; Rt=2,621 мин.

Стадия 2. Синтез 5-(1-(2-((6-амино-5-метилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-5-метилпиперидин-2-ил)-N-метилтиофен-2-карбоксамида

Воду (5,83 мг, 323,88 мкмоль, 5,83 мкл) добавляли к раствору *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-[5-(метилкарбамоил)-2-тиенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил] карбамата (167 мг, 323,88 мкмоль) в диоксане (2 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (30-30-80% 0-1-6 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм), получая 5-[(*2S,5R*)-1-[2-[(6-амино-5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]-*N*-метил-тиофен-2-карбоксамид (89 мг, 214,20 мкмоль, выход 66,13%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 415,2; найдено 416,2; Rt=1,708 мин.

*Стадия 3: Хиральное разделение (**соединение 859** и соединение **849**)*

5-[(*2S,5R*)-1-[2-[(6-Амино-5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]-*N*-метил-тиофен-2-карбоксамид (89 мг, 214,20 мкмоль) разделяли на энантиомеры хиральной ВЭЖХ (Chiralpak IA 250 * 20 мм, 5 мкм; гексан-ИПС-MeOH,50-25-25, 12 мл/мин), получая: 5-[(*2S,5R*)-1-[2-[(6-Амино-5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-

ацетил]-5-метил-2-пиперидил]-*N*-метил-тиофен-2-карбоксамид (28,9 мг, 69,55 мкмоль, выход 64,94%) со временем удерживания=24,6 мин (**Соединение 849**) и 5-[(*2R,5S*)-1-[2-[(6-амино-5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]-*N*-метил-тиофен-2-карбоксамид (33,3 мг, 80,14 мкмоль, выход 74,83%) со временем удерживания=56,64 мин (**Соединение 859**).

Время удерживания для соединения **859** в аналитических условиях (колонка: IA, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 49,85 мин и для соединения **849** 29,12 мин.

Соединение 859: время удерживания: 49,85 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,97-1,01 (м, 3H), 1,34-1,49 (м, 2H), 1,75-1,84 (м, 1H), 1,86-1,96 (м, 1H), 2,03-2,06 (м, 3H), 2,06-2,19 (м, 1H), 2,70-2,74 (м, 3H), 2,84-3,24 (м, 1H), 3,45-4,06 (м, 1H), 5,34-5,85 (м, 1H), 6,21 (уш. с, 2H), 6,97-7,02 (м, 1H), 7,54-7,62 (м, 2H), 8,08 (с, 1H), 8,33-8,41 (м, 1H), 10,55-10,79 (м, 1H).

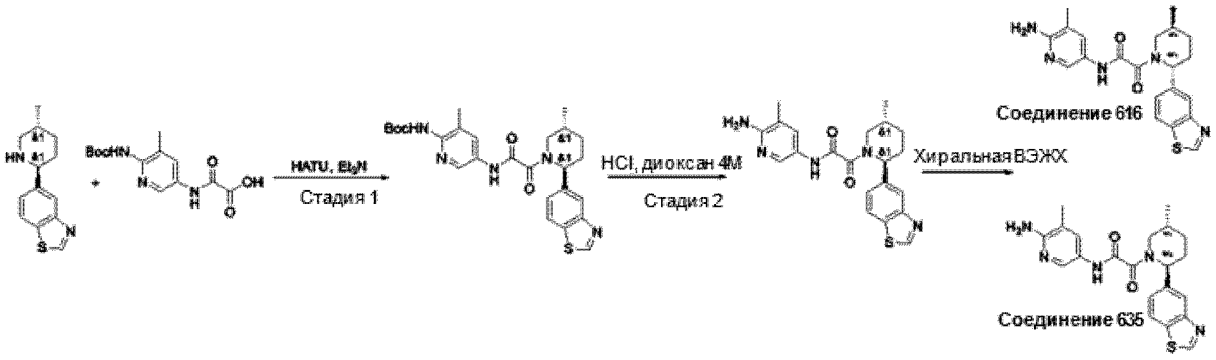
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 415,2; найдено 416,2; Rt=1,755 мин.

Соединение 849: время удерживания: 29,12 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,95-1,00 (м, 3H), 1,37-1,44 (м, 1H), 1,76-1,84 (м, 1H), 1,86-1,96 (м, 1H), 2,00-2,04 (м, 1H), 2,12-2,19 (м, 3H), 2,69-2,74 (м, 3H), 2,84-3,21 (м, 1H), 3,46-4,09 (м, 1H), 5,38-5,88 (м, 1H), 6,98-7,03 (м, 1H), 7,25 (уш. с, 2H), 7,53-7,60 (м, 1H), 7,71-7,84 (м, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,35-8,41 (м, 1H), 10,95 (с, 1H), 13,14 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 415,2; найдено 416,2; Rt=1,756 мин.

Синтез отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 616) и отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 635)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

HATU (490,95 мг, 1,29 ммоль) добавляли порциями при комн. темп. к суспензии 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (381,28 мг, 1,29 ммоль), 5-(5-метил-2-пиперидил)-1,3-бензотиазола (300 мг, 1,29 ммоль) и ТЕА (783,93 мг, 7,75 ммоль, 1,08 мл) в ДМФА (10 мл). Прозрачный раствор перемешивали

при 25°C в течение 18 ч, а растворители упаривали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл), промывали водой (3×50 мл) и упаривали в вакууме с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (700 мг, неочищенный).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц): δ 1,01 (д, 3H), 1,39 (м, 13H), 2,09 (м, 8H), 5,71 (м, 1H), 7,43 (м, 2H), 8,12 (м, 1H), 8,43 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 9,38 (м, 1H), 11,00 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 509,2; найдено 510,2; Rt=1,319 мин.

Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

Раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (3,58 г, 13,74 ммоль, 3,41 мл, 14% чистота) осторожно добавляли при комн. темп. к раствору трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (700 мг, 1,37 ммоль) в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 12 ч при комн. темп., а растворители упаривали в вакууме. Остаток подвергали ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; 40-40-90% 0-1-5 мин 0,1% NH_3-метанол в качестве подвижной фазы) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (331 мг, 808,30 мкмоль, выход 58,85%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 409,2; найдено 410,2; Rt=2,176 мин.

*Стадия 3: Синтез отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 616**) и отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 635**)*

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: IC II, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 12 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 635** N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (161 мг, 393,16 мкмоль, выход 97,28%), время удерживания=32,4 мин, [α]21D=-176,7° (c=0,1 г/100 мл, EtOH) и **соединения 616** N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (160 мг, 390,72 мкмоль, выход 96,68%), время удерживания=45,8 мин, [α]21D=+191,5 ° (c=0,1 г/100 мл, EtOH).

Соединение 616: RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=47,098 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,06 (м, 3H), 1,30-1,42 (м, 1H), 1,66-1,75 (м, 1H), 1,82-1,91 (м, 1H), 1,95-2,04 (м, 3H), 2,06-2,23 (м, 1H), 2,26-2,35 (м, 1H), 2,76-3,27 (м, 1H), 3,38-4,06 (м, 1H), 5,26-5,60 (м, 1H), 5,60-5,76 (м, 2H), 7,39-7,46 (м, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,92-8,01 (м, 1H), 8,01-8,06 (м, 1H), 8,13-8,20 (м, 1H), 9,37-9,43 (м, 1H), 10,50-10,70 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 409,2; найдено 410,0; Rt=1,992 мин.

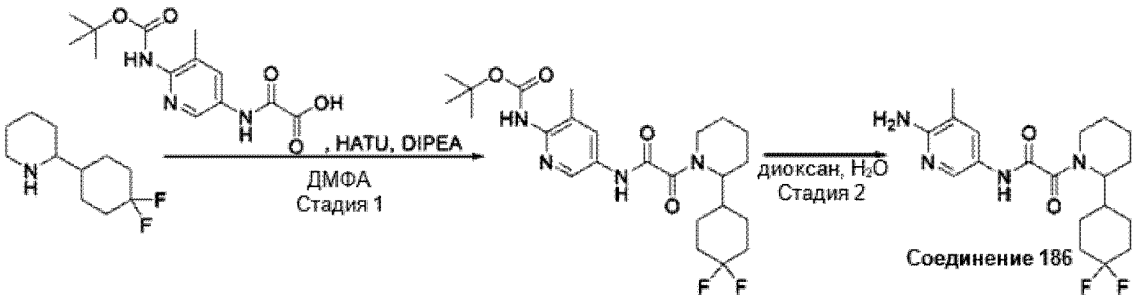
Соединение 635 RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=35,176 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,00-1,05 (м, 3H), 1,27-1,40 (м, 1H), 1,64-1,75 (м, 1H), 1,82-1,93 (м, 1H), 1,95-2,04 (м, 3H), 2,07-2,25 (м, 1H), 2,27-2,35 (м, 1H), 2,75-3,27 (м,

1H), 3,42-4,11 (м, 1H), 5,28-5,59 (м, 1H), 5,60-5,74 (м, 2H), 7,40-7,45 (м, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,94-8,01 (м, 1H), 8,01-8,06 (м, 1H), 8,13-8,19 (м, 1H), 9,36-9,42 (м, 1H), 10,52-10,58 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 409,2; найдено 410,2; Rt=2,001 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(4,4-дифторциклогексил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 186)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(4,4-дифторциклогексил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

Смесь 2-(4,4-дифторциклогексил)пиперидина (0,2 г, 983,91 мкмоль), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (330,77 мг, 1,12 ммоль) и триэтиламина (844,19 мг, 8,34 ммоль, 1,16 мл) в ДМФА (3 мл) перемешивали при 25°C в течение 20 минут. Через 20 минут добавляли HATU (475,82 мг, 1,25 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. После завершения реакции вода (20 мл) добавляли к реакционной смеси и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (3×25 мл), солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и сушили при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь подвергали очистке обращенно-фазной ВЭЖХ (Элюент: 10-50%, 2-10 мин, метанол; скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл MeOH; колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением *трет*-бутил-N-[5-[[2-[2-(4,4-дифторциклогексил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (81,10 мг, 168,77 мкмоль, выход 20,23%) в виде светло-желтого твердого соединения.

25. ЖХМС (ИЭР): $[M+Boc]^+$ m/z: рассчит. 480,3; найдено 481,2; Rt=1,386 мин.

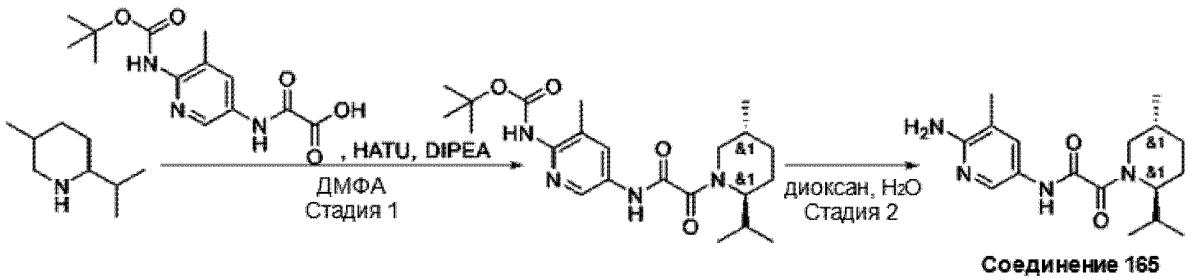
*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(4,4-дифторциклогексил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 186**)*

Перемешиваемый раствор *трет*-бутил-N-[5-[[2-[2-(4,4-дифторциклогексил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (81,10 мг, 168,77 мкмоль) в диоксане (2 мл) и воде (2 мл) нагревали при 100°C в течение 18 часов. Затем реакционную смесь упаривали досуха, а неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Элюент: 2-10 мин, 35-60%, вода - MeOH+NH_3; загрузочный насос: 4 мл/мин, MeOH+NH_3; колонка: Sunfire 100 * 20 мм, 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(4,4-дифторциклогексил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 186**, 22,60 мг, 59,41 мкмоль, выход 35,20%) в виде светло-желтого твердого вещества.

26. **Соединение 186:** ^{1}H ЯМР(ДМСО-d_6, 400 МГц): δ (м. д.) 1,18 (м, 2H), 1,44 (м, 2H), 1,63 (м, 4H), 1,81 (м, 4H), 2,01 (д, 6H), 2,91 (м, 1H), 3,53 (м, 1H), 4,21 (м, 1H), 5,63 (м, 2H), 7,47 (м, 1H), 7,99 (м, 1H), 10,34 (м, 1H).

27. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 380,2; найдено 381,1; Rt=1,014 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 165)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-(2-изопропил-5-метил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

К перемешиваемому раствору 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,33 г, 1,12 ммоль) и 2-изопропил-5-метил-пиперидина (198,60 мг, 1,12 ммоль, HCl) в ДМФА (10 мл) добавляли DIPEA (505,52 мг, 3,91 ммоль, 681,29 мкл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 минут. Через 5 минут добавляли раствор HATU (446,17 мг, 1,17 ммоль) в ДМФА (2 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении, а неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с получением *трет*-бутил-N-[5-[[2-(2-изопропил-5-метил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (131,5 мг, 314,20 мкмоль, выход 28,11%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+Boc]^+$ m/z: рассчит. 418,2; найдено 419,4; Rt=3,635 мин.

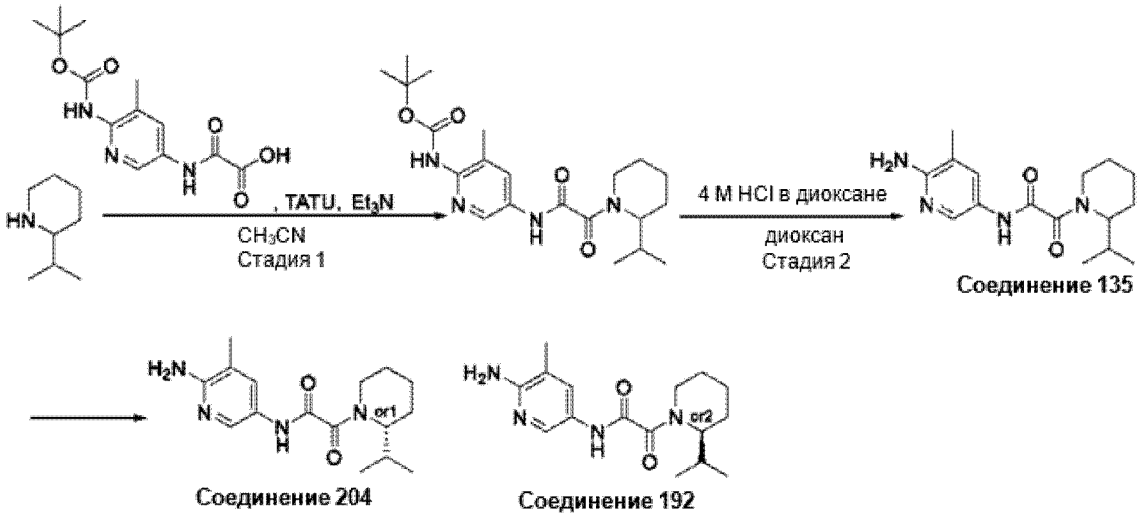
*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-изопропил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 165**)*

Перемешиваемый раствор *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (131,50 мг, 314,20 мкмоль) в диоксане (2 мл) и воде (5 мл) нагревали при 100°C в течение 17 часов. Затем реакционную смесь упаривали досуха, а неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Элюент: 2-10 мин, 10-50% CH_3CN+NH_3; скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл/мин, CH_3CN; колонка: Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 165**, 50 мг, 157,03 мкмоль, выход 49,98%) в виде светло-желтого твердого вещества.

28. **Соединение 165:** ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ (м. д.) 0,94 (м, 8H), 1,29 (м, 1H), 1,82 (м, 5H), 2,11 (с, 4H), 3,11 (м, 1H), 4,21 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,65 (м, 1H), 7,70 (д, 1H), 8,02 (с, 1H), 9,14 (с, 1H).

29. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 318,2; найдено 319,4 Rt=2,464 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-(2-изопропил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 135), *N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R)-2-изопропил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетамида и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S)-2-изопропил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетамида (соединение 204 и соединение 192)*



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-(2-изопропил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

2-[[6-(*трет*-Бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (0,3 г, 1,02 ммоль), TATU (392,65 мг, 1,22 ммоль) и триэтиламин (308,41 мг, 3,05 ммоль, 424,81 мкл) смешивали вместе в сухом CH_3CN (25 мл) при 21 °C, а полученную смесь перемешивали в течение 6 часов. Через 6 часов добавляли 2-изопропилпиперидин (182,93 мг, 1,12 ммоль, соль HCl), а полученную смесь перемешивали при 21°C в течение ночи. Полученную смесь затем упаривали досуха и подвергли ВЭЖХ очистке (Элюент: 0,1% муравьиная кислота/CH_3CN, 5-95% CH_3CN, 6 мин; колонка: Zorbax Eclipse-plus C18, 4,6 * 100 мм, 3,5 мкм) с получением *трет*-бутил *N*-[5-[[2-(2-изопропил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (45,7 мг, 112,98 мкмоль, выход 11,12%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+Boc]^+$ m/z: рассчит. 404,3; найдено 405,4; Rt=3,291 мин.

*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-(2-изопропил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 135**)*

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-N-[5-[[2-(2-изопропил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (45,7 мг, 112,98 мкмоль) в диоксане (5 мл) добавляли 4,0M HCl в диоксане (800,00 мг, 21,94 ммоль, 1 мл) при 21 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов. После завершения реакции

осажденное твердое вещество отфильтровали, промывали МТБЭ и сушили в высоком вакууме (0,3 мбар). Полученный неочищенный продукт очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Элюент: 2-7 мин, 15-30% CH_3CN, скорость потока: 30 мл/мин; колонка: SunFire C18 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-(2-изопропил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 135**, 15,9 мг, 52,24 мкмоль, выход 46,24%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 0,85 (м, 6Н), 1,33 (м, 2Н), 1,59 (м, 4Н), 1,82 (м, 1Н), 2,16 (м, 1Н), 2,97 (м, 2Н), 3,47 (м, 2Н), 4,13 (м, 1Н), 5,60 (м, 2Н), 7,48 (м, 1Н), 8,00 (м, 1Н), 10,32 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 304,2; найдено 305,2; Rt=0,973 мин.

*Хиральное разделение N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R)-2-изопропил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетамида и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S)-2-изопропил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетамида (**соединение 204** и **соединение 192**)*

рац- *N*-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-(2-изопропил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетамид (**Соединение 135**) подвергли хиральной хроматографии с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*R*)-2-изопропил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 204**) и *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*S*)-2-изопропил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 192**) в виде белых твердых веществ.

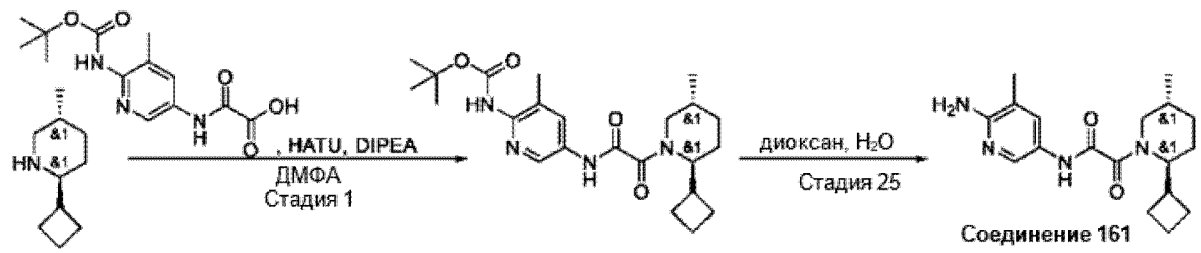
Соединение 204: ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 304,2; найдено 305,0; Rt=3,318 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=11,54 мин (Колонка: OJ-H; элюент: гексан-MeOH-ИПС, 80-10-10; скорость потока: 0,6 мл/мин).

Соединение 192: ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 304,2; найдено 305,0; Rt=3,363 мин.

30. Хиральная ВЭЖХ: Rt=13,54 мин (Колонка: OJ-H; элюент: гексан-MeOH-ИПС, 80-10-10; скорость потока: 0,6

Синтез 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-циклобутил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 161)



*Стадия 1. Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-циклобутил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 155**)*

К перемешиваемому раствору 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,23 г, 1,10 ммоль) и 2-циклобутил-5-метил-пиперидина (168,54 мг, 1,10 ммоль)

в ДМФА (10 мл) добавляли DIPEA (355,30 мг, 2,75 ммоль, 478,84 мкл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 минут. Через 5 минут добавляли раствор HATU (439,02 мг, 1,15 ммоль) в ДМФА (2 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении, а неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ и подвергли лиофильной сушке с получением *рац*-5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-циклобутил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 155**, 20,4 мг, 59,23 мкмоль, выход 5,39%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 0,95 (дд, 3H), 1,32 (м, 2H), 1,80 (м, 9H), 2,93 (м, 2H), 3,81 (м, 1H), 4,24 (м, 1H), 7,62 (м, 1H), 8,18 (м, 1H), 8,50 (м, 1H), 8,78 (м, 1H), 8,90 (м, 1H), 11,09 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 344,2; найдено 345,4; Rt=2,876 мин.

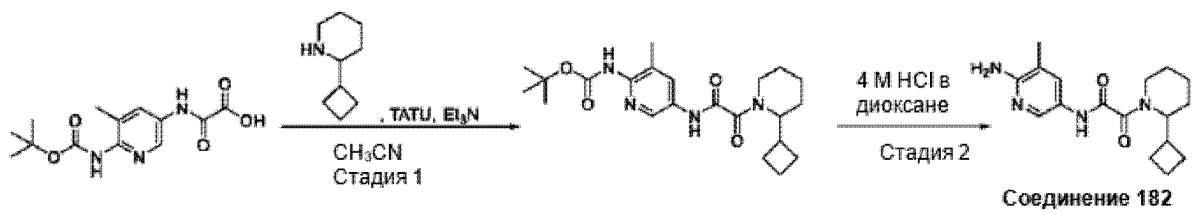
*Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-циклобутил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 155**)*

К перемешиваемому раствору 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,23 г, 1,10 ммоль) и 2-циклобутил-5-метил-пиперидина (168,54 мг, 1,10 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли DIPEA (355,30 мг, 2,75 ммоль, 478,84 мкл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 минут. Через 5 минут добавляли раствор HATU (439,02 мг, 1,15 ммоль) в ДМФА (2 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении, а неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ и подвергли лиофильной сушке с получением *рац*-5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-циклобутил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 155**, 20,4 мг, 59,23 мкмоль, выход 5,39%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 0,95 (дд, 3H), 1,32 (м, 2H), 1,80 (м, 9H), 2,93 (м, 2H), 3,81 (м, 1H), 4,24 (м, 1H), 7,62 (м, 1H), 8,18 (м, 1H), 8,50 (м, 1H), 8,78 (м, 1H), 8,90 (м, 1H), 11,09 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 344,2; найдено 345,4; Rt=2,876 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-(2-циклобутил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 182)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-(2-циклобутил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

2-[[6-(трет-Бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (0,3 г, 1,02 ммоль), TATU (392,65 мг, 1,22 ммоль) и триэтиламин (205,61 мг, 2,03

ммоль, 283,21 мкл) смешивали в сухом CH_3CN (25 мл) при 21 °C, а полученную смесь перемешивали в течение 15 минут. Через 15 минут добавляли 2-циклобутилпиперидин (155,60 мг, 1,12 ммоль), а полученную смесь перемешивали при 21°C в течение ночи. Полученную смесь упаривали досуха и подвергли ВЭЖХ (Элюент: 50-90%, 0-9,5 мин, H_2O - MeOH (0,1% NH_3); скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл/мин, MeOH (0,1% NH_3); колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм) с получением *трет*-бутил-N-[5-[[2-(2-циклобутил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (7,3 мг, 17,53 мкмоль, выход 1,73%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+Boc]^+$ m/z: рассчит. 416,3; найдено 417,2; Rt=3,640 мин.

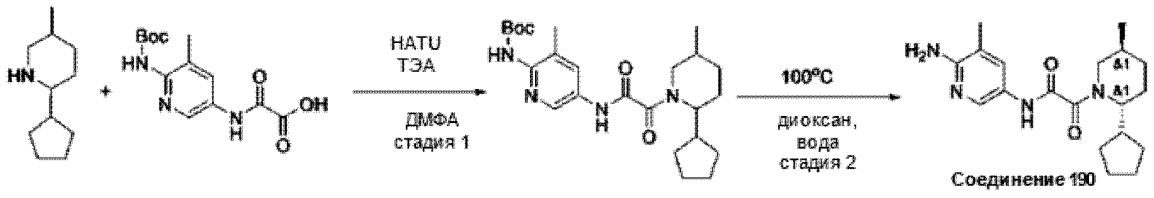
*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-(2-циклобутил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 182**)*

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-N-[5-[[2-(2-циклобутил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (7,3 мг, 17,53 мкмоль) в диоксане (1 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (3,20 мг, 87,63 мкмоль, 3,99 мкл) при 21 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов. Через 2 часа полученную смесь упаривали досуха и очищали ВЭЖХ (Элюент: 2-7 мин, 15-30% CH_3CN; скорость потока: 30 мл/мин; колонка: SunFire C18 100 * 19 мм, 5 мкм) и подвергли лиофильной сушке с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-(2-циклобутил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 182**, 3,3 мг, 10,43 мкмоль, выход 59,51%) в виде желтого твердого вещества.

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ (м. д.) 1,54 (м, 4H), 1,85 (м, 8H), 2,12 (м, 3H), 2,86 (м, 2H), 4,69 (м, 3H), 4,99 (м, 1H), 7,72 (д, 1H), 8,03 (с, 1H), 9,00 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 316,2; найдено 317,2; Rt=0,953 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-циклопентил-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 190)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(5-(2-(2-циклопентил-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

2-Циклопентил-5-метил-пиперидин (200 мг, 1,20 ммоль), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (353,03 мг, 1,20 ммоль), TEA (604,88 мг, 5,98 ммоль, 833,16 мкл) смешивали в ДМФА (5 мл), а затем добавляли HATU (681,86 мг, 1,79 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь упаривали при пониженном давлении и очищали ВЭЖХ (2-10 мин 10-50% MeOH, 30 мл/мин) с получением *трет*-бутил-N-[5-[[2-(2-циклопентил-5-метил-1-

пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (176,1 мг, 396,12 мкмоль, выход 33,13%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,97 (д, 3H), 1,26 (м, 3H), 1,44 (с, 9H), 1,65 (м, 7H), 1,88 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 3,16 (м, 1H), 3,45 (м, 1H), 4,17 (м, 3H), 7,91 (д, 1H), 8,42 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 10,86 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 113,2; найдено 114,2; Rt=1,524 мин.

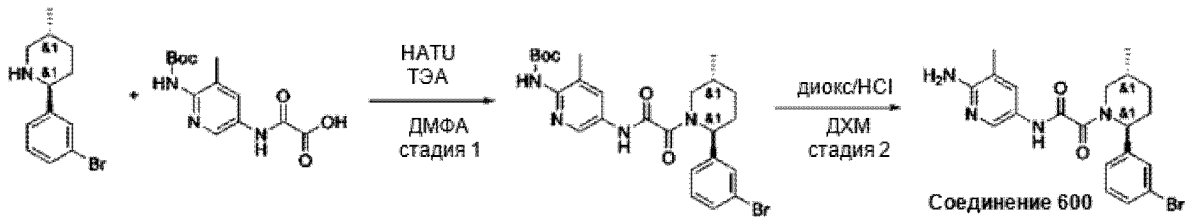
Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-циклопентил-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида ***(Соединение 190)***

Раствор *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-циклопентил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (171,60 мг, 385,99 мкмоль) в диоксане (2 мл) и воде (2 мл) нагревали при 100°C в течение 12 ч. Смесь упаривали при пониженном давлении и очищали ВЭЖХ (2-10 мин 10-50% $MeCN+NH_3$) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-2-циклопентил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (16,7 мг, 48,48 мкмоль, выход 12,56%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,92 (м, 3H), 1,22 (м, 3H), 1,57 (м, 8H), 1,89 (м, 2H), 2,00 (с, 3H), 3,48 (м, 3H), 4,08 (дд, 1H), 5,59 (м, 2H), 7,44 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 10,28 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 344,4; найдено 345,2; Rt=1,070 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(3-бромфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 600)



Стадия 1: Синтез рац-трет-бутил-(5-(2-((2R,5S)-2-(3-бромфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

К раствору (*2S,5R*)-2-(3-бромфенил)-5-метил-пиперидина (262,83 мг, 1,03 ммоль, HCl), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (400 мг, 1,35 ммоль) и ТЕА (1,05 г, 10,34 ммоль, 1,44 мл) в ДМФА (3 мл) порциями добавляли HATU (432,52 мг, 1,14 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), а продукт экстрагировали EtOAc (3 * 25 мл). Объединенный органический слой промывали водой, солевым раствором и сушили над Na_2SO_4. Растворитель упаривали с получением *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3-бромфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (800 мг, неочищенный). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,05 (д, 3H), 1,23 (м, 1H), 1,48 (с, 9H), 1,98 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,28 (м, 2H), 2,93 (м, 1H), 3,35 (м, 1H), 4,08 (м, 1H), 5,72 (м, 1H), 6,71 (м,

1H), 7,24 (м, 2H), 7,37 (м, 1H), 8,01 (м, 1H), 8,35 (м, 1H), 9,39 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 531,4; найдено 532,2; Rt=1,527 мин.

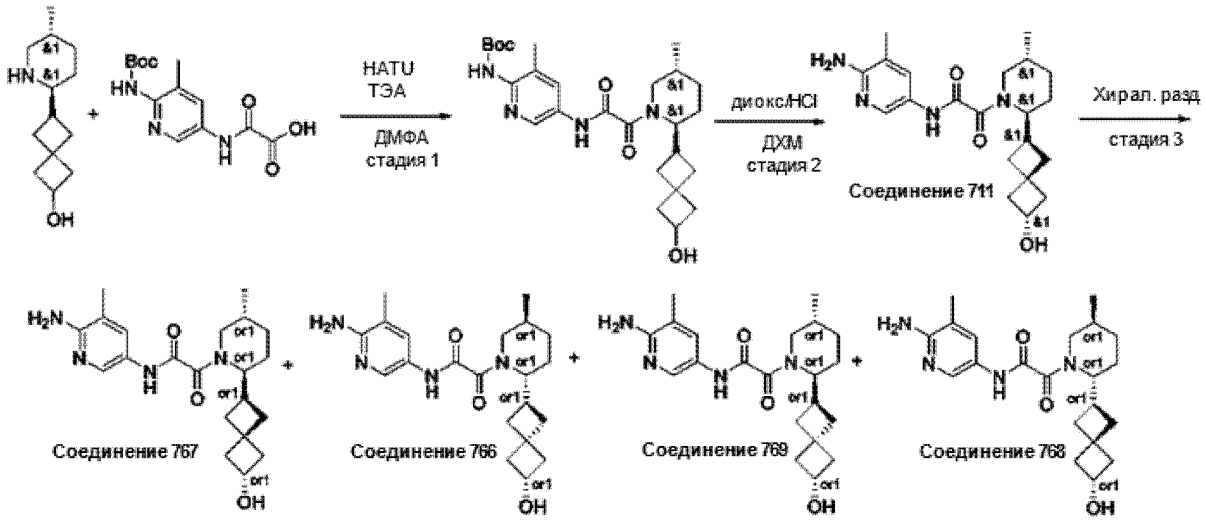
*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(3-бромфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**Соединение 600**)*

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3-бромфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (800 мг, 1,51 ммоль) в ДХМ (15 мл). Добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (548,86 мг, 15,05 ммоль, 686,08 мкл), а реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 25 °C. Растворители упаривали с получением неочищенного продукта (700 мг), который очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (60-60-90% 0-1-5 мин 0,1% NH_3-MeOH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH) масса целевого пика 431, колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-2-(3-бромфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (270 мг, 625,98 мкмоль, выход 41,58%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96-1,03 (м, 3H), 1,25-1,37 (м, 1H), 1,58-1,66 (м, 1H), 1,80-1,93 (м, 1H), 1,97-2,07 (м, 4H), 2,13-2,25 (м, 1H), 2,68-3,25 (м, 1H), 3,33-4,07 (м, 1H), 5,12-5,57 (м, 1H), 5,57-5,68 (м, 2H), 7,29-7,38 (м, 2H), 7,42-7,55 (м, 3H), 7,93-8,04 (м, 1H), 10,42-10,64 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 431,4; найдено 432,2; Rt=2,503 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(6-гидроксиспиро[*3.3*]гептан-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 711, соединение 768, соединение 769, соединение 766 и соединение 767)



Стадия 1: Синтез рац-трет-бутил-(5-(2-((2R,5S)-2-(6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

К раствору 6-[(*2S,5R*)-5-метил-2-пиперидил]спиро[*3.3*]гептан-2-ола (250 мг, 1,19 ммоль, HCl), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (352,67 мг, 1,19 ммоль) и ТЕА (845,96 мг, 8,36 ммоль, 1,17 мл) в ДМФА

(4 мл) порциями добавляли HATU (499,52 мг, 1,31 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), а продукт экстрагировали EtOAc (3 * 25 мл). Объединенный органический слой промывали водой, солевым раствором и сушили над Na_2SO_4. Растворитель упаривали с получением *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(2-гидроксиспиро[*3.3*]гептан-6-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (500 мг, 1,03 ммоль, выход 86,04%).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,89 (д, 3Н), 1,22 (м, 3Н), 1,42 (с, 9Н), 1,88 (м, 6Н), 2,08 (м, 6Н), 2,15 (м, 1Н), 2,87 (с, 3Н), 3,98 (м, 2Н), 4,98 (м, 1Н), 7,88 (м, 1Н), 8,39 (м, 1Н), 9,05 (с, 1Н), 10,87 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 486,2; найдено 487,2; Rt=1,252 мин.

*Стадия 2. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(2-гидроксиспиро[3.3]гептан-6-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 711**)*

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(2-гидроксиспиро[3,3]гептан-6-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (500 мг, 1,03 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (374,64 мг, 10,28 ммоль, 468,30 мкл), а реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 25 °C. Растворители упаривали с получением неочищенного продукта (550 мг), который очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (30-30-65% 0-1-6 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_3, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол) масса целевого пика 386, колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-(2-гидроксиспиро[3.3]гептан-6-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (25 мг, 64,69 мкмоль, выход 6,30%) в виде индивидуального диастереомера и *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-(2-гидроксиспиро[*3.3*]гептан-6-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (60 мг, 155,24 мкмоль, выход 15,11%) в виде смеси диастереомеров. Все количество продукта (85 мг) подвергли хиральному разделению.

^{1}Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,89 (м, 3Н), 1,26 (м, 2Н), 1,73 (м, 7Н), 1,92 (м, 3Н), 2,01 (м, 3Н), 2,22 (м, 1Н), 2,76 (м, 2Н), 3,95 (м, 3Н), 4,79 (м, 1Н), 5,58 (м, 2Н), 7,44 (м, 1Н), 7,98 (м, 1Н), 10,28 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 386,2; найдено 387,2; Rt=1,788 мин.

*Стадия 3: Хиральное разделение (**соединение 768**, **соединение 769**, **соединение 766** и **соединение 767**)*

Рацемический *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-2-(2-гидроксиспиро[*3,3*]гептан-6-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (85 мг, 219,93 мкмоль) подвергли хиральному разделению с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-2-(2-гидроксиспиро[3.3]гептан-6-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (6,4 мг, 16,56 мкмоль, выход 7,53%) (время удерживания=47,305 мин); *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-2-(2-гидроксиспиро[*3.3*]гептан-6-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (13,6 мг, 35,19 мкмоль, выход 16,00%) (время

удерживания=21,24); *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-(2-гидроксиспиро[*3.3*]гептан-6-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (4,6 мг, 11,90 мкмоль, выход 5,41%) (время удерживания=20,477); *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-(2-гидроксиспиро[3.3]гептан-6-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (15,7 мг, 40,62 мкмоль, выход 18,47%) (время удерживания=34,600). Время удерживания для **соединения 767** в аналитических условиях (колонка: IC, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 47,30 мин, для **соединения 766** 20,48 мин, для **соединения 769** 21,24 мин и для **соединения 768** 34,60 мин.

Соединение 767: время удерживания: 47,30 мин

^{1}Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,84-0,94 (м, 3Н), 1,20-1,49 (м, 3Н), 1,53-1,64 (м, 1Н), 1,65-1,78 (м, 4Н), 1,79-1,83 (м, 1Н), 1,84-1,93 (м, 2Н), 1,93-1,98 (м, 1,5Н), 1,99-2,04 (м, 3Н), 2,15-2,19 (м, 0,5Н), 2,25-2,30 (м, 1Н), 2,69-2,76 (м, 1Н), 2,79-3,25 (м, 1Н), 3,61-3,75 (м, 0,5Н), 3,80-3,90 (м, 1Н), 4,27-4,42 (м, 0,5Н), 4,71-4,85 (м, 1Н), 5,50-5,64 (м, 2Н), 7,36-7,50 (м, 1Н), 7,90-8,05 (м, 1Н), 10,18-10,37 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 386,2; найдено 387,2; Rt=1,835 мин.

Соединение 766: время удерживания: 20,48 мин

^{1}Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,86-0,92 (м, 3Н), 1,20-1,30 (м, 2Н), 1,45-1,62 (м, 2Н), 1,64-1,78 (м, 4Н), 1,78-1,92 (м, 3Н), 1,93-1,98 (м, 1,5Н), 1,99-2,03 (м, 3Н), 2,11-2,21 (м, 0,5Н), 2,23-2,31 (м, 1Н), 2,66-2,79 (м, 1Н), 2,79-3,24 (м, 1Н), 3,65-3,71 (м, 0,5Н), 3,79-3,89 (м, 1Н), 4,32-4,38 (м, 1Н), 4,75-4,82 (м, 0,5Н), 5,53-5,64 (м, 2Н), 7,38-7,48 (м, 1Н), 7,92-8,01 (м, 1Н), 10,19-10,37 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 386,2; найдено 387,2; Rt=1,837 мин.

Соединение 769: время удерживания: 21,24 мин

^{1}Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,83-0,94 (м, 3Н), 1,20-1,30 (м, 2Н), 1,44-1,62 (м, 2Н), 1,63-1,76 (м, 4Н), 1,78-1,93 (м, 3Н), 1,93-1,98 (м, 1Н), 2,00-2,02 (м, 3Н), 2,02-2,15 (м, 1Н), 2,24-2,34 (м, 1Н), 2,68-2,76 (м, 1Н), 2,77-3,25 (м, 1Н), 3,66-3,73 (м, 0,5Н), 3,87-3,94 (м, 1Н), 4,31-4,38 (м, 0,5Н), 4,74-4,83 (м, 1Н), 5,50-5,62 (м, 2Н), 7,39-7,47 (м, 1Н), 7,93-8,02 (м, 1Н), 10,20-10,35 (м, 1Н).

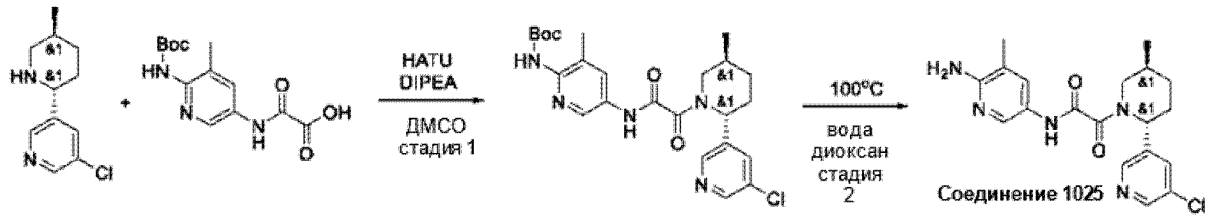
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 386,2; найдено 387,2; Rt=2,066 мин.

Соединение 768: время удерживания: 34,60 мин

^{1}Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,86-0,93 (м, 3Н), 1,19-1,31 (м, 2Н), 1,45-1,62 (м, 2Н), 1,64-1,76 (м, 4Н), 1,78-1,92 (м, 3Н), 1,93-1,99 (м, 1Н), 2,00-2,02 (м, 3Н), 2,03-2,14 (м, 1Н), 2,25-2,33 (м, 1Н), 2,66-2,77 (м, 1Н), 2,77-3,24 (м, 1Н), 3,67-3,73 (м, 0,5Н), 3,86-3,94 (м, 1Н), 4,31-4,42 (м, 0,5Н), 4,74-4,84 (м, 1Н), 5,52-5,63 (м, 2Н), 7,39-7,49 (м, 1Н), 7,93-8,03 (м, 1Н), 10,19-10,39 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 386,2; найдено 387,2; Rt=2,078 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(5-хлорпиридин-3-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1025)



Стадия 1: Синтез рац-трет-бутил-(5-(2-((2R,5S)-2-(5-хлорпиридин-3-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

3-Хлор-5-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]пиридин (0,3 г, 1,42 ммоль) и 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (358,03 мг, 1,21 ммоль, HCl) растворяли в ДМСО (6 мл) при щадящем нагреве. HATU (649,65 мг, 1,71 ммоль) добавляли малыми порциями при интенсивном перемешивании и периодическом нагревании. После завершения реакции (на основании ЖХМС реакционной смеси), смесь очищали с помощью ВЭЖХ (42% 0,5-6,5 мин вода-MeCN; скорость потока 30 мл/мин (42% 0,5-6,5 мин вода-MeCN; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN); масса целевого пика 487; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (R)) с получением *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(5-хлор-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (290 мг, 594,29 мкмоль, выход 41,74%) в виде 2 фракций с различной чистотой.

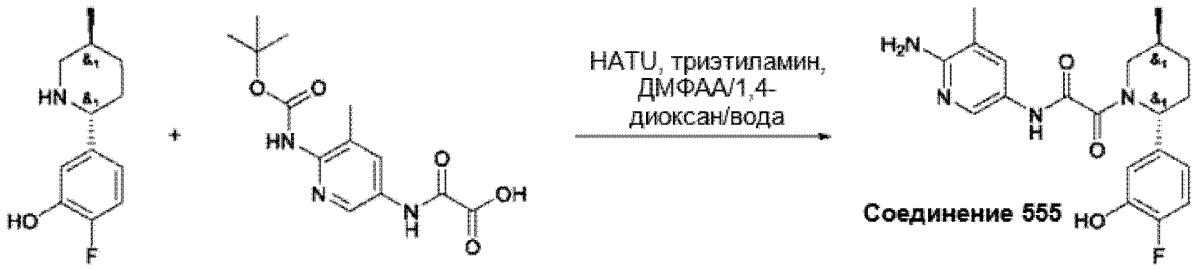
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 487,2; найдено 488,2; Rt=3,236 мин.

*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(5-хлорпиридин-3-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**Соединение 1025**)*

трет-Бутил-*N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(5-хлор-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (99 мг, 202,88 мкмоль) растворяли в диоксане (4 мл) и H_2O (0,5 мл). Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 48 ч; после того, как реакция завершилась, смесь подвергли очистке ВЭЖХ (20-30% 0,5-6,5 мин вода-MeCN; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/ мин MeCN); масса целевого пика 387; колонка SunFire 100×19 мм 5 мкм (R)) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-(5-хлор-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (21 мг, 54,14 мкмоль, выход 26,69%) с присутствием 3% примеси соответствующего цис-изомера.

Соединение 1025: ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 387,2; найдено 388,2; Rt=1,898 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(4-фтор-3-гидрокси-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 555)



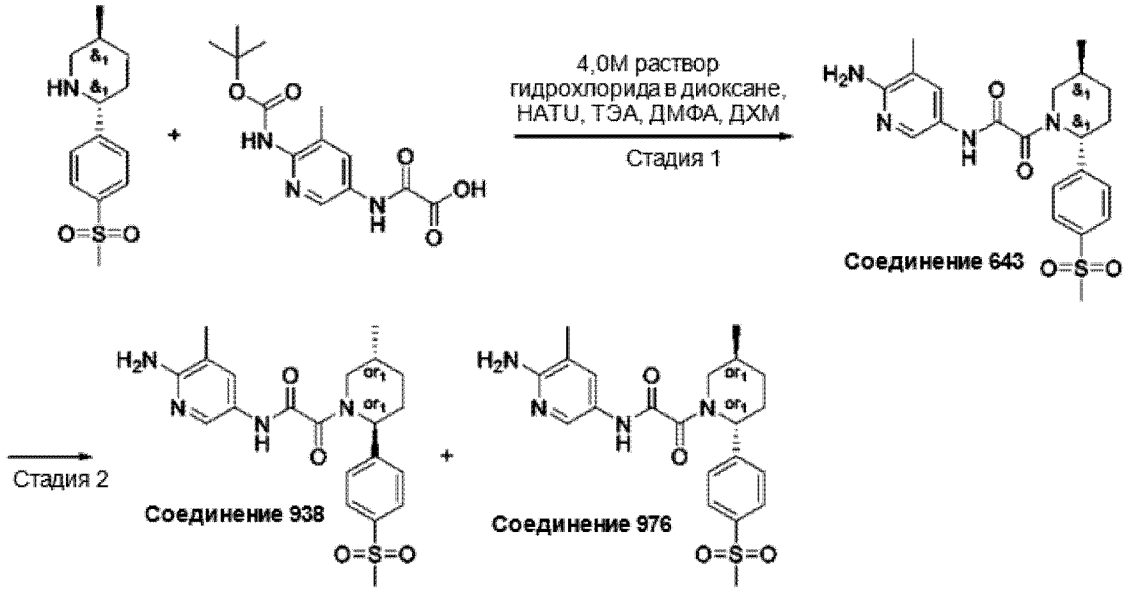
К перемешиваемому раствору 2-фтор-5-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенола (550 мг, 1,90 ммоль, HBr), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (559,70 мг, 1,90 ммоль) и триэтиламина (1,92 г, 18,95 ммоль, 2,64 мл) в ДМФА (20 мл) небольшими порциями добавляли HATU (1,44 г, 3,79 ммоль) при 25 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч, затем концентрировали в вакууме до приблизительно 5 мл и подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм ВД S-5 мкм, подвижная фаза: 0-5 мин 25-80% вода-метанол (NH_3 0,1%), скорость потока: 30 мл/мин) с получением 3 фракций Boc-защищенного амида 75 мг 91% чистота по ЖХМС (1-я фракция), 68 мг 95,66% чистота по ЖХМС (2-я фракция) и 70 мг 93,86% чистота по ЖХМС (3-я фракция). Вторую фракцию Boc-защищенного амида (68 мг) растворяли в смеси 1,4-диоксана (2 мл) и воды (2,5 мл). Полученную смесь перемешивали при 95°C в течение 12 ч, затем охлаждали и подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм ВД S-5 мкм, подвижная фаза: 20-40% 1-6 мин вода-метанол (NH_3 0,1%), скорость потока: 30 мл/мин) с получением 25 мг продукта 93,69% чистоты по ЖХМС, который снова очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: SunFireC18 100 * 19 мм 5 мкм, подвижная фаза: 15-45% 1-6 мин вода-ацетонитрил, скорость потока: 30 мл/мин) с получением **соединения 555** N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(4-фтор-3-гидрокси-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (18 мг, 46,58 мкмоль, выход 2,46%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,95-1,05 (м, 3H), 1,24-1,35 (м, 1H), 1,62-1,71 (м, 1H), 1,80-1,91 (м, 1H), 1,92-2,05 (м, 4H), 2,05-2,13 (м, 1H), 2,69-3,23 (м, 1H), 3,43-4,06 (м, 1H), 5,01-5,51 (м, 1H), 5,55-5,69 (м, 2H), 6,62-6,78 (м, 1H), 6,80-6,96 (м, 1H), 7,03-7,15 (м, 1H), 7,40-7,50 (м, 1H), 7,93-8,03 (м, 1H), 9,57-10,06 (м, 1H), 10,24-10,70 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 386,4; найдено 387,2; Rt=1,948 мин.

Синтез рац-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 643)

отн-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамид (Соединение 976) и отн-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2S,5R)-5-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамид (Соединение 938)



Стадия 1: Синтез рац-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 643)

К перемешиваемому раствору (2R,5S)-5-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)пиперидина (250 мг, 986,74 мкмоль), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (291,37 мг, 986,74 мкмоль) и триэтиламина (998,48 мг, 9,87 ммоль, 1,38 мл) в ДМФА (5 мл) добавляли HATU (412,71 мг, 1,09 ммоль) при 25°C небольшими порциями в течение 0,5 ч. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток растворяли в дихлорметане (10 мл), и одной порцией добавляли раствор хлористого водорода 4,0M в диоксане (15,75 г, 60,04 ммоль, 15 мл, 13,9% чистота). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм ВД S-5 мкм, подвижная фаза: 0-5 мин 20-70% вода-метанол (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин метанол (NH_3 0,1%)) с получением **соединения 643** N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-метилсульфонилфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (143 мг, 332,16 мкмоль, выход 33,66%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР(ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,00 (м, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,60 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,01 (м, 4H), 2,23 (м, 2H), 3,20 (м, 3H), 3,68 (м, 1H), 5,62 (м, 3H), 7,46 (м, 1H), 7,59 (м, 2H), 7,95 (м, 3H), 10,51 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 430,2; найдено 431,2; Rt=1,827 мин.

*Стадия 2: Синтез отн-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**Соединение 976**) и отн-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2S,5R)-5-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**Соединение 938**)*

Энантиомеры разделяли в следующих условиях: колонка: Chiralpak IB (250 * 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: CO2-MeOH, 60-40. Скорость потока: 90 мл/мин; температура колонки: 40 'C; длина волны: 215 нм. Время удерживания (**Соединение 938**)=6,53 мин; время удерживания (**Соединение 643**)=10,14 мин

Соединение 643 дополнительно очищали от цис-примеси в следующих условиях: колонка: Chiralcel OJ-H (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25. Скорость потока: 10 мл/мин; температура колонки: 20 'C; длина волны: 205 нм. время удерживания (изомер A)=36,22 мин; время удерживания (изомер B)=38,61 мин, с получением **соединения 976** (47,78 мг, 110,98 мкмоль, выход 41,99%) (RT (Chiralpak IB (250 * 4,6, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 40-30-30, 0,6 мл/мин)=21,522 мин) в виде оранжевого твердого вещества и соединен**ия 938** (47,82 мг, 111,08 мкмоль, выход 42,02%) (RT (Chiralpak IB (250 * 4,6, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 40-30-30, 0,6 мл/мин)=13,780 мин) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 976: ^{1}H ЯМР(ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,00 (м, 3H), 1,33 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 1,99 (м, 3H), 2,15 (м, 2H), 3,19 (м, 4H), 3,76 (дд, 1H), 5,60 (м, 3H), 7,45 (м, 1H), 7,61 (м, 2H), 7,91 (м, 2H), 7,98 (м, 1H), 10,51 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 430,2; найдено 431,4; Rt=1,765 мин.

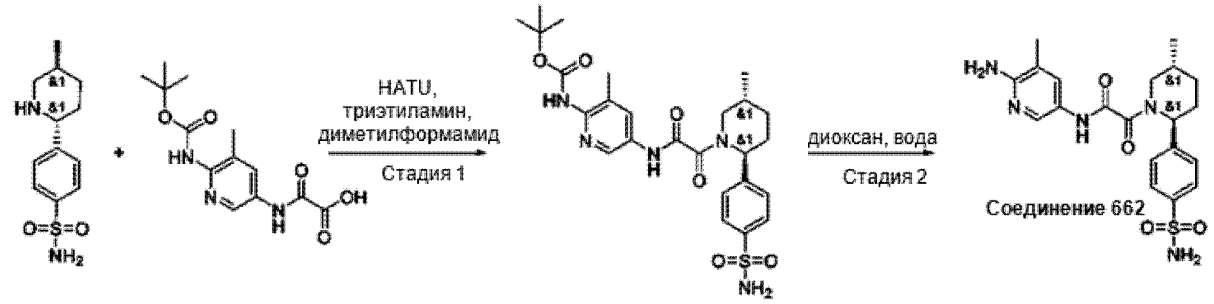
RT (гексан-ИПС-MeOH, 40-30-30, 0,6 мл/мин)=21,5222 мин.

Соединение 938: ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,00 (м, 3H), 1,33 (м, 1H), 1,61 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,99 (м, 3H), 2,15 (м, 2H), 3,19 (м, 4H), 3,76 (дд, 1H), 5,60 (м, 3H), 7,45 (м, 1H), 7,58 (дд, 2H), 7,91 (м, 2H), 7,98 (м, 1H), 10,51 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 430,2; найдено 431,4; Rt=1,750 мин.

RT (гексан-ИПС-MeOH, 40-30-30, 0,6 мл/мин)=13,7802 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(4-сульфамоилфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 662)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(4-сульфамоилфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

К перемешиваемой смеси 4-(5-метил-2-пиперидил)бензолсульфонамида (350 мг, 1,20 ммоль, HCl), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (355,39 мг, 1,20 ммоль) и триэтиламина (365,36 мг, 3,61 ммоль, 503,25 мкл) в диметилформамиде (4 мл) добавляли HATU (503,38 мг, 1,32 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 5 ч. Затем подвергли очистке

ВЭЖХ (Колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; 40-55% 0-5 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин), получая трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(4-сульфамоилфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (97 мг, 182,46 мкмоль, выход 15,16%).

Две фракции объединяли перед следующей стадией.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 531,2; найдено 532,2; Rt=2,860 мин.

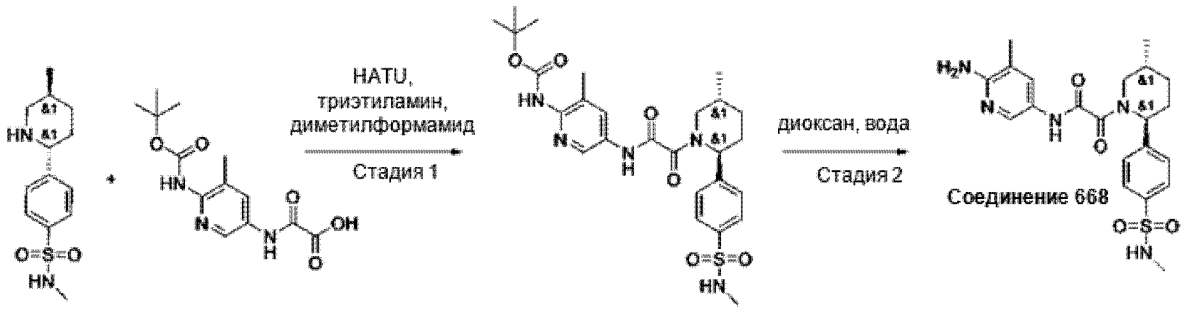
Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(4-сульфамоилфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида ***(Соединение 662)***

Воду (1,00 г, 55,51 ммоль, 1 мл) добавляли к раствору трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(4-сульфамоилфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (97 мг, 182,46 мкмоль) в диоксане (2 мл). Полученную смесь перемешивали при 95°C в течение 36 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triart C18 100*20 мм, 5 мкм; 0-5 мин 5-55% вода-MeOH(NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин), получая N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(4-сульфамоилфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (27 мг, 62,57 мкмоль, выход 34,29%).

^{1}H ЯМР(ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,00 (м, 3H), 1,32 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,99 (м, 4H), 2,22 (м, 1H), 2,96 (м, 1H), 3,67 (м, 1H), 5,47 (м, 3H), 7,32 (м, 2H), 7,50 (м, 3H), 7,80 (м, 2H), 7,98 (м, 1H), 10,50 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 431,2; найдено 432,2; Rt=1,645 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(метилсульфамоил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 668)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(метилсульфамоил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

К перемешиваемой смеси N-метил-4-(5-метил-2-пиперидил)бензолсульфонамида (370 мг, 1,38 ммоль, HCl), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (407,11 мг, 1,38 ммоль) и триэтиламина (418,52 мг, 4,14 ммоль, 576,48 мкл) в диметилформамиде (4 мл) добавляли HATU (576,63 мг, 1,52 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 5 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; 40-70% 0-5 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин), получая трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(метилсульфамоил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (140 мг, 256,57 мкмоль, выход 18,61%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 545,3; найдено 546,2; Rt=3,010 мин.

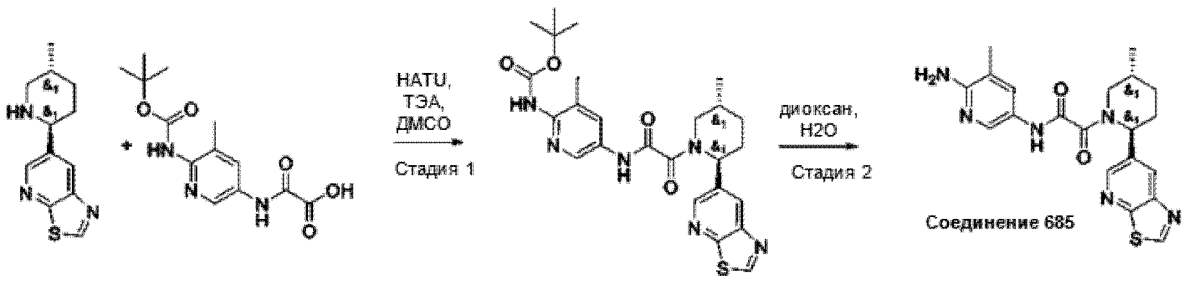
*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(метилсульфамоил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 668**)*

Воду (1,00 г, 55,49 ммоль, 1 мл) добавляли к раствору трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(метилсульфамоил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (140 мг, 256,57 мкмоль) в диоксане (2 мл). Полученную смесь перемешивали при 95°C в течение 18 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-5 мин 10-60% вода-MeOH (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин), получая N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(метилсульфамоил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (85 мг, 190,78 мкмоль, выход 74,36%).

^{1}H ЯМР(ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,00 (м, 3H), 1,33 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,99 (м, 3H), 2,14 (м, 2H), 2,39 (м, 3H), 2,97 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 5,60 (м, 3H), 7,43 (м, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,56 (м, 1H), 7,76 (м, 2H), 7,98 (м, 1H), 10,49 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 445,2; найдено 446,2; Rt=1,267 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-тиазоло[5,4-b]пиридин-6-ил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 685)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-тиазоло[5,4-b]пиридин-6-ил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

2-[[6-(трет-Бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (316,38 мг, 1,07 ммоль), 6-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]тиазоло[5,4-b]пиридин (250,00 мг, 1,07 ммоль), HATU (448,13 мг, 1,18 ммоль) и TEA (119,26 мг, 1,18 ммоль, 164,27 мкл) смешивали в ДМСО (2 мл) при интенсивном перемешивании. Реакционную смесь обрабатывали водой, а требуемый продукт экстрагировали 50 мл EA, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-тиазоло[5,4-b]пиридин-6-ил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,45 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 510,2; найдено 511,0; Rt=1,340 мин.

*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-тиазоло[5,4-b]пиридин-6-ил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 685**)*

трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-тиазоло[5,4-b]пиридин-6-ил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (200,00 мг, 391,69 мкмоль) растворяли в диоксане (3 мл) и добавляли H_2O (3 мл). Реакционную смесь интенсивно

перемешивали в течение 64 ч при 90 °C. Раствор концентрировали в вакууме, перерастворяли в 4 мл метанола и подвергли ВЭЖХ.

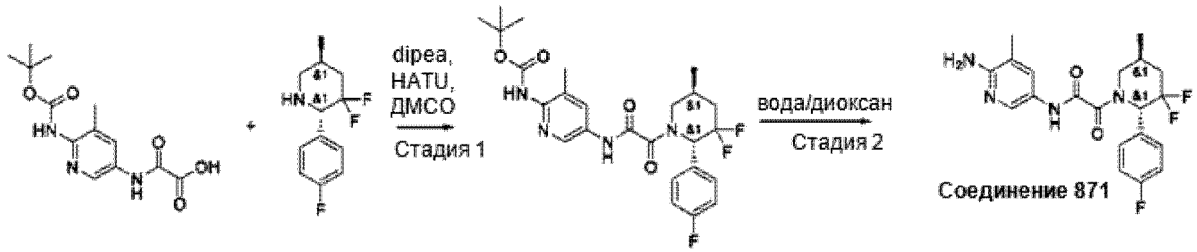
Данные ВЭЖХ: 2-10 мин 10-60% вода/R1 (загрузочный насос 4 мл R1) колонка: TRIART 100 * 20 5 мкм

Получали N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-тиазоло[5,4-b]пиридин-6-ил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (0,051 г, 124,24 мкмоль, выход 31,72%).

^{1}H ЯМР(ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,02 (м, 3H), 1,37 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,99 (м, 3H), 2,15 (м, 1H), 2,31 (м, 1H), 3,33 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 5,64 (м, 3H), 7,44 (м, 1H), 8,01 (м, 1H), 8,39 (м, 1H), 8,66 (м, 1H), 9,56 (м, 1H), 10,54 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 410,2; найдено 411,2; Rt=1,543 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-3,3-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 871)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5S)-3,3-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

2-[[6-(трет-Бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (287,67 мг, 974,21 мкмоль), (2S,5S)-3,3-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-пиперидин (223,33 мг, 974,21 мкмоль) и dipea (377,73 мг, 2,92 ммоль, 509,07 мкл) растворяли в ДМСО (6 мл) при щадящем нагреве. HATU (444,51 мг, 1,17 ммоль) добавляли малыми порциями при интенсивном перемешивании и периодическом нагревании. После завершения реакции смесь очищали с помощью ВЭЖХ с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5S)-3,3-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (80 мг, 157,94 мкмоль, выход 16,21%)

Условия ВЭЖХ: (48% 0,5-6,5 мин вода-ацетонитрил; скорость потока 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин, ацетонитрил); масса целевого пика 506; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (L)).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 506,3; найдено 507,2; Rt=3,521 мин.

*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-3,3-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 871**)*

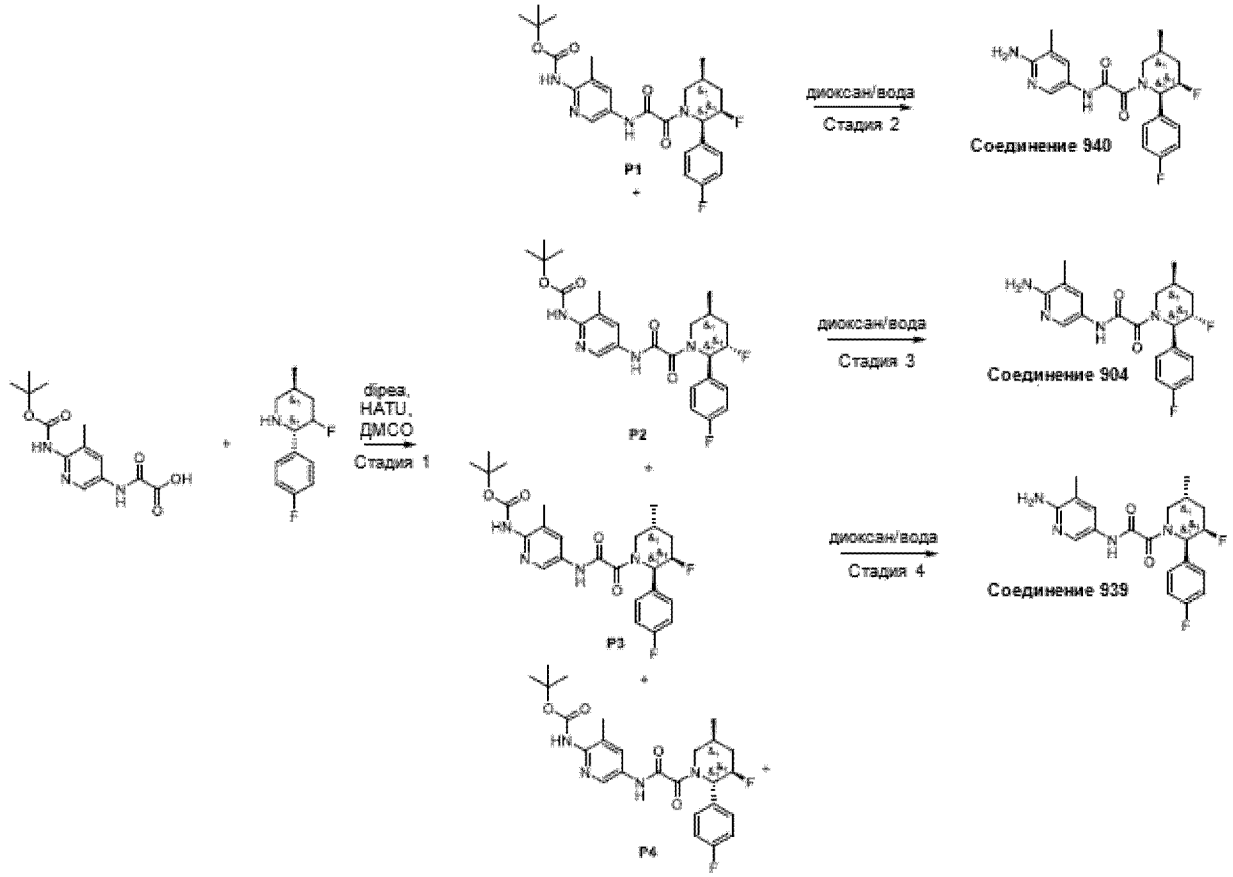
трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2S,5S)-3,3-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (80 мг, 157,94 мкмоль) растворяли в смеси вода (1 мл) / диоксан (1 мл) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Аликвота показывает полное израсходование исходного материала; упаривание растворителей при пониженном давлении и очистка ВЭЖХ (5-40%

0,5-6,5 мин вода-ацетонитрил; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, ацетонитрил); масса целевого пика 382; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (R)) приводит к получению N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-3,3-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (31 мг, 76,28 мкмоль, выход 48,30%)

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,08 (м, 3H), 1,28-1,42 (м, 1H), 1,57-1,70 (м, 1H), 1,82-1,96 (м, 1H), 2,03-2,19 (м, 1H), 2,19-2,32 (м, 1H), 2,70-3,24 (м, 1H), 3,50-4,07 (м, 1H), 5,22-5,76 (м, 1H), 7,57-7,72 (м, 5H), 8,08-8,19 (м, 1H), 8,38-8,53 (м, 1H), 8,67-8,78 (м, 1H), 8,78-8,93 (м, 1H), 11,29 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 406,2; найдено 407,2; Rt=2,294 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,3R,5R)-3-фтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 939), N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,3R,5S)-3-фтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 940) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,3S,5S)-3-фтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 904)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,3R,5S)-3-фтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (P1), трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,3S,5S)-3-фтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (P2), трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,3R,5R)-3-фтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (P4) и трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,3R,5R)-3-фтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-

2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (P3)

2-[[6-(трет-Бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (287,67 мг, 974,21 мкмоль), (2S,5S)-3-фтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-пиперидин (205,80 мг, 974,21 мкмоль) и dipea (377,73 мг, 2,92 ммоль, 509,07 мкл) растворяли в ДМСО (6 мл) при щадящем нагреве. HATU (444,51 мг, 1,17 ммоль) добавляли малыми порциями при интенсивном перемешивании и периодическом нагревании. После завершения реакции смесь очищали с помощью ВЭЖХ с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,3R,5S)-3-фтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата P1 (10 мг, 20,47 мкмоль, выход 2,10%), трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,3S,5S)-3-фтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (30 мг, 61,41 мкмоль, выход 6,30%), трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,3R,5R)-3-фтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата P3 (100 мг, 204,70 мкмоль, выход 21,01%) и трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,3R,5R)-3-фтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата P4 (40 мг, 81,88 мкмоль, выход 8,40%)

Условия ВЭЖХ: (48% 0,5-6,5 мин вода-ацетонитрил; скорость потока 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин, ацетонитрил); масса целевого пика 506; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (L)).

P1: ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 488,3; найдено 489,4; Rt=3,580 мин.

P2: ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 488,3; найдено 489,0; Rt=3,350 мин.

P3: ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 488,3; найдено 489,2; Rt=2,906 мин.

P4: ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 488,3; найдено 489,4; Rt=3,379 мин.

*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,3R,5S)-3-фтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 940**)*

трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2R,3R,5S)-3-фтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат P1 (10 мг, 20,47 мкмоль) растворяли в смеси диоксан (2 мл) / H_2O (0,5 мл) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Аликвота показывает полное израсходование исходного материала; упаривание растворителей при пониженном давлении и очистка ВЭЖХ (32-36% 0,5-6,5 мин вода-ацетонитрил; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос -4 мл/мин, ацетонитрил); масса целевого пика 388; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (R)) приводит к получению N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,3R,5S)-3-фтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (5 мг, 12,87 мкмоль, выход 62,89%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,87 (дд, 3H), 1,63 (м, 2H), 2,00 (м, 4H), 2,08 (м, 1H), 2,72 (м, 1H), 3,68 (м, 1H), 5,03 (м, 1H), 5,65 (м, 3H), 7,20 (м, 2H), 7,46 (м, 2H), 7,97 (м, 1H), 10,51 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,0; Rt=2,128 мин.

*Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,3S,5S)-3-фтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 904**)*

трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2R,3S,5S)-3-фтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат P2 (30 мг, 61,41 мкмоль) растворяли в смеси диоксан (4 мл) / H_2O (0,5 мл) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Аликвота показывает полное израсходование исходного материала; упаривание растворителей при пониженном давлении и очистка ВЭЖХ (32-36% 0,5-6,5 мин вода-ацетонитрил; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, ацетонитрил); масса целевого пика 388; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (R)) приводит к получению трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,3S,5S)-3-фтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (11 мг, 22,52 мкмоль, выход 36,67%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,05 (м, 3H), 1,72 (м, 1H), 1,87 (м, 2H), 2,00 (м, 3H), 3,01 (м, 1H), 3,70 (м, 1H), 5,60 (м, 4H), 7,22 (м, 2H), 7,43 (м, 3H), 8,00 (м, 1H), 10,51 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,2; Rt=2,419 мин.

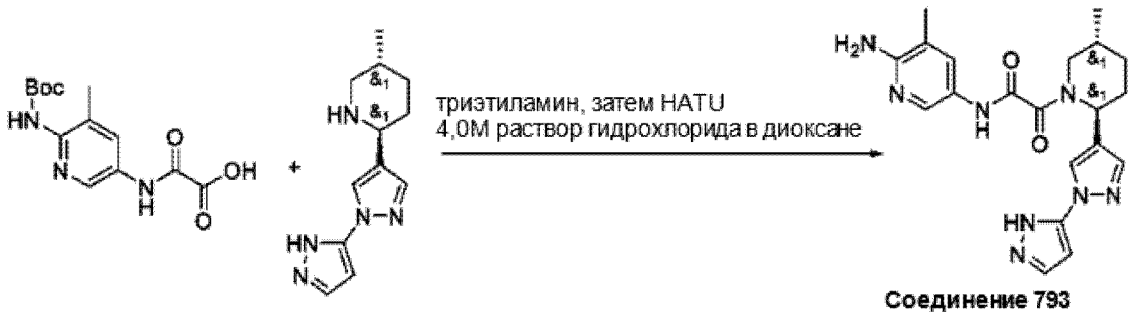
*Стадия 4. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,3R,5R)-3-фтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 939**)*

трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2R,3R,5R)-3-фтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (P3) (100 мг, 204,70 мкмоль) растворяли в смеси диоксан (2 мл) / вода(0,5 мл) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Аликвота показывает полное израсходование исходного материала; упаривание растворителей при пониженном давлении и очистка ВЭЖХ (32-36% 0,5-6,5 мин вода-ацетонитрил; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, ацетонитрил); масса целевого пика 388; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (R)) приводит к получению N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,3R,5R)-3-фтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (54 мг, 139,03 мкмоль, выход 67,92%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,02 (д, 3H), 1,36 (м, 1H), 2,03 (м, 4H), 2,26 (м, 1H), 3,53 (м, 1H), 3,61 (м, 1H), 5,26 (м, 2H), 5,61 (м, 2H), 7,18 (м, 2H), 7,34 (м, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,99 (м, 1H), 10,37 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,2; Rt=2,090 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[1-(1H-пиразол-3-ил)пиразол-4-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 793)



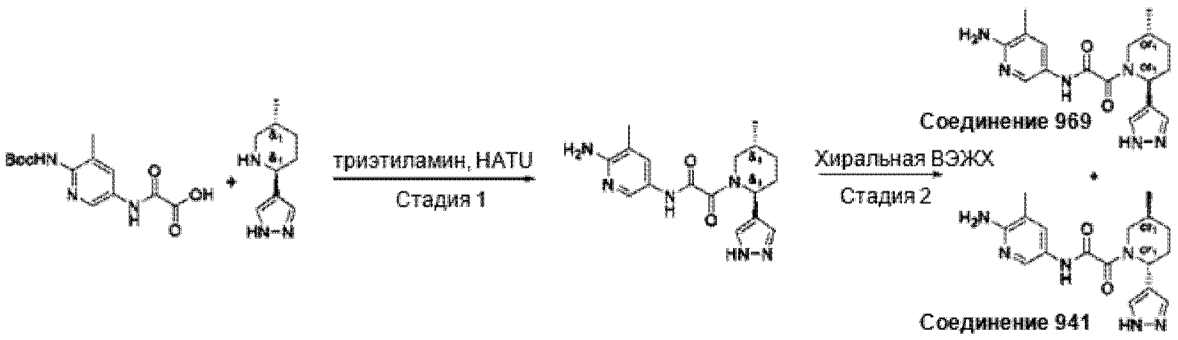
Соединение 793

HATU (877,81 мг, 2,31 ммоль) добавляли малыми порциями в течение периода 0,5 ч к перемешиваемой смеси (2R,5S)-5-метил-2-[1-(1H-пиразол-3-ил)пиразол-4-ил]пиперидина (1,1 г, 2,10 ммоль, 3HCl), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (619,74 мг, 2,10 ммоль) и триэтиламина (2,12 г, 20,99 ммоль, 2,93 мл) в ДМФА (10 мл) при 25 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч, а затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (10 мл) и одной порцией добавляли раствор хлористого водорода 4,0M в диоксане (19,25 г, 73,39 ммоль, 24,06 мл, 13,9% чистота). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч, а затем концентрировали в вакууме. Остаток дважды очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) подвижная фаза: 35-60% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол) для 1-й ВЭЖХ и 35-50% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол) для 2-й ВЭЖХ с получением **соединения 793** N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[1-(1H-пиразол-3-ил)пиразол-4-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (61 мг, 149,34 мкмоль, выход 7,12%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО, 600 МГц): δ (м. д.) 0,75-1,01 (м, 3H), 1,18-1,39 (м, 1H), 1,53-1,88 (м, 2H), 1,89-1,98 (м, 1H), 1,98-2,02 (м, 3H), 2,02-2,10 (м, 1H), 2,79-3,25 (м, 1H), 3,36-4,00 (м, 1H), 5,07-5,59 (м, 1H), 5,59-5,64 (м, 2H), 6,41-6,49 (м, 1H), 7,42-7,53 (м, 1H), 7,56-7,68 (м, 1H), 7,73-7,84 (м, 1H), 7,94-8,05 (м, 1H), 8,09-8,20 (м, 1H), 10,44-10,55 (м, 1H), 12,71-12,85 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 408,2; найдено 409,2; Rt=1,719 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 969) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 941)



Стадия 1. N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид

HATU (456,61 мг, 1,20 ммоль) добавляли малыми порциями в течение периода 0,5 ч к перемешиваемой смеси (2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)пиперидина (400 мг, 1,09

ммоль, 2HCl), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (370,73 мг, 1,26 ммоль) и триэтиламина (883,77 мг, 8,73 ммоль, 1,22 мл) в ДМФА (10 мл) при 25 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч, а затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметан (10 мл) и одной порцией добавляли раствор хлористого водорода 4,0M в диоксане (10,50 г, 40,03 ммоль, 10 мл, 13,9% чистота). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 25-55% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (227 мг, 662,98 мкмоль, выход 60,73%) в виде светло-желтой смолы, которую непосредственно подвергли препаративной хиральной ВЭЖХ.

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 342,4; найдено 343,2; Rt=1,329 мин.

*Стадия 2. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 969**) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 941**)*

Рацемический N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (227 мг, 662,98 мкмоль) подвергли препаративной хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IC-II (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH 60-20-20; скорость потока: 12 мл/мин) с получением неочищенной 1-й фракции (R.T.=27,732 мин., 60 мг), и соединен**ия 941** (2-й фракции) N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (54,8 мг, 160,05 мкмоль, выход 24,14%) (R.T.=39,160 мин.). Неочищенную 1-ю фракцию (60 мг) повторно очищали хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralcel OJ-H (250 * 20 мм, 5мкм); подвижная фаза:гексан- ИПС-MeOH 80-10-10; скорость потока: 12 мл/мин) с получением **соединения 969** N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (42,7 мг, 124,71 мкмоль, выход 18,81%) (R.T.=25,846 мин.).

Соединение 941: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,94-1,00 (м, 3H), 1,29-1,39 (м, 1H), 1,76-1,83 (м, 1H), 1,84-1,94 (м, 2H), 1,94-2,07 (м, 4H), 2,72-3,24 (м, 1H), 3,38-3,95 (м, 1H), 4,98-5,57 (м, 1H), 5,57-5,65 (м, 2H), 7,22-7,80 (м, 3H), 7,91-8,05 (м, 1H), 10,28-10,53 (м, 1H), 12,75 (с, 1H).

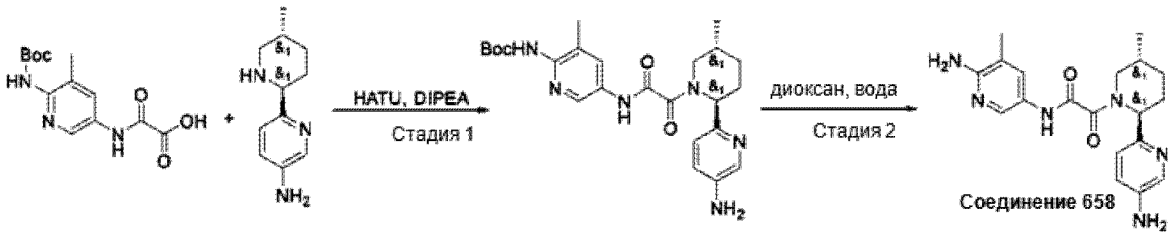
ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 342,4; найдено 343,4; Rt=1,388 мин.

Соединение 969: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,94-0,99 (м, 3H), 1,29-1,40 (м, 1H), 1,70-1,89 (м, 2H), 1,89-1,99 (м, 2H), 1,99-2,03 (м, 3H), 2,74-3,22 (м, 1H), 3,35-3,95 (м, 1H), 4,96-5,57 (м, 1H), 5,57-5,65 (м, 2H), 7,31-7,71 (м, 3H), 7,98 (д, 1H), 10,30-10,51 (м, 1H), 12,75 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 342,4; найдено 343,4; Rt=1,379 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(5-амино-2-пиридил)-5-метил-1-

пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 658)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(5-амино-2-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

DIPEA (787,83 мг, 6,10 ммоль, 1,06 мл) добавляли к раствору соответствующей 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,3 г, 1,02 ммоль) и 6-(5-метил-2-пиперидил)пиридин-3-амина (194,32 мг, 735,53 мкмоль, 2HCl) в ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением HATU (424,92 мг, 1,12 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 2*100 5 мкм и H_2O-MeCN в качестве элюирующей смеси) с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(5-амино-2-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,11 г, 234,77 мкмоль, выход 23,11%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 468,2; найдено 369,2; Rt=2,265 мин.

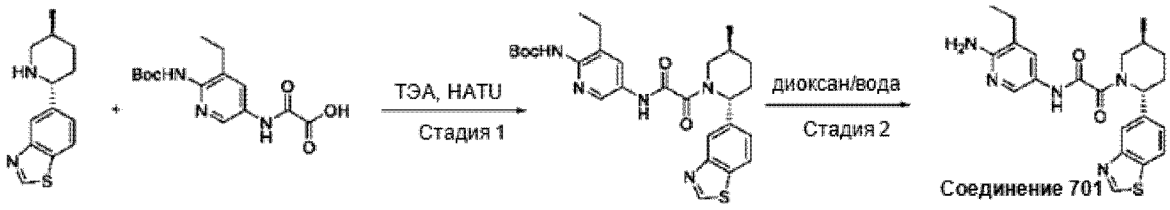
*Стадия 2. N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(5-амино-2-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (**Соединение 658**)*

трет-Бутил-N-[5-[[2-[2-(5-амино-2-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (0,11 г, 234,77 мкмоль) растворяли в смеси воды (5 мл) и диоксана (2 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 17 ч при 100 °C. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20 * 100 5 мкм и MeOH в качестве элюирующей смеси) с получением чистого N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(5-амино-2-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (3,9 мг, 10,59 мкмоль, выход 4,51%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,75 (м, 3H), 1,12 (м, 1H), 1,64 (м, 3H), 2,01 (м, 3H), 2,63 (м, 1H), 3,44 (м, 1H), 4,27 (м, 1H), 5,36 (м, 5H), 6,98 (м, 2H), 7,47 (м, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,98 (м, 1H), 10,43 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 368,2; найдено 370,4; Rt=1,148 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 701)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-этил-2-пиридил]карбамата

HATU (4,50 г, 11,84 ммоль) добавляли порциями при комн. темп. к суспензии 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-этил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (3,66 г, 11,84 ммоль), 5-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола (2,5 г, 10,76 ммоль)(промежуточное соединение 6LL) и ТЕА (6,53 г, 64,56 ммоль, 9,00 мл) в ДМФА (35 мл). Прозрачный раствор перемешивали при 20°C в течение 32 ч, а растворители упаривали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (300 мл), промывали водой (5×100 мл), упаривали в вакууме и очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 100% ацетонитрил-хлорформ с получением 2,5 г продукта с цис-примесью. Индивидуальный транс-изомер отделяли хиральной ВЭЖХ (колонка: Chiralcel OJ (250 * 30, 20 мкм), CO2-MeOH, 75-25, 80 мл/мин - скорость потока - 30 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-этил-2-пиридил]карбамата (1,94 г, 3,70 ммоль, выход 34,43%). Продукт со снятой Boc-защитной группой очищали ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм ВД S-5 мкм; 35-55% 0-5 мин H_2O/ACN/0,1% NH4OH, скорость потока: 30 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,9 г, 2,12 ммоль, выход 19,75%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 523,2; найдено 524,2; Rt=1,288 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 423,2; найдено 424,2; Rt=2,199 мин.

RT (OJ-H, CO2-MeOH, 80-20, 3,0 мл/мин)=2,859 мин для Boc-промежуточного соединения (99+ э. и.)

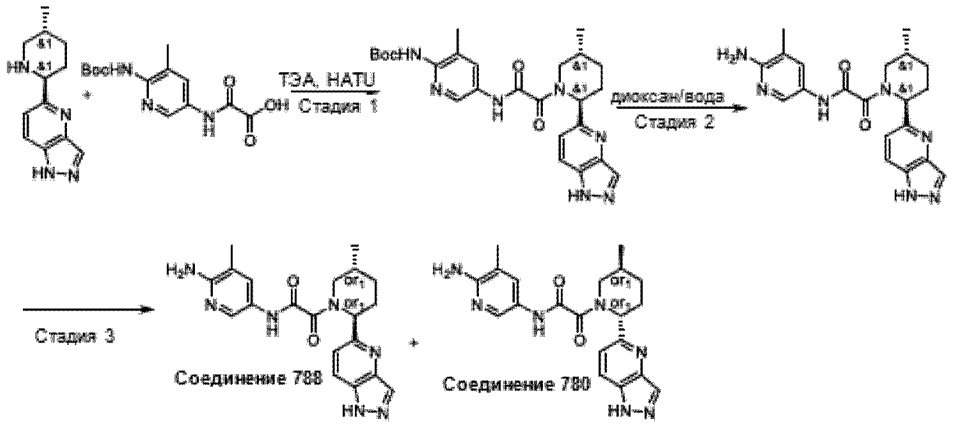
*Стадия 2. Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 701**)*

Раствор трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-этил-2-пиридил]карбамата (1,94 г, 3,70 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (10 мл) перемешивали в течение 12 ч при 85 °C, а растворители упаривали в вакууме. Остаток очищали ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм ВД S-5 мкм; 35-60% 0-5 мин H_2O/ACN/0,1% NH4OH, скорость потока: 30 мл/мин в качестве подвижной фазы, затем другой колонкой: Chromatorex 18 SMB 100-5T 100×19 мм 5 мкм; 30-60% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% FA, скорость потока: 30 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением 0,8 г продукта с растворителями. Растворяли в 15 мл

сухого этанола, упаривали в вакууме и сушили в вакууме в течение 24 ч при 45°C с получением **соединения 701** N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,5 г, 1,18 ммоль, выход 31,87%). [α]21D=+135,0 ° (c=0,1 г/100 мл EtOH). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,04 (т, 6H), 1,36 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 2,13 (м, 1H), 2,35 (м, 2H), 3,78 (м, 3H), 4,33 (с, 1H), 5,66 (м, 3H), 7,43 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 8,00 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 8,17 (м, 1H), 9,40 (с, 1H), 10,56 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 423,2; найдено 424,2; Rt=2,082 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 788) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 780)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

2-[[6-(трет-Бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (327,67 мг, 1,11 ммоль) и 5-(5-метил-2-пиперидил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (0,24 г, 1,11 ммоль) смешивали в ДМФА (20 мл). Реакционную суспензию охлаждали до 0°C и добавляли HATU (506,31 мг, 1,33 ммоль) с последующим добавлением TEA (336,86 мг, 3,33 ммоль, 464,00 мкл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме с получением продукта трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,7 г, неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 493,5; найдено 494,2; Rt=1,214 мин.

Стадия 2. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

Воду (10 мл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,7 г, 1,42 ммоль) в диоксане (50 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 14 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном

(2 * 30 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме, а полученный неочищенный продукт 0,45 г очищали препаративной 30-65% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH4OH, скорость потока 30 мл/мин с получением продукта N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,082 г, 208,42 мкмоль, выход 14,70%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 393,2; найдено 394,2; Rt=2,082 мин.

*Стадия 3. Разделение N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 788**) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 780**)*

N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (0,082 г, 208,42 мкмоль) подвергли очистке хиральной ВЭЖХ (Колонка: OJ-H (250 * 20, 5 мкм), элюент: гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, скорость потока: 12 мл/мин) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 788** N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,0159 г, 40,41 мкмоль, выход 19,39%) и **соединения 780** N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,0189 г, 48,04 мкмоль, выход 23,05%)

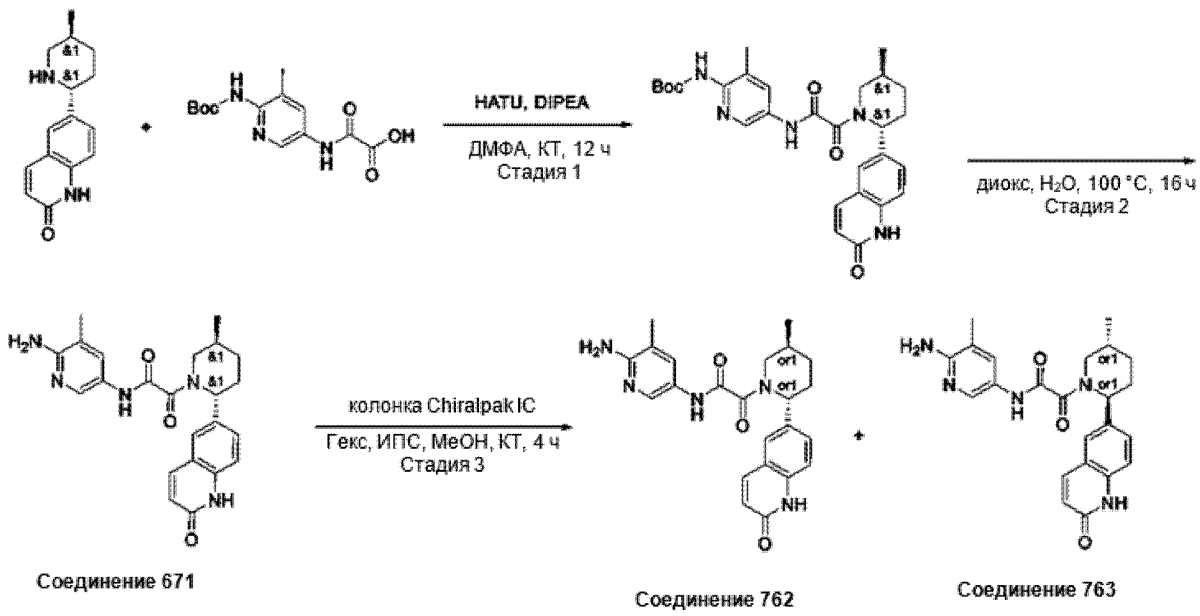
Соединение 788: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,00-1,07 (м, 3H), 1,32-1,41 (м, 1H), 1,74-1,82 (м, 1H), 1,81-1,92 (м, 1H), 1,96-2,11 (м, 4H), 2,53-2,56 (м, 1H), 2,80-3,25 (м, 1H), 3,44-4,10 (м, 1H), 5,30-5,59 (м, 1H), 5,59-5,75 (м, 2H), 7,25-7,45 (м, 1H), 7,45-7,51 (м, 1H), 7,95-8,06 (м, 2H), 8,24-8,32 (м, 1H), 10,41-10,57 (м, 1H), 13,30 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 393,2; найдено 394,0; Rt=1,898 мин.

Соединение 780: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,00-1,07 (м, 3H), 1,32-1,41 (м, 1H), 1,74-1,82 (м, 1H), 1,81-1,92 (м, 1H), 1,96-2,11 (м, 4H), 2,53-2,56 (м, 1H), 2,80-3,25 (м, 1H), 3,44-4,10 (м, 1H), 5,30-5,59 (м, 1H), 5,59-5,75 (м, 2H), 7,25-7,45 (м, 1H), 7,45-7,51 (м, 1H), 7,95-8,06 (м, 2H), 8,24-8,32 (м, 1H), 10,41-10,57 (м, 1H), 13,30 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 393,2; найдено 394,0; Rt=1,898 мин.

Синтез рац-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-(2-оксо-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 671), отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (соединение 762, соединение 762) и отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (EN-TG-4743, соединение 763)



Стадия 1: Синтез рац-трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(2-оксо-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

DIPEA (266,68 мг, 2,06 ммоль, 359,41 мкл) добавляли к раствору соответствующего 6-(5-метил-2-пиперидил)-1H-хинолин-2-она (0,2 г, 825,37 мкмоль) и 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (243,72 мг, 825,37 мкмоль) в ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением HATU (345,21 мг, 907,91 мкмоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20 * 100 5 мкм и MeOH в качестве элюирующей смеси) с получением трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(2-оксо-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,21 г, 404,16 мкмоль, выход 48,97%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 519,2; найдено 520,4; Rt=2,748 мин.

*Стадия 2. Синтез рац-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-(2-оксо-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 671**)*

трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(2-оксо-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]-амино]-2-пиридил]карбамат (0,21 г, 404,16 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (2 мл) и воды (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 100 °C. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20 * 100 5 мкм и MeOH в качестве элюирующей смеси) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-(2-оксо-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (121,9 мг, 290,60 мкмоль, выход 71,90%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,86

(м, 1H), 2,01 (м, 4H), 2,20 (м, 1H), 2,90 (м, 1H), 3,63 (м, 1H), 5,59 (м, 3H), 6,47 (м, 1H), 7,29 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,87 (м, 1H), 7,97 (м, 1H), 10,46 (м, 1H), 11,70 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 419,2; найдено 420,2; Rt=1,670 мин.

*Стадия 3. Синтез отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**соединение 762**, **соединение 762**) и отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (EN-TG-4743, **соединение 763**)*

рац-N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-(2-оксо-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (121,9 мг, 290,60 мкмоль) хирально разделяли, используя колонку Chiralpak IC (250 * 20 мм, 5 мм) и гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25 в качестве подвижной фазы, скорость потока: 12 мл/мин; температуру колонки: 24 °C; длину волны: 205 нм, 215 нм, 254 нм, получая **соединение 762 (Соединение 762)** - отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (42,1 мг, выход 34,54%) и **соединение 763 (Соединение 763)** - отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (52,29 мг, выход 42,90%). Время удерживания (A)=60,01 мин; время удерживания (B)=66,66 мин время удерживания (C)=89,81

Соединение 762 (Соединение 762): RT (IC (250 * 4,6, 5 мкм, ИПС-MeOH, 50-50, 0,5 мл/мин)=28,057 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,99-1,02 (м, 3H), 1,28-1,37 (м, 1H), 1,66-1,73 (м, 1H), 1,82-1,90 (м, 1H), 1,96-2,03 (м, 3H), 2,04-2,16 (м, 1H), 2,18-2,26 (м, 1H), 2,72-3,22 (м, 1H), 3,42-4,02 (м, 1H), 5,13-5,58 (м, 1H), 5,58-5,65 (м, 2H), 6,42-6,50 (м, 1H), 7,24-7,32 (м, 1H), 7,36-7,44 (м, 1H), 7,44-7,51 (м, 1H), 7,54-7,65 (м, 1H), 7,82-7,90 (м, 1H), 7,90-8,04 (м, 1H), 10,35-10,57 (м, 1H), 11,58-11,82 (м, 1H).

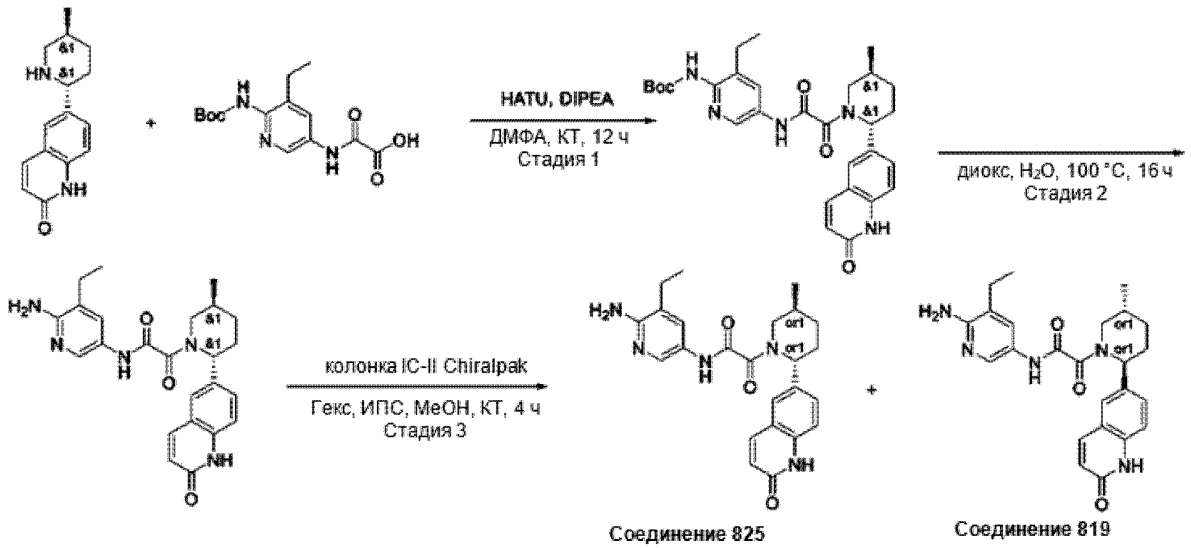
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 419,2; найдено 420,2; Rt=0,991 мин.

Соединение 763 (Соединение 763): RT (IC (250 * 4,6, 5 мкм, ИПС-MeOH, 50-50, 0,5 мл/мин)=20,804 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,02 (м, 3H), 1,28-1,37 (м, 1H), 1,65-1,74 (м, 1H), 1,81-1,90 (м, 1H), 1,96-2,03 (м, 3H), 2,04-2,16 (м, 1H), 2,19-2,27 (м, 1H), 2,70-3,23 (м, 1H), 3,40-4,03 (м, 1H), 5,10-5,58 (м, 1H), 5,58-5,65 (м, 2H), 6,42-6,51 (м, 1H), 7,22-7,33 (м, 1H), 7,35-7,42 (м, 1H), 7,45-7,52 (м, 1H), 7,54-7,65 (м, 1H), 7,83-7,90 (м, 1H), 7,90-8,05 (м, 1H), 10,36-10,57 (м, 1H), 11,70 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 419,2; найдено 420,2; Rt=0,988 мин.

Синтез отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (соединение 825, соединение 825) и отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (соединение 819, соединение 819)



Стадия 1: Синтез рац-трет-бутил-N-[3-этил-5-[[2-[5-метил-2-(2-оксо-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

DIPEA (266,68 мг, 2,06 ммоль, 359,41 мкл) добавляли к раствору соответствующего 6-(5-метил-2-пиперидил)-1H-хинолин-2-она (0,2 г, 825,37 мкмоль) и 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-этил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (255,30 мг, 825,37 мкмоль) в ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением HATU (345,21 мг, 907,91 мкмоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20 * 100 5 мкм и MeOH в качестве элюирующей смеси) с получением трет-бутил-N-[3-этил-5-[[2-[5-метил-2-(2-оксо-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,2 г, 374,80 мкмоль, выход 45,41%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 533,2; найдено 534,4; Rt=2,921 мин.

Стадия 2: Синтез рац-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-(2-оксо-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

трет-Бутил-N-[3-этил-5-[[2-[5-метил-2-(2-оксо-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (0,2 г, 374,80 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (2 мл) и воды (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 100 °C. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20 * 100 5 мкм и MeOH+NH_3 в качестве элюирующей смеси) с получением N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-(2-оксо-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (97,2 мг, 224,22 мкмоль, выход 59,82%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 433,2; найдено 434,2; Rt=1,882 мин.

Стадия 3: Синтез отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-

*оксо-1Н-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**соединение 825**, **соединение 825**) и отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-1Н-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**соединение 819**, **соединение 819**)*

рац-N-(6-Амино-5-этил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-(2-оксо-1Н-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (97,2 мг, 224,22 мкмоль) хирально разделяли, используя колонку Chiralpak IC-II (250 * 20 мм, 5 мкм) и гексан- ИПС-MeOH 50-25-25 в качестве подвижной фазы, скорость потока: 12 мл/мин, получая **соединение 825** (**Соединение 825**) - отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-1Н-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (32,76 мг, выход 33,70%) и **соединение 819** (**Соединение 819**) - отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-1Н-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (28,39 мг, выход 29,21%).

Соединение 825 (Соединение 825): RT (OJ-H (250 * 4,6, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=30,120 мин.

^{1}Н ЯМР (ДМСО, 600 МГц): δ (м. д.) 0,97-1,03 (м, 3Н), 1,04-1,13 (м, 3Н), 1,28-1,40 (м, 1Н), 1,66-1,74 (м, 1Н), 1,80-1,93 (м, 1Н), 2,01-2,16 (м, 1Н), 2,18-2,28 (м, 1Н), 2,35-2,42 (м, 2Н), 2,72-3,21 (м, 1Н), 3,39-4,05 (м, 1Н), 5,09-5,59 (м, 1Н), 5,59-5,71 (м, 2Н), 6,45-6,51 (м, 1Н), 7,25-7,34 (м, 1Н), 7,38-7,43 (м, 1Н), 7,45-7,51 (м, 1Н), 7,56-7,64 (м, 1Н), 7,84-7,90 (м, 1Н), 7,94-8,09 (м, 1Н), 10,24-10,70 (м, 1Н), 11,70 (уш. с, 1Н).

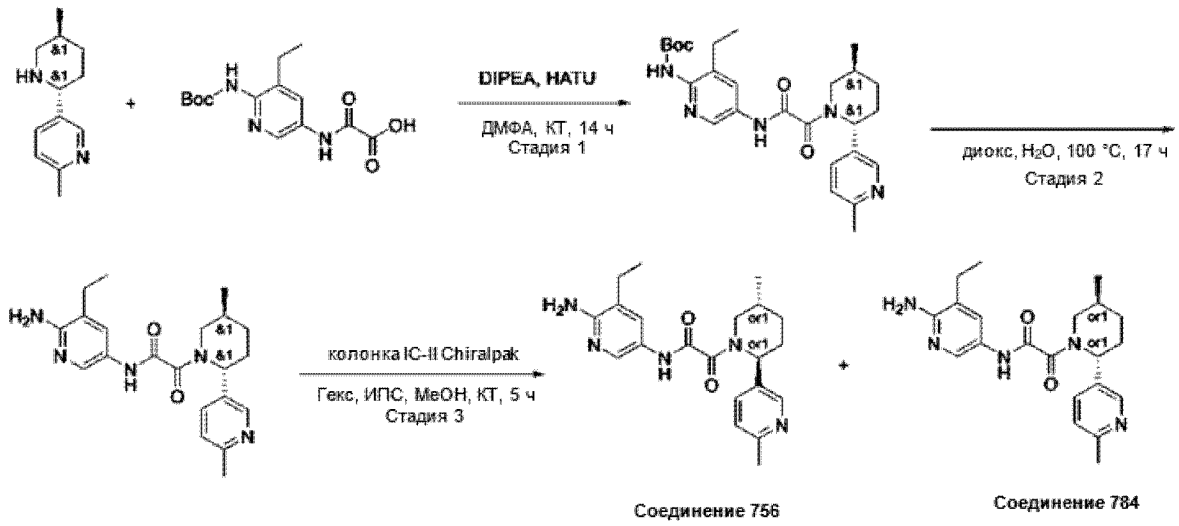
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 433,2; найдено 434,2; Rt=1,910 мин.

Соединение 819 (Соединение 819): RT (OJ-H (250 * 4,6, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=12,280 мин.

^{1}Н ЯМР (ДМСО, 600 МГц): δ (м. д.) 0,99-1,03 (м, 3Н), 1,04-1,15 (м, 3Н), 1,29-1,38 (м, 1Н), 1,64-1,77 (м, 1Н), 1,81-1,91 (м, 1Н), 2,00-2,16 (м, 1Н), 2,18-2,30 (м, 1Н), 2,33-2,41 (м, 2Н), 2,76-3,21 (м, 1Н), 3,46-4,03 (м, 1Н), 5,11-5,59 (м, 1Н), 5,59-5,69 (м, 2Н), 6,43-6,50 (м, 1Н), 7,26-7,33 (м, 1Н), 7,39-7,43 (м, 1Н), 7,46-7,52 (м, 1Н), 7,55-7,64 (м, 1Н), 7,84-7,91 (м, 1Н), 7,95-8,08 (м, 1Н), 10,46 (уш. с, 1Н), 11,66 (уш. с, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 433,2; найдено 434,2; Rt=1,905 мин.

Синтез отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 756) и отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 784)



Стадия 1: Синтез отн-трет-бутил-N-[3-этил-5-[[2-[5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

DIPEA (522,29 мг, 4,04 ммоль, 703,90 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-этил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,5 г, 1,62 ммоль) и 2-метил-5-(5-метил-2-пиперидил)пиридина (307,59 мг, 1,62 ммоль) в ДМФА (15 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением HATU (676,09 мг, 1,78 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20 * 100 5 мкм и MeOH в качестве элюирующей смеси) с получением отн-трет-бутил-N-[3-этил-5-[[2-[5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (430,2 мг, 893,30 мкмоль, выход 55,26%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 481,2; найдено 483,2; Rt=2,306 мин.

Стадия 2: Синтез отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

отн-трет-Бутил-N-[3-этил-5-[[2-[5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (430,2 мг, 893,30 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (2 мл) и воды (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 17 ч при 100 °C. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20 * 100 5 мкм и MeCN в качестве элюирующей смеси) с получением отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (184,6 мг, 483,92 мкмоль, выход 54,17%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 381,2; найдено 383,2; Rt=1,209 мин.

Стадия 3: Синтез отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(6-

*метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 756**) и отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 784**)*

отн-N-(6-Амино-5-этил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (184,6 мг, 483,92 мкмоль) хирально разделяли, используя колонку Chiralpak IC-II (250 * 20 мм, 5 мкм) и гексан- ИПС-MeOH 60-20-20 в качестве подвижной фазы, скорость потока: 12 мл/мин, получая **соединение 756** - отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (72,55 мг, выход 39,30%) и **соединение 784** - отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (71,94 мг, выход 38,97%).

Соединение 756: RT (Chiralpak IC (250 * 4,6, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH,50-25-25, 0,6 мл/мин)=24,564 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,01 (м, 3H), 1,05-1,12 (м, 3H), 1,25-1,40 (м, 1H), 1,57-1,67 (м, 1H), 1,78-1,93 (м, 1H), 1,94-2,14 (м, 1H), 2,14-2,26 (м, 1H), 2,37-2,45 (м, 5H), 2,66-3,22 (м, 1H), 3,40-4,03 (м, 1H), 5,11-5,58 (м, 1H), 5,58-5,66 (м, 2H), 7,17-7,28 (м, 1H), 7,41-7,51 (м, 1H), 7,53-7,64 (м, 1H), 7,95-8,07 (м, 1H), 8,34-8,43 (м, 1H), 10,43-10,53 (м, 1H).

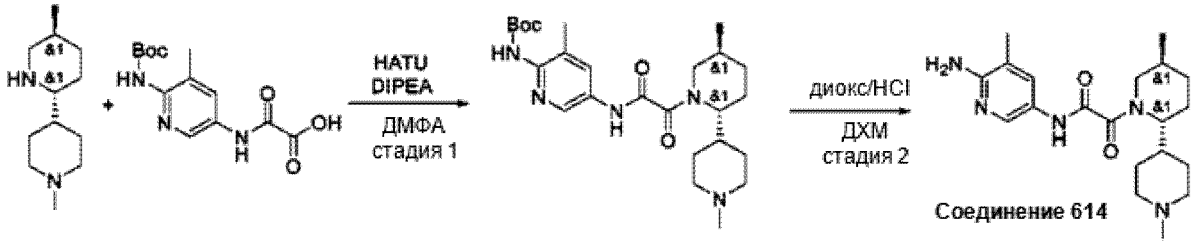
ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 381,2; найдено 383,4; Rt=1,211 мин.

Соединение 784: RT (Chiralpak IC (250 * 4,6, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=34,051 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,02 (м, 3H), 1,05-1,12 (м, 3H), 1,28-1,38 (м, 1H), 1,60-1,67 (м, 1H), 1,82-1,91 (м, 1H), 1,99-2,13 (м, 1H), 2,16-2,26 (м, 1H), 2,39-2,45 (м, 5H), 2,69-3,19 (м, 1H), 3,40-4,03 (м, 1H), 5,14-5,59 (м, 1H), 5,59-5,66 (м, 2H), 7,23-7,27 (м, 1H), 7,43-7,50 (м, 1H), 7,54-7,64 (м, 1H), 7,98-8,07 (м, 1H), 8,35-8,41 (м, 1H), 10,44-10,60 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 381,2; найдено 383,4; Rt=1,217 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(1',5-диметил-[2,4'-бипиперидин]-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 614)



Стадия 1: Синтез рац-трет-бутил-(5-(2-((2R,5S)-1',5-диметил-[2,4'-бипиперидин]-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

HATU (490,95 мг, 1,29 ммоль) добавляли порциями при комн. темп. к суспензии 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты

(381,28 мг, 1,29 ммоль), 1-метил-4-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]пиперидина (298,24 мг, 1,29 ммоль) и DIPEA (1,00 г, 7,75 ммоль, 1,35 мл) в ДМФА (10 мл). Прозрачный раствор перемешивали при 25°C в течение 18 ч, а растворители упаривали в вакууме. Остаток подвергали ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; 50-80% 0-5 мин вода-MeOH (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(1-метил-4-пиперидил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (206 мг, 434,96 мкмоль, выход 33,69%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,85 (д, 3H), 1,12 (м, 2H), 1,36 (м, 5H), 1,48 (с, 9H), 1,76 (м, 4H), 2,12 (м, 2H), 2,27 (м, 6H), 2,96 (м, 1H), 3,04 (м, 2H), 4,12 (м, 1H), 6,62 (м, 1H), 8,03 (м, 1H), 8,33 (м, 1H), 9,36 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 473,2; найдено 474,2; Rt=2,046 мин.

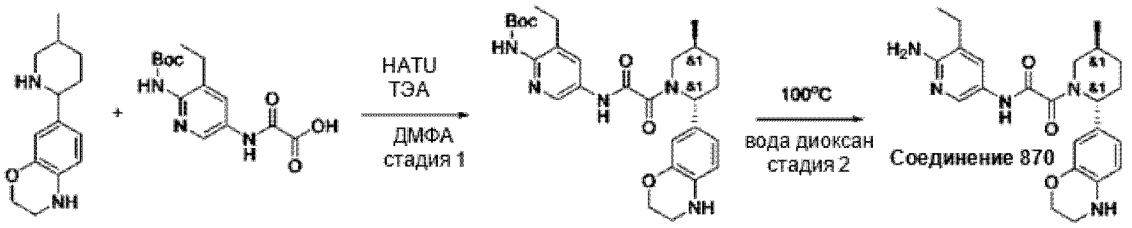
Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(1',5-диметил-[2,4'-битиперидин]-1-ил)-2-оксоацетамида ***(Соединение 614)***

Раствор хлористого водорода 4,0M в диоксане (1,13 г, 4,35 ммоль, 1,08 мл, 14% чистота) осторожно добавляли при комн. темп. к раствору *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(1-метил-4-пиперидил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (206,00 мг, 434,96 мкмоль) в ДХМ (2 мл). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 12 ч при комн. темп., а растворители упаривали в вакууме. Остаток подвергали ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; 30-80% 1-6 мин вода-MeOH (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением **соединения 614** *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(1-метил-4-пиперидил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (114 мг, 305,23 мкмоль, выход 70,17%).

Соединение 614: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,91-0,96 (м, 3H), 1,00-1,17 (м, 2H), 1,21-1,32 (м, 1H), 1,39-1,48 (м, 1H), 1,51-1,66 (м, 3H), 1,72-1,81 (м, 4H), 1,81-1,96 (м, 2H), 1,98-2,03 (м, 3H), 2,07-2,14 (м, 3H), 2,64-2,86 (м, 3H), 3,47-4,11 (м, 1H), 5,54-5,65 (м, 2H), 7,41-7,48 (м, 1H), 7,94-8,00 (м, 1H), 10,16-10,38 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 373,2; найдено 374,2; Rt=1,064 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-(2-(3,4-дигидро-*2H*-бензо[*b*][*1,4*]оксазин-7-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 870)



Стадия 1. Синтез рац-трет-бутил-(5-(2-((2R,5S)-2-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-этилпиридин-2-

ил)карбамата

7-[(*2R,5S*)-5-Метил-2-пиперидил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазина (0,2 г, 860,88 мкмоль), TEA (871,12 мг, 8,61 ммоль, 1,20 мл) и 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-этил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (266,28 мг, 860,88 мкмоль) растворяли в ДМФА (8,5 мл) и одной порцией добавляли HATU (491,00 мг, 1,29 ммоль), полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 20 °C. Реакционную смесь выливали в воду, а водную фазу экстрагировали EtOAc (3 раза), затем объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (3 раза), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (55-65% 2-10 мин; вода-MeOH; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH); колонка SunFireC18 100 * 19 мм 5 мкм) с получением *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3,4-дигидро-*2H*-1,4-бензоксазин-7-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-этил-2-пиридил]карбамата (0,096 г, 183,34 мкмоль, выход 21,30%) в виде розового твердого вещества. Реакция прошла успешно. Желаемый *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3,4-дигидро-*2H*-1,4-бензоксазин-7-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-этил-2-пиридил]карбамат (0,096 г, 183,34 мкмоль, выход 21,30%) выделяли в виде розового твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 523,2; найдено 524,2; Rt=1,377 мин.

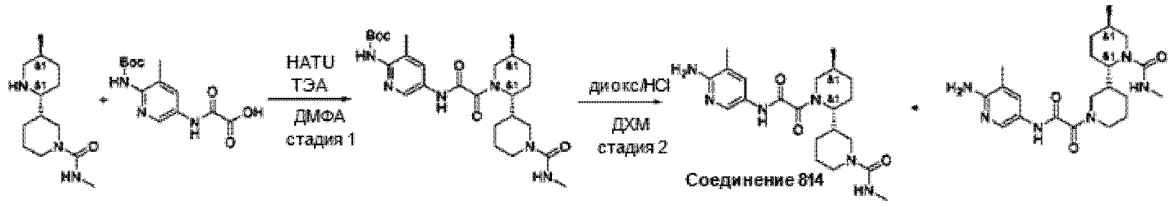
*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-(2-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**Соединение 870**)*

трет-Бутил-*N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3,4-дигидро-*2H*-1,4-бензоксазин-7-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-этил-2-пиридил]карбамат (0,096 г, 183,34 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (2 мл) и воды (2 мл), затем перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ (35-55% MeCN/H_2O -2-10 мин скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин MeCN; колонка Sun Fire C18 100×19 мм, 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-(3,4-дигидро-*2H*-1,4-бензоксазин-7-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,02 г, 47,22 мкмоль, выход 25,76%) в виде белого твердого вещества.

Соединение 870: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,94-1,04 (м, 3H), 1,06-1,14 (м, 3H), 1,23-1,34 (м, 1H), 1,63-1,76 (м, 1H), 1,77-1,87 (м, 1H), 1,88-2,04 (м, 1H), 2,04-2,13 (м, 1H), 2,36-2,42 (м, 2H), 2,70-3,16 (м, 1H), 3,21-3,25 (м, 2H), 3,35-3,96 (м, 1H), 4,05-4,12 (м, 2H), 4,89-5,58 (м, 1H), 5,58-5,65 (м, 2H), 5,66-5,71 (м, 1H), 6,48-6,65 (м, 3H), 7,43-7,53 (м, 1H), 7,96-8,07 (м, 1H), 10,38-10,55 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 423,2; найдено 424,2; Rt=1,004 мин.

Синтез 1-(2-((6-амино-5-метилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-*N*,5-диметил-[2,3'-бипиперидин]-1'-карбоксамида (Соединение 814)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[1-(метилкарбамоил)-3-пиперидил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

К раствору *N*-метил-3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]пиперидин-1-карбоксамида (0,75 г, 2,72 ммоль, HCl), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (802,95 мг, 2,72 ммоль) и ТЕА (1,38 г, 13,60 ммоль, 1,90 мл) порциями добавляли HATU (1,14 г, 2,99 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч, переносили в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 * 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2 * 25 мл), сушили над Na_2SO_4, а растворитель удаляли с получением *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[1-(метилкарбамоил)-3-пиперидил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (1,1 г, 2,13 ммоль, выход 78,30%). Данное соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 516,2; найдено 517,2; Rt=1,147 мин.

*Стадия 2: Синтез 1-(2-((6-амино-5-метилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-N,5-диметил-[2,3'-бипиперидин]-1'-карбоксамида (**Соединение 814**)*

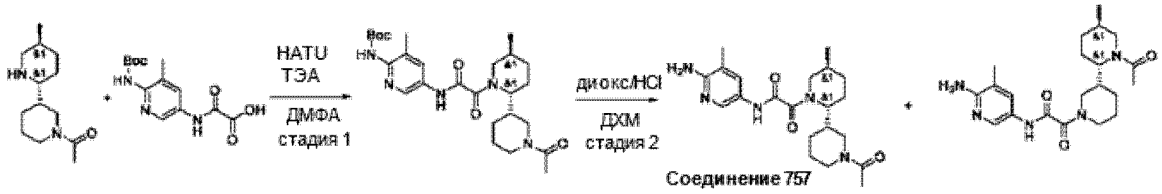
Раствор *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[1-(метилкарбамоил)-3-пиперидил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (1,1 г, 2,13 ммоль) и раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (8 г, 219,41 ммоль, 10,00 мл) в ДХМ (30 мл) перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли, а остаток очищали с помощью ВЭЖХ: 20-20-65% 0-1-6 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH), масса целевого пика 320, колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением 3-[(*2R,5S*)-1-[2-[(6-амино-5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]-*N*-метил-пиперидин-1-карбоксамида (172 мг, 412,95 мкмоль, выход 19,39%) и (*2S,5R*)-2-[1-[2-[(6-амино-5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетил]-3-пиперидил]-*N*,5-диметил-пиперидин-1-карбоксамида (111 мг, 266,50 мкмоль, выход 12,52%).

Соединение 814: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,78-0,94 (м, 3H), 0,97-1,04 (м, 1H), 1,23-1,33 (м, 2H), 1,51-1,65 (м, 4H), 1,78-1,88 (м, 2H), 1,91-1,96 (м, 1H), 1,99-2,04 (м, 3H), 2,25-2,46 (м, 1H), 2,51-2,54 (м, 3H), 2,58-2,70 (м, 1H), 2,81-3,26 (м, 1H), 3,31-3,63 (м, 1H), 3,67-3,74 (м, 1H), 3,79-3,90 (м, 1H), 3,94-4,22 (м, 1H), 5,24-5,63 (м, 2H), 6,32-6,42 (м, 1H), 7,23-7,49 (м, 1H), 7,87-8,01 (м, 1H), 9,47-10,54 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 416,2; найдено 417,2; Rt=1,427 мин.

Синтез *рац*-2-[(*2R,5S*)-2-(1-ацетил-3-пиперидил)-5-метил-1-пиперидил]-*N*-(6-

амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 757)



Стадия 1. Синтез рац-трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(1-ацетил-3-пиперидил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

К раствору 1-[3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]-1-пиперидил]этанона (0,7 г, 2,68 ммоль, HCl), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (792,57 мг, 2,68 ммоль) и ТЕА (1,36 г, 13,42 ммоль, 1,87 мл) порциями добавляли HATU (1,12 г, 2,95 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч, переносили в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 * 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2 * 25 мл), сушили над Na_2SO_4, а растворитель удаляли с получением *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(1-ацетил-3-пиперидил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (1,2 г, 2,39 ммоль, выход 89,13%). Данное соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,93 (д, 3H), 1,12 (м, 3H), 1,42 (с, 9H), 1,62 (м, 4H), 1,85 (м, 2H), 1,97 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,66 (м, 5H), 3,78 (м, 2H), 4,21 (м, 1H), 7,93 (м, 1H), 8,41 (м, 1H), 9,04 (м, 1H), 10,86 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 501,2; найдено 502,2; Rt=1,286 мин.

*Стадия 2: Синтез рац-2-[(2R,5S)-2-(1-ацетил-3-пиперидил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 757**)*

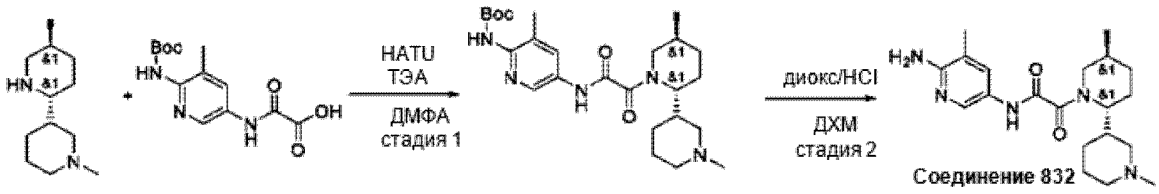
Раствор *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(1-ацетил-3-пиперидил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (1,2 г, 2,39 ммоль) и раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (4 г, 109,71 ммоль, 5,00 мл) в ДХМ (25 мл) перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли, а остаток очищали с помощью ВЭЖХ: 25-50% 0,5-7,5 мин вода-MeOH (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH) масса целевого пика 402) с получением двух веществ 2-[(*2R,5S*)-2-(1-ацетил-3-пиперидил)-5-метил-1-пиперидил]-*N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (146 мг, 363,64 мкмоль, выход 15,20%) и 2-[3-[(*2R,5S*)-1-ацетил-5-метил-2-пиперидил]-1-пиперидил]-*N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (106 мг, 264,01 мкмоль, выход 11,04%). Структуру гидрированного продукта подтверждали с помощью 2D-ЯМР в качестве *транс-*. Структуры конечных соединений также подтверждали с помощью 2D-ЯМР.

Соединение 757: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,89-0,96 (м, 3H), 1,05-1,16 (м, 1H), 1,18-1,40 (м, 2H), 1,51-1,70 (м, 4H), 1,74-1,88 (м, 2H), 1,89-1,95 (м, 2H), 1,95-1,99 (м, 3H), 1,99-2,02 (м, 3H), 2,78-2,96 (м, 1H), 2,97-3,27 (м, 1H), 3,55-3,67 (м, 1H), 3,68-4,00

(м, 1H), 4,09-4,24 (м, 2H), 5,53-5,63 (м, 2H), 7,40-7,49 (м, 1H), 7,94-8,02 (м, 1H), 10,26-10,35 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 401,2; найдено 402,2; Rt=1,517 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(1',5-диметил-[2,3'-бипиперидин]-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 832)



Стадия 1: Синтез рац-трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1-метил-3-пиперидил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

К раствору 1-метил-3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]пиперидина (0,7 г, 2,60 ммоль, 2HCl), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (767,69 мг, 2,60 ммоль) и ТЕА (1,58 г, 15,60 ммоль, 2,17 мл) порциями добавляли HATU (1,09 г, 2,86 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч, переносили в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 * 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2 * 25 мл), сушили над Na_2SO_4, а растворитель удаляли с получением *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(1-метил-3-пиперидил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,95 г, 2,01 ммоль, выход 77,16%). Данное соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,78 (м, 2H), 0,93 (д, 3H), 1,12 (м, 2H), 1,42 (с, 9H), 1,62 (м, 6H), 2,56 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,86 (м, 6H), 3,31 (м, 2H), 7,46 (м, 1H), 8,41 (м, 1H), 9,04 (м, 1H), 10,87 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 373,2; найдено 374,2; Rt=1,080 мин.

*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(1',5-диметил-[2,3'-бипиперидин]-1-ил)-2-оксоацетамида (**Соединение 832**)*

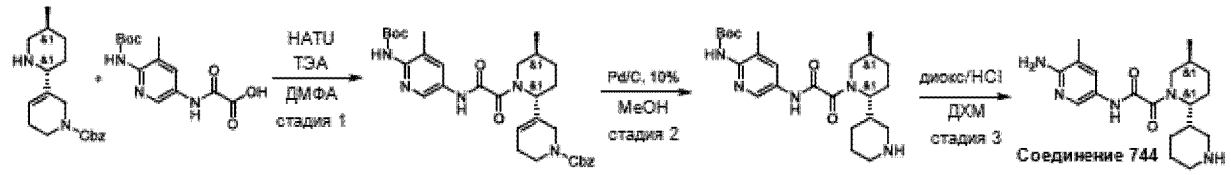
Раствор *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(1-метил-3-пиперидил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,95 г, 2,01 ммоль) и раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (5 г, 137,13 ммоль, 6,25 мл) в ДХМ (15 мл) перемешивали при 25°C в течение 5 ч. Растворитель удаляли, а остаток очищали с помощью ВЭЖХ: 45-45-65% 0-1-6 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH) колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) и второй раз: 20-20-30% 0-1-6 мин H_2O/ACN/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH), масса целевого пика 373,49, колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(1-метил-3-пиперидил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (24 мг, 64,26 мкмоль, выход 3,20%).

Соединение 832:

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,73-0,89 (м, 1H), 0,89-0,97 (м, 3H), 1,22-1,31 (м, 1H), 1,34-1,41 (м, 1H), 1,42-1,56 (м, 3H), 1,56-1,68 (м, 2H), 1,70-1,79 (м, 1H), 1,79-1,85 (м, 2H), 1,86-1,98 (м, 1H), 1,99-2,03 (м, 3H), 2,05-2,09 (м, 2H), 2,10-2,16 (м, 2H), 2,61-2,70 (м, 1H), 2,80-3,28 (м, 1H), 3,32-4,29 (м, 2H), 5,53-5,65 (м, 2H), 7,39-7,48 (м, 1H), 7,90-8,03 (м, 1H), 10,23-10,35 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 373,2; найдено 374,2; Rt=0,703 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-[2,3'-бипиперидин]-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 744)



Стадия 1: Синтез рац-бензил-3-((2R,5S)-1-(2-((6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-метилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-5-метилпиперидин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

К раствору бензил-5-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]-3,6-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (10 г, 3,18 ммоль), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (939,16 мг, 3,18 ммоль) и ТЕА (1,61 г, 15,90 ммоль, 2,22 мл) в ДМФА (50 мл) порциями добавляли HATU (1,33 г, 3,50 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч, переносили в воду (300 мл) и экстрагировали EtOAc (3 * 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (3 * 100 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением неочищенного продукта (11 г). Неочищенный продукт очищали градиентной хроматографией ($CHCl_3$-МТБЭ) с получением бензил-5-[(*2R,5S*)-1-[2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]-3,6-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (1 г, 1,69 ммоль, выход 53,14%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,90 (д, 3H), 1,12 (м, 1H), 1,42 (с, 9H), 1,98 (м, 4H), 2,22 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,78 (м, 4H), 3,12 (м, 2H), 3,78 (м, 4H), 4,12 (м, 1H), 4,56 (м, 1H), 5,06 (с, 2H), 7,32 (м, 5H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 591,2; найдено 592,2; Rt=1,606 мин.

Стадия 2: Синтез рац-трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(3-пиперидил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

К раствору бензил 5-[(*2R,5S*)-1-[2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]-3,6-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (1 г, 1,69 ммоль) в MeOH (40 мл) добавляли палладий, 10% на угле, тип 487, сухой (0,5 г, 469,84 мкмоль, 10% чистота), а полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода при 40°C в течение 72 ч. Превращение контролировали по ЖХМС. Катализатор отфильтровали, а растворитель удаляли с получением неочищенного

продукта - смеси *цис*- и *транс*- изомеров (при гидрировании наблюдается миграция двойной связи). Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ: 50-50-80% 0-1-6 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_3, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH) масса целевого пика 459, колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением трех фракций. Каждую фракцию очищали с получением двух продуктов: *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(3-пиперидил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил] карбамат (170 мг, 369,90 мкмоль, выход 21,89%) и *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(*2S,5S*)-5-метил-2-(3-пиперидил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (80 мг, 174,07 мкмоль, выход 10,30%). Структуру основной фракции подтверждали с помощью 2D-ЯМР в качестве *транс*-. Данную фракцию использовали для следующей стадии.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 459,2; найдено 460,2; Rt=1,620 мин.

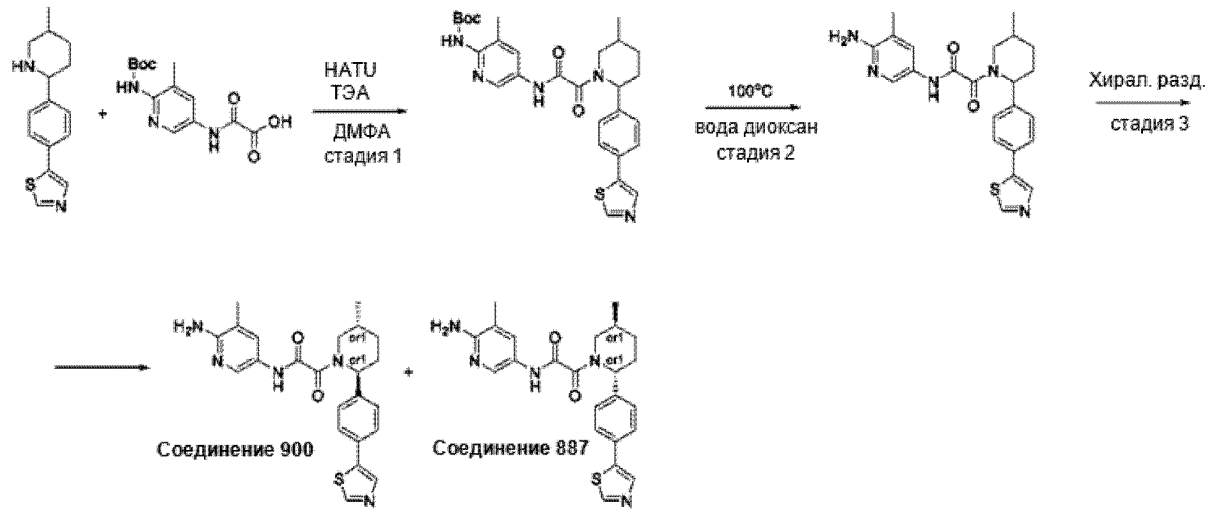
*Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-[2,3'-бипиперидин]-1-ил)-2-оксоацетамида (**Соединение 744**)*

Раствор *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(3-пиперидил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (80 мг, 174,07 мкмоль) в ДХМ (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли, а остаток очищали с помощью ВЭЖХ: 0-5 мин 30-80% вода-MeOH (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN (NH_3 0,1%)), колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм ВД S-5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(3-пиперидил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (11 мг, 30,60 мкмоль, выход 17,58%) и другой фракции с примесью цис-изомера 29 мг.

Соединение 744: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,91-0,94 (м, 3H), 1,19-1,33 (м, 2H), 1,47-1,64 (м, 4H), 1,73-2,00 (м, 6H), 2,00-2,03 (м, 3H), 2,15-2,28 (м, 2H), 2,77-2,82 (м, 1H), 2,87-2,99 (м, 1H), 3,38-3,57 (м, 1H), 3,98-4,34 (м, 1H), 5,52-5,64 (м, 2H), 7,40-7,50 (м, 1H), 7,93-8,04 (м, 1H), 10,18-10,42 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 359,2; найдено 360,2; Rt=0,887 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(4-(тиазол-5-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 887 и соединение 900)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(3-метил-5-(2-(5-метил-2-(4-(тиазол-5-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)пиридин-2-ил)карбамата

DIPEA (656,52 мг, 5,08 ммоль, 884,80 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-((6-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-метилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоуксусной кислоты (0,6 г, 2,03 ммоль) и 5-(4-(5-метилпиперидин-2-ил)фенил)тиазола (525,00 мг, 2,03 ммоль) в ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением HATU (849,85 мг, 2,24 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20*100 5 мкм и MeOH-вода в качестве элюирующей смеси) с получением *трет*-бутил-(3-метил-5-(2-(5-метил-2-(4-(тиазол-5-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)пиридин-2-ил)карбамата (119,4 мг, 222,90 мкмоль, выход 10,97%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 535,2; найдено 536,2; Rt=3,532 мин.

Стадия 2. Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(4-(тиазол-5-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

трет-Бутил-(3-метил-5-(2-(5-метил-2-(4-(тиазол-5-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо) пиридин-2-ил)карбамат (119,4 мг, 222,90 мкмоль) растворяли в смеси воды (5 мл) и диоксана (2 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 17 ч при 100 °C. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20*100 5 мкм и MeOH в качестве элюирующей смеси) с получением *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(4-(тиазол-5-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (46,5 мг, 106,76 мкмоль, выход 47,90%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 435,2; найдено 436,2; Rt=2,221 мин.

*Стадия 3: Хиральное разделение (**соединение 887** и соединение **900**)*

N-(6-Амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(4-(тиазол-5-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамид (46,5 мг, 106,76 ммоль) разделяли на энантиомеры хиральной ВЭЖХ (Колонка: YMC Chiral Art целлюлозы-SC (250 * 20 мм, 5 мкм), ИПС-MeOH, 50-50, 10 мл/мин; 215 нм. температура колонки: 20 °C; время удерживания (изомер A)=17,69 мин; время удерживания (изомер B)=18,70 мин; время удерживания (изомер C)=23,65 мин; время удерживания (изомер D)=33,10 мин).

Время удерживания для **соединения 887** в аналитических условиях (колонка: IC, ИПС-MeOH, 50-50, 0,5 мл/мин в качестве подвижной фазы) 48,43 мин и для **соединения 900** 25,41 мин.

Соединение 887: время удерживания: 48,43 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,99 (м, 3H), 2,19 (м, 2H), 2,98 (дд, 1H), 3,73 (дд, 1H), 5,60 (м, 3H), 7,36 (д, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,68 (м, 2H), 7,99 (м, 1H), 8,30 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 10,50 (м, 1H).

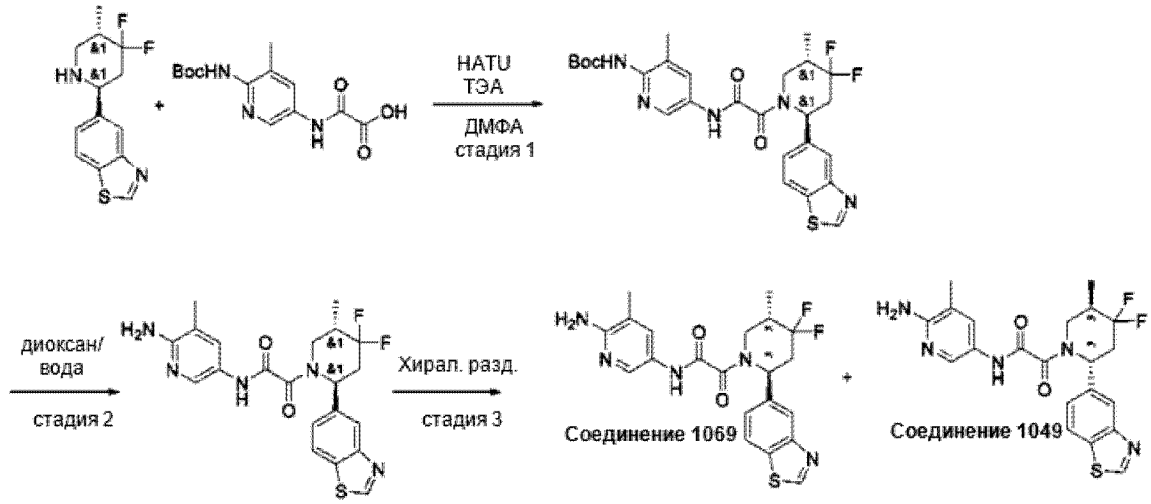
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 435,2; найдено 436,2; Rt=0,858 мин.

Соединение 900: время удерживания: 25,41 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,99 (м, 4H), 2,18 (м, 1H), 2,99 (м, 1H), 3,83 (м, 1H), 5,60 (м, 3H), 7,41 (м, 3H), 7,68 (м, 2H), 7,99 (м, 1H), 8,30 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 10,50 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 435,2; найдено 436,2; Rt=0,867 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4,4-дифтор-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1069) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4,4-дифтор-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1049)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4,4-дифтор-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

5-[(2R,5R)-4,4-дифтор-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазол (480 мг, 1,79 ммоль), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты

(528,24 мг, 1,79 ммоль), триэтиламин (905,08 мг, 8,94 ммоль, 1,25 мл) смешивали в ДМФА (10 мл) а затем добавляли HATU (1,02 г, 2,68 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Растворитель упаривали, и неочищенный осадок очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин 60-65% метанол 30 мл/мин, загрузочный насос 4 мл/мин метанол, масса целевого пика 545, колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4,4-дифтор-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (69,2 мг, 126,83 мкмоль, выход 7,09%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 545,2; найдено 546,2; Rt=1,403 мин.

Стадия 2. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4,4-дифтор-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

Раствор трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4,4-дифтор-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (56,8 мг, 104,11 мкмоль) в диоксане (2 мл) и воде (2 мл) нагревали при 100°C в течение 12 ч. Растворители упаривали с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4,4-дифтор-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (44 мг, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 445,2; найдено 446,0; Rt=2,330 мин.

*Стадия 3. Разделение N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4,4-дифтор-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 1069**) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4,4-дифтор-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 1049**)*

Смесь диастереомеров разделяли хиральной хроматографией (Chiralpak IC-II (250 * 30 мм,5 мкм), гексан-ИПС-МеОН, 60-20-20, 12 мл/мин) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4,4-дифтор-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (15,7 мг, 35,24 мкмоль, выход 35,68%) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4,4-дифтор-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (12,73 мг, 28,58 мкмоль, выход 28,93%)

Препаративная: RT для соединения **1069** (Chiralpak IC-II (250 * 30 мм,5 мкм), гексан-ИПС-МеОН, 60-20-20, 12 мл/мин)=31,414; RT для соединения **1049** (Chiralpak IC-II (250 * 30 мм, 5 мкм), гексан-ИПС-МеОН, 60-20-20, 12 мл/мин)=37,133

Аналитические условия: RT для соединения **1049** (Chiralpak IC (250 * 4,6, 5 мкм), гексан-ИПС-МеОН,50-25-25, 0,6 мл/мин)=24,265; Аналитические условия: RT для соединения **1069** (Chiralpak IC (250 * 4,6, 5 мкм), гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=20,813

Соединение 1049 1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,09-1,14 (м, 3H), 1,95-2,08 (м, 3H), 2,15-2,30 (м, 1H), 2,95-3,16 (м, 2H), 3,38-3,56 (м, 1H), 3,80-4,41 (м, 1H), 5,54-5,69 (м, 2H), 5,69-6,06 (м, 1H), 7,38-7,56 (м, 2H), 7,91-8,09 (м, 2H), 8,11-8,21 (м, 1H), 9,40 (с, 1H), 10,51-10,75 (м, 1H).

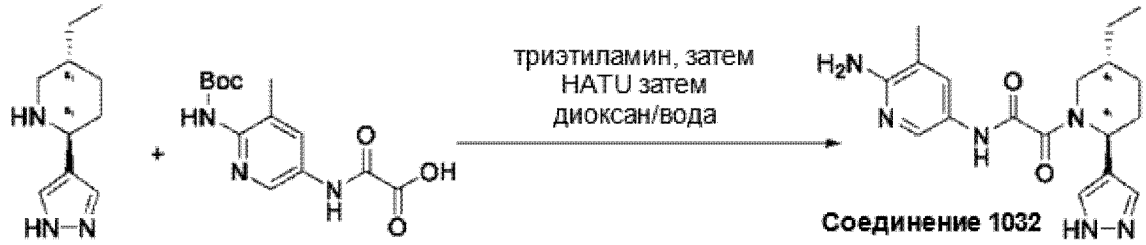
ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 445,2; найдено 446,0; Rt=2,330 мин.

Соединение 1069 1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,09-1,14 (м, 3H), 1,95-2,08 (м,

3H), 2,15-2,30 (м, 1H), 2,95-3,16 (м, 2H), 3,38-3,56 (м, 1H), 3,80-4,41 (м, 1H), 5,54-5,69 (м, 2H), 5,69-6,06 (м, 1H), 7,38-7,56 (м, 2H), 7,91-8,09 (м, 2H), 8,11-8,21 (м, 1H), 9,40 (с, 1H), 10,51-10,75 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 445,2; найдено 446,0; Rt=2,330 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-этил-2-(1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1032)



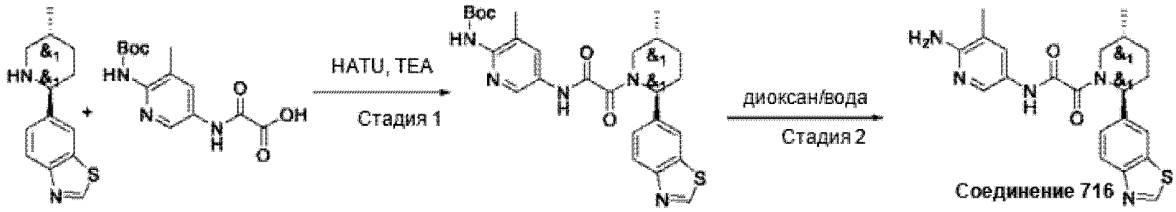
К перемешиваемой смеси (2R,5S)-5-этил-2-(1H-пиразол-4-ил)пиперидина (200 мг, 793,07 мкмоль, 2HCl), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (245,90 мг, 832,73 мкмоль) и триэтиламина (401,26 мг, 3,97 ммоль, 552,69 мкл) в диметилформамиде (3 мл) добавляли TATU (280,97 мг, 872,38 мкмоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (40-40-75% 0-1-6 мин H_2O/MeOH, скорость потока: 30 мл/мин; колонка: Chromatorex 18 SMB 100-5T 100×19 мм, 5 мкм), получая трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-5-этил-2-(1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (133 мг, 291,32 мкмоль, выход 36,73%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 456,2; найдено 457,2; Rt=2,741 мин.

Добавляли воду (500,00 мг, 27,75 ммоль, 0,5 мл) к раствору трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-5-этил-2-(1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (133 мг, 291,32 мкмоль) в диоксане (1,5 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ(30-75% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH4OH, скорость потока: 30 мл/мин; колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм), получая N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-этил-2-(1H-пиразол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (69 мг, 193,59 мкмоль, выход 66,45%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 356,2; найдено 357,2; Rt=2,161 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-6-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 716)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-6-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (508,37 мг, 1,72 ммоль) и TEA (1,74 г, 17,22 ммоль, 2,40 мл) растворяли в ДМФА (12 мл) и охлаждали до 0 °C, добавляли HATU (981,90 мг, 2,58 ммоль), а смесь перемешивали в течение 15 мин при 0 °C. Добавляли 6-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазол (0,4 г, 1,72 ммоль) а смесь нагревали до комн темп. и перемешивали в течение 3 ч. Добавляли 10 мл этилацетата, а органическую фазу промывали солевым раствором трижды. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме при 45°C с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин 10-60% вода/метанол (загрузочный насос 4 мл, метанол) колонка: TRIART 100 * 20 5 мкм) с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-6-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,147 г, 288,45 мкмоль, выход 16,75%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 509,2; найдено 510,2; Rt=1,35 мин.

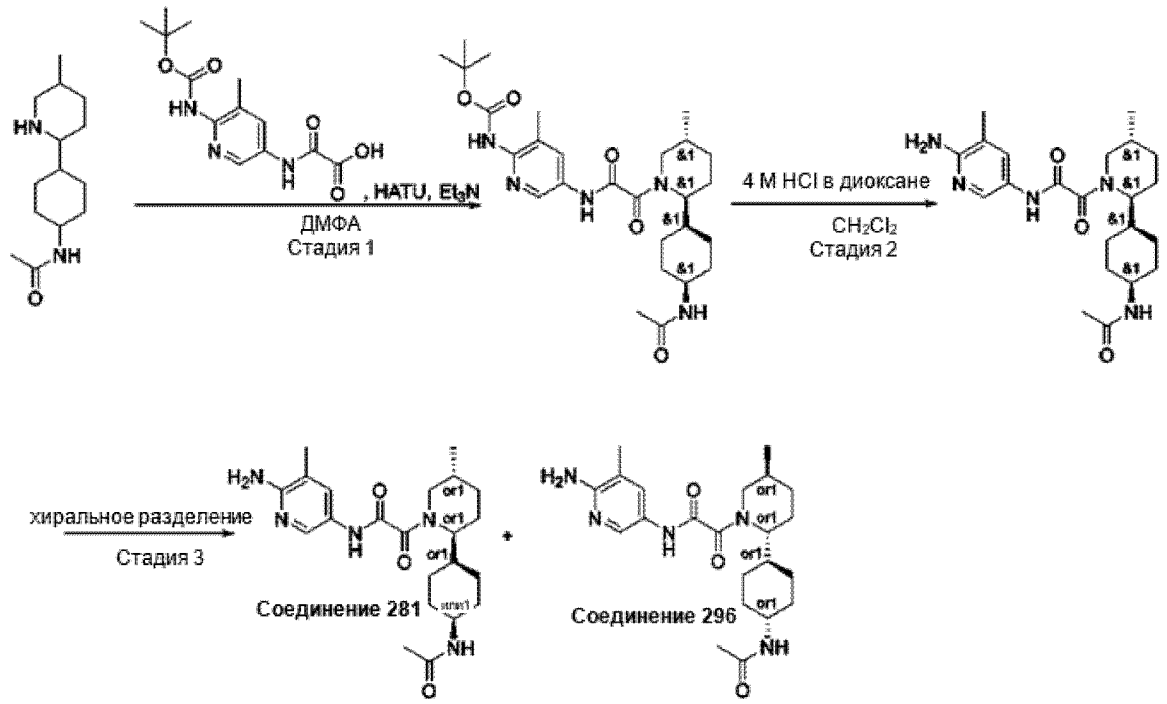
Стадия 2. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-6-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида ***(Соединение 716)***

трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-6-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (0,147 г, 288,45 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (2 мл) и воды (2 мл), затем перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме при 55°C с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин 50-60% метанол/H_2O 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл, метанол), колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-6-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,04 г, 97,68 мкмоль, выход 33,86%).

1H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,99 (м, 3H), 2,13 (м, 1H), 2,29 (м, 1H), 2,78 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 5,63 (м, 3H), 7,45 (м, 2H), 8,08 (м, 3H), 9,36 (с, 1H), 10,49 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 409,2; найдено 410,2; Rt=1,745 мин.

Синтез 2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-ацетамидоциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-*N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида и 2-[(2*R*,5*S*)-2-(4-ацетамидоциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-*N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (соединение 281 и соединение 296)



Стадия 1. Синтез рац-трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-ацетамидоциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

31. К перемешиваемому раствору *N*-[4-(5-метил-2-пиперидил)циклогексил]ацетамида (0,5 г, 2,10 ммоль), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (619,40 мг, 2,10 ммоль) и HATU (797,57 мг, 2,10 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли триэтиламин (1,06 г, 10,49 ммоль, 1,46 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Через 12 часов добавляли воду (40 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (3×20 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ (Элюент: 30-30-65%, 0-1-5 мин, вода - ацетонитрил; скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл/мин, ацетонитрил; колонка: SunFireC18 100×19 мм, 5 мкм) с получением *рац-трет*-бутил-N-[5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-ацетамидоциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (220 мг, 426,65 мкмоль, выход 20,34%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 515,4; найдено 516,4; Rt=3,229 мин.

Стадия 2: Синтез рац-(2-[(2S,5R)-2-(4-ацетамидоциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида

К перемешиваемому раствору *рац-трет*-бутил-N-[5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-ацетамидоциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (220,00 мг, 426,65 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 4М раствор хлористого водорода в диоксане (4,00 г, 109,71 ммоль, 5 мл). Полученную реакционную

смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Через 12 часов реакционную смесь упаривали в вакууме, а неочищенный продукт подвергли очистке ВЭЖХ (Элюент: 0-5 мин, 30-40%, вода - метанол (0,1% NH_3); скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 5 мл/мин, метанол (0,1% NH_3); колонка: YMC-Actus Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением *рац*-(2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-ацетамидоциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-*N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (73 мг, 175,68 мкмоль, выход 41,18%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 415,3; найдено 416,4; Rt=2,120 мин.

*Стадия 3: Хиральное разделение 2-[(2S,5R)-2-(4-ацетамидоциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида и 2-[(2R,5S)-2-(4-ацетамидоциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**соединение 281** и **соединение 296**)*

рац-(2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-Ацетамидоциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-*N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид (73 мг, 175,68 мкмоль) подвергли очистке хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak OJ-H (250×20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 80-10-10; скорость потока: 12 мл/мин) с получением 2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-ацетамидоциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-*N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 281**, 21 мг) и 2-[(2*R*,5*S*)-2-(4-ацетамидоциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-*N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 296**, 39 мг) в виде белых твердых веществ.

32. **Соединение 281:** ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 0,81-0,98 (м, 5H), 1,02-1,24 (м, 3H), 1,27-1,46 (м, 1H), 1,54-1,68 (м, 3H), 1,73-1,92 (м, 9H), 2,00-2,08 (м, 3H), 2,65-2,97 (м, 1H), 3,40-3,47 (м, 1H), 3,95-4,21 (м, 1H), 5,61 (с, 2H), 7,41-7,53 (м, 1H), 7,63-7,73 (м, 1H), 7,96-8,04 (м, 1H), 10,25-10,37 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 415,3; найдено 416,2; Rt=3,326 мин.

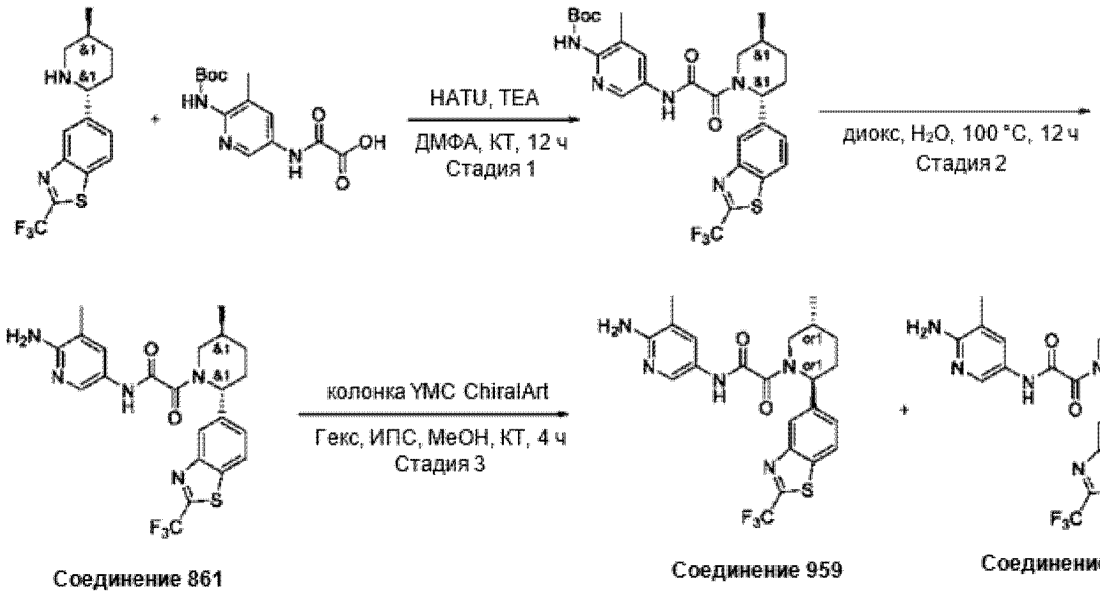
33. Хиральная ВЭЖХ: Rt=23,08 мин (Колонка: OJ-H; подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 80-10-10; скорость потока: 0,6 мл/мин).

34. **Соединение 296:** ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 0,81-0,98 (м, 5H), 1,02-1,24 (м, 3H), 1,27-1,46 (м, 1H), 1,54-1,68 (м, 3H), 1,73-1,92 (м, 9H), 2,00-2,08 (м, 3H), 2,65-2,97 (м, 1H), 3,40-3,47 (м, 1H), 3,95-4,21 (м, 1H), 5,61 (с, 2H), 7,41-7,53 (м, 1H), 7,63-7,73 (м, 1H), 7,96-8,04 (м, 1H), 10,25-10,37 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 415,3; найдено 416,2; Rt=3,375 мин.

35. Хиральная ВЭЖХ: Rt=11,89 мин (Колонка: OJ-H; подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 80-10-10; скорость потока: 0,6 мл/мин).

Синтез рац-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 861), отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 959) и отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 972)



Стадия 1. Синтез рац-трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

2-[[6-(трет-Бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (294,95 мг, 998,86 мкмоль) и рац-5-(5-метил-2-пиперидил)-2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол (0,3 г, 998,86 мкмоль) смешивали в ДМФА (15 мл). Реакционную суспензию охлаждали до 0°C и добавляли HATU (417,78 мг, 1,10 ммоль) с последующим добавлением TEA (202,15 мг, 2,00 ммоль, 278,44 мкл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме и выливали в воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2 * 30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением продукта рац-трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,42 г, 727,13 мкмоль, выход 72,80%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 577,2; найдено 578,2; Rt=1,469 мин.

Стадия 2. Синтез рац-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида ***(Соединение 861)***

Диоксан (20 мл) добавляли к перемешиваемому раствору рац-трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,42 г, 727,13 мкмоль) в воде (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч, а затем упаривали в вакууме, а полученный неочищенный продукт 0,3 г очищали препаративной 70-70-90% 0-1-6 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин масса целевого пика с получением продукта рац-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-

(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,148 г, 309,95 мкмоль, выход 42,63%).

^{1}H ЯМР (ДМСО, 600 МГц): δ (м. д.) 0,89-1,12 (м, 3H), 1,29-1,43 (м, 1H), 1,63-1,75 (м, 1H), 1,79-1,93 (м, 1H), 1,94-2,05 (м, 3H), 2,07-2,23 (м, 1H), 2,27-2,35 (м, 1H), 2,81-3,22 (м, 1H), 3,48-4,06 (м, 1H), 5,28-5,59 (м, 1H), 5,59-5,82 (м, 2H), 7,36-7,54 (м, 1H), 7,60-7,73 (м, 1H), 7,90-8,08 (м, 1H), 8,14-8,24 (м, 1H), 8,29-8,42 (м, 1H), 10,42-10,77 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 477,2; найдено 478,4; Rt=2,825 мин.

*Стадия 3: Синтез отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 959**) и отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 972**)*

рац-N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (0,1155 г, 241,88 мкмоль) подвергли очистке хиральной ВЭЖХ (Колонка: YMC ChiralArt (250 * 20 мм, 5 мкм); элюент: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, скорость потока: 12 мл/мин) с получением двух индивидуальных энантиомеров **соединения 959** - отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,05461 г, 114,37 мкмоль, выход 47,28%) и **соединения 972** - отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (43,86 мг, 91,85 мкмоль, выход 37,97%).

Соединение 959: RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=13,762 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,06 (м, 3H), 1,29-1,44 (м, 1H), 1,63-1,73 (м, 1H), 1,80-1,92 (м, 1H), 1,94-2,03 (м, 3H), 2,08-2,21 (м, 1H), 2,26-2,33 (м, 1H), 2,76-3,20 (м, 1H), 3,45-4,06 (м, 1H), 5,27-5,59 (м, 1H), 5,61-5,74 (м, 2H), 7,37-7,51 (м, 1H), 7,60-7,72 (м, 1H), 7,91-8,04 (м, 1H), 8,15-8,22 (м, 1H), 8,30-8,37 (м, 1H), 10,48-10,59 (м, 1H).

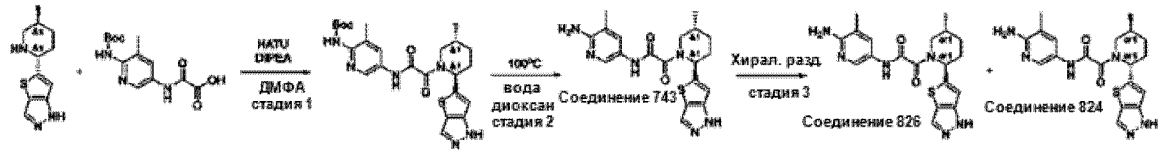
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 477,2; найдено 478,2; Rt=2,884 мин.

Соединение 972: RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=21,265 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,00-1,05 (м, 3H), 1,30-1,39 (м, 1H), 1,63-1,72 (м, 1H), 1,83-1,91 (м, 1H), 1,94-2,03 (м, 3H), 2,09-2,21 (м, 1H), 2,22-2,34 (м, 1H), 2,75-3,08 (м, 1H), 3,45-4,07 (м, 1H), 5,28-5,59 (м, 1H), 5,60-5,75 (м, 2H), 7,36-7,54 (м, 1H), 7,59-7,72 (м, 1H), 7,90-8,04 (м, 1H), 8,15-8,23 (м, 1H), 8,30-8,39 (м, 1H), 10,49-10,60 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 477,2; найдено 478,2; Rt=2,833 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(*1H*-тиено[*3,2-c*]пиразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 743, соединение 824 и соединение 826)



Стадия 1: Синтез рац-трет-бутил-(3-метил-5-(2-((2R,5S)-5-метил-2-(1H-тиено[3,2-c]пиразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)пиридин-2-ил)карбамата

DIPEA (765,94 мг, 5,93 ммоль, 1,03 мл) добавляли к раствору соответствующей 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,5 г, 1,69 ммоль) и 5-(5-метил-2-пиперидил)-*1H*-тиено[*3,2-c*]пиразола (374,75 мг, 1,69 ммоль) в ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением HATU (708,20 мг, 1,86 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20 * 100 5 мкм и H_2O-MeOH в качестве элюирующей смеси) с получением *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(*1H*-тиено[*3,2*-c]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (275,4 мг, 552,35 мкмоль, выход 32,62%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 498,2; найдено 499,2; Rt=2,933 мин.

*Стадия 2. Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(1H-тиено[3,2-c]пиразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**Соединение 743**)*

трет-Бутил-*N*-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(*1H*-тиено[*3,2-c*]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (275,40 мг, 552,35 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (2 мл) и воды (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 100 °C. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20 * 100 5 мкм и H_2O-MeOH (45-60%) + NH_3 в качестве элюирующей смеси) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(*1H*-тиено[*3,2-c*]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (148,6 мг, 372,92 мкмоль, выход 67,51%).

Соединение 743: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,97-1,00 (м, 3H), 1,37-1,45 (м, 1H), 1,80-1,98 (м, 3H), 1,98-2,02 (м, 3H), 2,07-2,21 (м, 1H), 2,93-2,97 (м, 0,4H), 3,36-3,40 (м, 0,6H), 3,45-4,08 (м, 1H), 5,47-5,60 (м, 1H), 5,61-5,82 (м, 2H), 7,02-7,06 (м, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,69-7,90 (м, 1H), 8,01 (д, 1H), 10,50 (bs s, 1H), 13,05 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 398,2; найдено 399,2; Rt=1,779 мин.

*Стадия 3: Хиральное разделение (**соединение 824** и соединение **826**)*

N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(*1H*-тиено[*3,2-c*]пиразол-5-ил)-1-пиперидил] -2-оксо-ацетамид (148,60 г, 372,92 ммоль) разделяли хиральной хроматографией в условиях: колонка: Chiralpak IB(250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH 70-15-15 скорость потока: 12 мл/мин; m (соединения)=0,12 г, делали 5 вводимых проб, 20 мг/1 вводимая проба V (фракций)=3 л, 4,5 часов. Rt(**Соединение 826**)=24,57 мин и Rt(**Соединение 824**)=33,68 мин с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(*1H*-тиено[*3,2-c*]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (37,74 мг, 94,71 мкмоль, выход 2,54e-2%) и *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-

[(*2S,5R*)-5-метил-2-(*1H*-тиено[*3,2-c*]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (38,75 мг, 97,24 мкмоль, выход 2,61e-2%).

Время удерживания для соединения **824** в аналитических условиях (колонка: IB, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 29,27 мин и для соединения **826** 21,00 мин.

Соединение 824: время удерживания: 29,27 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,01 (м, 3H), 1,37-1,45 (м, 1H), 1,83-1,97 (м, 2H), 1,97-2,03 (м, 3H), 2,04-2,19 (м, 2H), 2,92-2,97 (м, 0,4H), 3,35-3,39 (м, 0,6H), 3,43-4,08 (м, 1H), 5,43-5,85 (м, 3H), 6,95-7,13 (м, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,69-7,97 (м, 1H), 8,01 (д, 1H), 10,38-10,61 (м, 1H), 12,91-13,34 (м, 1H).

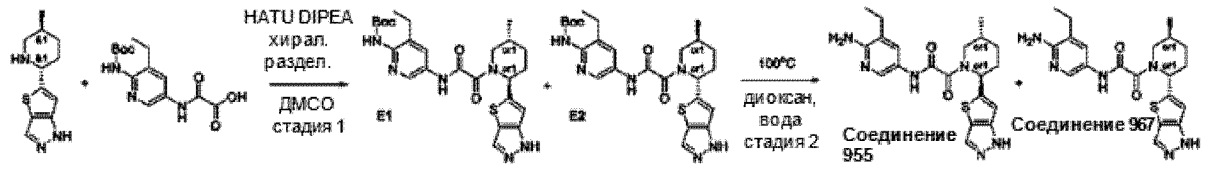
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 398,2; найдено 399,2; Rt=1,762 мин.

Соединение 826: время удерживания: 21,00 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,95-1,03 (м, 3H), 1,37-1,47 (м, 1H), 1,81-1,97 (м, 2H), 1,98-2,03 (м, 3H), 2,03-2,20 (м, 2H), 2,92-2,97 (м, 0,4H), 3,35-3,41 (м, 0,6H), 3,43-4,08 (м, 1H), 5,44-5,84 (м, 3H), 6,97-7,12 (м, 1H), 7,46-7,52 (м, 1H), 7,67-7,99 (м, 1H), 7,99-8,03 (м, 1H), 10,47-10,55 (м, 1H), 12,91-13,32 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 398,2; найдено 399,2; Rt=1,752 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(*1H*-тиено[*3,2-c*]пиразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 955 и соединение 967)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(3-этил-5-(2-(5-метил-2-(1H-тиено[3,2-c]пиразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)пиридин-2-ил)карбамата

2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-этил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (349,40 мг, 1,13 ммоль), 5-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]-*1H*-тиено[*3,2-c*]пиразол (0,25, 1,13 ммоль) и DIPEA (437,96 мг, 3,39 ммоль, 590,24 мкл) растворяли в ДМСО (6 мл) при щадящем нагреве. HATU (515,40 мг, 1,36 ммоль) добавляли малыми порциями при интенсивном перемешивании и периодическом нагревании. После завершения реакции смесь очищали с помощью ВЭЖХ (60% 0,5-6,5 мин вода-MeOH; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH); масса целевого пика 512; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (R)) с получением рацемического продукта. После хиральной ВЭЖХ получили (Chiral ART целлюлоза-SC (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 12 мл/мин) *трет*-бутил-N-[3-этил-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(*1H*-тиено[*3,2-c*]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил] амино]-2-пиридил]карбамат (32 мг, 62,42 мкмоль, выход 5,53%) и *трет*-бутил-N-[3-этил-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(*1H*-

тиено[*3,2-c*]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (34 мг, 66,33 мкмоль, выход 5,87%).

Время удерживания для E1 в аналитических условиях (колонка: IB, гексан-ИПС-MeOH, 80-10-10, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 27,65 мин и для E2 24,09 мин.

E1: Время удерживания: 27,65 мин

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 512,2; найдено 513,2; Rt=3,142 мин.

E2: Время удерживания: 24,09 мин

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 512,2; найдено 513,2; Rt=3,202 мин.

*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(1H-тиено[3,2-c]пиразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**соединение 955** и **соединение 967**)*

трет-Бутил-*N*-[3-этил-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(*1H*-тиено[*3,2-c*]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (32 мг, 62,42 мкмоль) и *трет*-бутил-N-[3-этил-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(*1H*-тиено[*3,2-c*]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (32 мг, 62,42 мкмоль) растворяли в диоксане (2 мл) и H_2O (0,5 мл). Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 3 ч; после того, как реакция завершилась смесь подвергли очистке ВЭЖХ (22% 0,5-6,5 мин вода-MeCN; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN); масса целевого пика 412; колонка SunFire 100×19 мм 5 мкм (R)) с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(*1H*-тиено[*3,2-c*]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (15 мг, 36,36 мкмоль, выход 58,25%) и *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(*1H*-тиено[*3,2-c*]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (15 мг, 36,36 мкмоль, выход 58,25%).

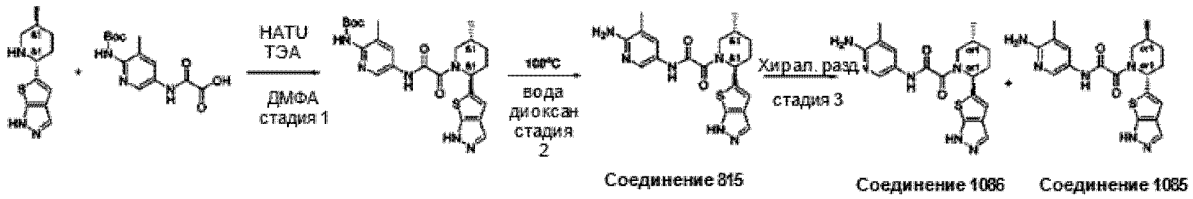
Соединение 955: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,95-1,02 (м, 3H), 1,04-1,14 (м, 3H), 1,36-1,47 (м, 1H), 1,80-1,97 (м, 2H), 2,01-2,20 (м, 2H), 2,39 (к, 2H), 2,92-3,40 (м, 1H), 3,44-4,08 (м, 1H), 5,43-5,87 (м, 3H), 6,99-7,12 (м, 1H), 7,42-7,53 (м, 1H), 7,59-7,93 (м, 1H), 8,02-8,09 (м, 1H), 10,52 (с, 1H), 13,03 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 412,2; найдено 413,2; Rt=1,018 мин.

Соединение 967: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,80-1,01 (м, 3H), 1,06-1,12 (м, 3H), 1,37-1,45 (м, 1H), 1,82-1,97 (м, 2H), 2,02-2,20 (м, 2H), 2,39 (к, 2H), 2,91-3,40 (м, 1H), 3,76 (дд, 1H), 5,46-5,83 (м, 3H), 6,95-7,09 (м, 1H), 7,42-7,53 (м, 1H), 7,59-7,98 (м, 1H), 7,98-8,09 (м, 1H), 10,52 (с, 1H), 12,88-13,41 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 412,2; найдено 413,2; Rt=1,442 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(*1H*-тиено[*2,3-c*]пиразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 815, соединение 1085 и соединение 1086)



Стадия 1: Синтез рац-трет-бутил-(3-метил-5-(2-((2R,5S)-5-метил-2-(1H-тиено[2,3-c]пиразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)пиридин-2-ил)карбамата

2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (401,32 мг, 1,36 ммоль), 5-[(*2S,5R*)-5-метил-2-пиперидил]-*2H*-тиено[*2,3-c*]пиразол (300,79 мг, 1,36 ммоль) и DIPEA (526,94 мг, 4,08 ммоль, 710,16 мкл) растворяли в ДМСО (6 мл) при щадящем нагреве. HATU (620,11 мг, 1,63 ммоль) добавляли малыми порциями при интенсивном перемешивании и периодическом нагревании. После завершения реакции смесь очищали с помощью ВЭЖХ (40-90% 0,5-6,5 мин вода-MeOH; скорость потока 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH); масса целевого пика 498; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (L)) с получением *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(*1H*-тиено[*2,3-c*]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (80 мг, 160,45 мкмоль, выход 11,81%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 498,2; найдено 499,2; Rt=2,857 мин.

*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(1H-тиено[2,3-c]пиразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**Соединение 815**)*

трет-Бутил-*N*-[3-метил-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(*1H*-тиено[*2,3-c*]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (80 мг, 160,45 мкмоль) растворяли в диоксане (2 мл) и воде (0,5 мл). Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 2 ч; после того, как реакция завершилась смесь подвергли очистке ВЭЖХ (18% 0,5-6,5 мин вода-MeCN; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN); масса целевого пика 398; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (R)) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(*1H*-тиено[*2,3-c*]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (40 мг, 100,38 мкмоль, выход 62,56%)

Соединение 815: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98 (д, 3H), 1,37-1,48 (м, 1H), 1,83-1,96 (м, 2H), 1,98-2,02 (м, 3H), 2,02-2,17 (м, 2H), 2,91-2,96 (м, 0,4H), 3,34-3,39 (м, 0,6H), 3,44-4,08 (м, 1H), 5,40-5,81 (м, 3H), 6,88-6,98 (м, 1H), 7,46-7,51 (м, 1H), 7,87-8,00 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 10,42-10,64 (м, 1H), 13,29 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 398,2; найдено 399,2; Rt=1,722 мин.

*Стадия 3: Хиральное разделение (**соединение 1085** и соединение **1086**)*

Рацемат очищали хиральной ВЭЖХ (Chiralpak IA (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 12 мл/мин), что давало *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(*1H*-тиено[*2,3-c*]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (8 мг, 20,08 мкмоль, выход 25,02%) и *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(*1H*-

тиено[2,3-c]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (8 мг, 20,08 мкмоль, выход 25,02%).

Время удерживания для соединения **1085** в аналитических условиях (колонка: IA, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 65,80 мин и для соединения **1086** 43,62 мин.

Соединение 1085: время удерживания: 65,80 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96-1,03 (м, 3H), 1,39-1,44 (м, 1H), 1,86-1,96 (м, 2H), 1,99-2,03 (м, 3H), 2,04-2,19 (м, 2H), 2,90-3,40 (м, 1H), 3,45-4,09 (м, 1H), 5,39-5,81 (м, 3H), 6,89-7,00 (м, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,99-8,05 (м, 1H), 10,43-10,53 (м, 1H), 13,29 (с, 1H).

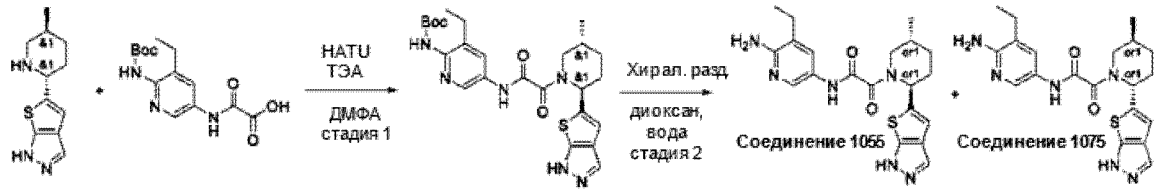
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 398,2; найдено 399,2; Rt=0,803 мин.

Соединение 1086: время удерживания: 43,62 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,97-1,03 (м, 3H), 1,38-1,45 (м, 1H), 1,84-1,97 (м, 2H), 1,99-2,18 (м, 5H), 2,91-3,40 (м, 1H), 3,44-4,07 (м, 1H), 5,41-5,60 (м, 1H), 5,61-5,79 (м, 2H), 6,87-6,97 (м, 1H), 7,45-7,52 (м, 1H), 7,89-7,97 (м, 1H), 8,02 (д, 1H), 10,43-10,52 (м, 1H), 13,29 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 398,2; найдено 399,2; Rt=0,803 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(*1H*-тиено[*2,3-c*]пиразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 1055 и соединение 1075)



Стадия 1: Синтез рац-трет-бутил-(3-этил-5-(2-((2R,5S)-5-метил-2-(1H-тиено[2,3-c]пиразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)пиридин-2-ил)карбамата

2-[[6-(*трет*-Бутоксикарбониламино)-5-этил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (419,28 мг, 1,36 ммоль), 5-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]-*1H*-тиено[*3,2-c*]пиразол (0,3 г, 1,36 ммоль) и HATU (566,94 мг, 1,49 ммоль) растворяли в ДМСО (10 мл) при щадящем нагреве. DIPEA (613,14 мг, 4,74 ммоль, 826,34 мкл) добавляли малыми порциями при интенсивном перемешивании и периодическом нагревании. После завершения реакции смесь очищали с помощью ВЭЖХ (37-39-56-70% 0,5-4,5-4,6-8 мин вода-MeCN; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN); масса целевого пика 512; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (R)) с получением *трет*-бутил-N-[3-этил-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(*1H*-тиено[*2,3-c*]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (33 мг, 64,37 мкмоль, выход 4,75%) и *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(2-*трет*-бутилтиено[*2,3-c*]пиразол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-этил-2-пиридил]карбамата (190 мг, 334,08 мкмоль, выход 24,65%). Структуру второго продукта подтверждали спектроскопией 2D-ЯМР. *трет*-Бутил-*N*-[3-

этил-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(*1H*-тиено[*2,3-c*]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (33 мг, 64,37 мкмоль, выход 4,75%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 512,2; найдено 513,2; Rt=3,221 мин.

*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(1H-тиено[2,3-c]пиразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**соединение 1055** и **соединение 1075**)*

трет-Бутил-*N*-[3-этил-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(*1H*-тиено[*2,3-c*]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (41,13 мг, 80,23 мкмоль) растворяли в смеси диоксан (3 мл)/вода (0,5 мл) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Аликвота показывает полное израсходование исходного материала; упаривание растворителей при пониженном давлении и очистка хиральной ВЭЖХ (Chiralpak IA (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH,50-25-25, 14 мл/мин) приводит к получению *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(*1H*-тиено[*2,3-c*]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (9 мг, 21,82 мкмоль, выход 27,20%) и *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(*1H*-тиено[*2,3-c*]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (7 мг, 16,97 мкмоль, выход 21,15%).

Время удерживания для соединения **1055** в аналитических условиях (колонка: IA, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 33,52 мин и для соединения **1075** 50,94 мин.

Соединение 1055: время удерживания: 33,52 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,00 (д, 3H), 1,07-1,13 (м, 3H), 1,38-1,48 (м, 1H), 1,88-1,99 (м, 2H), 2,02-2,06 (м, 1H), 2,06-2,19 (м, 1H), 2,38-2,43 (м, 2H), 2,93-2,98 (м, 0,3H), 3,35-3,39 (м, 0,7H), 3,44-4,10 (м, 1H), 5,43-5,63 (м, 1H), 5,63-5,79 (м, 2H), 6,91-6,96 (м, 1H), 7,47-7,53 (м, 1H), 7,91-7,98 (м, 1H), 8,05 (с, 1H), 10,47-10,54 (м, 1H), 13,29 (с, 1H).

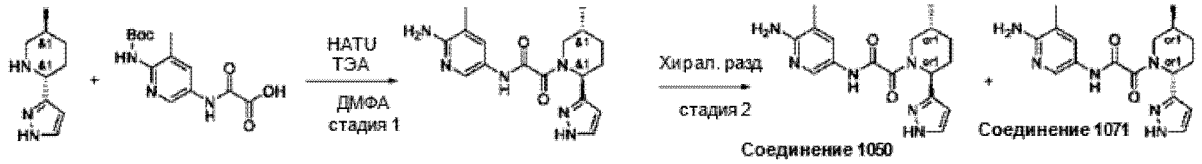
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 412,2; найдено 413,2; Rt=0,838 мин.

Соединение 1075: время удерживания: 50,94 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96-1,02 (м, 3H), 1,08-1,15 (м, 3H), 1,39-1,46 (м, 1H), 1,85-1,97 (м, 2H), 2,02-2,17 (м, 2H), 2,37-2,43 (м, 2H), 2,93-2,98 (м, 0,3H), 3,36-3,39 (м, 0,7H), 3,48-4,11 (м, 1H), 5,41-5,63 (м, 1H), 5,63-5,81 (м, 2H), 6,90-7,00 (м, 1H), 7,46-7,58 (м, 1H), 7,88-8,13 (м, 2H), 10,44-10,57 (м, 1H), 13,30 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 412,2; найдено 413,2; Rt=0,837 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(*1H*-пиразол-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 1071 и соединение 1050)



Стадия 1. Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

HATU (1,10 г, 2,89 ммоль) добавляли малыми порциями в течение периода 0,5 ч к перемешиваемой смеси (*2R,5S*)-5-метил-2-(*1H*-пиразол-3-ил)пиперидин (530 мг, 2,63 ммоль, HCl), 2-[(6-амино-5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (589,79 мг, 3,02 ммоль) и ТЕА (1,60 г, 15,77 ммоль, 2,20 мл) в ДМФА (5 мл) при 25 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч, а затем подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 35-50% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH) с получением 430 мг неочищенного продукта, который очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 35-40% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(*1H*-пиразол-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (200 мг, 584,12 мкмоль, выход 22,23%) в виде светло-желтой смолы, который непосредственно подвергли препаративной хиральной ВЭЖХ.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 342,2; найдено 343,2; Rt=1,020 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 1071** и соединение **1050**)*

Рацемический *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(*1H*-пиразол-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (200 мг, 584,12 мкмоль) подвергли препаративной хиральной ВЭЖХ (колонка: Chiralpak IC-II (250 * 20, 5мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH; скорость потока: 70-15-15, 12 мл/мин; температура колонки: 24 °C; длина волны: 205 нм, 215 нм, 254 нм) с получением **соединения 1050** *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(*1H*-пиразол-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (38 мг, 110,98 мкмоль, выход 19,00%) (RT=37,07 мин); и **соединения 1071** *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(*1H*-пиразол-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (13,8 мг, 40,30 мкмоль, выход 6,90%) (RT=48,1 мин).

Время удерживания для соединения **1071** в аналитических условиях (колонка: IC, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 46,80 мин и для соединения **1050** 37,45 мин.

Соединение 1071: Время удерживания: 46,80 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,75-1,02 (м, 3H), 1,25-1,40 (м, 1H), 1,51-1,68 (м, 1H), 1,78-1,87 (м, 1H), 1,88-1,97 (м, 1H), 1,99-2,04 (м, 3H), 2,11-2,32 (м, 1H), 2,69-3,22 (м, 1H), 3,42-4,21 (м, 1H), 5,14-5,66 (м, 3H), 6,10-6,25 (м, 1H), 7,21-7,49 (м, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,96-8,03 (м, 1H), 10,36-10,49 (м, 1H), 12,60-12,72 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 342,2; найдено 343,2; Rt=1,854 мин.

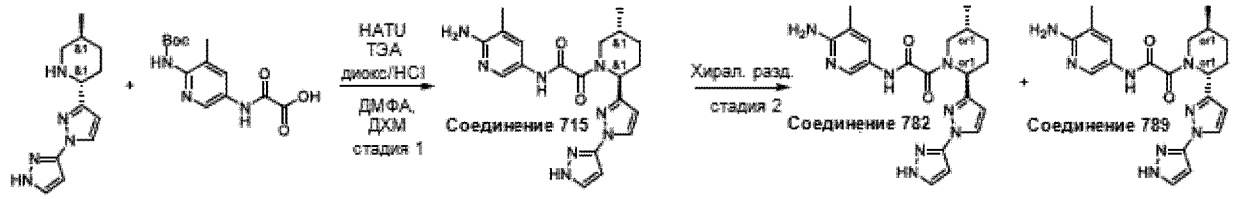
Соединение 1050: Время удерживания: 37,45 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,72-0,96 (м, 3H), 1,33 (д, 1H), 1,52-1,62 (м, 1H), 1,67-1,94 (м, 2H), 1,99-2,04 (м, 3H), 2,07-2,27 (м, 1H), 2,73-3,20 (м, 1H), 3,42-4,20 (м, 1H), 5,14-5,64 (м, 3H), 6,10-6,23 (м, 1H), 7,46-7,51 (м, 1H), 7,68 (уш. с, 1H), 7,97-8,03 (м, 1H), 10,36-10,46 (м, 1H), 12,66 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 342,2; найдено 343,2; Rt=1,859 мин.

Синтез 2-(2-(*1'H*-[1,3'-бипиразол]-3-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-*N*-(6-амино-5-

метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (соединение 715, соединение 789 и соединение 782)



*Стадия 1. Синтез 2-(2-(1'H-[1,3'-бипиразол]-3-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (**Соединение 715**)*

HATU (718,21 мг, 1,89 ммоль) добавляли малыми порциями в течение периода 0,5 ч к перемешиваемой смеси (*2R,5S*)-5-метил-2-[1-(*1H*-пиразол-3-ил)пиразол-3-ил]пиперидина (900 мг, 1,72 ммоль, 3HCl), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (507,06 мг, 1,72 ммоль) и ТЕА (1,74 г, 17,17 ммоль, 2,39 мл) в ДМФА (10 мл) при 25 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч, а затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (10 мл) и одной порцией добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (15,75 г, 60,04 ммоль, 15 мл, 13,9% чистота). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч, а затем концентрировали в вакууме. Остаток дважды очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) подвижная фаза: 30-30-80% 0-1-6 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_3, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH) для 1-й ВЭЖХ и 30-30-60% 0-1-6 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_3, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH) для 2-й ВЭЖХ с получением **соединения 715** *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[1-(*1H*-пиразол-3-ил)пиразол-3-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (112 мг, 274,20 мкмоль, выход 15,97%) в виде белого твердого вещества.

Соединение 715: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,00 (д, 3H), 1,37 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,93 (м, 1H), 2,00 (м, 4H), 2,16 (м, 1H), 2,87 (м, 1H), 3,74 (м, 1H), 5,61 (м, 3H), 6,38 (м, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,78 (м, 1H), 8,00 (м, 1H), 8,16 (д, 1H), 10,43 (с, 1H), 12,77 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 408,2; найдено 409,2; Rt=1,753 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 789** и **соединение 782**)*

N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-[1-(*1H*-пиразол-5-ил)пиразол-3-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (89,8 мг, 219,85 мкмоль) хирально разделяли, используя колонку Chiralcel OJ-H (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20 в качестве подвижной фазы; скорость потока: 12 мл/мин. 24 °C, длина волны: 205 нм, 210 нм, получая **соединение 782** - *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-[1-(*1H*-пиразол-5-ил)пиразол-3-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (26,64 мг, 65,22 мкмоль, выход 29,67%) (RT=14,5 мин) в виде желтой смолы и **соединение 789** - *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[1-(*1H*-пиразол-5-ил)пиразол-3-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (RT=22,2 мин) в виде бежевого твердого вещества.

Время удерживания для соединения **789** в аналитических условиях (колонка: OJ-H,

гексан-ИПС-MeOH 60-20-20, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 28,28 мин и для соединения **782** 16,98 мин.

Соединение 789: время удерживания: 28,28 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,01 (м, 3H), 1,34-1,42 (м, 1H), 1,81-1,87 (м, 1H), 1,90-1,95 (м, 1H), 1,96-2,10 (м, 4H), 2,13-2,19 (м, 1H), 2,85-2,89 (м, 0,4H),3,33-3,38 (м, 0,6H), 3,43-4,06 (м, 1H), 5,21-5,24 (м, 0,4H), 5,57-5,62 (м, 2H), 5,64-5,68 (м, 0,6H), 6,33-6,45 (м, 2H), 7,47-7,49 (м, 1H), 7,76-7,81 (м, 1H), 7,99-8,02 (м, 1H), 8,14-8,20 (м, 1H), 10,44 (с, 1H), 12,77 (с, 1H).

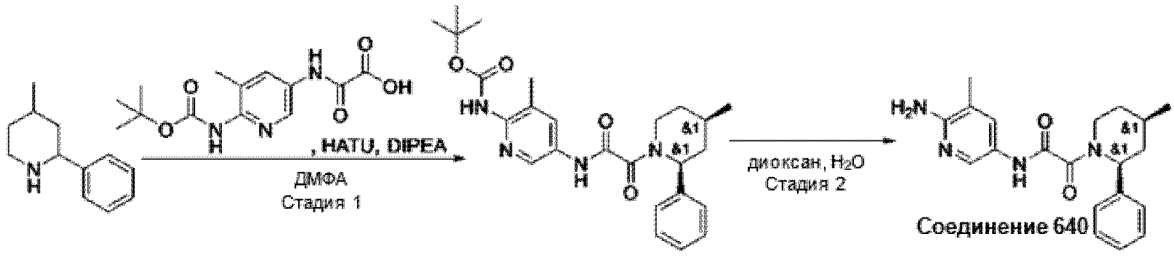
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 408,2; найдено 409,2; Rt=1,722 мин.

Соединение 782: время удерживания: 16,98 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,01 (м, 3H), 1,34-1,41 (м, 1H), 1,80-1,87 (м, 1H), 1,87-1,95 (м, 1H), 1,95-2,10 (м, 4H), 2,14-2,19 (м, 1H), 2,85-2,89 (м, 0,4H), 3,33-3,38 (м, 0,6H), 3,42-4,05 (м, 1H), 5,57-5,62 (м, 2H), 5,63-5,67 (м, 1H), 6,33-6,44 (м, 2H), 7,48 (д, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,96-8,02 (м, 1H), 8,14-8,19 (м, 1H), 10,44 (с, 1H), 12,77 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 408,2; найдено 409,2; Rt=1,723 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*R*,4*S*)-4-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 640)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-(4-метил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

К перемешиваемому раствору 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,4 г, 1,35 ммоль) и 4-метил-2-фенил-пиперидина (237,42 мг, 1,35 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли DIPEA (525,22 мг, 4,06 ммоль, 707,84 мкл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 5 минут. Через 5 минут добавляли HATU (566,56 мг, 1,49 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20 °C. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с получением *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-(4-метил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (80,5 мг, 177,88 мкмоль, выход 13,13%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 452,3; найдено 453,4; Rt=3,209 мин.

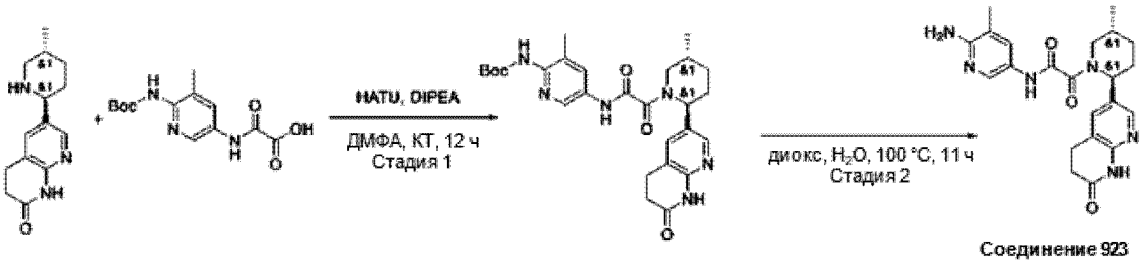
*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,4S)-4-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 640**)*

трет-*Бутил-N*-[3-метил-5-[[2-(4-метил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (38,9 мг, 85,96 мкмоль) растворяли в диоксане (2 мл) и воде (5 мл). Реакционную смесь затем перемешивали при 100°C в течение 17 часов. После завершения реакции полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердый остаток подвергли очистке ВЭЖХ (Элюент: 60-85% H_2O - CH_3CN; колонка: SunfireC18 20×100 мм, 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*R*,4*S*)-4-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 640**,13,7 мг, 38,87 мкмоль, выход 45,22%) в виде светло-желтого твердого вещества.

36. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,84 (м, 3H), 1,22 (м, 1H), 1,78 (м, 2H), 2,04 (м, 5H), 3,40 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 5,15 (м, 1H), 5,60 (м, 2H), 7,33 (м, 6H), 8,02 (м, 1H), 10,43 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 352,2; найдено 353,4; Rt=2,251 мин.

Синтез рац-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(7-оксо-6,8-дигидро-5H-1,8-нафтиридин-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 923)



Стадия 1. Синтез рац-трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(7-оксо-6,8-дигидро-5H-1,8-нафтиридин-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

рац-6-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]-3,4-дигидро-1H-1,8-нафтиридин-2-он (300 мг, 1,22 ммоль), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (361,11 мг, 1,22 ммоль), триэтиламин (618,72 мг, 6,11 ммоль, 852,24 мкл) смешивали в ДМФА (5 мл), а затем добавляли HATU (697,47 мг, 1,83 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Растворитель упаривали, а неочищенный осадок очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин 20-45% MeCN/H_2O 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeCN) колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(7-оксо-6,8-дигидро-5H-1,8-нафтиридин-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (80,8 мг, 154,61 мкмоль, выход 12,64%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 522,2; найдено 523,2; Rt=1,178 мин.

*Стадия 2: Синтез рац-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(7-оксо-6,8-дигидро-5H-1,8-нафтиридин-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 923**)*

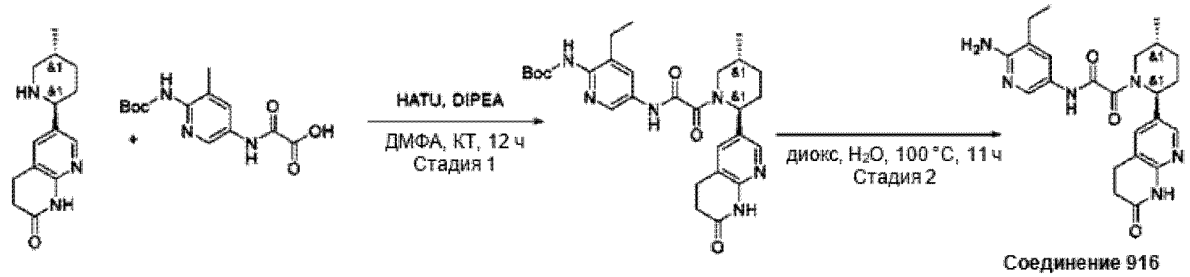
Раствор рац-трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(7-оксо-6,8-дигидро-5H-1,8-нафтиридин-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (80,8

мг, 154,61 мкмоль) в диоксане (2 мл) и воде (2 мл) нагревали при 100°C в течение 11 ч. Растворители упаривали, а полученный осадок очищали с помощью ВЭЖХ (35-55% MeCN/H20 -2-10 мин скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин MeCN) с получением рац-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(7-оксо-6,8-дигидро-5H-1,8-нафтиридин-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (44,1 мг, 104,38 мкмоль, выход 67,51%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,99 (м, 3H), 1,33 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 2,00 (м, 4H), 2,18 (м, 1H), 2,41 (м, 2H), 3,04 (м, 3H), 3,70 (дд, 1H), 5,57 (м, 3H), 7,48 (м, 2H), 8,00 (м, 2H), 10,47 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 422,2; найдено 423,2; Rt=0,870 мин.

Синтез рац-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(7-оксо-6,8-дигидро-5H-1,8-нафтиридин-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 916)



Стадия 1: Синтез рац-трет-бутил-N-[3-этил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(7-оксо-6,8-дигидро-5H-1,8-нафтиридин-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

рац-6-[(2S,5R)-5-Метил-2-пиперидил]-3,4-дигидро-1H-1,8-нафтиридин-2-он (300 мг, 1,22 ммоль), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-этил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (378,26 мг, 1,22 ммоль), триэтиламин (618,72 мг, 6,11 ммоль, 852,24 мкл) смешивали в ДМФА (5 мл), а затем добавляли HATU (697,47 мг, 1,83 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Растворитель упаривали, а неочищенный осадок очищали с помощью ВЭЖХ (40-100% 2-10 мин; вода-ацетонитрил 30 мл/мин; загрузочный насос ацетонитрил 4 мл/мин, масса целевого пика 536, колонка SunFire 19 * 100 мм 5 мкм) с получением рац-трет-бутил-N-[3-этил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(7-оксо-6,8-дигидро-5H-1,8-нафтиридин-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (62,9 мг, 117,21 мкмоль, выход 9,59%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 536,2; найдено 537,2; Rt=0,993 мин.

*Стадия 2: Синтез рац-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(7-оксо-6,8-дигидро-5H-1,8-нафтиридин-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 916**)*

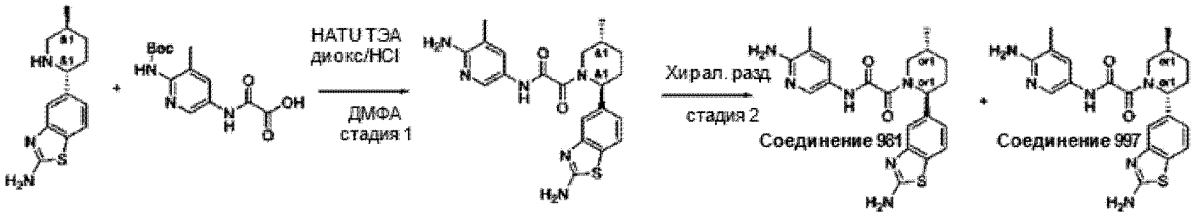
Раствор трет-бутил-N-[3-этил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(7-оксо-6,8-дигидро-5H-1,8-нафтиридин-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (62,9 мг, 117,21 мкмоль) в диоксане (2 мл) и воде (2 мл) нагревали при 100°C в течение 12 ч. Растворители упаривали, а полученный осадок очищали с помощью ВЭЖХ (35-55%

MeCN-вода 2-10 мин скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин MeCN) с получением N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(7-оксо-6,8-дигидро-5H-1,8-нафтиридин-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (24 мг, 54,98 мкмоль, выход 46,91%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,05 (м, 6H), 1,33 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 2,00 (м, 1H), 2,16 (м, 1H), 2,38 (м, 3H), 3,01 (м, 4H), 3,70 (м, 1H), 5,59 (м, 3H), 7,49 (м, 2H), 8,01 (м, 2H), 10,48 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 436,2; найдено 437,2; Rt=0,908 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(2-аминобензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 997 и соединение 981)



Стадия 1. Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(2-аминобензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

HATU (253,63 мг, 667,05 мкмоль) добавляли малыми порциями в течение периода 0,5 ч к перемешиваемой смеси 5-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазол-2-амина (150 мг, 606,41 мкмоль), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (205,93 мг, 697,37 мкмоль) и TEA (245,45 мг, 2,43 ммоль, 338,08 мкл) в ДМФА (5 мл) при 25 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч, а затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (10 мл) и одной порцией добавляли раствор хлористого водорода 4,0M в диоксане (10,50 г, 40,03 ммоль, 10,00 мл, 13,9% чистота). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 40-70% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH) с получением 2-[(*2R,5S*)-2-(2-амино-1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-*N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (131 мг, 308,59 мкмоль, выход 50,89%) в виде светло-желтой смолы, которую непосредственно подвергли препаративной хиральной ВЭЖХ.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 424,2; найдено 425,2; Rt=1,719 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 997** и соединение **981**)*

Рацемический 2-[(*2R,5S*)-2-(2-амино-1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-*N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид (131 мг, 308,59 мкмоль) подвергли препаративной хиральной ВЭЖХ (колонка: Chiralpak IA-II(250 * 20, 5 мкм); подвижная фаза: ИПС-MeOH, 50-50; скорость потока: 9 мл/мин; температура колонки: 24 °C; длина волны: 205 нм, 215 нм, 254 нм) с получением **соединения 981** 2-[(*2S,5R*)-2-(2-амино-1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-*N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-

ацетамида (57 мг, 134,27 мкмоль, выход 43,51%) (RT=22,601 мин), и неочищенной 2-й фракции (RT=35,267 мин), которую повторно очищали препаративной хиральной ВЭЖХ (колонка: Chiralpak IC-II(250 * 20, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20; скорость потока: 12 мл/мин; температура колонки: 24 °C; длина волны: 205 нм, 215 нм) с получением **соединения 997** 2-[(*2R,5S*)-2-(2-амино-1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-*N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (51 мг, 120,14 мкмоль, выход 38,93%) (RT=45,230 мин).

Время удерживания для соединения **997** в аналитических условиях (колонка: IA, ИПС-MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 30,40 мин и для соединения **981** 18,36 мин.

Соединение 997: время удерживания: 30,40 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,02 (м, 3H), 1,27-1,38 (м, 1H), 1,65-1,73 (м, 1H), 1,80-1,91 (м, 1H), 1,95-2,02 (м, 3H), 2,02-2,16 (м, 1H), 2,17-2,27 (м, 1H), 2,74-3,24 (м, 1H), 3,41-4,03 (м, 1H), 5,13-5,58 (м, 1H), 5,58-5,64 (м, 2H), 6,91-7,01 (м, 1H), 7,22-7,30 (м, 1H), 7,39-7,50 (м, 3H), 7,58-7,64 (м, 1H), 7,93-8,03 (м, 1H), 10,39-10,56 (м, 1H).

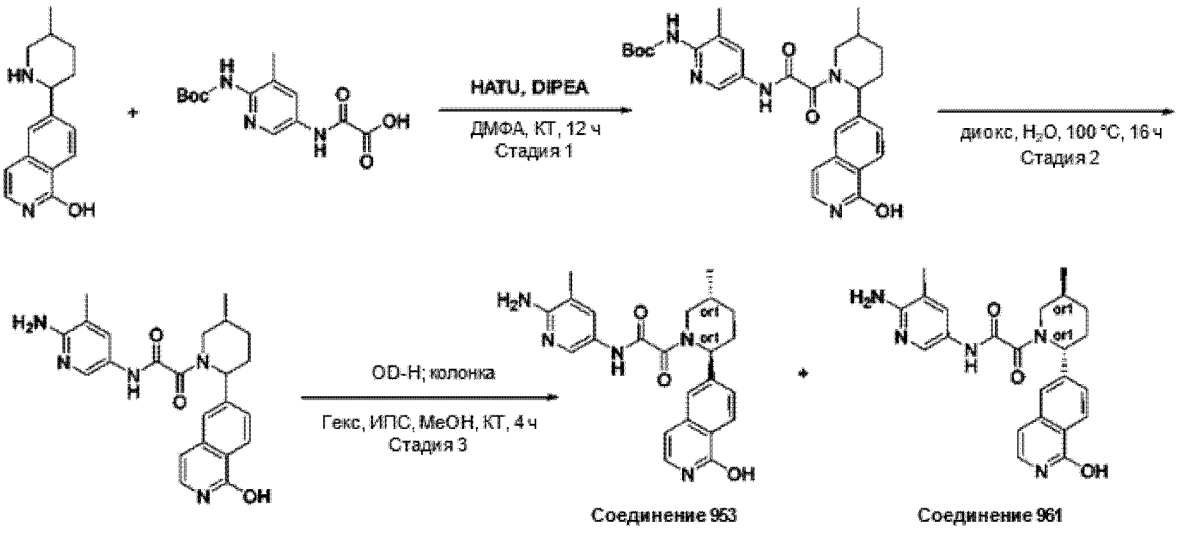
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 424,2; найдено 425,2; Rt=1,550 мин.

Соединение 981: время удерживания: 18,36 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,03 (м, 3H), 1,27-1,37 (м, 1H), 1,66-1,75 (м, 1H), 1,80-1,91 (м, 1H), 1,96-2,02 (м, 3H), 2,03-2,17 (м, 1H), 2,18-2,28 (м, 1H), 2,73-3,23 (м, 1H), 3,43-4,03 (м, 1H), 5,13-5,57 (м, 1H), 5,58-5,65 (м, 2H), 6,88-7,01 (м, 1H), 7,21-7,31 (м, 1H), 7,40-7,50 (м, 3H), 7,58-7,64 (м, 1H), 7,94-8,03 (м, 1H), 10,39-10,68 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 424,2; найдено 425,2; Rt=1,552 мин.

Синтез отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1-гидрокси-6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 953) и отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1-гидрокси-6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 961)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(1-гидрокси-6-изохинолил)-5-метил-1-

пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

DIPEA (133,34 мг, 1,03 ммоль, 179,71 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (121,86 мг, 412,69 мкмоль) и 6-(5-метил-2-пиперидил)изохинолин-1-олу (0,1 г, 412,69 мкмоль) в ДМФА (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением HATU (172,61 мг, 453,95 мкмоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Waters Sunfire C18 20*100 5 мкм колонка и MeCN в качестве элюирующей смеси) с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(1-гидрокси-6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (83,7 мг, 161,09 мкмоль, выход 39,03%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 519,2; найдено 520,4; Rt=1,062 мин.

Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(1-гидрокси-6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

трет-Бутил-N-[5-[[2-[2-(1-гидрокси-6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (83,7 мг, 161,09 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (2 мл) и воды (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 100 °C. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20 * 100 5 мкм и MeOH в качестве элюирующей смеси) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(1-гидрокси-6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (60,8 мг, 144,94 мкмоль, выход 89,98%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 419,2; найдено 420,2; Rt=0,747 мин.

*Стадия 3: Синтез отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1-гидрокси-6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 953**) и отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1-гидрокси-6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 961**)*

N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(1-гидрокси-6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (60,8 мг, 144,94 мкмоль) хирально разделяли, используя колонку Chiralcel OD-H 250 * 20 мм, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25 в качестве подвижной фазы, скорость потока 30 мл/мин (Rt1=99,95 мин и Rt2=104,3 мин), получая **соединение 953** - отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1-гидрокси-6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (10,55 мг, выход 17,35%) и **соединение 961** - отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1-гидрокси-6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (18,02 мг, выход 29,64%).

Соединение 953: RT (OD-H, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=18,325 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,03 (м, 3H), 1,29-1,39 (м, 1H), 1,61-1,70 (м,

1H), 1,80-1,91 (м, 1H), 1,95-2,03 (м, 3H), 2,06-2,19 (м, 1H), 2,23-2,32 (м, 1H), 2,74-3,14 (м, 1H), 3,47-4,07 (м, 1H), 5,23-5,61 (м, 1H), 5,61-5,69 (м, 2H), 6,49-6,57 (м, 1H), 7,08-7,20 (м, 1H), 7,37-7,50 (м, 2H), 7,52-7,61 (м, 1H), 7,90-8,05 (м, 1H), 8,11-8,18 (м, 1H), 10,47-10,55 (м, 1H), 11,15-11,24 (м, 1H).

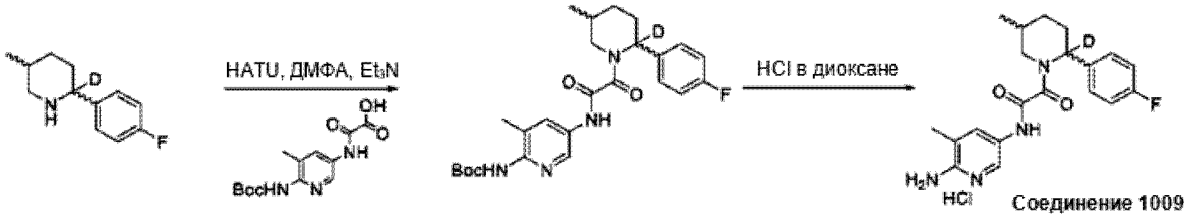
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 419,2; найдено 420,2; Rt=0,729 мин.

Соединение 961: RT (OD-H, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=22,983 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,04 (м, 3H), 1,29-1,41 (м, 1H), 1,61-1,70 (м, 1H), 1,82-1,92 (м, 1H), 1,95-2,04 (м, 3H), 2,07-2,21 (м, 1H), 2,23-2,34 (м, 1H), 2,76-3,25 (м, 1H), 3,47-4,07 (м, 1H), 5,19-5,62 (м, 1H), 5,65 (с, 2H), 6,50-6,55 (м, 1H), 7,10-7,18 (м, 1H), 7,36-7,52 (м, 2H), 7,52-7,63 (м, 1H), 7,91-8,07 (м, 1H), 8,10-8,18 (м, 1H), 10,46-10,57 (м, 1H), 11,15-11,22 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 419,2; найдено 420,2; Rt=0,730 мин

Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(4-фторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил-2-d)-2-оксоацетамида гидрохлорид (Соединение 1009)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(5-(2-(2-(4-фторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил-2-d)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

К перемешиваемому раствору 2-((6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-метилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоуксусной кислоты (167 мг, 0,57 ммоль) и 2-(4-фторфенил)-5-метилпиперидина-2-d (110 мг, 0,57 ммоль) в ДМФА (0,2 мл) добавляли HATU (215 мг, 0,57 ммоль) и триэтиламин (237 мкл, 1,70 ммоль) при 0 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Через 18 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли воду. Водный слой экстрагировали EtOAc (2x). Объединенную органическую фазу промывали водой (2x), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат от 10/0 до 0/10) с получением трет-бутил-(5-(2-(2-(4-фторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил-2-d)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата) в виде белого твердого вещества (170 мг, 64%)

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц) 11,05 (с, 0,6H), 10,98 (с, 0,4H), 9,07 (с, 0,6H), 9,03 (с, 0,4H), 8,45 (с, 0,6H), 8,38 (с, 0,4H), 7,93 (app d, 0,6H), 7,89 (с, 0,4H), 7,44-7,32 (м, 2H), 7,28-7,17 (м, 2H), 3,46 (д, *J*=13,7 Гц, 0,6H), 3,24 (дд, *J*=3,7, 13,8 Гц, 0,6H), 2,76 (дд, *J*=3,7, 13,4 Гц, 0,4H), 2,26-1,99 (м, 4H), 1,96-1,80 (м, 1H) 1,74-1,61 (м, 1H), 1,47-1,41 (м, 9H), 1,07-0,99 (м, 3H).

^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6, 376 МГц) δ -116,4, -116,5.

МСНР (ХИАД$^+$) m/z ($C_{25}H_{30}DFN_4O_4H$): теор. 472,2, эксперим. 472,5.

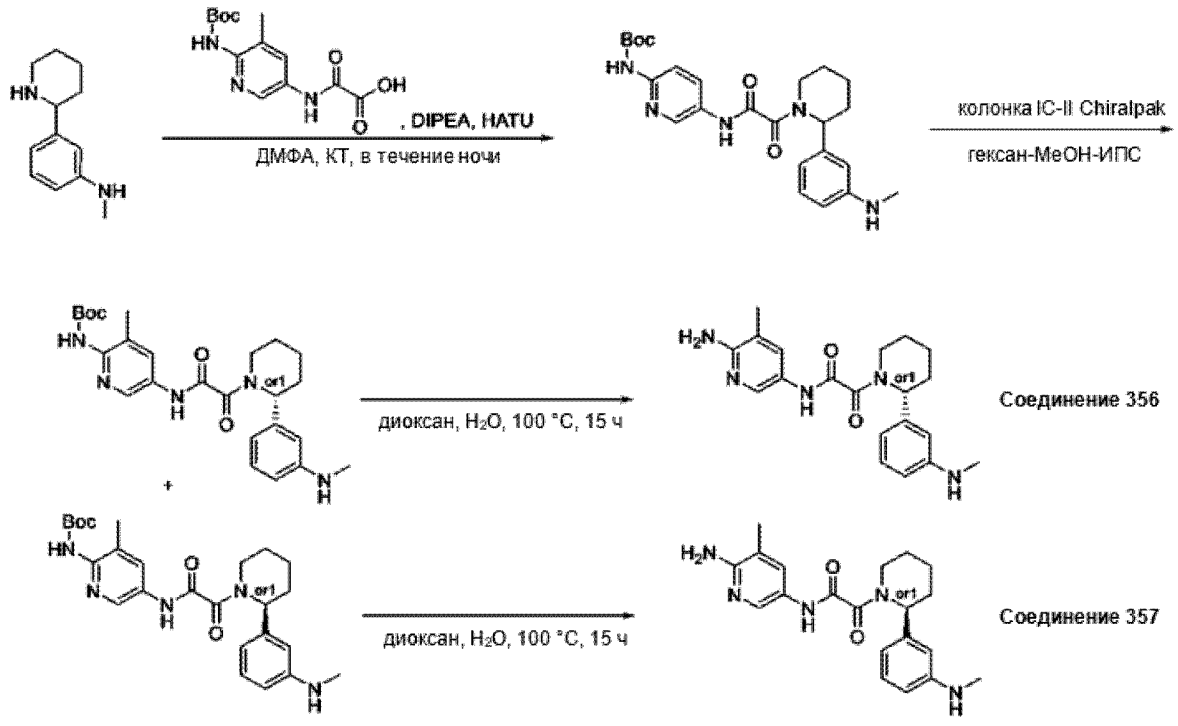
*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(4-фторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил-2-d)-2-оксоацетамида гидрохлорид (**Соединение 1009**)*

К перемешиваемому раствору -(4-фторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил-2-d)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата (20 мг, 42 мкмоль) добавляли HCl 4M в диоксане (11 мл, 4,0 молярный, 0,42 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды до тех пор, пока весь исходный материал не был поглощен (3 ч). Летучие вещества концентрировали под вакуумом, а твердый остаток растирали с эфиром. Твердое вещество фильтровали и ополаскивали эфиром (операцию повторяли 1 раз). После фильтрации гидрохлорид N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(4-фторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил-2-d)-2-оксоацетамида (**Соединение 1009**) получали в виде белого твердого вещества (15 мг, 87%)

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) 11,10 (с, 0,6H), 11,04 (с, 0,4H), 8,30 (с, 0,6H), 8,24 (с, 0,4H), 7,84 (с, 0,6H), 7,82 (с, 0,4H), 7,75-7,50 (уш. с, 2H), 7,42-7,31 (м, 2H), 7,28-7,18 (м, 2H), 4,01 (д, *J*=13,4 Гц, 0,4H), 3,48 (д, *J*=12,9 Гц, 0,6H), 3,26-3,20 (каж. д, 0,6H), 2,780-2,73 (каж. д, 0,4H), 2,24-2,12 (м, 4H), 2,12-1,82 (м, 2H) 1,74-1,60(м, 1H), 1,40-1,27 (м, 1H), 1,06-0,98 (каж. т, 3H).

МСНР (ХИАД$^+$) m/z ($C_{20}H_{22}DFN_4O_2H$): теор. 372,2, эксперим. 372,4.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R)-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 356) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S)-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 357)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[2-[3-(метиламино)фенил]-1-

пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

DIPEA (273,55 мг, 2,12 ммоль, 368,67 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,25 г, 846,62 мкмоль) и N-метил-3-(2-пиперидил)анилина (161,10 мг, 846,62 мкмоль) в ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением раствора HATU (354,10 мг, 931,28 мкмоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (2-10, в 85-100% H_2O-MeOH+NH_3; загрузочный насос 4,0 мл MeOH+NH_3); колонка Triart C18 100*20 5 мкм) с получением чистого трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,15 г, 320,82 мкмоль, выход 37,89%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,43 (м, 11H), 1,82 (м, 1H), 2,25 (м, 4H), 2,41 (м, 1H), 2,84 (с, 3H), 3,20 (м, 1H), 3,47 (м, 1H), 4,72 (м, 1H), 6,01 (м, 1H), 6,41 (м, 2H), 6,54 (м, 2H), 7,20 (м, 1H), 8,01 (м, 1H), 8,30 (м, 1H), 9,37 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 467,2; найдено 469,2; Rt=2,998 мин

Стадия 2: Хиральное разделение трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

Хиральное разделение трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата выполняли, используя колонку IC-II (250*20, 5 мкм); гексан-MeOH-ИПС, 50-25-25 в качестве подвижной фазы; скорость потока 12 мл/мин, получая **изомер 2** - трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R)-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (46,5 мг; выход 31,0%; RT =) и **изомер 1** - трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S)-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (52,0 мг, выход 34,67%).

Изомер 1:

RT (IC, CO_2-MeOH, 50-50, 2,0 мл/мин)=7,218 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 467,2; найдено 469,2; Rt=4,512 мин.

Изомер 2:

RT (IC, CO_2-MeOH, 50-50, 2,0 мл/мин)=4,665 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 467,2; найдено 468,2; Rt=4,512 мин.

*Стадия 3. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R)-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 356**)*

трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R)-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат изомер 2 (46,5 мг, 99,45 мкмоль) растворяли в воде (5 мл) и диоксане (2 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при 100 °C. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество

подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин 0-70% MeOH-H_2O; скорость потока 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл MeOH; колонка SunFire C18 100*19 мм, 5 мкм) с получением чистого N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R)-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (14 мг, 38,10 мкмоль, выход 38,31%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,40-1,52 (м, 2H), 1,54-1,64 (м, 2H), 1,71-1,88 (м, 1H), 1,97-2,03 (м, 3H), 2,32-2,36 (м, 1H), 2,54-2,57 (м, 0,4H), 2,61-2,67 (м, 3H), 2,96-3,04 (м, 0,6H), 3,56-4,33 (м, 1H), 5,03-5,54 (м, 1H), 5,54-5,63 (м, 3H), 6,37-6,42 (м, 1H), 6,43-6,46 (м, 1H), 6,46-6,52 (м, 1H), 7,04-7,11 (м, 1H), 7,40-7,53 (м, 1H), 7,94-8,05 (м, 1H), 10,40-10,53 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 367,2; найдено 368,4; Rt=1,968 мин.

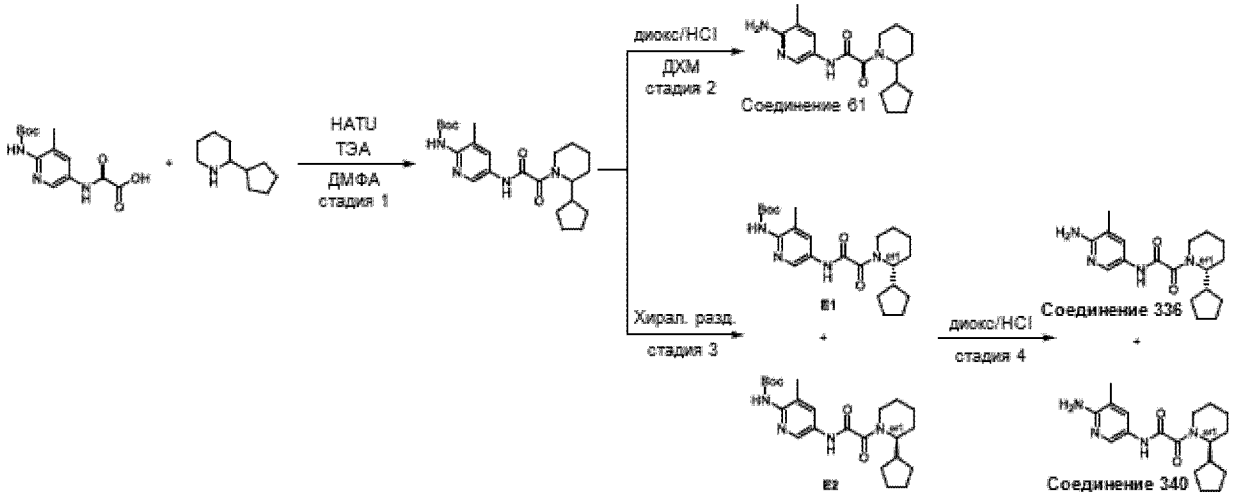
*Стадия 4. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S)-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 357**)*

трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S)-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат изомер 1 (52 мг, 111,22 мкмоль) растворяли в диоксане (2 мл) и воде (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при 100 °C. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин 0-70% MeOH-H_2O; скорость потока 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл MeOH; колонка SunFire C18 100*19 мм, 5 мкм) с получением чистого N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S)-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (22,2 мг, 60,42 мкмоль, выход 54,32%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,50 (м, 4H), 1,79 (м, 1H), 2,00 (м, 3H), 2,32 (м, 1H), 2,55 (м, 1H), 2,63 (м, 3H), 3,00 (м, 0,6H), 3,41 (м, 0,4H), 3,93 (м, 1H), 5,37 (м, 1H), 5,59 (м, 2H), 6,39 (м, 1H), 6,44 (м, 1H), 6,48 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,99 (м, 1H), 10,46 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 367,2; найдено 368,4; Rt=1,967 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-циклопентилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамид (соединение 61, соединение 336, соединение 340)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(5-(2-(2-циклопентилпиперидин-1-ил)-2-

оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (352,94 мг, 1,02 ммоль) и 2-циклопентилпиперидину (155,71 мг, 1,02 ммоль) смешивали в ДМФА (15 мл). Реакционную суспензию охлаждали до 0°C и добавляли HATU (386,29 мг, 1,02 ммоль) с последующим добавлением TEA (308,41 мг, 3,05 ммоль, 424,81 мкл). Прозрачный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 ч, затем летучие вещества упаривали при пониженном давлении, а остаток (1 г) подвергали ОФ-ВЭЖХ (колонка: SunFire C18 100×19 мм, 5 мкм; 60-60-90% 0-1-5 мин вода-метанол в качестве подвижной фазы) с получением *трет*-бутил *N*-[5-[[2-(2-циклопентил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (264 мг, 613,18 мкмоль, выход 60,36%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,03 (м, 3H), 1,43 (с, 9H), 1,65 (м, 12H), 2,17 (с, 3H), 3,16 (м, 1H), 3,53 (м, 1H), 4,23 (м, 1H), 7,91 (м, 1H), 8,41 (м, 1H), 9,05 (м, 1H), 10,88 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 430,5; найдено 431,2; Rt=3,533 мин.

*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-циклопентилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**Соединение 61**)*

Раствор хлористого водорода 4,0M в диоксане (1,51 г, 5,81 ммоль, 1,44 мл, 14% чистота) осторожно добавляли при комн. темп. к раствору *трет*-бутил-N-[5-[[2-(2-циклопентил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (250 мг, 580,67 мкмоль) в ДХМ (4 мл). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 12 ч при комн. темп., и растворители упаривали в вакууме с получением 0,25 г неочищенного материала. Подвергли ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; 50-60% 0-5 мин 0,1% NH_3-метанол в качестве подвижной фазы) с получением **соединения 61** *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-(2-циклопентил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетамида (98 мг, 296,59 мкмоль, выход 51,08%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,12 (м, 2H), 1,40 (м, 1H), 1,55 (м, 6H), 1,66 (м, 5H), 2,03 (с, 3H), 2,74 (м, 1H), 3,14 (м, 1H), 3,54 (м, 1H), 4,21 (м, 1H), 5,62 (м, 2H), 7,48 (м, 1H), 8,01 (м, 1H), 10,26 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 330,5; найдено 331,2; Rt=2,706 мин.

Стадия 3: Хиральное разделение

Очистку на хиральной колонке проводили в системе CO_2-MeOH, 90-10, 2 мл/мин. Число вводимых проб: 1, объем вводимой пробы: 1 мкл. Из 183,1 мг рацемата получали 71,84 мг и 60 мг индивидуальных энантиомеров.

E1: время удерживания: 3,58 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,23 (м, 3H), 1,47 (с, 9H), 1,61 (м, 12H), 2,14 (с, 3H), 3,02 (м, 1H), 4,43 (м, 1H), 4,78 (м, 1H), 7,08 (м, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 9,51 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 430,2; найдено 431,2; Rt=5,746 мин.

Время удерживания: 4,22 мин ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,21 (м, 3H), 1,48 (с, 9H), 1,62 (м, 12H), 2,14 (с, 3H), 3,03 (м, 1H), 4,42 (м, 1H), 4,82 (м, 1H), 6,98 (м, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 9,41 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 430,2; найдено 431,2;

Rt=5,757 мин.

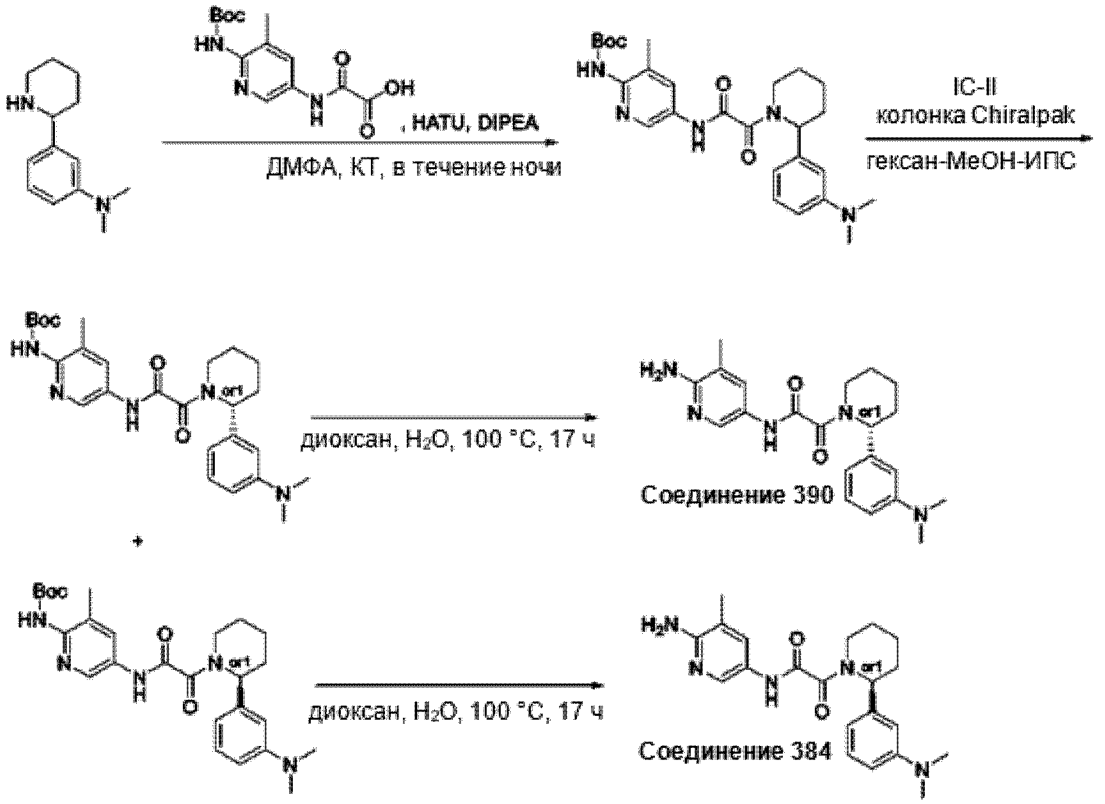
*Стадия 4: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-циклопентилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**соединение 336, соединение 340**)*

Раствор *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2S*)-2-циклопентил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,07184 г, 166,86 мкмоль) и *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2R*)-2-циклопентил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,06 г, 139,36 мкмоль) в диоксане/HCl (5 мл) перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Полученные смеси подвергли ВЭЖХ (колонка SunFire 19 * 100 мм, вода-MeCN+HCl в качестве подвижной фазы) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S*)-2-циклопентил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,0329 г, 89,67 мкмоль, выход 53,74%, HCl) и *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R*)-2-циклопентил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,0329, 89,67 мкмоль, выход 64,35%, HCl).

Соединение 336: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,08 (м, 2H), 1,37 (м, 1H), 1,56 (м, 11H), 2,16 (с, 3H), 2,42 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 3,53 (м, 1H), 4,19 (м, 1H), 7,72 (м, 2H), 7,82 (м, 1H), 8,26 (м, 1H), 10,93 (м, 1H), 13,49 (уш. с, 1H). ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 330,2; найдено 331,2; Rt=2,281 мин.

Соединение 340: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,11 (м, 2H), 1,36 (м, 1H), 1,55 (м, 11H), 2,16 (с, 3H), 2,43 (м, 1H), 2,94 (м, 1H), 3,53 (м, 1H), 4,19 (м, 1H), 7,69 (м, 2H), 7,81 (м, 1H), 8,26 (м, 1H), 10,92 (м, 1H), 13,44 (уш. с, 1H). ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 330,2; найдено 331,2; Rt=2,424 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R)-2-[3-(диметиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 390) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S)-2-[3-(диметиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 384)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[2-[3-(диметиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

DIPEA (262,61 мг, 2,03 ммоль, 353,92 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,2 г, 677,30 мкмоль) и N, N-диметил-3-(2-пиперидил)анилину (138,38 мг, 677,30 мкмоль) в ДМФА (10 мл) ДМФА (10 мл) Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением раствора HATU (283,28 мг, 745,03 мкмоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин 35-60% H_2O-MeOH; загрузочный насос 4 мл MeOH; колонка SunFire C18 100*19 мм 5 мкм) с получением чистого трет-бутил-N-[5-[[2-[2-[3-(диметиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,1 г, 207,65 мкмоль, выход 30,66%)

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,42 (м, 9H), 1,63 (м, 4H), 2,18 (м, 2H), 2,36 (м, 2H), 2,93 (м, 6H), 3,22 (м, 3H), 4,01 (м, 2H), 6,64 (м, 3H), 7,20 (м, 1H), 7,94 (м, 1H), 8,43 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 481,2; найдено 482,2; Rt=3,235 мин.

Стадия 2: Хиральное разделение трет-бутил-N-[5-[[2-[2-[3-(диметиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

Хиральное разделение трет-бутил-N-[5-[[2-[2-[3-(диметиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата выполняли, используя колонку IC-II (250*20, 5 мкм); гексан-MeOH-ИПС, 50-25-25 в качестве подвижной фазы; скорость потока 12 мл/мин, получая **изомер 1** - трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R)-2-[3-(диметиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (29,4 мг, выход 29,40%; RT=39,731 мин) и **изомер 2** - трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S)-2-[3-(диметиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (29,5 мг, выход 29,50%; RT=30,341 мин).

Изомер 1: RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=33,49 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 481,2; найдено 482,2; Rt=4,733 мин.

Изомер 2: RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=25,16 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 481,2; найдено 483,2; Rt=4,742 мин.

*Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R)-2-[3-(диметиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 390**)*

трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2R)-2-[3-(диметиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат изомер 1 (29,4 мг, 61,05 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (2 мл) и вода (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 17 ч при 100 °C. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин 0-60% H_2O-MeOH+NH_3; загрузочный насос 4 мл MeOH+NH_3; колонка Triart 100*20 5 мкм) с получением чистого N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R)-2-[3-(диметиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (16,1 мг, 42,21 мкмоль, выход 69,13%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,37-1,53 (м, 2H), 1,53-1,64 (м, 2H), 1,72-1,87 (м, 1H), 1,96-2,04 (м, 3H), 2,39-2,42 (м, 1H), 2,54-2,56 (м, 0,3H), 2,83-2,90 (м, 6H), 2,99-3,06 (м, 0,7H), 3,61-4,32 (м, 1H), 5,03-5,58 (м, 1H), 5,58-5,66 (м, 2H), 6,55-6,63 (м, 3H), 7,13-7,21 (м, 1H), 7,42-7,53 (м, 1H), 7,92-8,04 (м, 1H), 10,45-10,56 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 381,2; найдено 382,2; Rt=1,900 мин.

*Стадия 4: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S)-2-[3-(диметиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 384**)*

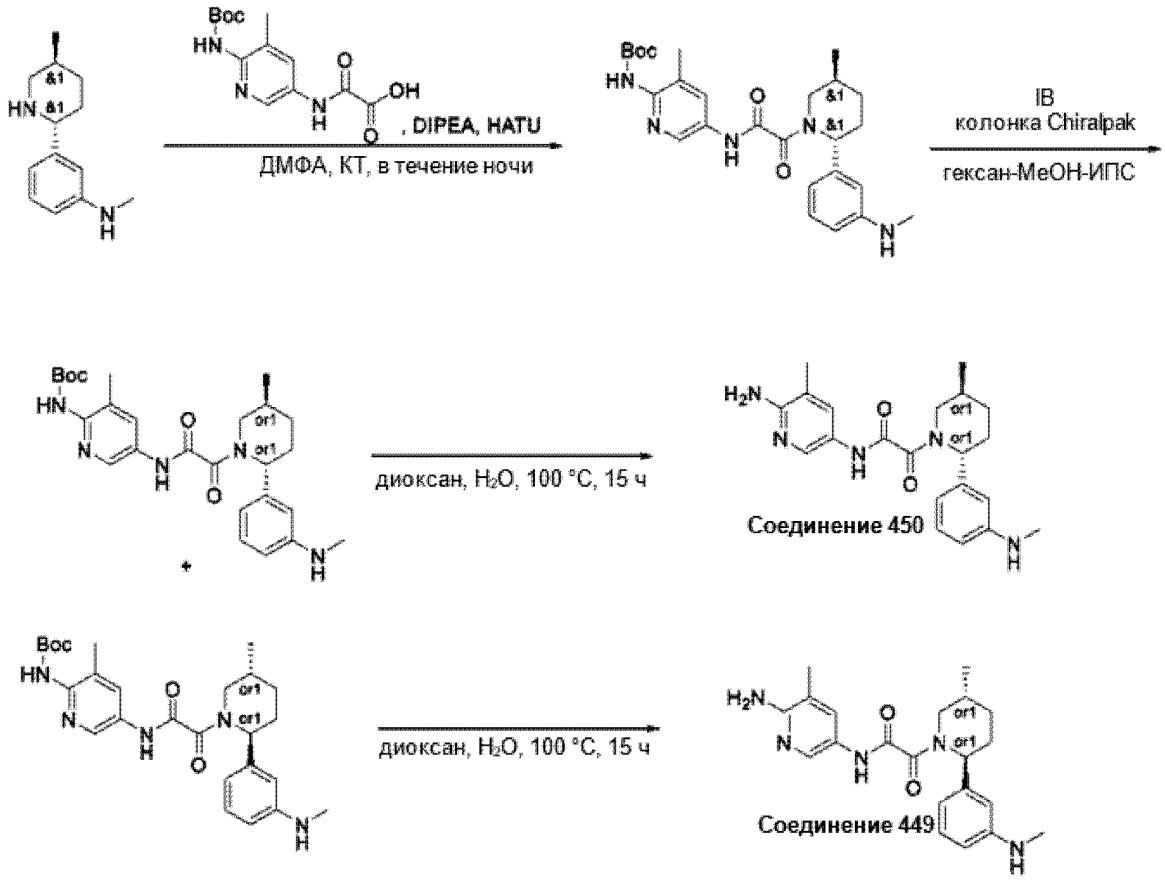
трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2S)-2-[3-(диметиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат изомер 2 (29,5 мг, 61,26 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (2 мл) и воды (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 17 ч при 100 °C. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин 0-60% H_2O-MeOH+NH_3; загрузочный насос 4 мл MeOH+NH_3; колонка Triart 100*20 5 мкм) с получением чистого N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S)-2-[3-(диметиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (16,2 мг, 42,47 мкмоль, выход 69,33%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,35-1,53 (м, 2H), 1,53-1,65 (м, 2H), 1,72-1,90 (м,

1H), 1,96-2,03 (м, 3H), 2,38-2,43 (м, 1H), 2,84-2,88 (м, 6H), 2,98-3,27 (м, 1H), 3,62-4,27 (м, 1H), 5,06-5,64 (м, 3H), 6,55-6,65 (м, 3H), 7,13-7,22 (м, 1H), 7,40-7,55 (м, 1H), 7,90-8,08 (м, 1H), 10,47-10,55 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 381,2; найдено 382,2; Rt=2,225 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 449**) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 450**)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

DIPEA (765,94 мг, 5,93 ммоль, 1,03 мл) добавляли к раствору соответствующей 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,5 г, 1,69 ммоль) и N-метил-3-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]анилина (345,95 мг, 1,69 ммоль) в ДМФА (15 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением раствора HATU (708,20 мг, 1,86 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин 35-100% MeCN-H_2O в качестве подвижной фазы; скорость

потока 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл MeCN; колонка Sunfire C18 19*100 мм 5 мкм) с получением чистого трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,29 г, 602,18 мкмоль, выход 35,56%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,04 (м, 3H), 1,32 (м, 2H), 1,47 (с, 9H), 2,12 (м, 6H), 2,91 (м, 3H), 3,41 (м, 3H), 4,61 (м, 1H), 6,67 (м, 3H), 7,21 (м, 1H), 8,05 (м, 1H), 8,38 (м, 1H), 9,41 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 481,2; найдено 482,2; Rt=1,297 мин.

Стадия 2: Хиральное разделение трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

Хиральное разделение трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата выполняли, используя IB (250*20, 5 мкм) колонку, гексан-MeOH-ИПС, 50-25-25 в качестве подвижной фазы; скорость потока 12 мл/мин, получая **изомер 1** - трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат) 101,59 мг, выход 35,03%; RT=15,696 мин) и **изомер 2** - трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (111,87 мг, выход 38,58%; RT=33,861 мин).

Изомер 1: RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=17,22 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 481,2; найдено 482,2; Rt=2,964 мин.

Изомер 2: RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=42,79 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 481,2; найдено 483,2; Rt=2,961 мин.

*Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 450**)*

трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат изомер 2 (111,87 мг, 232,30 мкмоль) растворяли в смеси воды (5 мл) и диоксана (2 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при 100 °C. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин 35-100% MeCN-H_2O; скорость потока 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл MeCN; колонка Sunfire C18 19*100 мм 5 мкм) с получением чистого N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (61,6 мг, 161,48 мкмоль, выход 69,52%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,02 (м, 3H), 1,33 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 2,03 (м, 3H), 2,14 (м, 1H), 2,66 (м, 3H), 2,95 (м, 1H), 3,65 (м, 1H), 5,30 (м, 1H), 5,61 (м, 3H), 6,46 (м, 3H), 6,52 (д, 1H), 7,09 (м, 1H), 7,48 (м, 1H), 8,01 (м, 1H), 10,45 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 381,2; найдено 382,2; Rt=1,866 мин

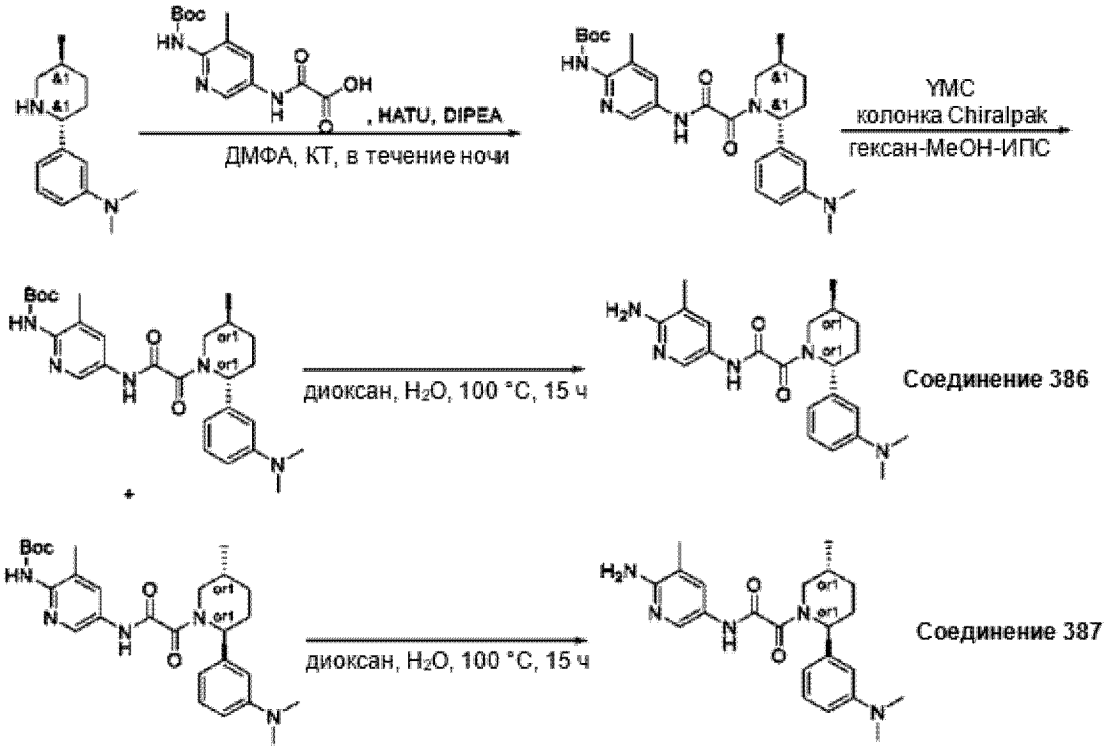
*Стадия 4: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 449**)*

трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат изомер 1 (101,59 мг, 210,95 мкмоль) растворяли в смеси воды (5 мл) и диоксана (2 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при 100 °C. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин 35-100% MeCN-H_2O; скорость потока 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл MeCN; колонка Sunfire C18 19*100 мм 5 мкм) с получением чистого N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[3-(метиламино)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (55,3 мг, 144,97 мкмоль, выход 68,72%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,02 (м, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 2,03 (м, 3H), 2,13 (м, 1H), 2,66 (м, 5H), 3,03 (м, 1H), 3,74 (м, 1H), 5,30 (м, 1H), 5,61 (м, 3H), 6,43 (д, 1H), 6,50 (м, 2H), 7,09 (т, 1H), 7,49 (м, 1H), 8,02 (м, 1H), 10,45 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 381,2; найдено 382,2; Rt=1,831 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[3-(диметиламино)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 387) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[3-(диметиламино)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 386)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[3-(диметиламино)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

DIPEA (207,90 мг, 1,61 ммоль, 280,19 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты

(0,19 г, 643,43 мкмоль) и N, N-диметил-3-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]анилина (140,49 мг, 643,43 мкмоль) в ДМФА (10 мл) ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением раствора HATU (269,12 мг, 707,78 мкмоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин 35-60% H_2O-MeCN в качестве подвижной фазы; загрузочный насос 4 мл MeCN; Triart C18 100*20 мм 5 мкм колонка) с получением чистого трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[3-(диметиламино)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (67 мг, 135,19 мкмоль, выход 21,01%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,05 (м, 3H), 1,37 (м, 2H), 1,51 (с, 9H), 2,12 (м, 6H), 2,91 (м, 6H), 3,48 (с, 3H), 4,22 (м, 1H), 5,78 (м, 1H), 6,51 (м, 2H), 7,20 (м, 1H), 7,94 (м, 1H), 8,31 (м, 1H), 9,43 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 495,2; найдено 496,2; Rt=1,398 мин.

Стадия 2: Хиральное разделение трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[3-(диметиламино)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

Хиральное разделение трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[3-(диметиламино)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата выполняли, используя YMC (250*20, 5 мкм) колонку, гексан-MeOH-ИПС, 50-25-25 в качестве подвижной фазы; скорость потока 12 мл/мин, получая **изомер 1** - трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[3-(диметиламино)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (67,0 г, 29,55%; RT=14,517 мин) и **изомер 2** - трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-[3-(диметиламино)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (20,1 мг, выход 30,0%; RT=19,991 мин).

Изомер 1: RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 40-30-30, 0,6 мл/мин)=15,76 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 495,2; найдено 496,4; Rt=1,315 мин.

Изомер 2: RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 40-30-30, 0,6 мл/мин)=25,50 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 495,2; найдено 496,4; Rt=1,316 мин.

*Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[3-(диметиламино)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 386**)*

трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[3-(диметиламино)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат изомер 1 (19,8 мг, 39,95 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (2 мл) и воды (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при 100 °C. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин 45-60% H_2O-MeCN-NH_3 в качестве подвижной фазы; загрузочный насос 4 мл MeCN; колонка Triart 100*20 мм 5 мкм) с получением чистого N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-

2-[3-(диметиламино)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (7,5 мг, 18,96 мкмоль, выход 47,47%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,96-1,02 (м, 3H), 1,24-1,37 (м, 1H), 1,59-1,75 (м, 1H), 1,80-1,91 (м, 1H), 1,95-2,02 (м, 3H), 2,02-2,23 (м, 2H), 2,75-2,79 (м, 0,4H), 2,83-2,88 (м, 6H), 3,24-3,27 (м, 0,6H), 3,40-4,03 (м, 1H), 5,03-5,53 (м, 1H), 5,53-5,67 (м, 2H), 6,55-6,67 (м, 3H), 7,10-7,21 (м, 1H), 7,41-7,55 (м, 1H), 7,90-8,05 (м, 1H), 10,43-10,60 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 395,2; найдено 396,2; Rt=1,838 мин.

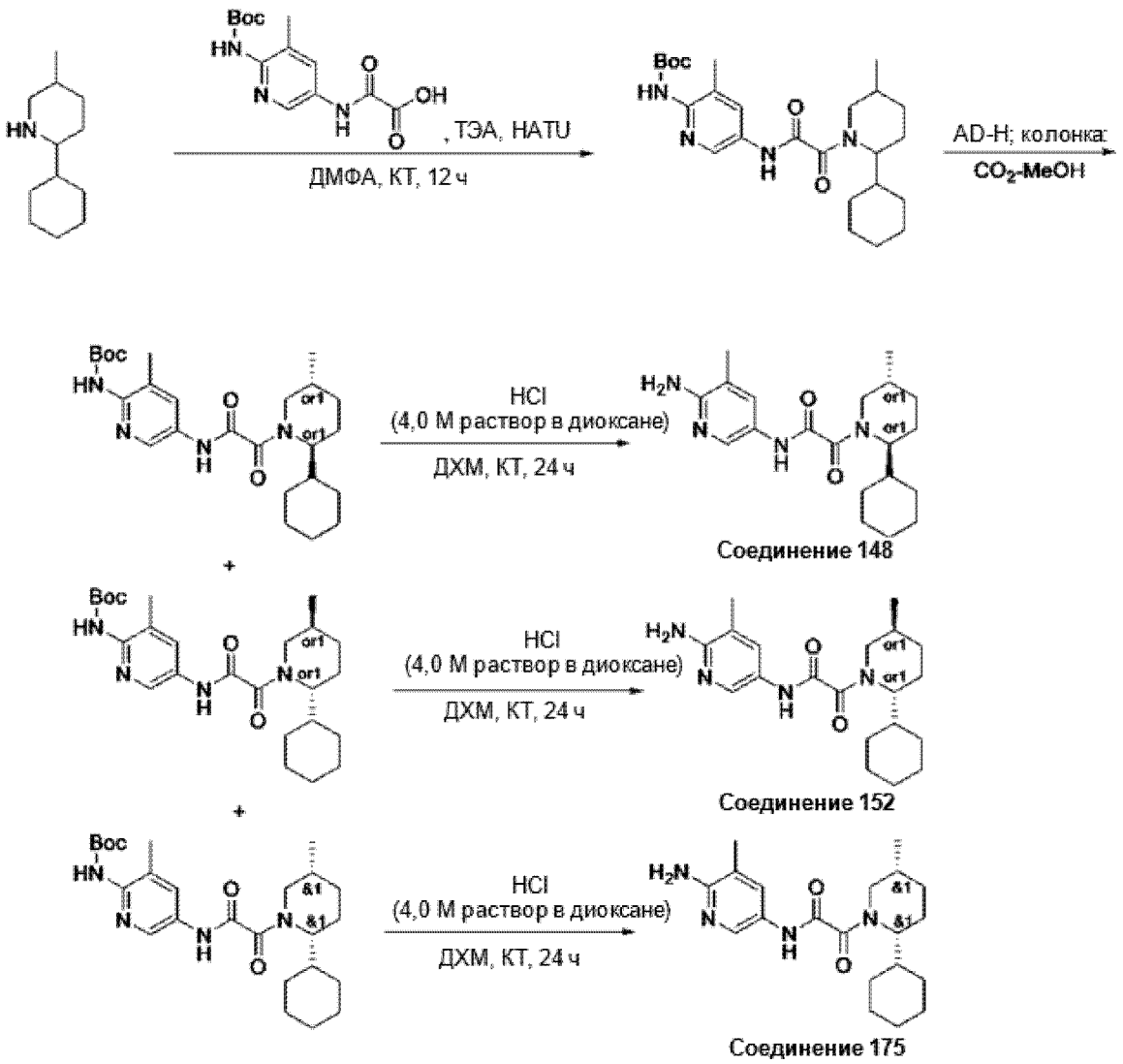
*Стадия 4: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[3-(диметиламино)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 387**)*

трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-[3-(диметиламино)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат изомер 2 (20,1 мг, 40,56 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (2 мл) и воды (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при 100 °C. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин 45-60% H_2O-MeCN-NH_3 в качестве подвижной фазы; загрузочный насос 4 мл MeCN; колонка Triart 100*20 мм 5 мкм) с получением чистого N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[3-(диметиламино)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (7 мг, 17,70 мкмоль, выход 43,64%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,96-1,02 (м, 3H), 1,25-1,38 (м, 1H), 1,63-1,75 (м, 1H), 1,80-1,91 (м, 1H), 1,97-2,02 (м, 3H), 2,02-2,23 (м, 2H), 2,75-2,79 (м, 0,4H), 2,83-2,90 (м, 6H), 3,24-3,27 (м, 0,6H), 3,40-4,03 (м, 1H), 5,04-5,54 (м, 1H), 5,56-5,66 (м, 2H), 6,55-6,64 (м, 3H), 7,09-7,20 (м, 1H), 7,41-7,52 (м, 1H), 7,92-8,03 (м, 1H), 10,40-10,55 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 395,2; найдено 396,2; Rt=1,837 мин.

Синтез соединения 148, соединения 152, соединения 175



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-(2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

2-[[6-(трет-Бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (200 мг, 609,57 мкмоль) и 2-циклогексил-5-метил-пиперидин (165,94 мг, 609,57 мкмоль, HCl) смешивали в ДМФА (10 мл). Реакционную суспензию охлаждали до 0°C и добавляли HATU (231,78 мг, 609,57 мкмоль) с последующим добавлением TEA (370,09 мг, 3,66 ммоль, 509,77 мкл). Прозрачный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Затем летучие вещества упаривали при пониженном давлении, а остаток (1 г) подвергали ОФ-ВЭЖХ (колонка: SunFire C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 60-60-100% 0-1-6 мин вода-метанол в качестве подвижной фазы) с получением трет-бутил-N-[5-[[2-(2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (88 мг, 191,89 мкмоль, выход 31,48%) и 30 мг продукта со снятой Boc-защитой (в виде смеси диастереомеров).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,93 (м, 6H), 1,15 (м, 6H), 1,56 (м, 16H), 1,91 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 3,47 (м, 1H), 6,60 (с, 1H), 8,03 (м, 1H), 8,32 (с, 1H), 9,17 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 458,2; найдено 459,4; Rt=4,306 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5R)-2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата, трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата и трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

Диастереомеры разделяли хиральной ВЭЖХ (колонка: AD-H (I, 250*20, 5 мкм), CO_2-MeOH, 80-20, 50 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением смеси цис-энантиомеров трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5R)-2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (**изомер 3**) (13,3 мг, 29,00 мкмоль, выход 30,23%) и двух индивидуальных транс-энантиомеров трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (**изомер 2**) (15,1 мг, 32,93 мкмоль, выход 68,64%) и трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (**изомер 1**) (19,4 мг, 42,30 мкмоль, выход 88,18%).

Соединение 1:

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 0,92 (м, 3H), 1,17 (м, 4H), 1,62 (м, 22H), 2,28 (с, 3H), 4,30 (м, 1H), 4,81 (м, 1H), 6,63 (с, 1H), 8,02 (м, 1H), 8,33 (с, 1H), 9,22 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 458,2; найдено 460,2; Rt=6,157 мин.

RT (AD-H, CO2-MeOH, 70-30, 3,0 мл/мин)=7,018 мин.

Соединение 2:

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,92 (м, 3H), 1,17 (м, 4H), 1,62 (м, 22H), 2,28 (с, 3H), 4,29 (м, 1H), 4,76 (м, 1H), 6,69 (с, 1H), 8,02 (м, 1H), 8,33 (с, 1H), 9,28 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 458,2; найдено 460,2; Rt=6,157 мин.

RT (AD-H, CO2-MeOH, 70-30, 3,0 мл/мин)=9,507 мин.

Соединение 3:

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 0,92 (м, 3H), 1,17 (м, 4H), 1,62 (м, 22H), 2,28 (с, 3H), 4,32 (м, 1H), 4,81 (м, 1H), 6,61 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 9,14 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 458,2; найдено 460,2; Rt=6,191 мин.

RT (AD-H, CO2-MeOH, 70-30, 3,0 мл/мин)=5,690 мин и 6,463 мин (смесь).

*Стадия 3. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 148**)*

Раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (110,17 мг, 423,03 мкмоль, 104,92 мкл, 14% чистота) осторожно добавляли при комн. темп. к раствору трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата изомера 1 (19,40 мг, 42,30 мкмоль) в ДХМ (2 мл). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 24 ч при комн. темп., а растворители упаривали в вакууме с получением 15 мг неочищенного материала. Подвергли ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 50-75%, 0-5 мин, 0,1% NH_3-метанол в виде подвижной фазы) с получением **соединения 148** N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (9 мг, 25,11 мкмоль, выход 59,35%).

^{1}H ЯМР (Хлороформ-d, 400 МГц): δ (м. д.) 0,91 (м, 2H), 1,01 (м, 3H), 1,20 (м, 4H), 1,49 (м, 1H), 1,71 (м, 8H), 1,97 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 3,09 (м, 1H), 4,27 (м, 3H), 4,73 (м, 1H), 7,71 (м, 1H), 8,03 (с, 1H), 9,07 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 358,2; найдено 359,2; Rt=1,166 мин.

*Стадия 4. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 152**)*

Раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (85,75 мг, 329,27 мкмоль, 81,67 мкл, 14% чистота) осторожно добавляли при комн. темп. к раствору трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата изомера 2 (15,10 мг, 32,93 мкмоль) в ДХМ (2 мл). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 24 ч при комн. темп., а растворители упаривали в вакууме с получением 15 мг неочищенного материала. Подвергли ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100*20 мм, 5 мкм; 50-75%, 0-5 мин, 0,1% NH_3-метанол в виде подвижной фазы) с получением **соединения 152** N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (8 мг, 22,32 мкмоль, выход 67,78%).

^{1}H ЯМР (Хлороформ-d, 400 МГц): δ (м. д.) 0,91 (м, 2H), 1,02 (м, 3H), 1,18 (м, 4H), 1,74 (м, 9H), 1,96 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 3,09 (м, 1H), 4,29 (м, 3H), 4,76 (м, 1H), 7,72 (м, 1H), 8,02 (с, 1H), 9,02 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 358,2; найдено 359,2; Rt=1,154 мин.

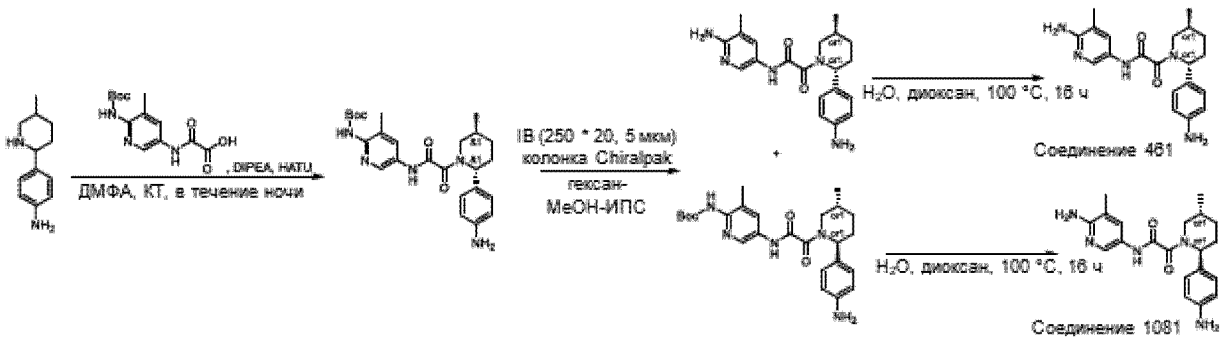
*Стадия 5. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 175**)*

Раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (75,53 мг, 290,02 мкмоль, 71,93 мкл, чистота 14%) осторожно добавляли при комн. темп. к раствору трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5R)-2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата изомера 3 (13,3 мг, 29,00 мкмоль) в ДХМ (2 мл). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 24 ч при комн. темп., а растворители упаривали в вакууме с получением 15 мг неочищенного материала. Подвергли ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100*20 мм, 5 мкм; 50-75%, 0-5 мин, 0,1% NH_3-метанол в виде подвижной фазы) с получением **соединения 175** N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-2-циклогексил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (6,5 мг, 18,13 мкмоль, выход 62,52%).

^{1}H ЯМР (Хлороформ-d, 400 МГц): δ (м. д.) 0,91 (м, 5H), 1,20 (м, 3H), 1,67 (м, 9H), 1,91 (м, 2H), 2,13 (с, 3H), 2,48 (м, 1H), 4,32 (м, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,77 (м, 1H), 7,72 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,98 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 358,2; найдено 359,2; Rt=3,090 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(4-аминофенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1081) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(4-аминофенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 461)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-аминофенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

DIPEA (765,94 мг, 5,93 ммоль, 1,03 мл) добавляли к раствору 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,5 г, 1,69 ммоль) и 4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]анилина (322,20 мг, 1,69 ммоль) в ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением HATU (708,20 мг, 1,86 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин 40-60% вода/MeCN+NH_3 в качестве подвижной фазы; загрузочный насос 4 мл MeCN+NH_3; колонка: TRIART 100*20 5 мкм) с получением чистого трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-аминофенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (174 мг, 372,15 мкмоль, выход 21,98%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,12 (м, 3H), 1,43 (м, 2H), 1,52 (д, 9H), 1,96 (м, 2H), 2,18 (м, 5H), 2,87 (м, 1H), 3,32 (м, 1H), 4,22 (м, 1H), 4,62 (м, 1H), 5,74 (м, 1H), 6,62 (м, 2H), 7,29 (м, 2H), 8,11 (с, 1H), 8,42 (м, 1H), 9,41 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 467,2; найдено 468,2; Rt=1,018 мин.

Стадия 2: Хиральное разделение трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-аминофенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

Хиральное разделение выполняли, используя колонку IB (250 * 20, 5 мкм) Chiralpak; гексан-MeOH-ИПС, 80-10-10 в качестве подвижной фазы; скорость потока 15 мл/мин; объем вводимой пробы: 900 мкл, получая два изомера: трет-бутил-(5-(2-((2R,5S)-2-(4-аминофенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамат изомер 1(174,0 мг, выход 32,06%; RT (IB-3, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,15 мл/мин)=8,93 мин)) и трет-бутил-(5-(2-((2S,5R)-2-(4-аминофенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамат изомер 2 (174,0 мг, выход 35,00%; RT (IB-3, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,15 мл/мин)=14,96 мин).

Изомер 1: RT (IB-3, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,15 мл/мин)=8,93 мин

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 467,2; найдено 469,2; Rt=4,211 мин.

Изомер 2: RT (IB-3, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,15 мл/мин)=14,96 мин

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 467,2; найдено 469,2; Rt=4,196 мин.

*Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(4-аминофенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 461**)*

трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-аминофенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат изомер 1 (55,78 мг, 119,30 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (2 мл) и воды (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 100 °C. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин 40-60% вода/MeCN+NH_3 в качестве подвижной фазы; загрузочный насос 4 мл; колонка TRIART 100*20 5 мкм) с получением чистого N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(4-аминофенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (9,8 мг, 26,67 мкмоль, выход 22,36%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,94-1,04 (м, 3H), 1,23-1,36 (м, 1H), 1,65-1,75 (м, 1H), 1,75-1,87 (м, 1H), 1,87-1,98 (м, 1H), 1,98-2,05 (м, 3H), 2,06-2,15 (м, 1H), 2,65-3,25 (м, 1H), 3,35-3,97 (м, 1H), 4,89-5,49 (м, 3H), 5,54-5,64 (м, 2H), 6,50-6,59 (м, 2H), 6,88-7,00 (м, 2H), 7,41-7,51 (м, 1H), 7,92-8,08 (м, 1H), 10,36-10,54 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 367,2; найдено 368,2; Rt=1,524 мин.

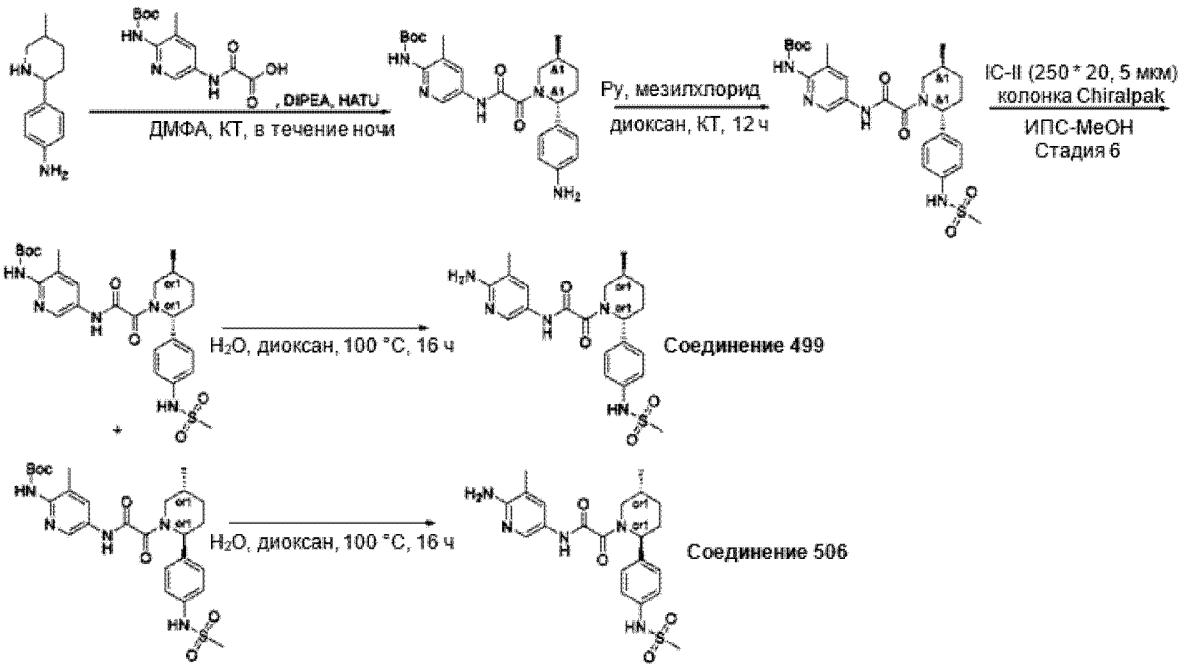
*Стадия 4: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(4-аминофенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 1081**)*

трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-аминофенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат изомер 2 (60,9 мг, 130,25 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (2 мл) и воды (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 100 °C. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин 40-60% вода/MeCN+NH_3 в качестве подвижной фазы; загрузочный насос 4 мл; колонка TRIART 100*20 5 мкм) с получением чистого N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(4-аминофенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (14,8 мг, 40,28 мкмоль, выход 30,92%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,91-1,04 (м, 3H), 1,20-1,37 (м, 1H), 1,60-1,97 (м, 3H), 1,97-2,04 (м, 3H), 2,05-2,16 (м, 1H), 2,63-3,24 (м, 1H), 3,34-3,96 (м, 1H), 4,94-5,48 (м, 3H), 5,54-5,63 (м, 2H), 6,48-6,56 (м, 2H), 6,88-7,00 (м, 2H), 7,41-7,52 (м, 1H), 7,93-8,04 (м, 1H), 10,36-10,54 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 367,2; найдено 368,2; Rt=1,928 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[4-(метансульфонамидо)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 499) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[4-(метансульфонамидо)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 506)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(метансульфонамидо)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

К предварительно охлажденному раствору трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-аминофенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (156,8 мг, 335,36 мкмоль) в диоксане (10 мл) добавляли пиридин (66,32 мг, 838,40 мкмоль, 67,81 мкл) . После этого по каплям добавляли метансульфонилхлорид (42,26 мг, 368,89 мкмоль, 28,55 мкл) при 0 °C. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин 40-60% вода/MeCN+NH_3 в качестве подвижной фазы; загрузочный насос 4 мл; колонка TRIART 100 * 20 5 мкм) с получением чистого трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(метансульфонамидо)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (74,6 мг, 136,72 мкмоль, выход 40,77%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,2 (м, 3H), 1,34 (м, 2H), 1,49 (с, 9H), 2,1 (м, 9H), 3,12 (с, 3H), 3,62 (м, 1H), 4,32 (м, 1H), 6,02 (м, 1H), 7,21 (м, 3H), 8,12 (м, 1H), 8,36 (м, 1H), 9,52 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 545,2; найдено 546,2; Rt=3,362 мин.

Стадия 2: Хиральное разделение трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(метансульфонамидо)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

Хиральное разделение трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(метансульфонамидо)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-

пиридил]карбамата выполняли, используя колонку IC-II (250 * 20, 5 мкм); ИПС-MeOH, 50-50 в качестве подвижной фазы; скорость потока 12 мл/мин; получая два изомера: трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(метансульфонамидо)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (изомер 1: RT (IC колонка; MeOH-ИПС, 50-50, 0,6 мл/мин)=19,14 мин; 14,78 мг, выход 33,22%) и трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-[4-(метансульфонамидо)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (изомер 1: RT (IC колонка; MeOH-ИПС, 50-50, 0,6 мл/мин)=11,48 мин; 23,98 мг, выход 32,14%).

Изомер 1: RT (IC колонка; MeOH-ИПС, 50-50, 0,6 мл/мин)=19,14 мин

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 545,2; найдено 546,2; Rt=1,270 мин.

Изомер 2: RT (IC колонка; MeOH-ИПС, 50-50, 0,6 мл/мин)=11,48 мин

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 545,2; найдено 546,2; Rt=1,270 мин.

*Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[4-(метансульфонамидо)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 499**)*

трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(метансульфонамидо)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат изомер 1(14,78 мг, 45,41 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (2 мл) и воды (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 100 °C. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин, 25-70% MeCN-H_2O в качестве подвижной фазы; скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл, MeCN; колонка SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением чистого N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[4-(метансульфонамидо)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (13,6 мг, 30,53 мкмоль, выход 67,22%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,95-1,04 (м, 3H), 1,25-1,37 (м, 1H), 1,60-1,72 (м, 1H), 1,80-1,91 (м, 1H), 1,96-2,07 (м, 4H), 2,12-2,21 (м, 1H), 2,68-2,74 (м, 0H), 2,93-2,97 (м, 3H), 3,16-3,21 (м, 1H), 3,41-4,01 (м, 1H), 5,04-5,55 (м, 1H), 5,55-5,65 (м, 2H), 7,15-7,21 (м, 2H), 7,22-7,31 (м, 2H), 7,40-7,51 (м, 1H), 7,91-8,03 (м, 1H), 9,66-9,76 (м, 1H), 10,38-10,50 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 445,3; найдено 446,2; Rt=2,479 мин.

*Стадия 4: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[4-(метансульфонамидо)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 506**)*

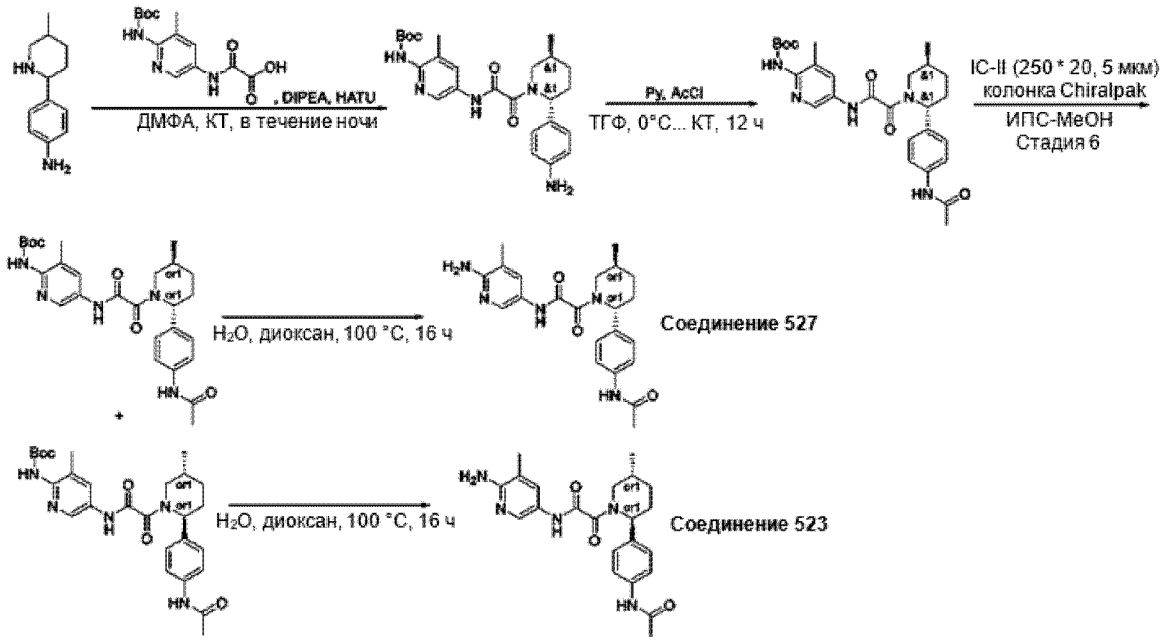
трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-[4-(метансульфонамидо)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат изомер 2 (23,98 мг, 43,95 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (2 мл) и воды (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 100 °C. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин, 25-70% MeCN-H_2O в качестве подвижной фазы; скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл, MeCN; колонка SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением чистого N-(6-амино-5-

метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[4-(метансульфонамидо)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (12 мг, 26,93 мкмоль, выход 61,29%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,97-1,03 (м, 3H), 1,26-1,36 (м, 1H), 1,60-1,72 (м, 1H), 1,80-1,93 (м, 1H), 1,96-2,09 (м, 4H), 2,11-2,23 (м, 1H), 2,68-2,73 (м, 0,4H), 2,93-2,97 (м, 3H), 3,17-3,20 (м, 0,6H), 3,47-4,00 (м, 1H), 5,05-5,55 (м, 1H), 5,56-5,66 (м, 2H), 7,16-7,22 (м, 2H), 7,23-7,32 (м, 2H), 7,40-7,52 (м, 1H), 7,94-8,05 (м, 1H), 9,61-9,79 (м, 1H), 10,40-10,50 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 445,3; найдено 446,2; Rt=2,467 мин.

Синтез 2-[(2R,5S)-2-(4-ацетамидофенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 527) и 2-[(2S,5R)-2-(4-ацетамидофенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 523)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-ацетамидофенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

К предварительно охлажденному раствору трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-аминофенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (155 мг, 331,51 мкмоль) в ТГФ (15 мл) добавляли пиридин (65,56 мг, 828,77 мкмоль, 67,03 мкл). После этого по каплям добавляли ацетилхлорид (28,62 мг, 364,66 мкмоль, 22,19 мкл) при 0 °С. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин 50-70% MeOH/H_2O в качестве подвижной фазы; скорость потока 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл MeOH; колонка SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением чистого трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-ацетамидофенил)-5-

метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (76 мг, 149,14 мкмоль, выход 44,99%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 509,2; найдено 510,2; Rt=2,784 мин.

Стадия 2: Хиральное разделение трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-ацетамидофенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

Хиральное разделение трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-ацетамидофенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата выполняли, используя IC-I (250*20, 5 мкм) колонку; ИПС-МеОН, 50-50 в качестве подвижной фазы; скорость потока 11 мл/мин, получая два изомера: трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-ацетамидофенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат изомер 1 (RT (IC колонка, МеОН-ИПС, 50-50, 0,6 мл/мин)=10,07 мин; 22,33 мг, выход 35,67%) и трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-ацетамидофенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат изомер 2 (RT (IC колонка, МеОН-ИПС, 50-50, 0,6 мл/мин)=38,88 мин; 53,20 мг, выход 29,38%).

Изомер 1: RT (IC колонка, МеОН-ИПС, 50-50, 0,6 мл/мин)=10,07 мин

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 509,2; найдено 510,2; Rt=2,843 мин.

Изомер 2: RT (IC колонка, МеОН-ИПС, 50-50, 0,6 мл/мин)=38,88 мин

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 509,2; найдено 510,2; Rt=2,839 мин.

*Стадия 3: Синтез 2-[(2R,5S)-2-(4-ацетамидофенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 527**)*

трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-ацетамидофенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат изомер 1 (22,33 мг, 43,82 мкмоль) растворяли в смеси воды (5 мл) и диоксана (2 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 17 ч при 100 °C. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин 40-60% вода/МеОН в виде смеси растворителей; загрузочный насос 4 мл МеОН; TRIART 100*20 5 мкм в качестве колонки) с получением чистого 2-[(2R,5S)-2-(4-ацетамидофенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (14,2 мг, 34,68 мкмоль, выход 79,14%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,94-1,02 (м, 3H), 1,24-1,38 (м, 1H), 1,60-1,74 (м, 1H), 1,76-1,91 (м, 1H), 1,92-2,04 (м, 7H), 2,10-2,23 (м, 1H), 2,66-3,25 (м, 1H), 3,38-3,99 (м, 1H), 5,06-5,56 (м, 1H), 5,56-5,69 (м, 2H), 7,16-7,30 (м, 2H), 7,40-7,49 (м, 1H), 7,52-7,59 (м, 2H), 7,92-8,05 (м, 1H), 9,88-9,96 (м, 1H), 10,36-10,53 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 409,2; найдено 410,4; Rt=1,894 мин.

*Стадия 4: Синтез 2-[(2S,5R)-2-(4-ацетамидофенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 523**)*

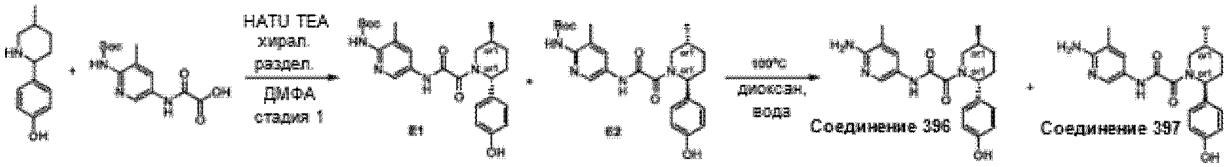
трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-ацетамидофенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат изомер 2 (27,11 мг, 53,20 мкмоль) растворяли в смеси воды (5 мл) и диоксана (2 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение

17 ч при 100 °C. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин 40-60% вода/MeOH в виде смеси растворителей; загрузочный насос 4 мл MeOH; TRIART 100 * 20 5 мкм в качестве колонки) с получением чистого 2-[(2S,5R)-2-(4-ацетамидофенил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (17,5 мг, 42,74 мкмоль, выход 80,33%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,92-1,03 (м, 3H), 1,23-1,39 (м, 1H), 1,58-1,73 (м, 1H), 1,76-1,92 (м, 1H), 1,94-2,06 (м, 7H), 2,08-2,22 (м, 1H), 2,66-3,21 (м, 1H), 3,36-4,02 (м, 1H), 5,06-5,56 (м, 1H), 5,56-5,66 (м, 2H), 7,16-7,29 (м, 2H), 7,38-7,49 (м, 1H), 7,51-7,60 (м, 2H), 7,93-8,05 (м, 1H), 9,88-9,98 (м, 1H), 10,39-10,50 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 409,2; найдено 410,2; Rt=1,90 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(4-гидроксифенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 397, соединение 396)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(5-(2-(2-(4-гидроксифенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

Смесь 4-(5-метил-2-пиперидил)фенола (300 мг, 895,80 мкмоль, HCl), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (264,52 мг, 895,80 мкмоль) и TEA (906,46 мг, 8,96 ммоль, 1,25 мл) в ДМФА (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 0,25 ч, затем добавляли малыми порциями HATU (340,61 мг, 895,80 мкмоль) в течение 0,5 ч. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме до 5 мл и подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: XBridge C18 100×20 мм, 5 мкм; подвижная фаза 40-80% 0-5 мин 0,1% NH_3-MeOH, скорость потока: 30 мл/мин), которая позволила получить 190 мг рацемического амида, который затем подвергли препаративной хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IC (250 * 20 мм, 5 мкм); CO_2-MeOH, 55-45. скорость потока: 35 мл/мин; температура колонки: 40 'C; длина волны: 215 нм.) с получением *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-гидроксифенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата E1 (49 мг, 104,58 мкмоль, выход 11,67%) (RT=5,47 мин) и *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(4-гидроксифенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата E2 (67 мг, 143,00 мкмоль, выход 15,96%) (RT=23,21 мин) в виде светло-желтых смол, которые использовали непосредственно на следующей стадии. Время удерживания для E1 в аналитических условиях (колонка: IC, CO_2-MeOH, 50-50, 2 мл/мин в качестве подвижной фазы) 8,40 мин и для E2 3,72 мин.

E1: Время удерживания: 8,40 мин

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.)

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 468,5; найдено 469,2; Rt=4,932 мин.

E2: Время удерживания: 3,72 мин

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.)

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 468,5; найдено 469,2; Rt=4,924 мин.

*Стадия 2: N-(6-Амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(4-гидроксифенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамид (**соединение 397** и соединение **396**)*

Раствор *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-гидроксифенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата E1 (49 мг, 104,58 мкмоль) и *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(4-гидроксифенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата E2 (67 мг, 143,00 мкмоль) в смеси воды (2 мл) и 1,4-диоксана (1,5 мл) перемешивали при 95°C в течение 18 ч, затем охлаждали и подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; подвижная фаза 30-30-80% 0-1-6 мин 0,1% NH_3-MeOH, скорость потока: 30 мл/мин) с получением **соединения 397** *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-2-(4-гидроксифенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (25,7 мг, 69,76 мкмоль, выход 66,70%) и **соединения 396** *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-(4-гидроксифенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (33,5 мг, 90,93 мкмоль, выход 63,59%) в виде белого твердого вещества.

Соединение 397:

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96-1,01 (м, 3H), 1,26-1,36 (м, 1H), 1,63-1,75 (м, 1H), 1,78-1,89 (м, 1H), 1,93-2,04 (м, 4H), 2,11-2,19 (м, 1H), 2,68-3,18 (м, 1H), 3,37-3,96 (м, 1H), 4,96-5,52 (м, 1H), 5,53-5,66 (м, 2H), 6,69-6,79 (м, 2H), 7,04-7,15 (м, 2H), 7,39-7,53 (м, 1H), 7,91-8,06 (м, 1H), 9,26-9,38 (м, 1H), 10,40-10,51 (м, 1H).

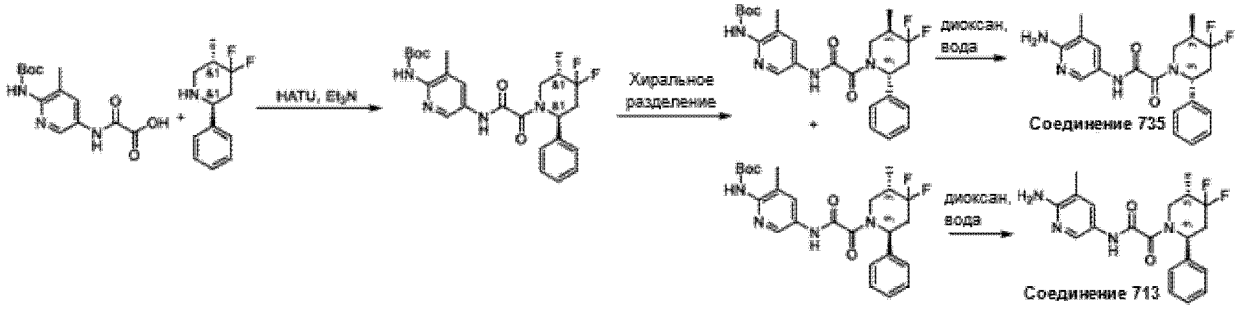
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 368,4; найдено 369,2; Rt=2,013 мин.

Соединение 396:

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,95-1,01 (м, 3H), 1,25-1,35 (м, 1H), 1,61-1,75 (м, 1H), 1,78-1,90 (м, 1H), 1,91-2,03 (м, 4H), 2,09-2,19 (м, 1H), 2,65-3,22 (м, 1H), 3,40-3,98 (м, 1H), 4,98-5,52 (м, 1H), 5,54-5,67 (м, 2H), 6,71-6,77 (м, 2H), 7,05-7,16 (м, 2H), 7,42-7,50 (м, 1H), 7,93-8,04 (м, 1H), 9,08-9,49 (м, 1H), 10,32-10,67 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 368,4; найдено 369,2; Rt=1,932 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 713), N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 735)



Стадия 1. Синтез рац-трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-5-метил-2-

фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

2-[[6-(трет-Бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (503,22 мг, 1,70 ммоль) и TEA (1,72 г, 17,04 ммоль, 2,38 мл) растворяли в ДМФА (8 мл) и охлаждали до 0 °C, добавляли HATU (971,95 мг, 2,56 ммоль), а смесь перемешивали в течение 15 мин при 0 °C. Добавляли (2R,5R)-4,4-дифтор-5-метил-2-фенил-пиперидин (0,36 г, 1,70 ммоль), а смесь нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 3 ч. Добавляли этилацетат, и органическую фазу трижды промывали солевым раствором. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме при 45°C с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин 60-80% метанол/H_2O 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл, метанол) колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,095 г, 194,46 мкмоль, выход 11,41%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 488,2; найдено 489,2; Rt=3,194 мин

Стадия 2: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата и трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

Хиральное разделение выполняли, используя колонку: Chiralpak IA-II (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH 50-25-25 скорость потока: 12 мл/мин, с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,037 г, 75,74 мкмоль, выход 38,95%) и трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,033 г, 67,55 мкмоль, выход 34,74%). ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 488,2; найдено 489,2; Rt=3,194 мин

*Стадия 3. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 735**)*

трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (0,036 г, 73,69 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (2 мл) и воды (2 мл), затем перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме при 55°C с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ (6 мин 5-95% H_2O/MeCN 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeCN), колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,023 г, 59,22 мкмоль, выход 80,36%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,06 (м, 3H), 2,00 (м, 3H), 2,17 (м, 1H), 2,91 (м, 2H), 3,43 (м, 1H), 3,97 (м, 1H), 5,61 (м, 3H), 7,31 (м, 5H), 7,47 (м, 1H), 7,99 (м, 1H), 10,56 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,2; Rt=1,820 мин

Стадия 4. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-

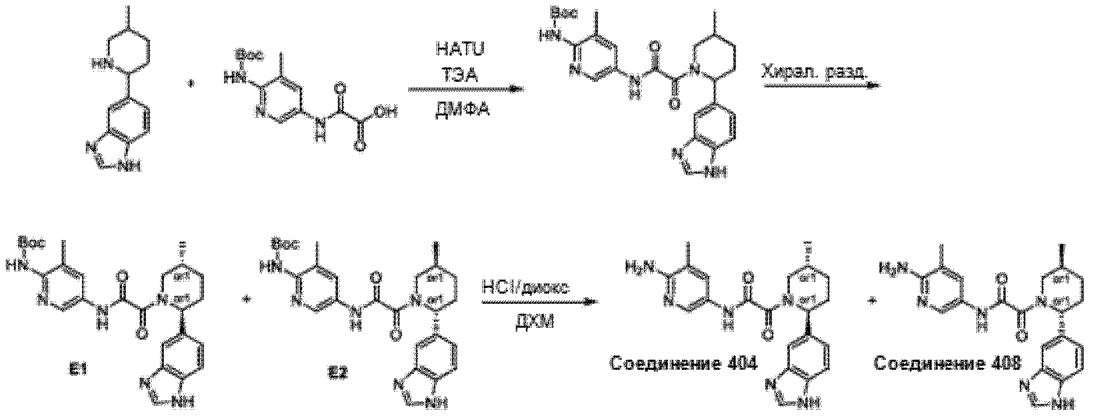
*2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 713**)*

трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (0,033 г, 67,55 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (2 мл) и воды (2 мл), затем перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме при 55°C с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ (6 мин 5-95% H_2O/MeCN 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeCN), колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,022 г, 56,64 мкмоль, выход 83,85%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,06 (м, 3H), 2,00 (м, 3H), 2,17 (м, 1H), 2,91 (м, 2H), 3,43 (м, 1H), 3,97 (м, 1H), 5,61 (м, 3H), 7,31 (м, 5H), 7,47 (м, 1H), 7,99 (м, 1H), 10,56 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,2; Rt=1,820 мин

Синтез 2-(2-(*1H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-*N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (соединение 408, соединение 404)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(5-(2-(2-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

HATU (353,22 мг, 928,96 мкмоль) добавляли порциями при комн. темп. к суспензии 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (274,31 мг, 928,96 мкмоль), 5-(5-метил-2-пиперидил)-*1H*-бензимидазола (250 мг, 928,96 мкмоль) и ТЕА (564,01 мг, 5,57 ммоль, 776,88 мкл) в ДМФА (9 мл). Прозрачный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 108 ч, а растворители упаривали в вакууме с получением 1 г неочищенного материала. Подвергли ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; 40-72% 0-5 мин 0,1% NH_3-MeOH в качестве подвижной фазы) с получением *трет*-бутил *N*[5-[[2-[2-(*1H*-бензимидазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (65 мг, 131,96 мкмоль, выход 14,21%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.)

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 492,2; найдено 493,2; Rt=2,724 мин.

Стадия 2: Хиральное разделение

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: IA (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH,50-25-25, 12 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(*1H*-бензимидазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (E1) (39 мг, 79,18 мкмоль, выход 70,91%), время удерживания=12,95 мин, и *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(*1H*-бензимидазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (E2) (35 мг, 71,06 мкмоль, выход 63,64%), время удерживания=16,57 мин.

E1: Время удерживания: 12,95 мин

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.)

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 492,5; найдено 493,2; Rt=3,851 мин.

E2: Время удерживания: 16,57 мин

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.)

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 492,5; найдено 493,2; Rt=3,850 мин.

*Стадия 3: Синтез 2-(2-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (**соединение 404** и соединение **408**)*

Раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (206,20 мг, 791,77 мкмоль, 196,38 мкл, 14% чистота) осторожно добавляли при комн. темп. к раствору *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(*1H*-бензимидазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата E1 (39 мг, 79,18 мкмоль) и *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(*1H*-бензимидазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата E2 (35 мг, 71,06 мкмоль) в ДХМ (0,5 мл). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 12 ч при комн. темп., а растворители упаривали в вакууме. Остаток подвергали ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; 30-70% 0-5 мин 0,1% NH_3-MeOH в качестве подвижной фазы) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-2-(*1H*-бензимидазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида **соединения 404** (17 мг, 43,32 мкмоль, выход 54,71%) в виде твердого материала и *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-(*1H*-бензимидазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида **соединения 408** (15 мг, 38,22 мкмоль, выход 53,79%).

Соединение 404:

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,05 (м, 3H), 1,27-1,41 (м, 1H), 1,69-1,81 (м, 1H), 1,79-1,91 (м, 1H), 1,96-2,03 (м, 3H), 2,03-2,20 (м, 1H), 2,22-2,34 (м, 1H), 2,72-3,21 (м, 1H), 3,43-4,05 (м, 1H), 5,20-5,59 (м, 1H), 5,59-5,74 (м, 2H), 7,11-7,24 (м, 1H), 7,38-7,52 (м, 2H), 7,55-7,67 (м, 1H), 7,92-8,07 (м, 1H), 8,18 (с, 1H), 10,40-10,59 (м, 1H), 12,28-12,44 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 392,4; найдено 393,2; Rt=1,523 мин.

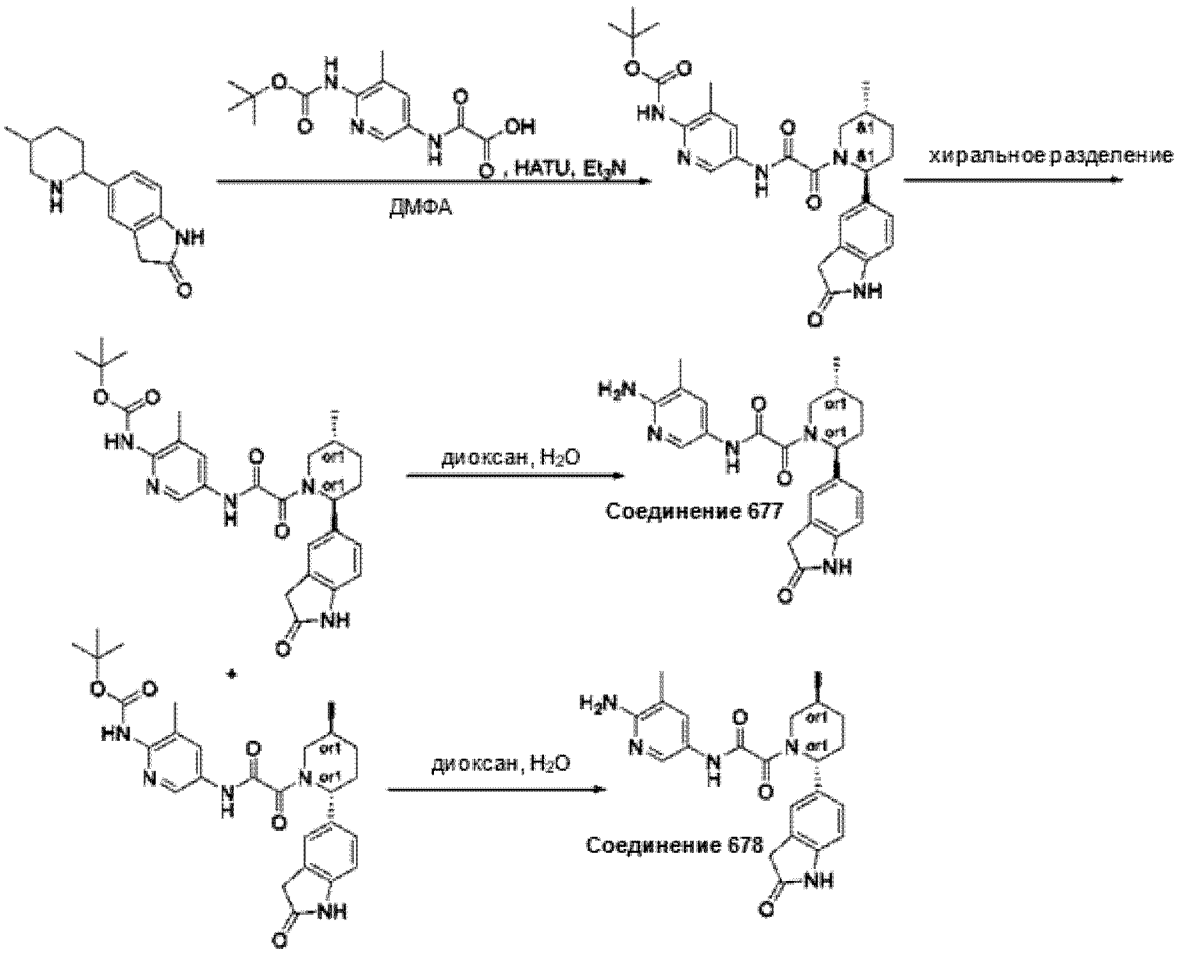
Соединение 408:

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,03-1,06 (м, 3H), 1,29-1,45 (м, 1H), 1,71-1,83 (м, 1H), 1,82-1,94 (м, 1H), 1,94-2,19 (м, 4H), 2,20-2,35 (м, 1H), 2,77-3,28 (м, 1H), 3,47-4,08 (м, 1H), 5,23-5,62 (м, 1H), 5,61-5,78 (м, 2H), 7,12-7,27 (м, 1H), 7,40-7,56 (м, 2H), 7,59-7,68

(м, 1H), 7,94-8,10 (м, 1H), 8,18-8,24 (м, 1H), 10,48-10,59 (м, 1H), 12,33-12,47 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 392,4; найдено 393,2; Rt=1,857 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*S*,5*R*)-5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 677) и *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*R*,5*S*)-5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 678)



Первую стадию проводили, как описано для синтеза ***соединения 373***

Стадия 2. Хиральное разделение трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата и трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (0,2028 г, 399,54 мкмоль) подвергли очистке хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IB (250×20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: CO_2-MeOH, 80-20; скорость потока: 50 мл/мин) с получением *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,07683 г, 151,37 мкмоль, выход 37,88%) и *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-

пиридил]карбамата (74,80 мг, 147,37 мкмоль, выход 36,88%) в виде светло-желтых твердых веществ.

***трет*-бутил *N*-[3-метил-5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат:**

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 507,3; найдено 508,4; Rt=3,951 мин.

***трет*-Бутил-*N*-[3-метил-5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат**

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 507,3; найдено 508,6; Rt=3,951 мин.

*Стадия 3. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 677**)*

трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (0,07683 г, 151,37 мкмоль) растворяли в диоксане (2,5 мл) и воде (2,5 мл). Полученную реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток очищали с помощью ВЭЖХ (Элюент: 2-10 мин, 30-55%, MeOH/H_2O; скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeOH), колонка: SunFire 100×19 мм, 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*S*,5*R*)-5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 677,** 0,031 г, 76,08 мкмоль, выход 50,26%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,00 (м, 3H), 1,30 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,99 (м, 4H), 2,14 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 3,43 (м, 3H), 5,52 (м, 1H), 5,59 (м, 2H), 6,79 (м, 1H), 7,13 (м, 2H), 7,44 (м, 1H), 7,98 (м, 1H), 10,40 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 407,2; найдено 408,0; Rt=1,634 мин.

*Стадия 4. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 678**)*

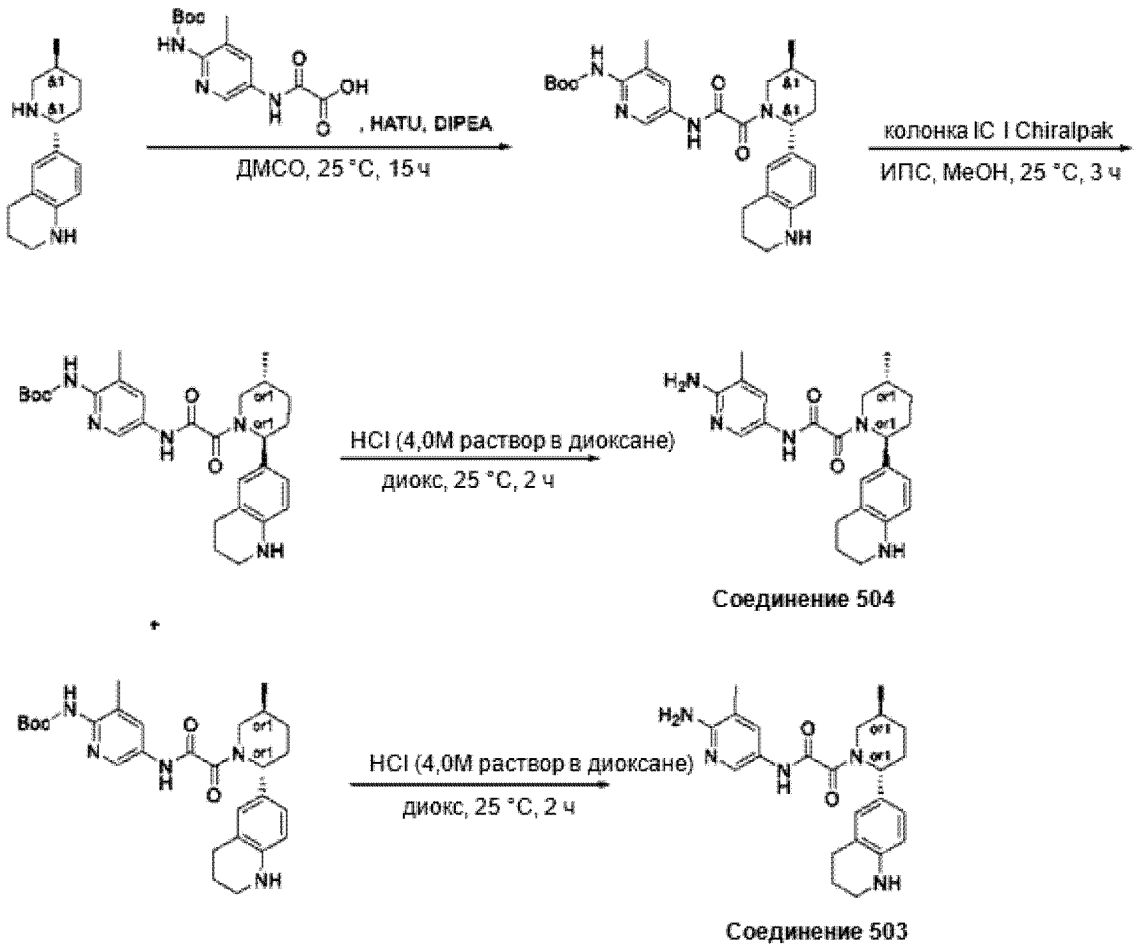
трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (74,80 мг, 147,37 мкмоль) растворяли в диоксане (2,5 мл) и воде (2,5 мл). Полученную реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток очищали с помощью ВЭЖХ (Элюент: 2-10 мин, 30-55%, MeOH/H_2O; скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeOH), колонка: SunFire 100×19 мм, 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*R*,5*S*)-5-метил-2-(2-оксоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 678**, 0,042 г, 103,08 мкмоль, выход 69,95%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,00 (м, 3H), 1,30 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,99 (м, 4H), 2,15 (м, 1H), 3,04 (м, 1H), 3,43 (м, 3H), 5,56 (м, 3H), 6,80 (м, 1H), 7,10 (м, 2H), 7,44 (м, 1H), 7,98 (м, 1H), 10,40 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 407,2; найдено 408,0; Rt=1,634 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 504) и N-[3-

метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (Соединение 503)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

6-[(2R,5S)-5-Метил-2-пиперидил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (0,3 г, 1,30 ммоль), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (461,50 мг, 1,56 ммоль), HATU (693,28 мг, 1,82 ммоль) и DIPEA (336,65 мг, 2,60 ммоль, 453,70 мкл) перемешивали в ДМСО (4 мл) при 25°C в течение 15 ч. ВЭЖХ реакционной смеси показала 13% желаемого продукта. Реакционную смесь подвергли ЖХМС с получением трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,077 г, 151,69 мкмоль, выход 11,65%).

Данные ВЭЖХ: 2-10 мин 0-70% MeCN/H_2O 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeCN; колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм.

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 507,2; найдено 509,2; Rt=1,107 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата и

трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (0,077 г, 147,14 мкмоль) подвергли хиральному разделению (Информация по образцу: IC I (250 * 20 мм, 5 мкм) ИПС-MeOH, 50-50, 10 мл/мин; объем вводимой пробы: 900,000 мкл) с получением трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,022 г, 43,34 мкмоль, выход 29,46%) и трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,021 г, 41,37 мкмоль, выход 28,12%).

трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат:

RT (IC, MeOH-ИПС, 50-50, 0,5 мл/мин)=11,391 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 507,2; найдено 508,2; Rt=4,556 мин.

трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат:

RT (IC, MeOH-ИПС, 50-50, 0,5 мл/мин)=36,735 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 507,2; найдено 508,2; Rt=4,561 мин.

*Стадия 3. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 504**)*

трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (0,022 г, 43,34 мкмоль) растворяли в растворе HCl в 1,4-диоксане (10%) и перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а неочищенный материал подвергли ВЭЖХ (Данные ВЭЖХ: 2-10 мин 40-60% вода/MeOH+NH_3 (загрузочный насос 4 мл MeOH) колонка: TRIART 100 * 20 мм 5 мкм; объем ввод. пробы 4000,000) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,003 г, 7,36 мкмоль, выход 16,99%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,06-1,17 (м, 3H), 1,27-1,40 (м, 1H), 1,88-2,05 (м, 5H), 2,10-2,23 (м, 5H), 2,69-2,81 (м, 2H), 2,96-3,33 (м, 2H), 3,33-3,86 (м, 1H), 4,11-4,28 (м, 0,3H), 4,40-4,61 (м, 2H), 4,68-4,97 (м, 0,7H), 5,63-6,35 (м, 1H), 6,42-6,52 (м, 1H), 6,80-6,97 (м, 2H), 7,78 (с, 1H), 8,00-8,18 (м, 1H), 9,02-9,26 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 407,2; найдено 408,2; Rt=1,74 мин.

*Стадия 4. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 503**)*

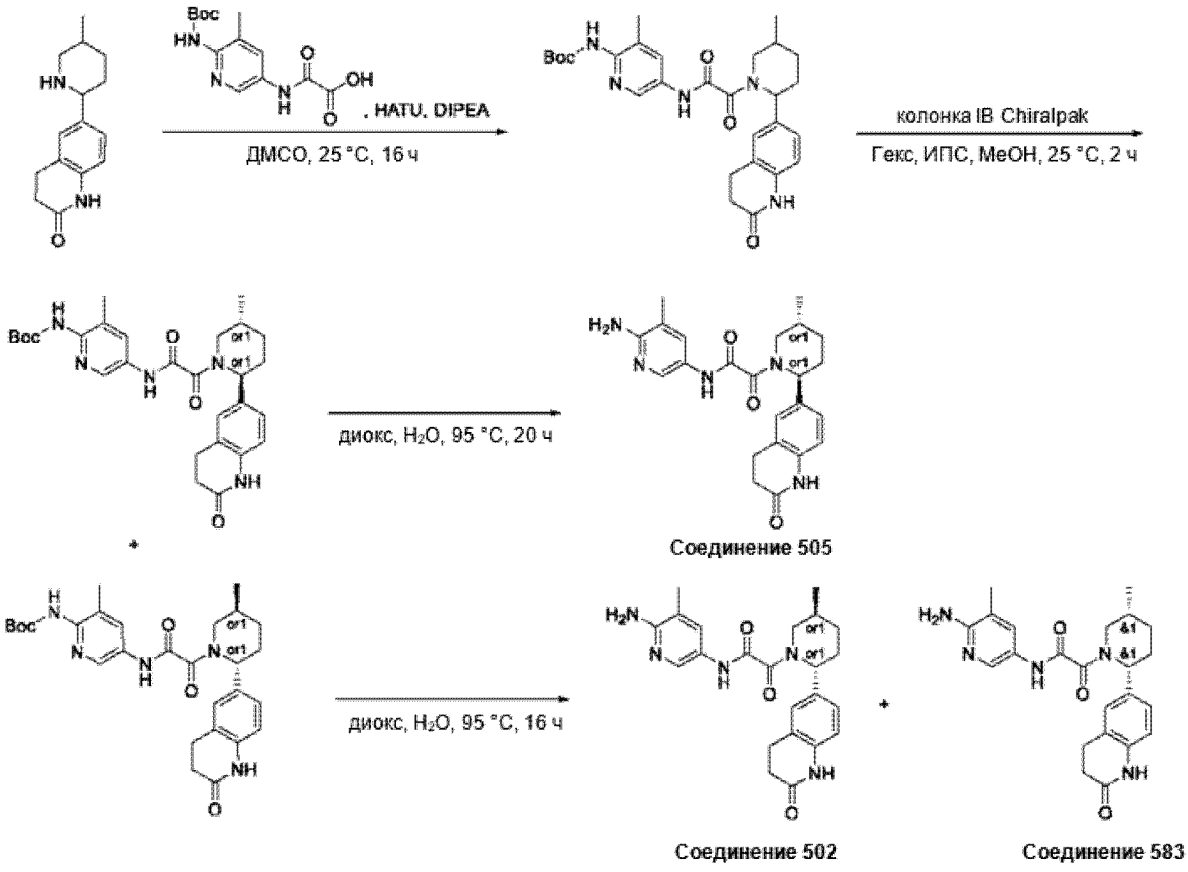
трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (0,021 г, 41,37 мкмоль) растворяли в растворе HCl в 1,4-диоксане (10%) и перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток подвергли ВЭЖХ (Данные

ВЭЖХ: 2-10 мин 40-60% вода/MeOH+NH_3 (загрузочный насос 4 мл MeOH) колонка: TRIART 100 * 20 5 мкм) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,002 г, 4,91 мкмоль, выход 11,86%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,10 (с, 3H), 1,35-1,40 (м, 1H), 1,94-2,03 (м, 4H), 2,14-2,22 (м, 5H), 2,75-2,81 (м, 2H), 3,29-3,35 (м, 2H), 3,37-3,46 (м, 1H), 4,21-4,87 (м, 3H), 5,66-6,35 (м, 1H), 6,45-6,51 (м, 1H), 6,85-6,93 (м, 2H), 7,28-7,30 (м, 1H), 7,76-7,80 (м, 1H), 8,03-8,14 (м, 1H), 9,02-9,21 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 407,2; найдено 408,2; Rt=1,738 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 505), N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 502) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 583)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

Смесь 6-(5-метил-2-пиперидил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он (0,5 г, 1,44 ммоль, HCl), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (425,91 мг, 1,44 ммоль), HATU (712,95 мг, 1,88 ммоль) и DIPEA (932,07 мг, 7,21

ммоль, 1,26 мл) перемешивали при 25°C в ДМСО (5 мл) в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали ДХМ. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал подвергли ВЭЖХ (2-10 мин 40-60% вода/MeCN+NH_3 (загрузочный насос 4 мл MeCN+NHH_3) колонка: TRIART 100 * 20 5 мкм) с получением трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,137 г, 262,65 мкмоль, выход 18,21%) в виде двух фракций: 91 мг 93% по ЖХМС и 48 мг 90% по ЖХМС.

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 421,2; найдено 422,2; Rt=3,057 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата и трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (0,137 г, 262,65 мкмоль) подвергли хиральному разделению (IB (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 12 мл/мин) с получением трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,05 г, 95,86 мкмоль, выход 36,50%) и трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,047 г, 90,11 мкмоль, выход 34,31%).

трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат:

RT (IB, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин)=17,300 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 521,2; найдено 522,2; Rt=4,990 мин.

трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат:

RT (IB, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин)=15,437 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 521,2; найдено; Rt=4,989 мин.

*Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 505**)*

трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (0,05 г, 92,98 мкмоль) растворяли в смеси воды (1,5 мл) и 1,4-диоксана (0,5 мл) и перемешивали при 95°C в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,036 г, 85,41 мкмоль, выход 91,86%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,95-1,12 (м, 3H), 1,24-1,36 (м, 1H), 1,61-1,74 (м, 1H), 1,78-1,90 (м, 1H), 1,93-2,07 (м, 4H), 2,09-2,22 (м, 1H), 2,39-2,44 (м, 2H), 2,72-2,76 (м, 0,4H), 2,82-2,90 (м, 2H), 3,17-3,24 (м, 0,6H), 3,41-4,00 (м, 1H), 4,99-5,53 (м, 1H), 5,57-5,72

(м, 2H), 6,79-6,86 (м, 1H), 7,03-7,13 (м, 2H), 7,37-7,57 (м, 1H), 7,92-8,10 (м, 1H), 10,03 (с, 1H), 10,40-10,56 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 421,2; найдено 422,4; Rt=1,872 мин.

*Стадия 4. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 502**, **соединение 502**, **соединение 502_3**) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 583**)*

трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (0,047 г, 89,21 мкмоль) растворяли в смеси воды (1,5 мл) и 1,4-диоксана (0,5 мл), а реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 16 ч. После охлаждения реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,032 г, 75,92 мкмоль, выход 85,11%) с цис-примесью, который очищали в следующих условиях: Колонка: Chiralpak IA (250/20 мм/5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20 скорость потока: 12 мл/мин; температура колонки: 24°C; длина волны: 205 нм, 210 нм, 308 нм), время удерживания (изомер A)=70,02 мин; время удерживания (изомеры B)=77,91 мин с получением 20 мг N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,032 г, 75,92 мкмоль, выход 85,11%) (**Соединение 502) и** N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-5-метил-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1H-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,0015 г, 3,56 мкмоль, выход 3,99%) **Соединение 583**.

Соединение 502:

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,20 (м, 3H), 1,26-1,37 (м, 1H), 1,63-1,75 (м, 1H), 1,80-1,92 (м, 1H), 1,95-2,07 (м, 4H), 2,11-2,21 (м, 1H), 2,40-2,43 (м, 2H), 2,72-2,75 (м, 0,4H), 2,83-2,89 (м, 2H), 3,17-3,22 (м, 0,6H), 3,42-3,99 (м, 1H), 5,01-5,53 (м, 1H), 5,57-5,66 (м, 2H), 6,79-6,86 (м, 1H), 7,04-7,13 (м, 2H), 7,39-7,52 (м, 1H), 7,91-8,07 (м, 1H), 10,02 (с, 1H), 10,41-10,52 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 421,2; найдено 422,4; Rt=1,868 мин.

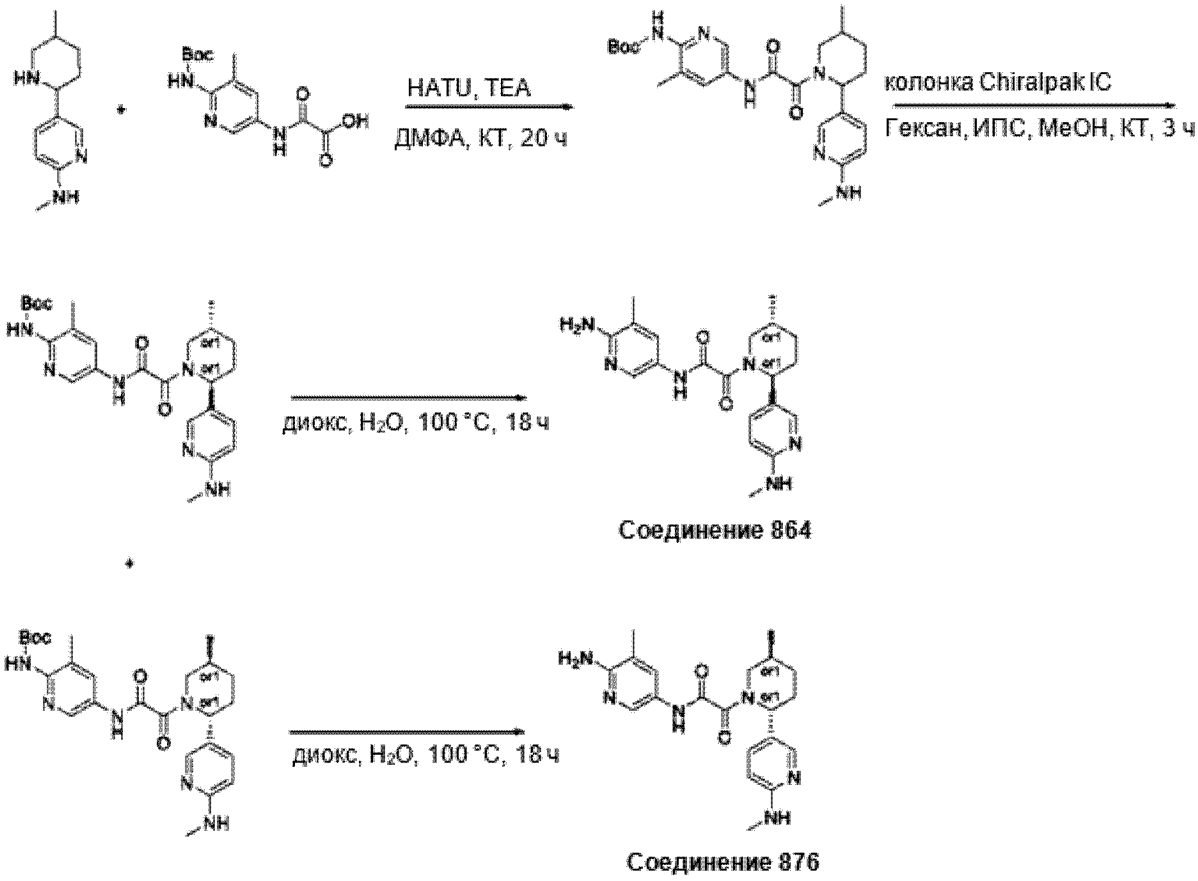
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 421,2; найдено 422,2; Rt=1,782 мин.

Соединение 583:

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,70-0,98 (м, 3H), 1,24-1,38 (м, 1H), 1,60-1,67 (м, 1H), 1,78-1,89 (м, 1H), 1,95-2,07 (м, 4H), 2,09-2,18 (м, 1H), 2,42-2,44 (м, 2H), 2,74-3,20 (м, 3H), 3,34-4,20 (м, 1H), 4,98-5,63 (м, 1H), 5,87 (уш. с, 2H), 6,77-6,88 (м, 1H), 7,03-7,13 (м, 2H), 7,42-7,60 (м, 1H), 7,95-8,10 (м, 1H), 10,03 (с, 1H), 10,48-10,64 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 421,2; найдено 422,2; Rt=1,23 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 864) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 876)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

N-Метил-5-(5-метил-2-пиперидил)пиридин-2-амин (0,5 г, 2,44 ммоль), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (719,17 мг, 2,44 ммоль) и триэтиламин (2,46 г, 24,35 ммоль, 3,39 мл) смешивали вместе в ДМФА (10 мл). Добавляли HATU (1,39 г, 3,65 ммоль), а полученную смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток очищали с помощью ВЭЖХ (50-75% MeOH -2-10 мин скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин MeOH; колонка Sun Fire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,184 г, 381,29 мкмоль, выход 15,66%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 482,2; найдено 483,2; Rt=0,991 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата и трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (0,184 г, 381,29 мкмоль) разделяли хирально (Колонка: Chiralpak ICII (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH 50-25-25 скорость потока: 12 мл/мин; 9 ввод. проба, 20 мг/ввод. проба, 11 ч) с получением трет-

бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата изомера 1 (0,05273 г, 109,27 мкмоль, выход 28,66%; время удерживания=28,35) и трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата изомера 2 (0,06791 г, 140,72 мкмоль, выход 36,91%; время удерживания=54,813).

1[й] Изомер: RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=28,386 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 482,2; найдено 484,2; Rt=2,009 мин.

2[й] Изомер: RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=56,615 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 482,2; найдено 484,2; Rt=2,002 мин.

*Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 864**)*

трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат изомер 1 (0,05273 г, 109,27 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (1 мл) и воды (1 мл), а полученную смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток очищали с помощью ВЭЖХ (35-55% $MeOH/H_2O+NH_3$ -2-10 мин, скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин $MeOH+NH_3$; масса целевого пика 382) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,0281 г, 73,47 мкмоль, выход 67,24%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,95-1,03 (м, 3H), 1,24-1,40 (м, 1H), 1,65-1,77 (м, 1H), 1,77-1,89 (м, 1H), 1,89-1,98 (м, 1H), 1,98-2,03 (м, 3H), 2,06-2,15 (м, 1H), 2,71-2,74 (м, 3H), 2,77-3,18 (м, 1H), 3,39-3,95 (м, 1H), 4,95-5,50 (м, 1H), 5,54-5,66 (м, 2H), 6,38-6,46 (м, 2H), 7,24-7,38 (м, 1H), 7,42-7,50 (м, 1H), 7,89-7,94 (м, 1H), 7,95-8,03 (м, 1H), 10,32-10,65 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 382,2; найдено 384,2; Rt=0,684 мин.

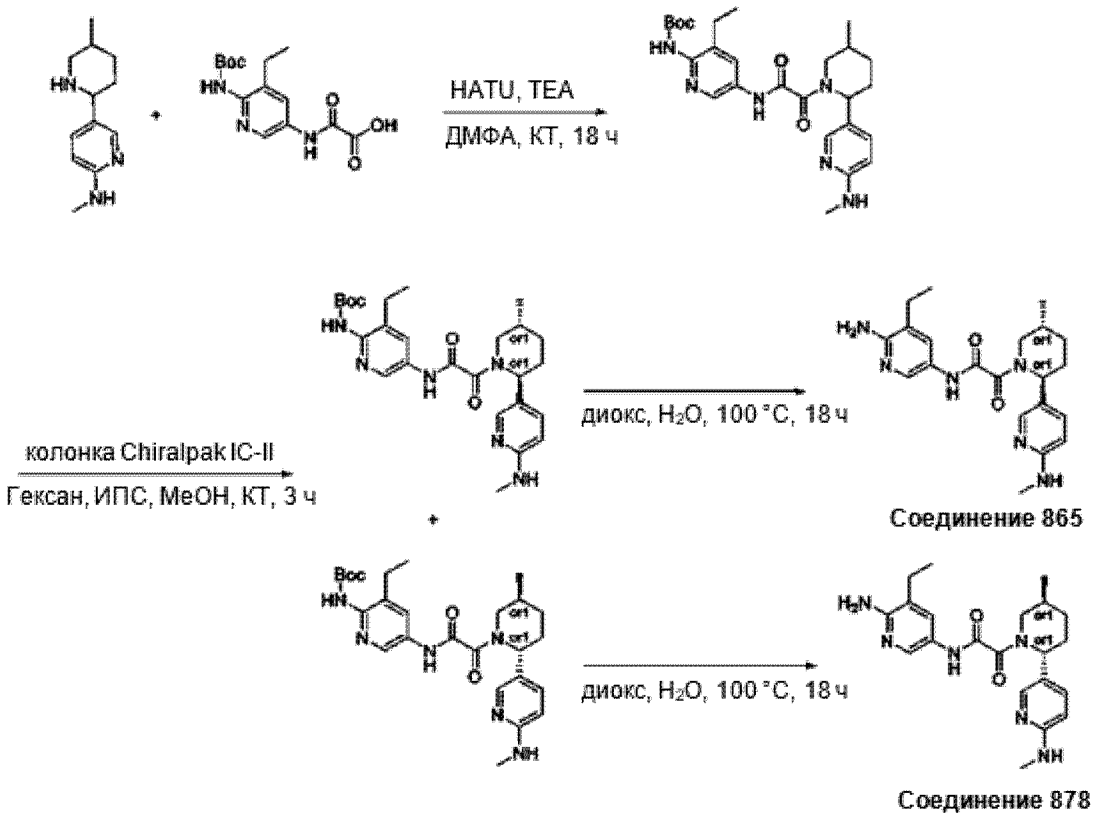
*Стадия 4: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида **Соединение 876**)*

трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат изомер 2 (0,06791 г, 140,72 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (1 мл) и воды (1 мл), а полученную смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток очищали с помощью ВЭЖХ (35-55% $MeOH/H_2O+NH_3$ -2-10 мин, скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин $MeOH+NH_3$; масса целевого пика 382) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,0368 г, 96,22 мкмоль, выход 68,37%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,94-1,01 (м, 3H), 1,26-1,36 (м, 1H), 1,65-1,78 (м, 1H), 1,78-1,97 (м, 2H), 1,97-2,03 (м, 3H), 2,06-2,15 (м, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,75-3,20 (м, 1H), 3,38-3,95 (м, 1H), 4,92-5,50 (м, 1H), 5,56-5,66 (м, 2H), 6,37-6,47 (м, 2H), 7,23-7,40 (м, 1H), 7,42-7,50 (м, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,95-8,02 (м, 1H), 10,44 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 382,2; найдено 384,2; Rt=0,681 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 865) и N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 878)



Стадия 1: Синтез трет-Бутил-N-[3-этил-5-[[2-[5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

N-Метил-5-(5-метил-2-пиперидил)пиридин-2-амин (0,4 г, 1,95 ммоль), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-этил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (602,67 мг, 1,95 ммоль) и триэтиламин (1,97 г, 19,48 ммоль, 2,72 мл) смешивали вместе в ДМФА (10 мл). Добавляли HATU (1,11 г, 2,92 ммоль), а полученную смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток очищали с помощью ВЭЖХ (50-75% MeOH 2-10 мин скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин MeOH; Колонка Sun Fire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением трет-бутил-N-[3-этил-5-[[2-[5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,1351 г, 272,05 мкмоль, выход 13,96%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 496,2; найдено 497,2; Rt=1,023 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-N-[3-этил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата и трет-бутил-N-[3-этил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

трет-Бутил-N-[3-этил-5-[[2-[5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (0,1351 г, 272,05 мкмоль) разделяли хирально (Колонка: Chiralpak ICII (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH 50-25-25 скорость потока: 12 мл/мин; 7 ввод. проба, 20 мг/ввод. проба, 7,5 ч) с получением трет-бутил-N-[3-этил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата изомер 1 (0,04623 г, 93,09 мкмоль, выход 34,22%; время удерживания=28,48) и трет-бутил-N-[3-этил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата изомера 2 (0,0479 г, 96,46 мкмоль, выход 35,46%; время удерживания=51,36)

1й изомер: RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=27,861 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 496,2; найдено 497,2; Rt=2,178 мин.

2й изомер: RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=52,672 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 496,2; найдено 497,2; Rt=2,173 мин.

Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида ***(Соединение 865)***

трет-Бутил-N-[3-этил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат изомер 1 (0,04623 г, 93,09 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (1 мл) и воды (1 мл), а полученную смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток очищали с помощью ВЭЖХ (35-55% $MeOH/H_2O+NH_3$ 2-10 мин, скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин $MeOH+NH_3$) с получением N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,0251 г, 63,31 мкмоль, выход 68,00%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,96-1,02 (м, 3H), 1,06-1,13 (м, 3H), 1,25-1,36 (м, 1H), 1,67-1,77 (м, 1H), 1,79-1,91 (м, 1H), 1,92-2,05 (м, 1H), 2,06-2,18 (м, 1H), 2,36-2,42 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,77-3,17 (м, 1H), 3,40-3,96 (м, 1H), 4,96-5,50 (м, 1H), 5,55-5,65 (м, 2H), 6,37-6,46 (м, 2H), 7,24-7,38 (м, 1H), 7,43-7,49 (м, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,97-8,06 (м, 1H), 10,44 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 396,2; найдено 398,2; Rt=0,719 мин.

Стадия 4: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида ***(Соединение 878)***

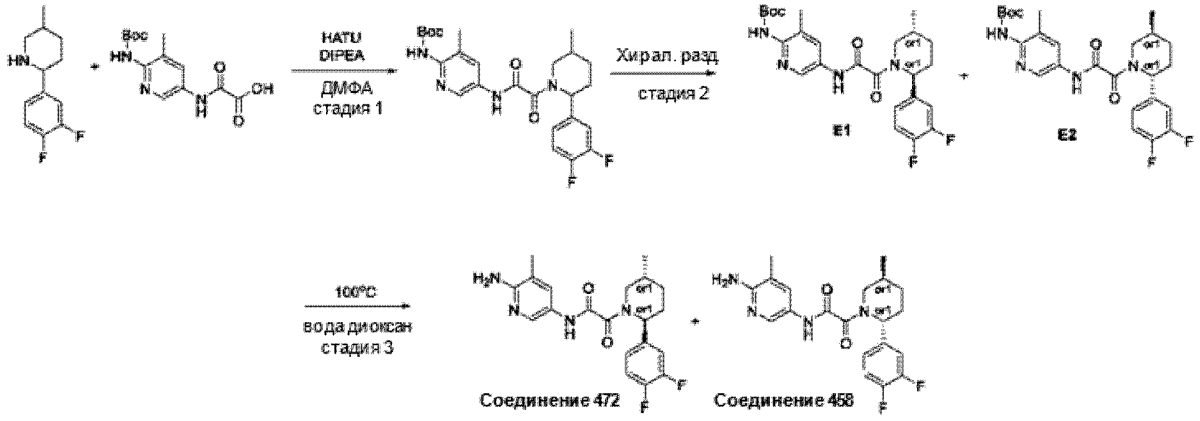
трет-Бутил-N-[3-этил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат изомер 2 (0,0479 г, 96,46 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (1 мл) и воды (1 мл), а полученную смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток очищали с помощью ВЭЖХ (35-55% $MeOH/H_2O+NH_3$ 2-10 мин, скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин $MeOH+NH_3$) с получением N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,0248 г, 62,55 мкмоль, выход 64,85%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,95-1,02 (м, 3H), 1,07-1,12 (м, 3H), 1,25-1,36

(м, 1H), 1,65-1,77 (м, 1H), 1,79-1,91 (м, 1H), 1,92-2,05 (м, 1H), 2,06-2,14 (м, 1H), 2,36-2,41 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,82-3,19 (м, 1H), 3,42-3,97 (м, 1H), 4,94-5,51 (м, 1H), 5,56-5,65 (м, 2H), 6,37-6,46 (м, 2H), 7,23-7,39 (м, 1H), 7,41-7,52 (м, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,98-8,06 (м, 1H), 10,45 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 396,2; найдено 398,2; Rt=0,723 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(3,4-дифторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 472, соединение 458)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(5-(2-(2-(3,4-дифторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

DIPEA (525,22 мг, 4,06 ммоль, 707,84 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,4 г, 1,35 ммоль) и (*2S,5R*)-2-(3,4-дифторфенил)-5-метил-пиперидина (286,16 мг, 1,35 ммоль) в ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением раствора HATU (566,56 мг, 1,49 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (колонка: Triart 100 * 20, 5 мкл; MeOH+NH_3 в качестве элюирующей смеси) с получением чистого *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3,4-дифторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (370 мг, 757,38 мкмоль, выход 55,91%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.)

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 488,2; найдено 489,2; Rt=4,078 мин.

Стадия 2: Хиральное разделение

трет-Бутил-*N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3,4-дифторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (370 мг, 757,38 мкмоль) разделяли, используя колонку Chiralpak IC 250 * 20, 5 мкм; CO_2-MeOH, 70-30 в качестве подвижной фазы; скорость потока 50 мл/мин; объем вводимой пробы: 900 мкл; получая E1 - *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3,4-дифторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (142,29 мг, 291,26 мкмоль, выход 38,46%) (RT (IC, CO_2-MeOH, 60-40, 2 мл/мин)=5,93 мин) в виде бежевого твердого вещества и E2 - *трет*-бутил-N-[5-[[2-

[(*2R,5S*)-2-(3,4-дифторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (111,93 мг, 229,12 мкмоль, выход 30,25%) (RT (IC, CO_2-MeOH, 60-40, 2 мл/мин)=4,83 мин) в виде бежевого твердого вещества.

E1: Время удерживания: 5,93 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.)

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 488,2; найдено 489,2; Rt=5,938 мин.

E2: Время удерживания: 4,83 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.)

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 488,2; найдено 489,2; Rt=5,939 мин.

*Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(3,4-дифторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**соединение 472** и соединение **458**)*

трет-Бутил-*N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3,4-дифторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата E2 (111,93 мг, 229,12 мкмоль) и *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3,4-дифторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата E1 (142,29 мг, 291,26 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (2 мл) и воды (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 100 °C. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (колонка: Triart 100 * 20, 5 мкл; MeCN+NH_3 в качестве элюирующей смеси) с получением чистого *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-(3,4-дифторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида **соединения 458** (67,1 мг, 172,76 мкмоль, выход 75,40%) и *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-2-(3,4-дифторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида **соединения 472** (87,2 мг, 224,51 мкмоль, выход 77,08%).

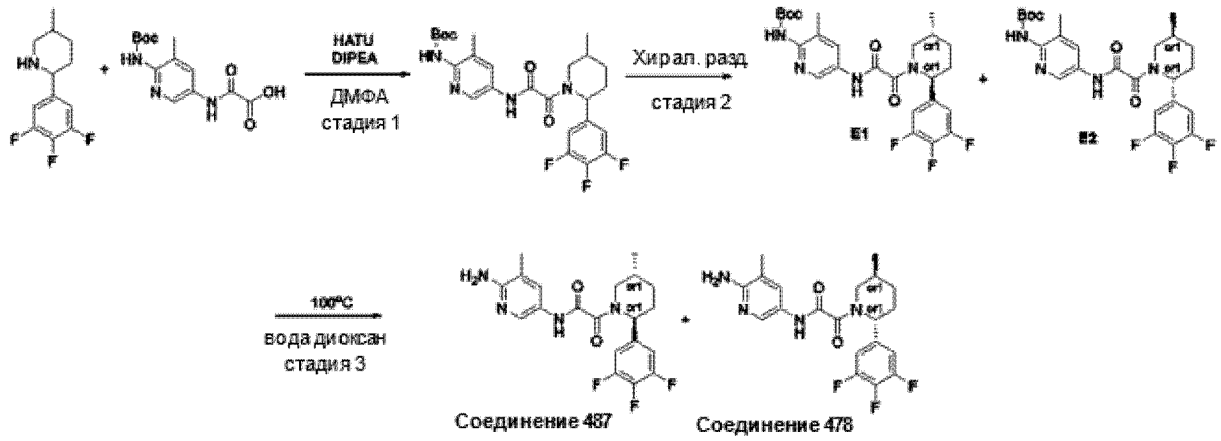
Соединение 472: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,94-1,02 (м, 3H), 1,25-1,38 (м, 1H), 1,57-1,68 (м, 1H), 1,80-1,92 (м, 1H), 1,95-2,07 (м, 4H), 2,12-2,23 (м, 1H), 2,67-3,23 (м, 1H), 3,38-4,05 (м, 1H), 5,07-5,54 (м, 1H), 5,56-5,65 (м, 2H), 7,10-7,21 (м, 1H), 7,31-7,40 (м, 1H), 7,40-7,49 (м, 2H), 7,93-8,04 (м, 1H), 10,45-10,64 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,2; Rt=2,875 мин.

Соединение 458: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,97-1,00 (м, 3H), 1,25-1,36 (м, 1H), 1,57-1,67 (м, 1H), 1,80-1,92 (м, 1H), 1,96-2,03 (м, 4H), 2,12-2,24 (м, 1H), 2,68-3,22 (м, 1H), 3,41-4,03 (м, 1H), 5,08-5,52 (м, 1H), 5,58-5,63 (м, 2H), 7,09-7,20 (м, 1H), 7,30-7,40 (м, 1H), 7,41-7,49 (м, 2H), 7,93-8,03 (м, 1H), 10,47-10,53 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,2; Rt=2,882 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 478, соединение 487)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(3-метил-5-(2-(5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)пиридин-2-ил)карбамата

DIPEA (459,56 мг, 3,56 ммоль, 619,36 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоте (0,3 г, 1,02 ммоль) и 5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)пиперидина (232,90 мг, 1,02 ммоль) в ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением раствора HATU (424,92 мг, 1,12 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (колонка: Triart 100 * 20, 5 мкл; MeOH+NH_3 в качестве элюирующей смеси) с получением чистого трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,21 г, 414,60 мкмоль, выход 40,81%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 506,2; найдено 507,2; Rt=4,196 мин.

Стадия 2: Хиральное разделение

трет-Бутил-*N*-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (57 мг, 149,04 мкмоль) разделяли, используя колонку Chiralpak AD 250 * 30, 5 мкм; CO_2-MeOH, 60-40 в качестве подвижной фазы; скорость потока 30 мл/мин; объем вводимой пробы: 900 мкл; получая E1 - *трет*-бутил-*N*-[3-метил-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (66,11 мг, 130,52 мкмоль, выход 31,48%) (RT (AD-H, CO_2-MeOH, 60-40, 2 мл/мин)=9,02 мин) в виде желтого твердого вещества и E2 - *трет*-бутил-*N*-[3-метил-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (70,13 мг, 138,46 мкмоль, выход 33,40%) (RT (AD-H, CO_2-MeOH, 60-40, 2 мл/мин)=5,75 мин) в виде желтого твердого вещества.

E1: Время удерживания: 9,02 мин

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 506,2; найдено 507,2; Rt=6,118 мин.

E2: Время удерживания: 5,75 мин

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 506,2; найдено 507,2; Rt=6,118 мин.

*Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**соединение 487** и соединение **478**)*

трет-Бутил-*N*-[3-метил-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил] амино]-2-пиридил]карбамат E1 (66,11 мг, 130,52 мкмоль) и *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат E2 (70,13 мг, 138,46 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (2 мл) и воды (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 100 °C. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (колонка: Triart 100 * 20, 5 мкл; MeOH+NH_3 в качестве элюирующей смеси) с получением чистого *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида **соединения 487** (34,9 мг, 85,88 мкмоль, выход 65,80%) и *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида **соединения 478** (44,3 мг, 109,01 мкмоль, выход 78,73%).

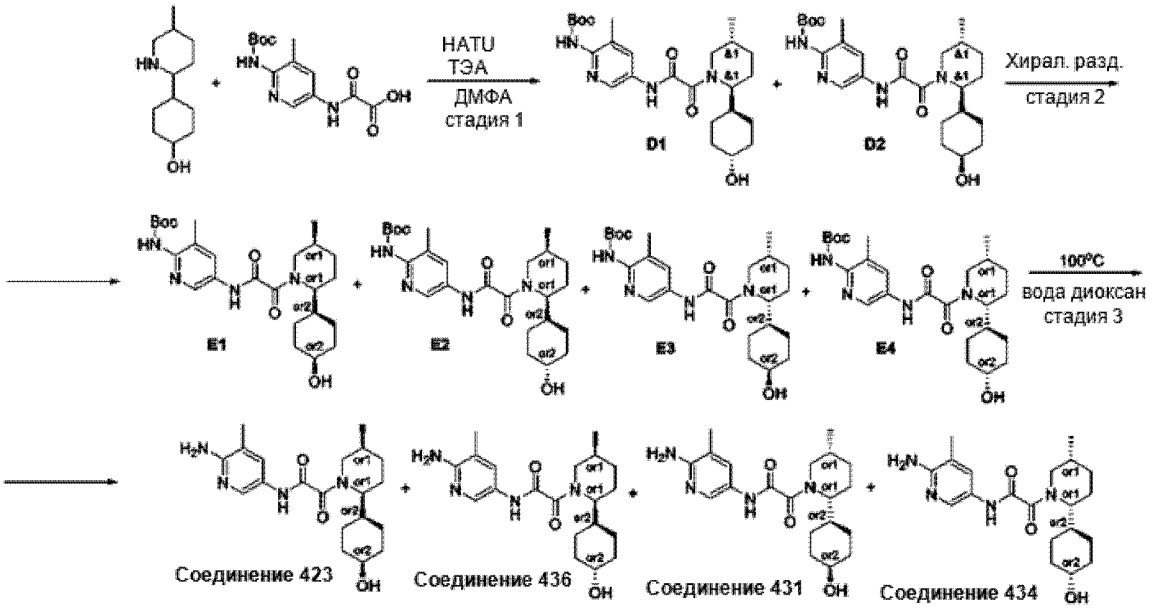
Соединение 487: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,95-1,02 (м, 3H), 1,24-1,36 (м, 1H), 1,57-1,67 (м, 1H), 1,79-1,91 (м, 1H), 1,97-2,06 (м, 4H), 2,12-2,24 (м, 1H), 2,70-3,25 (м, 1H), 3,39-4,03 (м, 1H), 5,05-5,50 (м, 1H), 5,56-5,68 (м, 2H), 7,17-7,33 (м, 2H), 7,41-7,52 (м, 1H), 7,91-8,06 (м, 1H), 10,40-10,67 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 406,2; найдено 407,2; Rt=2,170 мин.

Соединение 478: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96-1,01 (м, 3H), 1,23-1,36 (м, 1H), 1,55-1,68 (м, 1H), 1,80-1,92 (м, 1H), 1,95-2,04 (м, 4H), 2,13-2,24 (м, 1H), 2,70-3,24 (м, 1H), 3,40-4,05 (м, 1H), 5,06-5,48 (м, 1H), 5,58-5,65 (м, 2H), 7,19-7,32 (м, 2H), 7,40-7,51 (м, 1H), 7,91-8,06 (м, 1H), 10,45-10,64 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 406,2; найдено 407,2; Rt=2,169 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(4-гидроксициклогексил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 423, соединение 436, соединение 431 и соединение 434)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(5-(2-(2-(4-гидроксициклогексил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

Смесь 4-(5-метил-2-пиперидил)циклогексанола (500 мг, 2,53 ммоль), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (748,27 мг, 2,53 ммоль) и ТЕА (2,56 г, 25,34 ммоль, 3,53 мл) в ДМФА (20 мл) перемешивали при 25°C в течение 0,25 ч, затем добавляли HATU (963,50 мг, 2,53 ммоль) малыми порциями в течение 0,5 ч. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме до 5 мл и подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: SunFireC18 100×19 мм 5 мкм, подвижная фаза 20-65% 0-5 мин вода-MeOH+FA, скорость потока: 30 мл/мин), что дало получить *трет*-бутил *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-гидроксициклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (260 мг, 547,84 мкмоль, выход 21,62%) и *трет*-бутил *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-гидроксициклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (240 мг, 505,70 мкмоль, выход 19,96%) в виде светло-желтых смол, которые непосредственно подвергли препаративной хиральной ВЭЖХ.

D1: ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 474,2; найдено 475,2; Rt=2,953 мин.

D2: ХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 474,2; найдено 475,2; Rt=3,100 мин.

Стадия 2: Хиральное разделение

Рацемический *трет*-бутил *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-гидроксициклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (240 мг, 505,70 мкмоль) подвергли препаративной хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IC (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 40-30-30. Скорость потока: 11 мл/мин; температура колонки: 21 °C; длина волны: 205 нм) с получением неочищенного вещества, которое содержит следы растворителей *трет*-бутил *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-гидроксициклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (121 мг, 254,96 мкмоль, выход 50,42%) E2 (R.T.=14,766 мин.) и *трет*-бутил *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(4-

гидроксициклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (119 мг, 250,74 мкмоль, выход 49,58%) E1 (R.T.=24,933 мин.), который непосредственно использовали на следующей стадии.

Рацемический *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-гидроксициклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (260 мг, 547,84 мкмоль) подвергли препаративной хиральной ВЭЖХ (Колонка: IB (250 * 30, 5 мкм), подвижная фаза: гексан-ИПС-МеОН, 80-10-10, скорость потока 12 мл/мин) с получением неочищенного вещества, содержащего следы растворителей, *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(4-гидроксициклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (117 мг, 246,53 мкмоль, выход 45,00%) E4 (R.T.=14,531 мин.) и *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-гидроксициклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата E3 (114 мг, 240,21 мкмоль, выход 43,85%) (R.T.=29,070 мин.), которые использовали непосредственно на следующей стадии.

E1: Время удерживания: 24,93 мин

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 474,5; найдено 475,2; Rt=4,856 мин.

E2: Время удерживания: 14,76 мин

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 474,5; найдено 475,2; Rt=4,854 мин.

E3: Время удерживания: 29,07 мин

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 474,5; найдено 475,2; Rt=4,621 мин.

E4: Время удерживания: 14,53 мин

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 474,5; найдено 475,2; Rt=4,622 мин.

*Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(4-гидроксициклогексил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**соединение 423**, **соединение 436** и соединение **431**, **соединение 434**)*

Раствор *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-гидроксициклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата E2 (121 мг, 254,96 мкмоль), *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(4-гидроксициклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата E1 (119 мг, 250,74 мкмоль), *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(4-гидроксициклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата E4 (117,00 мг, 246,53 мкмоль) и *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-гидроксициклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата E3 (114 мг, 240,21 мкмоль) в смеси воды (2 мл) и 1,4-диоксана (2 мл) перемешивали при 95°C в течение 12 ч, затем охлаждали и подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; подвижная фаза 40-40-65% 0-1-5 мин 0,1% NH_3-MeOH, скорость потока: 30 мл/мин) с получением **соединения 436** *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-2-(4-гидроксициклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (48 мг, 128,18 мкмоль, выход 50,27%), **соединение 423** *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-(4-гидроксициклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (47,8 мг, 127,65 мкмоль, выход 50,91%), **соединения 434** *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-(4-

гидроксициклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (57,7 мг, 154,08 мкмоль, выход 62,50%) и **соединения 431** *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-2-(4-гидроксициклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (52,5 мг, 140,20 мкмоль, выход 58,36%) в виде белых твердых веществ.

Соединение 423: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,92-0,98 (м, 3H), 1,11-1,32 (м, 4H), 1,33-1,51 (м, 4H), 1,59-1,65 (м, 3H), 1,81-1,95 (м, 3H), 1,99-2,05 (м, 3H), 2,85-3,22 (м, 1H), 3,36-3,61 (м, 1H), 3,72-3,79 (м, 1H), 3,98-4,29 (м, 2H), 5,53-5,63 (м, 2H), 7,42-7,54 (м, 1H), 7,96-8,10 (м, 1H), 10,24-10,38 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 374,4; найдено 375,2; Rt=2,217 мин.

Соединение 436: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,90-1,01 (м, 3H), 1,13-1,33 (м, 4H), 1,33-1,51 (м, 4H), 1,58-1,66 (м, 3H), 1,80-1,96 (м, 3H), 1,99-2,08 (м, 3H), 2,81-3,31 (м, 1H), 3,33-3,59 (м, 1H), 3,72-3,78 (м, 1H), 3,97-4,28 (м, 2H), 5,56-5,65 (м, 2H), 7,44-7,51 (м, 1H), 7,99-8,06 (м, 1H), 10,24-10,33 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 374,4; найдено 375,2; Rt=2,125 мин.

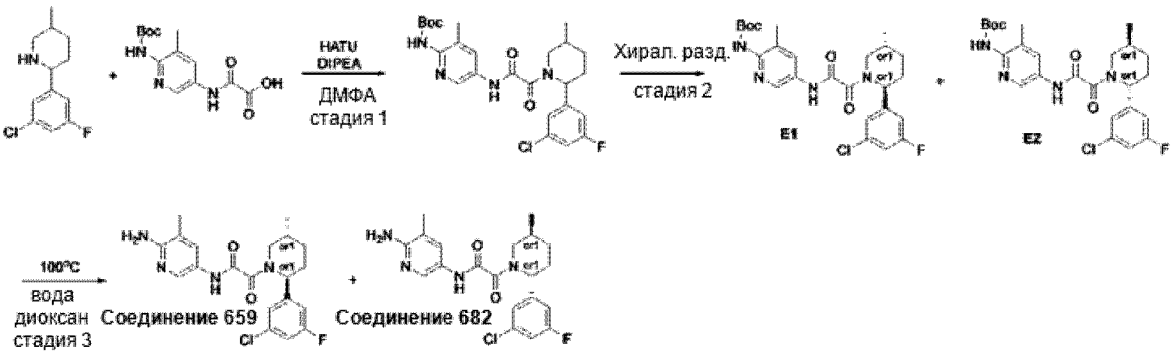
Соединение 431: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,72-0,90 (м, 2H), 0,91-1,00 (м, 3H), 1,05-1,19 (м, 2H), 1,22-1,29 (м, 1H), 1,56 (д, 3H), 1,63-2,01 (м, 7H), 2,01-2,14 (м, 3H), 2,82-3,27 (м, 1H), 3,42-4,02 (м, 1H), 4,03-4,13 (м, 1H), 4,46-4,51 (м, 1H), 5,52-5,67 (м, 2H), 7,43-7,50 (м, 1H), 7,96-8,03 (м, 1H), 10,25-10,33 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 374,4; найдено 375,2; Rt=1,941 мин.

Соединение 434: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,75-0,90 (м, 2H), 0,91-1,01 (м, 3H), 1,05-1,17 (м, 2H), 1,21-1,30 (м, 1H), 1,41-1,62 (м, 3H), 1,64-2,00 (м, 7H), 2,00-2,13 (м, 3H), 2,82-3,27 (м, 1H), 3,41-4,02 (м, 1H), 4,03-4,13 (м, 1H), 4,46-4,53 (м, 1H), 5,55-5,68 (м, 2H), 7,43-7,51 (м, 1H), 7,98-8,06 (м, 1H), 10,23-10,31 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 374,4; найдено 375,2; Rt=2,105 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(3-хлор-5-фторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 682 и соединение 659)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(5-(2-(2-(3-хлор-5-фторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

DIPEA (393,91 мг, 3,05 ммоль, 530,88 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,3 г, 1,02 ммоль) и 2-(3-хлор-5-фтор-фенил)-5-метил-пиперидину (231,34 мг, 1,02 ммоль)

в ДМФА (15 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением HATU (424,92 мг, 1,12 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 19*100 5 мкм и H_2O-MeOH в качестве элюирующей смеси) с получением чистого *трет*-бутил-N-[5-[[2-[2-(3-хлор-5-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,32 г, 633,69 мкмоль, выход 62,37%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 504,2; найдено 505,2; Rt=3,569 мин.

Стадия 2: Хиральное разделение

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: IC-II (250 * 20, 5 мкм), гексан-MeOH-ИПС, 80-15-15, 12 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров E1 *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3-хлор-5-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (116,9 мг, 231,49 мкмоль, выход 36,53%) и E2 *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3-хлор-5-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (109,4 мг, 216,64 мкмоль, выход 34,19%).

Время удерживания для E1 в аналитических условиях (колонка: IC, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 20,40 мин и для E2 29,38 мин.

E1: ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 504,2; найдено 505,2; Rt=1,227 мин.

E2: ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 504,2; найдено 505,2; Rt=1,224 мин.

*Стадия 3: Синтез трет-бутил-(5-(2-(2-(3-хлор-5-фторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата (**соединение 659** и **соединение 682**)*

трет-Бутил-*N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3-хлор-5-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат E2 (109,4 мг, 216,64 мкмоль) и *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3-хлор-5-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат E1 (116,9 мг, 231,49 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (2 мл) и воды (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 17 ч при 100 °C. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20 * 100 5 мкм и H_2O-MeOH (45-60%)+ NH_3 в качестве элюирующей смеси) с получением чистого *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-(3-хлор-5-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (68,6 мг, 169,44 мкмоль, выход 78,21%) и *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-2-(3-хлор-5-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (48,8 мг, 120,53 мкмоль, выход 52,07%).

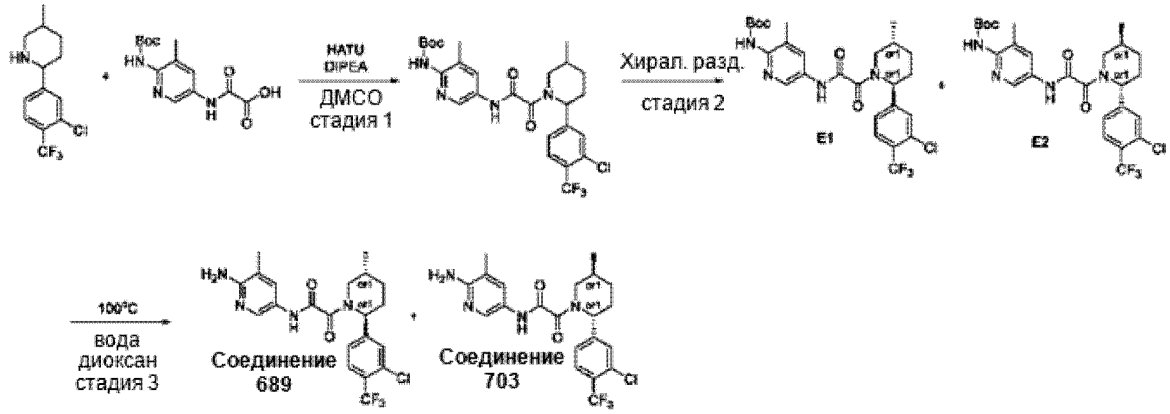
Соединение 659: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99 (м, 3H), 1,30 (м, 1H), 1,61 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 2,00 (м, 4H), 2,16 (м, 1H), 2,97 (м, 1H), 3,64 (м, 1H), 5,31 (м, 1H), 5,61 (м, 2H), 7,14 (м, 2H), 7,34 (м, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,97 (м, 1H), 10,54 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 404,2; найдено 405,2; Rt=2,525 мин.

Соединение 682: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99 (м, 3H), 1,30 (м, 1H), 1,60 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 2,00 (м, 4H), 2,17 (м, 1H), 2,98 (м, 1H), 3,73 (м, 1H), 5,31 (м, 1H), 5,61 (м, 2H), 7,14 (м, 2H), 7,34 (м, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,97 (м, 1H), 10,54 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 404,2; найдено 405,2; Rt=2,494 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(3-хлор-4-(трифторметил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 689, соединение 703)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(5-(2-(2-(3-хлор-4-(трифторметил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

К перемешиваемому раствору (*2R,5S*)-2-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-5-метил-пиперидина (0,9 г, 3,24 ммоль), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (1,15 г, 3,89 ммоль, HCl) и DIPEA (1,05 г, 8,10 ммоль, 1,41 мл) в ДМСО (5 мл) добавляли HATU (1,48 г, 3,89 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 13 ч. После завершения реакции реакционную смесь подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: SunFire 19 * 100 мм, 5 мкл; MeOH в качестве элюирующей смеси) с получением *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,32 г, 576,59 мкмоль, выход 17,79%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 554,2; найдено 555,2; Rt=1,445 мин.

Стадия 2: Хиральное разделение

трет-Бутил-*N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (0,32 г, 576,59 мкмоль) подвергли хиральному разделению (IA-I (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 12 мл/мин) с получением *трет*-бутил -*N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,12 г, 216,22 мкмоль, выход 37,50%) и *трет*-бутил -*N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,1 г, 180,18 мкмоль, выход 31,25%). Время удерживания

для E1 в аналитических условиях (колонка: IA, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 20,78 мин и для E2 15,01 мин.

E1: Время удерживания: 20,78 мин

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 554,2; найдено 555,2; Rt=5,656 мин.

E2: Время удерживания: 15,01 мин

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 554,2; найдено 555,2; Rt=6,191 мин.

*Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(3-хлор-4-(трифторметил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**соединение 703** и **соединение 689**)*

трет-Бутил-*N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (0,11 г, 198,20 мкмоль) и *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (0,1 г, 180,18 мкмоль) добавляли к смеси воды (0,7 мл) и 1,4-диоксана (2 мл), а реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После охлаждения раствор концентрировали при пониженном давлении, а остаток подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: SunFire 19 * 100 мм, 5 мкл; вода-MeOH в качестве элюирующей смеси) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,037 г, 81,34 мкмоль, выход 41,04%) и *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-2-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,04 г, 87,94 мкмоль, выход 48,80%) в виде белого твердого вещества.

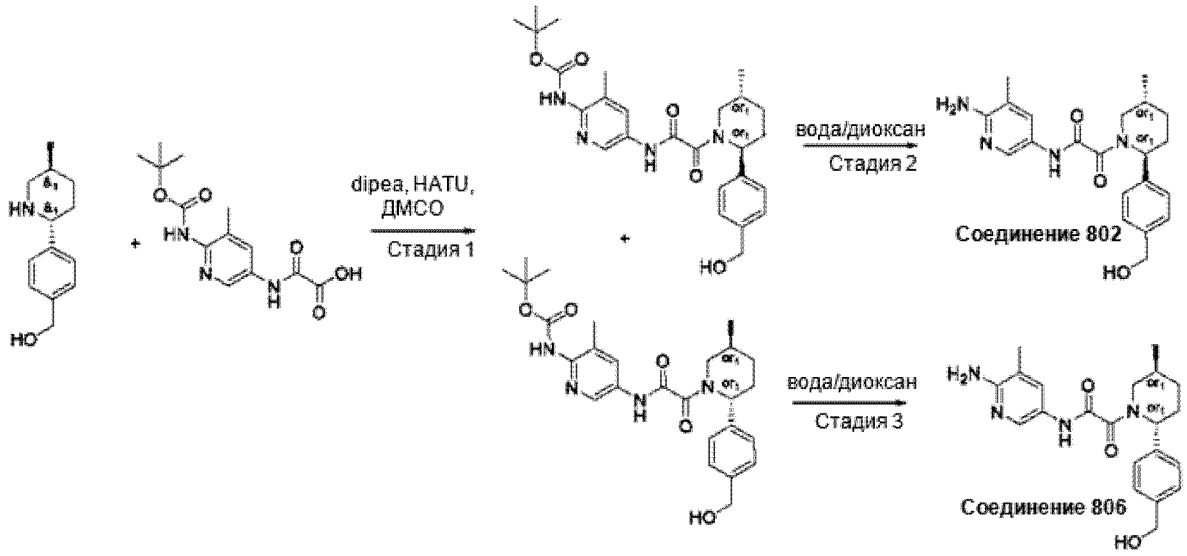
Соединение 689: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99 (м, 3H), 1,31 (м, 1H), 1,61 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 2,00 (м, 3H), 2,14 (м, 2H), 3,01 (м, 1H), 3,65 (м, 1H), 5,59 (м, 3H), 7,45 (м, 2H), 7,61 (м, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,97 (м, 1H), 10,53 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 454,2; найдено 455,2; Rt=2,501 мин.

Соединение 703: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99 (м, 3H), 1,31 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 2,00 (м, 3H), 2,13 (м, 2H), 3,00 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 5,58 (м, 3H), 7,45 (м, 2H), 7,61 (м, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,97 (м, 1H), 10,53 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 454,2; найдено 455,2; Rt=2,481 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[4-(гидроксиметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 806) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[4-(гидроксиметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 802)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(гидроксиметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (P1) и трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-[4-(гидроксиметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (P2)

2-[[6-(трет-Бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (287,67 мг, 974,21 мкмоль), [4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенил]метанол (0,2 г, 974,21 мкмоль) и dipea (377,73 мг, 2,92 ммоль, 509,07 мкл) растворяли в ДМСО (6 мл) при щадящем нагреве. HATU (444,51 мг, 1,17 ммоль) добавляли малыми порциями при интенсивном перемешивании и периодическом нагревании. После завершения реакции смесь очищали с помощью ВЭЖХ с получением рацемического продукта, который подвергли хиральной ВЭЖХ с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(гидроксиметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (30 мг, 62,17 мкмоль, выход 6,38%) и трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-[4-(гидроксиметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (39 мг, 80,82 мкмоль, выход 8,30%)

Условия ВЭЖХ: (32-36% 0,9-6 мин вода-ацетонитрил; скорость потока 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин, ацетонитрил); масса целевого пика 482; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (R))

Условия хиральной препаративной ВЭЖХ: Chiralcel OJ-H (250 * 20, 5 мкм), подвижная фаза: гексан-ИПС-МеОН, 80-10-10; скорость потока: 12 мл/мин. 24 оС, длина волны: 205 нм, 215 нм, время удерживания (изомер 1(SR))=19,9, время удерживания (изомер 2(RS))=33,28

P1: ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 482,6; найдено 483,2; Rt=5,045 мин.

RT (гексан-ИПС-МеОН, 80-10-10, 12 мл/мин)=11,3442 мин.

P2: ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 482,6; найдено 483,2; Rt=5,043 мин.

RT (гексан-ИПС-МеОН, 80-10-10, 12 мл/мин)=19,8252 мин.

Стадия 2. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[4-

*(гидроксиметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 806**)*

трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(гидроксиметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (30 мг, 62,17 мкмоль) растворяли в смеси воды (1 мл) / диоксана (1 мл) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Аликвота показывает полное израсходование исходного материала; упаривание растворителей при пониженном давлении и очистка ВЭЖХ (5-50% 0,5-6,5 мин вода-ацетонитрил; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, ацетонитрил); масса целевого пика 382; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (R)) приводит к получению N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[4-(гидроксиметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (20 мг, 52,29 мкмоль, выход 84,12%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 382,2; найдено 383,4; Rt=1,541 мин.

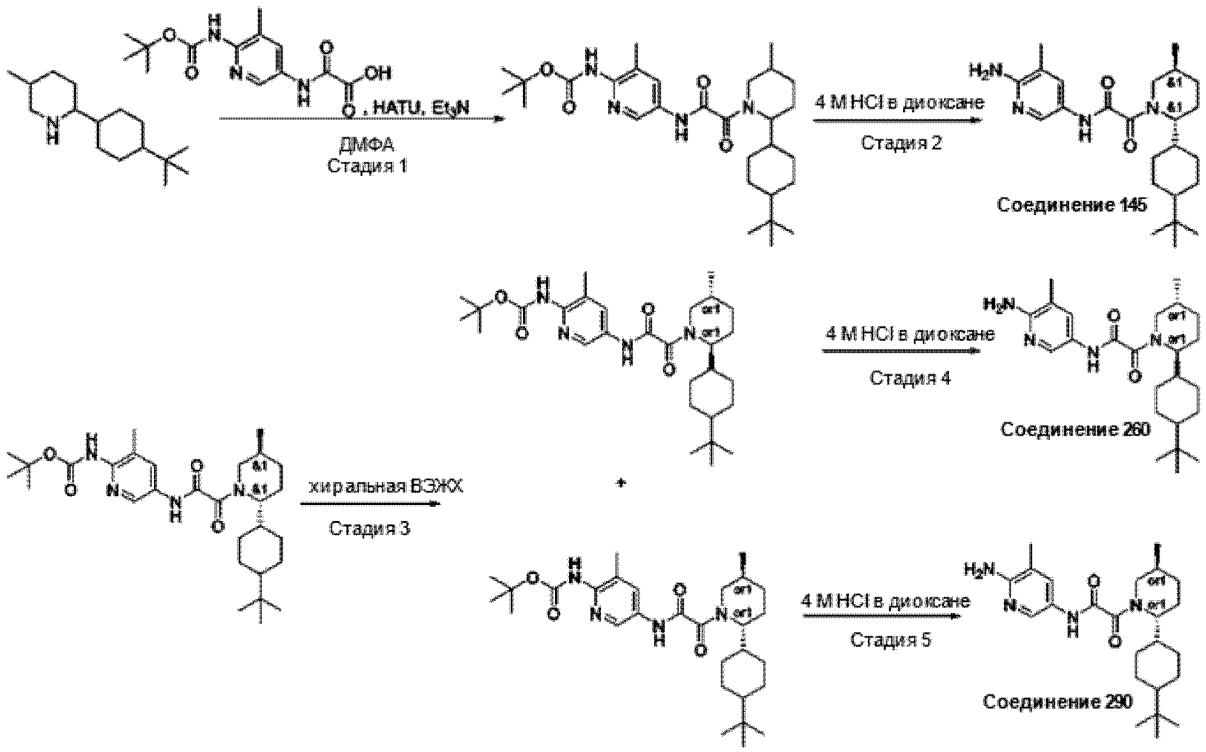
*Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[4-(гидроксиметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 802**)*

трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-[4-(гидроксиметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (38 мг, 78,74 мкмоль) растворяли в смеси вода (1 мл) / диоксан (1 мл) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Аликвота показывает полное израсходование исходного материала; упаривание растворителей при пониженном давлении и очистка ВЭЖХ (5-40% 0,5-6,5 мин вода-ацетонитрил; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, ацетонитрил); масса целевого пика 382; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (R)) приводит к получению N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[4-(гидроксиметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (10 мг, 26,15 мкмоль, выход 33,20%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,98-1,03 (м, 3H), 1,27-1,36 (м, 1H), 1,61-1,69 (м, 1H), 1,80-1,91 (м, 1H), 1,97-2,02 (м, 3H), 2,02-2,14 (м, 1H), 2,16-2,27 (м, 1H), 2,68-3,19 (м, 1H), 3,41-4,05 (м, 1H), 4,42-4,50 (м, 2H), 5,09-5,57 (м, 2H), 5,57-5,65 (м, 2H), 7,21-7,24 (м, 1H), 7,24-7,34 (м, 3H), 7,42-7,54 (м, 1H), 7,88-8,05 (м, 1H), 10,41-10,52 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 382,2; найдено 383,4; Rt=1,752 мин.

Синтез *рац*-*N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-*трет*-бутилциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 145), *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-*трет*-бутилциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 260) и *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*R*,5*S*)-2-(4-*трет*-бутилциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 290)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(4-трет-бутилциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

К перемешиваемому раствору 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (621,87 мг, 2,11 ммоль), 2-(4-*трет*-бутилциклогексил)-5-метил-пиперидина (0,5 г, 2,11 ммоль) и HATU (880,82 мг, 2,32 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли триэтиламин (852,40 мг, 8,42 ммоль, 1,17 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 часов. Через 4 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а полученный неочищенный продукт очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Элюент: 70-70-100%, 0-1-6 мин, вода - метанол; скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл/мин, метанол; колонка: SunFireC18 100×19 мм, 5 мкм) с получением *трет*-бутил-N-[5-[[2-[2-(4-*трет*-бутилциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,25 г, 485,72 мкмоль, выход 23,06%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+Boc]^+$ m/z: рассчит. 514,4; найдено 515,4; Rt=4,992 мин.

*Стадия 2. Синтез рац-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(4-трет-бутилциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 145**)*

Раствор *трет*-бутил-N-[5-[[2-[2-(4-*трет*-бутилциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,1 г, 194,29 мкмоль) в 4,0M HCl в диоксане (70,84 мг, 1,94 ммоль, 88,55 мкл) перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Через 2 часа реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а неочищенный продукт очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Элюент: 0-5 мин, 65-85%,

вода - метанол (0,1% NH_3); скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл/мин, метанол (0,1% NH_3); колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм) с получением *рац-N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-*трет*-бутилциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 145**, 42 мг, 101,31 мкмоль, выход 52,14%) в виде белого твердого вещества.

37. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 0,82 (м, 11H), 0,94 (м, 6H), 1,28 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,76 (м, 5H), 1,85 (м, 2H), 2,03 (с, 3H), 2,84 (м, 1H), 3,45 (д, 1H), 4,04 (м, 1H), 5,60 (м, 2H), 7,47 (м, 1H), 8,08 (м, 1H), 10,26 (м, 1H).

38. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 414,4; найдено 415,4; Rt=3,779 мин.

Стадия 3. Хиральное разделение трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-трет-бутилциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата и трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-трет-бутилциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

рац-трет-бутил-*N*-[5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-(4-*трет*-бутилциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (90 мг, 174,86 мкмоль) очищали хиральной ВЭЖХ (Элюент: гексан-ИПС-МеОН, 60-20-20; колонка: IC, 250 * 20 мм, 5 мкм; скорость потока: 12 мл/мин) с получением *трет*-бутил-*N*-[5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-(4-*трет*-бутилциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (34 мг, 66,06 мкмоль, выход 37,78%) и *трет*-бутил-*N*-[5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-*трет*-бутилциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (26 мг, 50,52 мкмоль, выход 28,89%) в виде белых твердых веществ.

39. ***трет*-Бутил-*N*-[5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-(4-*трет*-бутилциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат:** ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 514,4; найдено 515,4; Rt=7,292 мин. Хиральная ВЭЖХ: Rt=7,76 мин (Элюент: CO_2 - MeOH, 60-40; колонка: IC; скорость потока: 2 мл/мин).

40. ***трет*--бутил -*N*-[5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-(4-*трет*-бутилциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат:** ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 514,4; найдено 515,2; Rt=7,368 мин; хиральная ВЭЖХ: Rt=6,39 мин (Элюент: CO_2 - MeOH, 60-40; колонка: IC; скорость потока: 2 мл/мин).

*Стадия 4. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(4-трет-бутилциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 260**)*

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-*трет*-бутилциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (26 мг, 50,52 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли 4,0М HCl в диоксане (18,42 мг, 505,15 мкмоль, 23,02 мкл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Через 2 часа реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а неочищенный продукт очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Элюент: 0-5 мин, 65-100%, вода - метанол (0,1% NH_3); скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл/мин, метанол; колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-*трет*-бутилциклогексил)-5-

метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 260**, 15 мг, 36,18 мкмоль, выход 71,62%) в виде белого твердого вещества.

41. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,65-0,78 (м, 2H), 0,78-0,82 (м, 9H), 0,82-0,91 (м, 3H), 0,91-0,95 (м, 3H), 0,95-1,04 (м, 1H), 1,20-1,30 (м, 1H), 1,52-1,63 (м, 2H), 1,65-1,77 (м, 4H), 1,78-1,97 (м, 3H), 1,98-2,04 (м, 3H), 2,78-3,27 (м, 1H), 3,44-4,09 (м, 1H), 5,53-5,66 (м, 2H), 7,39-7,48 (м, 1H), 7,95-8,02 (м, 1H), 10,21-10,32 (м, 1H).

42. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 414,4; найдено 415,4; Rt=3,275 мин.

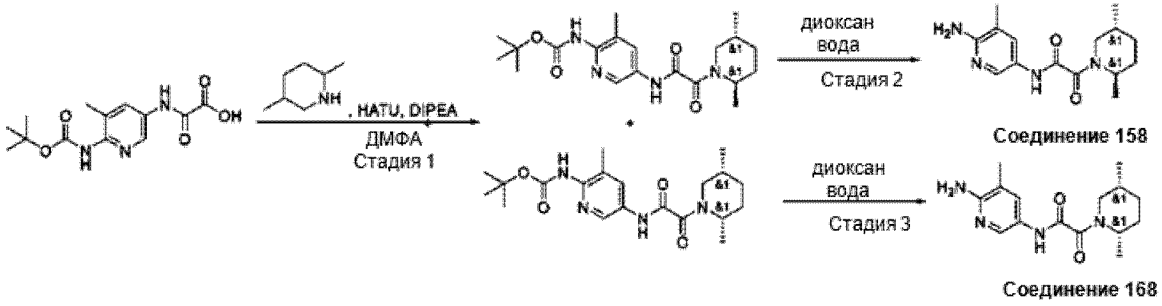
*Стадия 5. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(4-трет-бутилциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 290**)*

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-(4-*трет*-бутилциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (34 мг, 66,06 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли 4,0М HCl в диоксане (24,09 мг, 660,58 мкмоль, 30,11 мкл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Через 2 часа реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а неочищенный продукт очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Элюент: 0-5 мин, 65-100%, вода - метанол (0,1% NH_3); скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл/мин, метанол; колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*R*,5*S*)-2-(4-*трет*-бутилциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 290**, 15 мг, 36,18 мкмоль, выход 54,77%) в виде белого твердого вещества.

43. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,65-0,78 (м, 2H), 0,78-0,82 (м, 9H), 0,82-0,91 (м, 3H), 0,91-0,95 (м, 3H), 0,95-1,04 (м, 1H), 1,20-1,30 (м, 1H), 1,52-1,63 (м, 2H), 1,65-1,77 (м, 4H), 1,78-1,97 (м, 3H), 1,98-2,04 (м, 3H), 2,78-3,27 (м, 1H), 3,44-4,09 (м, 1H), 5,53-5,66 (м, 2H), 7,39-7,48 (м, 1H), 7,95-8,02 (м, 1H), 10,21-10,32 (м, 1H).

44. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 414,4; найдено 415,4; Rt=3,926 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*R*,5*R*)-2,5-диметил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 158) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 168)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5R)-2,5-диметил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата и трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2,5-

диметил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

К перемешиваемому раствору 2,5-диметилпиперидина (0,08 г, 706,71 мкмоль) и 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (208,69 мг, 706,71 мкмоль) в ДМФА (10 мл) добавляли DIPEA (228,34 мг, 1,77 ммоль, 307,74 мкл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 минут. Через 5 минут добавляли раствор HATU (282,15 мг, 742,05 мкмоль) в ДМФА (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка: Waters SunFire C18 19*100 мм, 5 мкм; элюент: 40-60% CH_3CN) с получением *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(2*R*,5*R*)-2,5-диметил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (53,9 мг, 138,04 мкмоль, выход 19,53%) и *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2,5-диметил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (16,6 мг, 42,51 мкмоль, выход 6,02%) в виде светло-желтых твердых веществ.

***трет*-Бутил-*N*-[5-[[2-[(2*R*,5*R*)-2,5-диметил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат:** ЖХМС (ИЭР): $[M+Boc]^+$ m/z: рассчит. 390,3; найдено 391,2; Rt=3,340 мин.

***трет*-Бутил-*N*-[5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2,5-диметил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат:** ЖХМС (ИЭР): $[M+Boc]^+$ m/z: рассчит. 390,3; найдено 391,2; Rt=3,389 мин.

*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-2,5-диметил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 158**)*

трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2*R*,5*R*)-2,5-диметил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (53,9 мг, 138,04 мкмоль) растворяли в воде (5 мл) и диоксане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 17 часов при 100 °C. После завершения реакции полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт подвергли очистке ВЭЖХ с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*R*,5*R*)-2,5-диметил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 158**, 18,5 мг, 63,71 мкмоль, выход 46,16%) в виде светло-желтого твердого вещества.

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,23 (м, 4H), 1,35 (м, 2H), 1,95 (м, 4H), 2,14 (с, 3H), 3,35 (м, 1H), 4,81 (м, 3H), 7,73 (м, 1H), 8,05 (м, 1H), 9,01 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 290,2; найдено 291,4; Rt=2,008 мин.

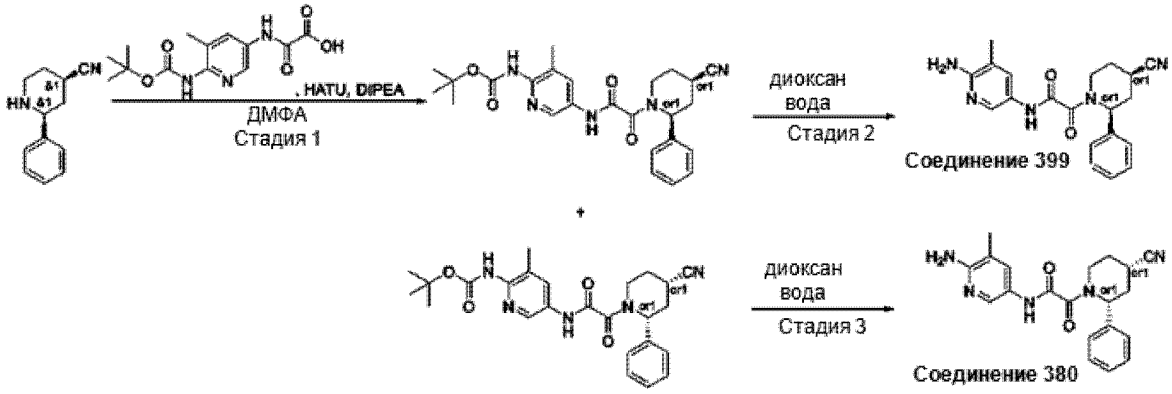
*Стадия 3. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 168**)*

трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2,5-диметил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (16 мг, 40,98 мкмоль) растворяли в воде (5 мл) и диоксане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 17 часов при 100 °C. После завершения реакции полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт подвергли очистке ВЭЖХ (Элюент: 2-10 мин, 50-70% вода - CH_3CN (муравьиная кислота в качестве добавки); загрузочный насос: 4 мл/мин,

CH_3CN; Колонка: Sunfire C18 100×20 мм, 5 мкм) и подвергли лиофильной сушке с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-диметил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 168**, 3,5 мг, 12,05 мкмоль, выход 29,42%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 290,2; найдено 291,2; Rt=2,240 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*S*,4*R*)-4-циано-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 380) и *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*R*,4*S*)-4-циано-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 399)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,4R)-4-циано-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата и трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,4S)-4-циано-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

К перемешиваемому раствору 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,3 г, 1,02 ммоль) и (2*R*,4*S*)-2-фенилпиперидин-4-карбонитрила (226,27 мг, 1,02 ммоль, соль HCl) в ДМФА (10 мл) добавляли DIPEA (525,22 мг, 4,06 ммоль, 707,84 мкл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут. Через 5 минут добавляли HATU (424,92 мг, 1,12 ммоль). Полученную реакционную смесь затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении, а неочищенный продукт очищали обращенно-фазной ВЭЖХ с получением *рац-трет*-бутил-N-[5-[[2-[(2*S*,4*R*)-4-циано-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,11 г, 237,31 мкмоль, выход 23,36%) в виде светло-желтого твердого вещества. Полученный чистый продукт подвергли очистке хиральной ВЭЖХ (Колонка: IB (250×20, 5 мкм); элюент: гексан-МеОН-ИПС, 70-15-15; скорость потока: 12 мл/мин) с получением *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(2*S*,4*R*)-4-циано-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (36,1 мг) и *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(2*R*,4*S*)-4-циано-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (36,8 мг) в виде светло-желтых твердых веществ.

***трет*-бутил *N*-[5-[[2-[(2*S*,4*R*)-4-циано-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат:** ЖХМС (ИЭР): $[M+Boc]^+$ m/z: рассчит. 463,2; найдено 464,4; Rt=3,389 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=36,62 мин (Колонка: IB; элюент: гексан-MeOH-ИПС, 70-15-15; скорость потока: 0,6 мл/мин).

***трет*-бутил-*N*-[5-[[2-[(2*R*,4*S*)-4-циано-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат:** ЖХМС (ИЭР): $[M+Boc]^+$ m/z: рассчит. 463,2; найдено 464,4; Rt=3,390 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=23,36 мин (Колонка: IB; элюент: гексан-MeOH-ИПС, 70-15-15; скорость потока: 0,6 мл/мин).

*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,4S)-4-циано-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 399**)*

трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2*R*,4*S*)-4-циано-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (36,8 мг, 79,39 мкмоль) растворяли в диоксане (2 мл) и воде (5 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 15 часов при 100 °C. После завершения реакции полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с получением чистого *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*R*,4*S*)-4-циано-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 399**, 16,9 мг, 46,50 мкмоль, выход 58,58%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,82-1,87 (м, 1H), 1,93-1,97 (м, 1H), 1,97-2,04 (м, 3H), 2,16-2,23 (м, 1H), 2,60-3,06 (м, 1H), 3,18-3,24 (м, 1H), 3,36-3,47 (м, 1H), 3,79-4,50 (м, 1H), 5,29-5,53 (м, 1H), 5,54-5,69 (м, 2H), 7,21-7,28 (м, 1H), 7,30-7,36 (м, 4H), 7,36-7,54 (м, 1H), 7,84-8,11 (м, 1H), 10,34-10,62 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 363,2; найдено 364,2; Rt=2,235 мин.

*Стадия 3. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,4R)-4-циано-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 380**)*

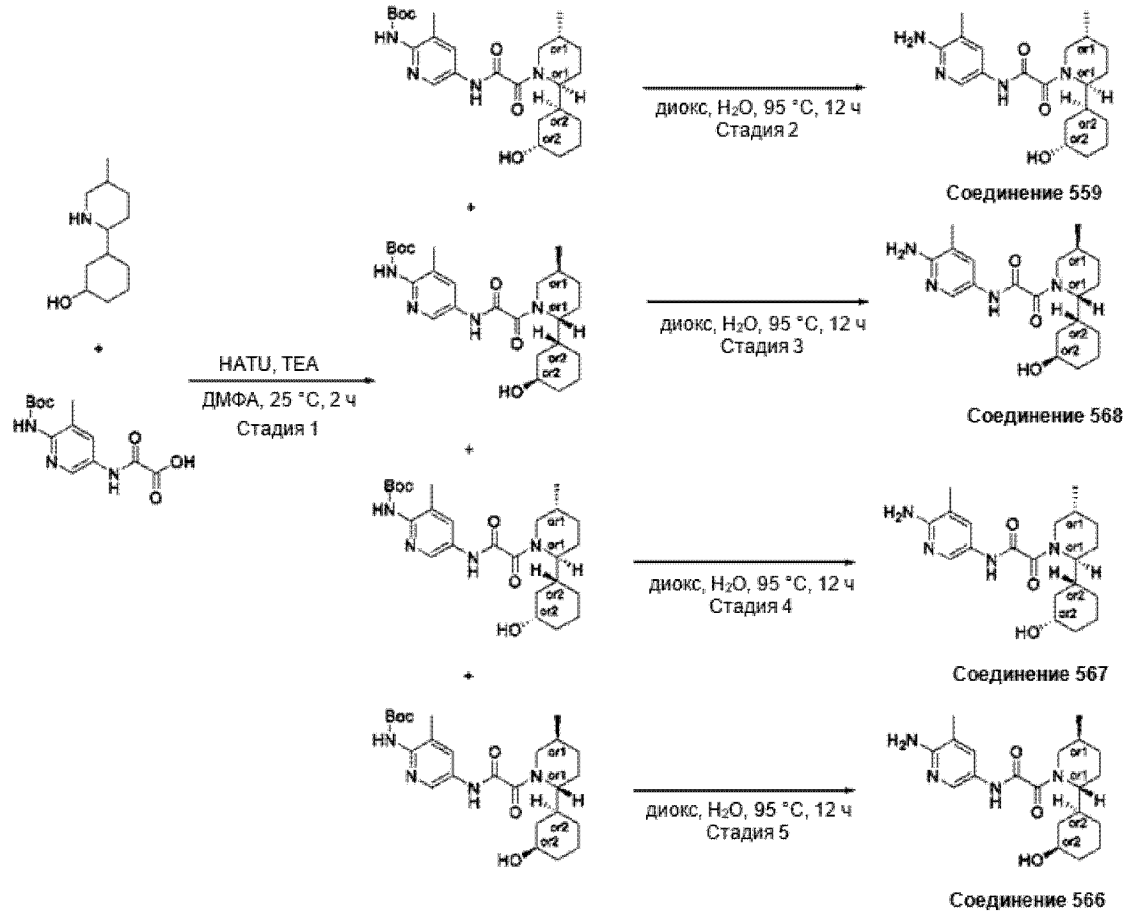
трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2*S*,4*R*)-4-циано-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (36,1 мг, 77,88 мкмоль) растворяли в воде (5 мл) и диоксане (2 мл). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 15 часов при 100 °C. После завершения реакции полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с получением чистого *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*S*,4*R*)-4-циано-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 380**, 18,8 мг, 51,73 мкмоль, выход 66,42%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,82-1,87 (м, 1H), 1,95-2,03 (м, 4H), 2,15-2,25 (м, 1H), 2,64-3,05 (м, 1H), 3,18-3,24 (м, 1H), 3,35-3,45 (м, 1H), 3,81-4,44 (м, 1H), 5,31-5,54 (м, 1H), 5,55-5,67 (м, 2H), 7,18-7,27 (м, 1H), 7,31-7,53 (м, 5H), 7,83-8,10 (м, 1H), 10,32-10,63 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 363,2; найдено 364,2; Rt=2,262 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[(1S,3R)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 566), N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[(1R,3S)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-

1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 567), N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[(1R,3R)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 568) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[(1S,3S)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 559)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1S,3S)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата, трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[(1R,3R)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата, трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1R,3S)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата и трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[(1S,3R)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

Смесь 3-(5-метил-2-пиперидил)циклогексанола (550 мг, 2,79 ммоль), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (823,09 мг, 2,79 ммоль) и триэтиламина (2,82 г, 27,87 ммоль, 3,89 мл) в ДМФА (20 мл) перемешивали при 25°C в течение 0,25 ч, затем HATU (1,06 г, 2,79 ммоль) добавляли малыми порциями в течение 0,5 ч. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме до 5 мл и подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: SunFireC18 100×19 мм 5 мкм, подвижная фаза: 50-50-80% 0-1-6 мин вода-метанол,

скорость потока: 30 мл/мин), что позволило получить две фракции продукта: 259 мг (1-я фракция) и 337 мг (2-я фракция) в виде бесцветных смол. 1-ю фракцию после ВЭЖХ (259 мг) подвергли препаративной хиральной ВЭЖХ. (Колонка: IC-II (250 * 20, 5 мкм), подвижная фаза: гексан-ИПС-МеОН, 70-15-15, скорость потока: 12 мл/мин) с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1S,3S)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (89 мг, 187,53 мкмоль, выход 6,73%) (R.T.=30,039 мин.) и трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[(1R,3R)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (70 мг, 147,50 мкмоль, выход 5,29%) (R.T.=34,388 мин.) в виде бесцветных смол, содержащих следы растворителей. 2-я фракцию после ВЭЖХ (337 мг) подвергли препаративной хиральной ВЭЖХ (колонка:IC-II (250 * 20, 5мкм), подвижная фаза: гексан-ИПС-МеОН, 70-15-15, скорость потока: 12 мл/мин) с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1R,3S)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (119 мг, 250,74 мкмоль, выход 9,00%) (R.T.=38,496 мин.) и трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[(1S,3R)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (83 мг, 174,89 мкмоль, выход 6,27%) (R.T.=47,540 мин.) в виде бесцветных смол, содержащих следы растворителей. Все продукты использовали непосредственно на следующих стадиях.

1[я] Фракция: RT (IC, гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=15,559 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 474,2; найдено 475,2; Rt=4,558 мин.

2[я] Фракция: RT (IC, гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=17,928 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 474,2; найдено 475,2; Rt=4,558 мин.

3[я] фракция: RT (IC, гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=20,008 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 474,2; найдено 475,2; Rt=4,896 мин.

4[я] Фракция: RT (IC, гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=23,341 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 474,2; найдено 475,2; Rt=4,894 мин.

*Стадия 2. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[(1S,3S)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 559**)*

трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1S,3S)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (89 мг, 187,53 мкмоль) растворяли в смеси 1,4-диоксана (2 мл) и воды (2,5 мл). Полученный раствор перемешивали при 95°C в течение 12 ч, затем охлаждали и подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм ВД S-5 мкм, подвижная фаза:30-45% 1-6 мин вода-метанол (NH_3 0,1%), скорость потока: 30 мл/мин) с получением **соединения 559** N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[(1S,3S)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (51,7 мг, 138,06 мкмоль, выход 73,62%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,57-0,67 (м, 1H), 0,73-0,89 (м, 1H), 0,91-0,95 (м, 3H), 0,95-1,05 (м, 1H), 1,11-1,19 (м, 1H), 1,21-1,30 (м, 1H), 1,42-1,51 (м, 1H), 1,52-1,62 (м, 2H), 1,62-1,68 (м, 1H), 1,74-1,96 (м, 6H), 1,99-2,05 (м, 3H), 2,78-3,24 (м, 1H), 3,37-3,52 (м,

1H), 3,93-4,14 (м, 1H), 4,44-4,55 (м, 1H), 5,54-5,62 (м, 2H), 7,39-7,47 (м, 1H), 7,94-8,03 (м, 1H), 10,23-10,32 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 374,2; найдено 375,2; Rt=1,588 мин.

*Стадия 3. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[(1R,3R)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 568**)*

трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[(1R,3R)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (70 мг, 147,50 мкмоль) растворяли в смеси 1,4-диоксана (2 мл) и воды (2,5 мл). Полученный раствор перемешивали при 95°C в течение 12 ч, затем охлаждали и подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм ВД S-5 мкм, подвижная фаза:35-60% 1-6 мин вода-метанол (NH_3 0,1%), скорость потока: 30 мл/мин) с получением **соединения 568** N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[(1R,3R)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (33 мг, 88,12 мкмоль, выход 59,75%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,54-0,78 (м, 2H), 0,89-0,94 (м, 3H), 0,95-1,04 (м, 1H), 1,11-1,20 (м, 1H), 1,21-1,30 (м, 1H), 1,39-1,51 (м, 1H), 1,51-1,63 (м, 2H), 1,63-1,70 (м, 1H), 1,71-1,99 (м, 6H), 1,99-2,05 (м, 3H), 2,78-3,25 (м, 1H), 3,37-3,51 (м, 1H), 3,94-4,14 (м, 1H), 4,45-4,56 (м, 1H), 5,55-5,61 (м, 2H), 7,40-7,49 (м, 1H), 7,97 (с, 1H), 10,17-10,35 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 374,2; найдено 375,2; Rt=1,717 мин.

*Стадия 4. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[(1R,3S)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 567**)*

трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1R,3S)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (119 мг, 250,74 мкмоль) растворяли в смеси 1,4-диоксана (2 мл) и воды (2,5 мл. Полученный раствор перемешивали при 95°C в течение 12 ч, затем охлаждали и подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм ВД S-5 мкм, подвижная фаза: 40-60% 1-6 мин вода-метанол (NH_3 0,1%), скорость потока: 30 мл/мин) с получением **соединения 567** N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[(1R,3S)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (59 мг, 157,55 мкмоль, выход 62,83%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,54-0,78 (м, 2H), 0,87-1,04 (м, 4H), 1,15-1,29 (м, 2H), 1,54-1,62 (м, 2H), 1,62-1,72 (м, 2H), 1,72-1,83 (м, 3H), 1,84-1,98 (м, 2H), 1,99-2,04 (м, 3H), 2,79-3,28 (м, 1H), 3,36-3,57 (м, 1H), 3,92-4,16 (м, 1H), 4,38-4,50 (м, 1H), 5,55-5,63 (м, 2H), 7,38-7,51 (м, 1H), 7,92-8,02 (м, 1H), 10,20-10,38 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 374,2; найдено 375,2; Rt=1,929 мин.

*Стадия 5. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[(1S,3R)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 566**)*

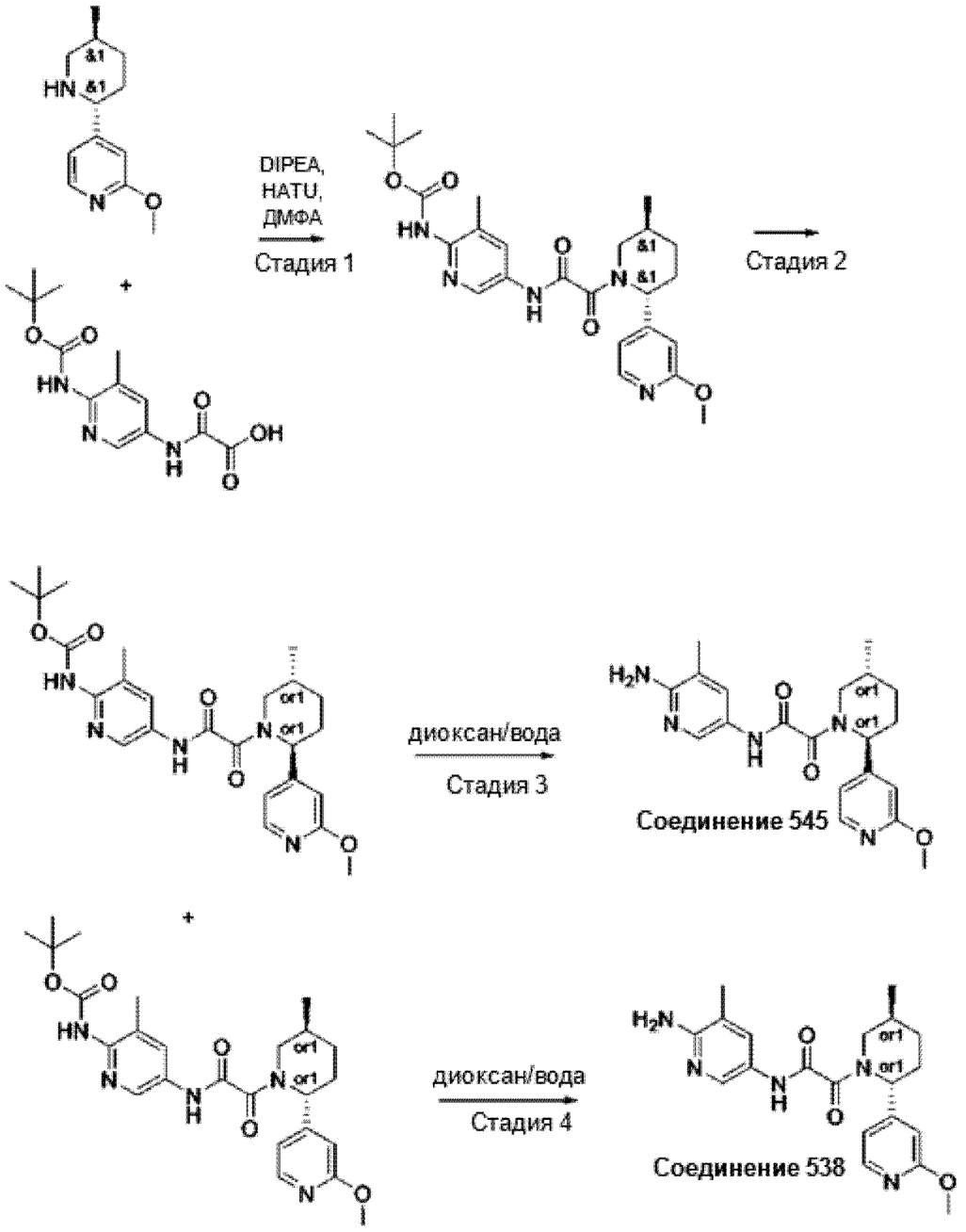
трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[(1S,3R)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (83 мг, 174,89 мкмоль) растворяли в смеси 1,4-диоксана (2 мл) и воды (2,5 мл). Полученный раствор

перемешивали при 95°C в течение 12 ч, затем охлаждали и подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм ВД S-5 мкм, подвижная фаза:40-60% 1-6 мин вода-метанол (NH_3 0,1%), скорость потока: 30 мл/мин) с получением **соединения 566** N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[(1S,3R)-3-гидроксициклогексил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (52 мг, 138,86 мкмоль, выход 79,40%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,52-0,79 (м, 2H), 0,90-0,95 (м, 3H), 0,95-1,03 (м, 1H), 1,14-1,29 (м, 2H), 1,54-1,62 (м, 2H), 1,62-1,71 (м, 2H), 1,71-1,83 (м, 3H), 1,83-1,98 (м, 2H), 1,99-2,05 (м, 3H), 2,79-3,27 (м, 1H), 3,36-3,57 (м, 1H), 3,94-4,14 (м, 1H), 4,39-4,49 (м, 1H), 5,54-5,62 (м, 2H), 7,42-7,50 (м, 1H), 7,96-8,02 (м, 1H), 10,16-10,36 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 374,2; найдено 375,2; Rt=1,940 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(2-метокси-4-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 545) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(2-метокси-4-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 538)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(2-метокси-4-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

DIPEA (525,22 мг, 4,06 ммоль, 707,84 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,4 г, 1,35 ммоль) и 2-метокси-4-(5-метил-2-пиперидил)пиридина (279,43 мг, 1,35 ммоль) в ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением раствора HATU (566,56 мг, 1,49 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ с

получением трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(2-метокси-4-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,34 г, 703,12 мкмоль, выход 51,91%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 483,3; найдено 484,4; Rt=3,696 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(2-метокси-4-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (P1) и трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(2-метокси-4-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (P2)

трет-Бутил-N-[5-[[2-[2-(2-метокси-4-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (330,0 мг, 682,44 мкмоль) хирально разделяли, используя колонку IC (100 * 20, 5 мкм) Chiralpak, ИПС-MeOH, 50-50 в качестве подвижной фазы, скорость потока 10 мл/мин), получая **P1** - трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(2-метокси-4-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (79,26 мг, выход 24,02%) и **P2** - трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(2-метокси-4-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (119,89 мг, выход 36,33%).

P1: ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 483,6; найдено 484,6; Rt=5,139 мин.

RT (IC, ИПС-MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин)=56,1162 мин.

P2: ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 483,6; найдено 484,6; Rt=5,140 мин.

RT (IC, ИПС-MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин)=14,6942 мин.

*Стадия 3. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(2-метокси-4-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 545**)*

трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(2-метокси-4-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (119,89 мг, 247,93 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (2 мл) и воды (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 100 °C. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ с получением чистого N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(2-метокси-4-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (67,7 мг, 176,56 мкмоль, выход 71,21%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,89-1,05 (м, 3H), 1,25-1,36 (м, 1H), 1,44-1,65 (м, 1H), 1,79-1,91 (м, 1H), 1,97-2,02 (м, 3H), 2,10-2,20 (м, 1H), 2,49-2,49 (м, 1H), 2,68-3,23 (м, 1H), 3,40-4,06 (м, 4H), 5,06-5,51 (м, 1H), 5,54-5,70 (м, 2H), 6,63-6,76 (м, 1H), 6,88-6,99 (м, 1H), 7,39-7,53 (м, 1H), 7,92-8,04 (м, 1H), 8,11-8,21 (м, 1H), 10,44-10,61 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 383,2; найдено 384,2; Rt=1,929 мин.

*Стадия 4: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(2-метокси-4-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 538**)*

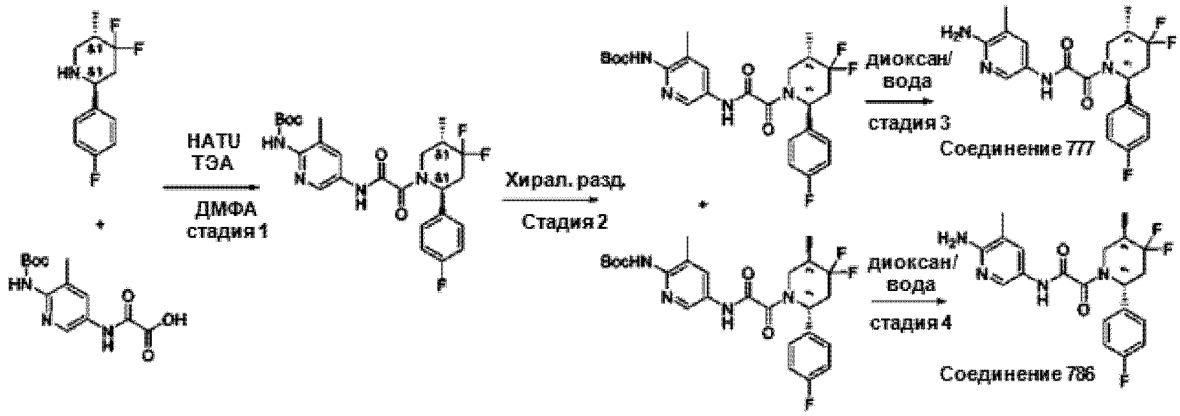
трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(2-метокси-4-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (79,26 мг, 163,91 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (2 мл) и воды (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 100 °C. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС,

полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ с получением чистого N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(2-метокси-4-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (43,7 мг, 113,97 мкмоль, выход 69,53%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,88-1,03 (м, 3H), 1,25-1,38 (м, 1H), 1,49-1,62 (м, 1H), 1,78-1,91 (м, 1H), 1,91-2,13 (м, 4H), 2,13-2,22 (м, 1H), 2,67-3,23 (м, 1H), 3,40-4,10 (м, 4H), 5,02-5,52 (м, 1H), 5,54-5,73 (м, 2H), 6,63-6,74 (м, 1H), 6,86-6,97 (м, 1H), 7,39-7,51 (м, 1H), 7,93-8,04 (м, 1H), 8,09-8,20 (м, 1H), 10,46-10,57 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 383,2; найдено 384,2; Rt=1,933 m

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 777) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 786)



Стадия 1: Синтез рац-трет-бутил-(5-(2-((2R,5R)-2-(3,4-дифторфенил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

(2R,5R)-4,4-Дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-пиперидин (0,6 г, 2,62 ммоль),TEA (2,65 г, 26,17 ммоль, 3,65 мл) и 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (772,88 мг, 2,62 ммоль) растворяли в ДМФА (26 мл) и одной порцией добавляли HATU (1,49 г, 3,93 ммоль), полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 20 °C. Реакционную смесь выливали в воду и водную фазу экстрагировали EA (3 раза), затем объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (3 раза), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (45-60% 2-10 мин; вода-ацетонитрил; 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин ацетонитрил, колонка SunFire 19 * 100 мм). Реакция прошла успешно. Желаемый продукт (трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (0,23 г, 454,08 мкмоль, выход 17,35%)) выделяли в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 506,2; найдено 507,2; Rt=1,471 мин.

Стадия 2: Хиральное разделение для трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-2-

(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата и трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

Хиральное разделение выполняли, используя (Колонка: Chiralpak IC-II (250 * 20, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-МеОН, 60-20-20, скорость потока: 12 мл/мин; температура колонки: 24 °C; длина волны: 205 нм, 258 нм, 290 нм) с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,097 г, 191,50 мкмоль, выход 42,17%) - время удерживания составляет 11,162 мин и трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (0,089 г, 175,71 мкмоль, выход 38,70%) - время удерживания составляет 15,271 мин.

*Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 777**)*

трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (0,089 г, 175,71 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (3 мл) и воды (3 мл), затем перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме.

Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ (10-65% 2-10 мин; вода/MeCN+ТФУ; 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин MeCN; колонка SunFire 19 * 100 мм). Желаемый продукт (N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (0,04 г, 98,42 мкмоль, выход 56,02%)) получали в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,07 (д, 3H), 1,96-2,05 (м, 3H), 2,12-2,26 (м, 1H), 2,37-2,46 (м, 1H), 2,80-2,89 (м, 1H), 2,95-3,01 (м, 0H), 3,38-3,48 (м, 1H), 3,73-4,36 (м, 1H), 5,49-5,63 (м, 1H), 5,63-5,86 (м, 2H), 7,13-7,28 (м, 2H), 7,33-7,41 (м, 2H), 7,41-7,55 (м, 1H), 7,91-8,11 (м, 1H), 10,46-10,68 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 406,2; найдено 407,2; Rt=2,740 мин.

*Стадия 4: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 786**)*

трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (0,097 г, 191,50 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (3 мл) и воды (3 мл), затем перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме.

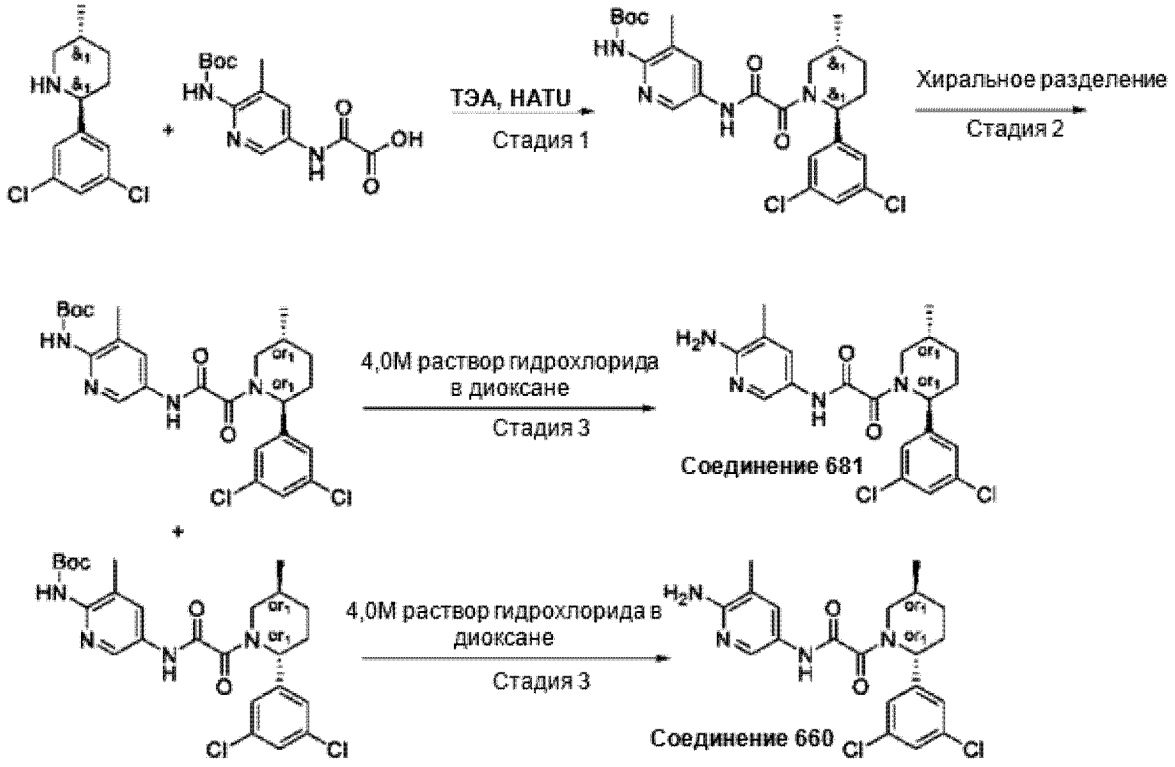
Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ (10-65% 2-10 мин; вода/MeCN+ТФУ; 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин MeCN; колонка SunFire 19 * 100 мм). Желаемый продукт (N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,046 г, 113,19 мкмоль, выход 59,11%)) получали в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,07 (д, 3H), 1,96-2,05 (м, 3H), 2,12-2,26 (м, 1H), 2,37-2,46 (м, 1H), 2,80-2,89 (м, 1H), 2,95-3,01 (м, 0H), 3,38-3,48 (м, 1H), 3,73-4,36 (м, 1H),

5,49-5,63 (м, 1H), 5,63-5,86 (м, 2H), 7,13-7,28 (м, 2H), 7,33-7,41 (м, 2H), 7,41-7,55 (м, 1H), 7,91-8,11 (м, 1H), 10,46-10,68 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 406,2; найдено 407,2; Rt=2,740 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 681) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 660)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

К раствору метил-2-[2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата (0,88 г, 2,67 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли гидроксид натрия (106,59 мг, 2,67 ммоль, 50,04 мкл), а полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем растворитель упаривали, а остаток повторно упаривали с EtOH. После этого твердые вещества растворяли в ДМФА и добавляли HATU (1,01 г, 2,67 ммоль) с последующим добавлением трет-бутил-N-(5-амино-3-метил-2-пиридил)карбамата (595,02 мг, 2,67 ммоль), а полученную смесь перемешивали в течение 12 ч. Полученную смесь выливали в воду, экстрагировали 3 раза EtOAc, объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором и упаривали. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (60-85% 2-7 мин вода-ацетонитрил; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин; ацетонитрил); колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (R)). трет-Бутил-N-[5-[[2-[2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (920 мг, 1,76 ммоль, выход 66,20%) получали в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,09 (м, 3H), 1,44 (м, 1H), 1,51 (с, 9H), 1,91-2,18 (м, 4H), 2,34 (м, 3H), 2,97-3,38 (м, 1H), 4,26-4,86 (м, 1H), 5,59-6,42 (м, 1H), 6,91 (м, 1H), 7,16 (м, 2H), 7,26 (м, 1H), 8,08 (м, 1H), 8,39 (м, 1H), 9,47 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 521,2; найдено 522,2; Rt=4,140 мин.

Стадия 2. Разделение для трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата и трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

Хиральное разделение, первое: отделение P1 от цис1 примеси и P2 (не отделялось от цис2 примеси) IC-II (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 80-10-10, 12 мл/мин, второе: отделение P2 от цис2 примеси AD-H (250 * 20, 5 мкм), гексан-EtOH, 80-20, 12 мл/мин, RT P1=31,454 мин (IC, гексан-ИПС-MeOH, 80-10-10, 0,6 мл/мин), RT P2=44,868 мин (IC, гексан-ИПС-MeOH, 80-10-10, 0,6 мл/мин).

*Стадия 3. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 681**)*

К раствору трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (271,36 мг, 520,41 мкмоль) в диоксане (3 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (94,87 мг, 2,60 ммоль, 118,59 мкл) при 21 °C. Полученную смесь оставляли перемешиваться в течение 8 ч. Полученную смесь упаривали досуха и подвергли ВЭЖХ (50% 0,5-6 мин вода-ацетонитрил+NH_3; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин; ацетонитрил); колонка Tiart 100×19 мм 5 мкм (R)). N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (152,5 мг, 361,96 мкмоль, выход 69,55%) получали в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. Сила оптического вращения: +136,15 ° (C=0,2 г/100 мл; 21°C). RT=36,109 мин (IC, гексан-ИПС-MeOH, 80-10-10, 0,6 мл/мин).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,99 (м, 3H), 1,30 (м, 1H), 1,60 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 2,01 (м, 4H), 2,16 (м, 1H), 2,90 (м, 1H), 3,73 (м, 1H), 5,30 (м, 1H), 5,61 (м, 2H), 7,33 (м, 2H), 7,47 (м, 2H), 7,97 (м, 1H), 10,55 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 420,2; найдено 421,2; Rt=2,679 мин.

*Стадия 4. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 660**)*

К раствору трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (297,59 мг, 570,71 мкмоль) в диоксане (3 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (104,04 мг, 2,85 ммоль, 130,05 мкл) при 21 °C. Полученную смесь оставляли перемешиваться в течение 8 ч. Полученную смесь упаривали досуха и подвергли ВЭЖХ (50% 0,5-6 мин вода-ацетонитрил+NH_3; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин; ацетонитрил); колонка Tiart 100×19 мм 5 мкм (R)). N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(3,5-дихлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (176,9

мг, 419,87 мкмоль, выход 73,57%) получали в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

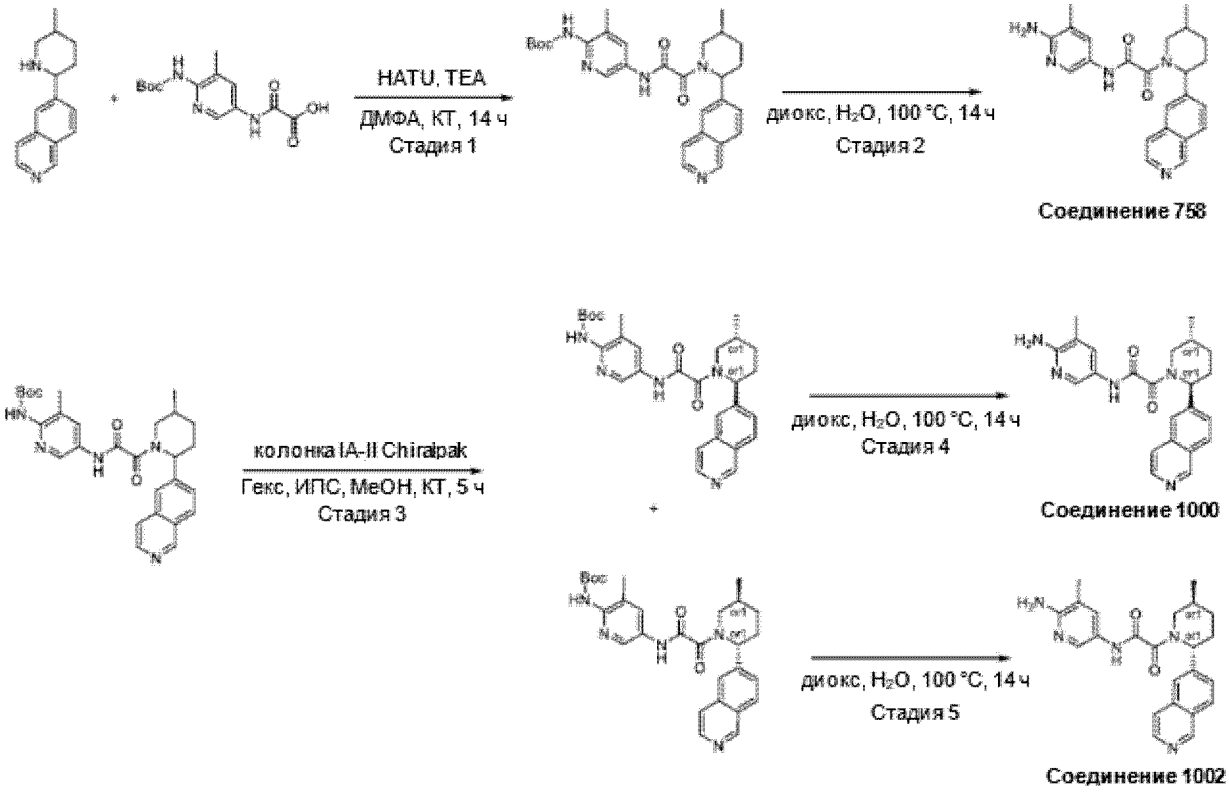
Сила оптического вращения: -139,95 ° (C=0,2 г/100 мл; 21°C).

RT=30,522 мин (IC, гексан-ИПС-MeOH, 80-10-10, 0,6 мл/мин)

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,99 (м, 3H), 1,30 (м, 1H), 1,60 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 2,01 (м, 4H), 2,16 (м, 1H), 2,90 (м, 1H), 3,73 (м, 1H), 5,30 (м, 1H), 5,61 (м, 2H), 7,33 (м, 2H), 7,47 (м, 2H), 7,97 (м, 1H), 10,55 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 420,2; найдено 421,2; Rt=2,679 мин.

Синтез рац-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 758), отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1002) и отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1000)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(5-(2-(2-(изохинолин-6-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

6-(5-Метил-2-пиперидил)изохинолин (0,32 г, 1,41 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл) и добавляли триэтиламин (1,43 г, 14,14 ммоль, 1,97 мл) с последующим добавлением 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (417,53 мг, 1,41 ммоль). Затем по каплям добавляли HATU (806,44 мг, 2,12 ммоль), а реакционную смесь перемешивали в течение ночи. На следующий день упаривали в вакууме и очищали ВЭЖХ

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 503,2; найдено 504,4; Rt=1,137 мин.

Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(6-изохинолил)-5-метил-1-

*пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 758**)*

трет-Бутил-N-[5-[[2-[2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (0,142 г, 281,97 мкмоль) растворяли в диоксане (1,5 мл) и воде (1,5 мл) и перемешивали в течение ночи при 100 °C. На следующий день упаривали в вакууме и очищали ВЭЖХ с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,0264 г, 65,43 мкмоль, выход 23,20%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,00-1,04 (м, 3H), 1,31-1,47 (м, 1H), 1,66-1,85 (м, 2H), 1,86-1,97 (м, 2H), 1,98-2,09 (м, 3H), 2,09-2,21 (м, 1H), 2,21-2,34 (м, 1H), 2,77-3,27 (м, 1H), 3,48-4,09 (м, 2H), 5,31-5,75 (м, 1H), 5,84-6,16 (м, 1H), 7,57-7,69 (м, 1H), 7,77-7,85 (м, 1H), 7,87-8,04 (м, 1H), 8,10-8,15 (м, 1H), 8,43-8,53 (м, 1H), 9,24-9,31 (м, 1H), 10,56-10,67 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 403,2; найдено 405,2; Rt=0,834 мин.

Стадия 3. Синтез отн-трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата и отн-трет-бутил-N-(5-{2-[(2R,5S)-2-(изохинолин-6-ил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

трет-Бутил-N-[5-[[2-[2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (0,14 г, 278,00 мкмоль) разделяли хирально (Колонка: колонка Chiralpak IA-II (250 * 20 мм, 5 мкм) и гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20 в качестве подвижной фазы, скорость потока: 12 мл/мин; температура колонки: 24 °C; длина волны: 205 нм, 220 нм, 258 нм), с получением изомера B трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (55,74 мг, 110,69 мкмоль, выход 39,81%; время удерживания=38,79 мин) и изомера A отн-трет-бутил-N-(5-{2-[(2R,5S)-2-(изохинолин-6-ил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}-3-метилпиридин-2-ил)карбамата (0,06222 г, 123,55 мкмоль, выход 44,44%; время удерживания=28,38 мин)

Изомер B: RT (IA, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=34,111 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 503,2; найдено 505,2; Rt=2,360 мин.

Изомер A: RT (IA, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=26,066 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 503,2; найдено 504,2; Rt=2,358 мин.

*Стадия 4: Синтез отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 1000**)*

трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (0,06222 г, 123,55 мкмоль) растворяли в диоксане (1 мл) и H_2O (1 мл) и перемешивали в течение ночи при 100 °C. На следующий день упаривали в вакууме и очищали ВЭЖХ с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,0108 г, 26,77 мкмоль, выход 21,66%).

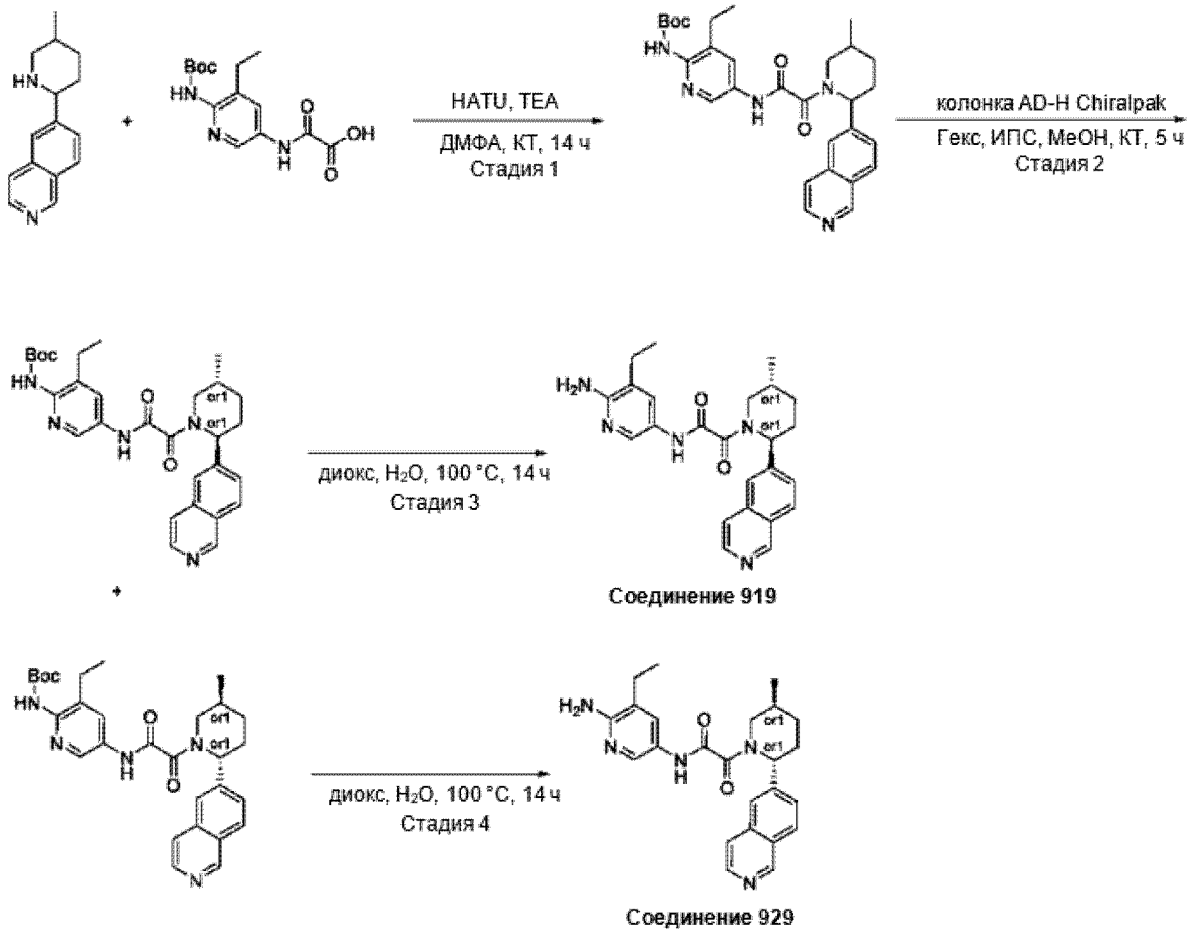
ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 403,2; найдено 405,2; Rt=0,774 мин.

*Стадия 5. Синтез отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 1002**)*

трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (55,74 мг, 110,68 мкмоль) растворяли в диоксане (1 мл) и H_2O (1 мл) и перемешивали в течение ночи при 100 °C. На следующий день упаривали в вакууме и очищали ВЭЖХ с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,0115 г, 28,50 мкмоль, выход 25,75%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 403,2; найдено 405,2; Rt=0,775 мин.

Синтез отн-N-[3-этил-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (Соединение 919) и отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 929)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[3-этил-5-[[2-[2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

6-(5-Метил-2-пиперидил)изохинолин (0,5 г, 2,21 ммоль) растворяли в ДМФА (10 мл) и добавляли триэтиламин (2,24 г, 22,09 ммоль, 3,08 мл) с последующим добавлением 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-этил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (683,37 мг, 2,21 ммоль). Затем по каплям добавляли HATU (1,26 г, 3,31 ммоль), а

реакционную смесь перемешивали в течение ночи. На следующий день упаривали в вакууме и очищали ВЭЖХ с получением трет-бутил-N-[3-этил-5-[[2-[2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,13 г, 251,15 мкмоль, выход 11,37%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 517,2; найдено 518,2; Rt=0,971 мин.

Стадия 2: Синтез отн-трет-бутил-N-[3-этил-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата и отн-трет-бутил-N-[3-этил-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

трет-Бутил-N-[3-этил-5-[[2-[2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (0,13 г, 251,15 мкмоль) разделяли хирально (Колонка: Chiralpak AD-H (250 * 20 мм, 5 м); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15 скорость потока: 12 мл/мин; температура колонки: 24 °C; длина волны: 210 нм, 225 нм, 254 нм с получением трет-бутил-N-[3-этил-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,04 г, 77,28 мкмоль, выход 30,77%; время удерживания=22,46 мин; изомер A) и трет-бутил-N-[3-этил-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,0497 г, 96,02 мкмоль, выход 38,23%; время удерживания=26,31 мин изомер B).

изомер A**:** RT (AD-H, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=19,622 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 517,2; найдено 519,2; Rt=1,167 мин.

изомер B: RT (AD-H, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=27,358 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 517,2; найдено 519,2; Rt=1,166 мин.

*Стадия 3. Синтез отн-N-[3-этил-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (**Соединение 919**)*

трет-Бутил-N-[3-этил-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (0,04 г, 77,28 мкмоль) растворяли в H_2O (1 мл) и диоксане (1 мл) и перемешивали в течение ночи при 100 °C. На следующий день упаривали в вакууме и очищали ВЭЖХ с получением отн-N-[3-этил-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,0214 г, 51,26 мкмоль, выход 66,33%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,07 (м, 6H), 1,37 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,38 (м, 4H), 3,03 (м, 1H), 3,80 (м, 1H), 5,67 (м, 3H), 7,45 (м, 1H), 7,64 (м, 1H), 7,81 (м, 1H), 8,01 (м, 3H), 8,48 (м, 1H), 9,27 (м, 1H), 10,55 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 417,2; найдено 418,2; Rt=1,528 мин.

*Стадия 4: Синтез отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 929**)*

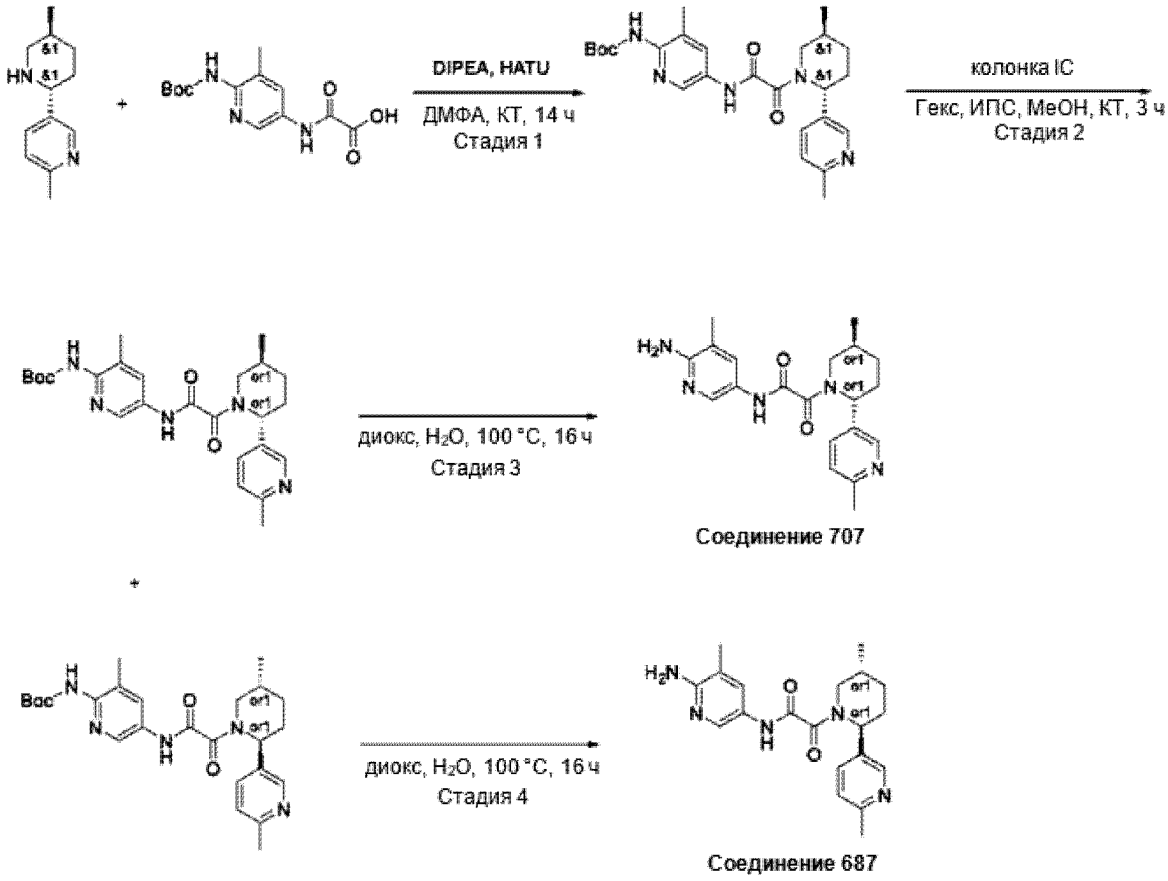
трет-Бутил-N-[3-этил-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (0,0497 г, 96,02 мкмоль) растворяли в H_2O (1 мл) и диоксане (1 мл) и перемешивали в течение ночи при 100 °C. На следующий день упаривали в вакууме и очищали ВЭЖХ с получением отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-

2-[(2R,5S)-2-(6-изохинолил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,0249 г, 59,64 мкмоль, выход 62,11%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,07 (м, 6H), 1,37 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 2,14 (м, 1H), 2,36 (м, 3H), 2,95 (м, 1H), 3,80 (м, 1H), 5,65 (м, 3H), 7,45 (м, 1H), 7,64 (дд, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,90 (м, 1H), 8,03 (м, 1H), 8,12 (м, 1H), 8,48 (м, 1H), 9,27 (м, 1H), 10,54 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 417,2; найдено 418,2; Rt=1,502 мин.

Синтез отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 707) и отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 687)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

DIPEA (547,10 мг, 4,23 ммоль, 737,33 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,5 г, 1,69 ммоль) и 2-метил-5-(5-метил-2-пиперидил)пиридину (322,20 мг, 1,69 ммоль) ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением HATU (708,20 мг, 1,86 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении.

Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20*100 5 мкм и MeOH в качестве элюирующей смеси) с получением трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (329,8 мг, 705,37 мкмоль, выход 41,66%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 467,2; найдено 469,2; Rt=2,087 мин.

Стадия 2: Синтез отн-трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (P1) и отн-трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (P2)

трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (329,8 мг, 705,37 мкмоль) хирально разделяли, используя колонку Chiralpak IC-II (250*30 мм, 5 мкм) и гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20 в качестве подвижной фазы, скорость потока 12 мл/мин, получая отн-трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (119,4 мг, выход 36,20%; P1) в виде бежевого твердого вещества и отн-трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (110,77 мг, выход 33,59%; P2) также в виде бежевого твердого вещества.

P1: RT (Chiralpak IC (250 * 4,6, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=60,357 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 467,2; найдено 468,2; Rt=2,151 мин.

P2: RT (Chiralpak IC (250 * 4,6, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=48,066 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 467,2; найдено 468,2; Rt=2,168 мин.

*Стадия 3: Синтез отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 707**)*

трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]-амино]-2-пиридил]карбамат (119,14 мг, 254,81 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (2 мл) и воды (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 100 °C. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20*100 5 мкм и $MeCN+NH_3$ в качестве элюирующей смеси) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (74,4 мг, 202,48 мкмоль, выход 79,46%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,00 (м, 3H), 1,33 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 2,00 (м, 4H), 2,10 (м, 1H), 2,19 (м, 1H), 2,43 (м, 3H), 3,03 (м, 1H), 3,71 (дд, 1H), 5,59 (м, 3H), 7,24 (м, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,59 (дд, 1H), 7,97 (м, 1H), 8,39 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 367,2; найдено 369,2; Rt=1,071 мин.

Стадия 4: Синтез отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(6-

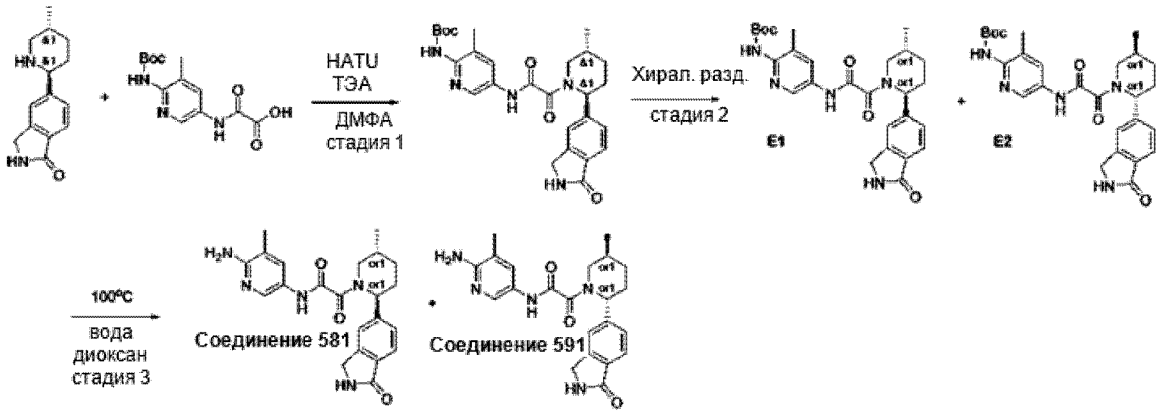
*метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 687**)*

трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]-амино]-2-пиридил]карбамат (110,77 мг, 236,91 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (2 мл) и воды (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 100 °C. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20*100 5 мкм и MeCN+NH_3 в качестве элюирующей смеси) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (58,1 мг, 158,12 мкмоль, выход 66,74%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,98 (м, 3H), 1,32 (м, 1H), 1,63 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 2,00 (м, 4H), 2,19 (м, 1H), 2,43 (м, 3H), 2,94 (м, 1H), 3,71 (дд, 1H), 5,59 (м, 3H), 7,25 (м, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,97 (м, 1H), 8,39 (м, 1H), 10,49 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 367,2; найдено 369,4; Rt=1,073 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 591 и соединение 581)



Стадия 1: Синтез рац-трет-бутил-(3-метил-5-(2-((2R,5S)-5-метил-2-(1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)пиридин-2-ил)карбамата

трет-Бутил-*N*-[3-метил-5-(оксамоиламино)-2-пиридил]карбамат (511,16 мг, 1,74 ммоль) и ТЕА (1,76 г, 17,37 ммоль, 2,42 мл) растворяли в ДМФА (12 мл) и охлаждали до 0°C добавляли HATU (990,59 мг, 2,61 ммоль), а смесь перемешивали в течение 15 мин при 0 °C. Добавляли 5-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]изоиндолин-1-он (0,4 г, 1,74 ммоль), а смесь нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 3 ч. Добавляли 10 мл этилацетата, а органическую фазу промывали солевым раствором трижды. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме при 45°C с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ (90% вода-MeOH, 2-10 мин, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH) колонка: TSunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением *трет*-бутил *N*-[3-метил-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(1-оксоизоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,28 г, 551,64 мкмоль, выход 31,76%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 507,2; найдено 508,2; Rt=1,254 мин.

Стадия 2: Хиральное разделение

Хиральное разделение выполняли, используя колонку: Chiralpak IC-I (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: ИПС-MeOH 50-50 скорость потока: 10 мл/мин с получением *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(1-оксоизоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,068 г, 133,97 мкмоль, выход 24,29%) и *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(1-оксоизоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,089 г, 175,34 мкмоль, выход 31,79%).

Время удерживания для E1 в аналитических условиях (колонка: IC, ИПС-MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 46,83 мин и для E2 22,80 мин.

E1: Время удерживания: 46,83 мин

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 507,2; найдено 508,2; Rt=2,851 мин.

E2: Время удерживания: 22,80 мин

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 507,2; найдено 508,2; Rt=2,856 мин.

*Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**соединение 581** и соединение **591**)*

трет-Бутил-*N*-[3-метил-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(1-оксоизоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил] амино]-2-пиридил]карбамат (0,068 г, 133,97 мкмоль) и *трет*-бутил-*N*-[3-метил-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(1-оксоизоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (0,089 г, 175,34 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (2 мл) и воды (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме при 55°C с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ (0-60% MeCN-вода, 2-10 мин, скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN), колонка: SUNFIRE 100 * 19 мм) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(1-оксоизоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,03 г, 73,63 мкмоль, выход 54,96%) и *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(1-оксоизоиндолин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,034 г, 83,44 мкмоль, выход 47,59%).

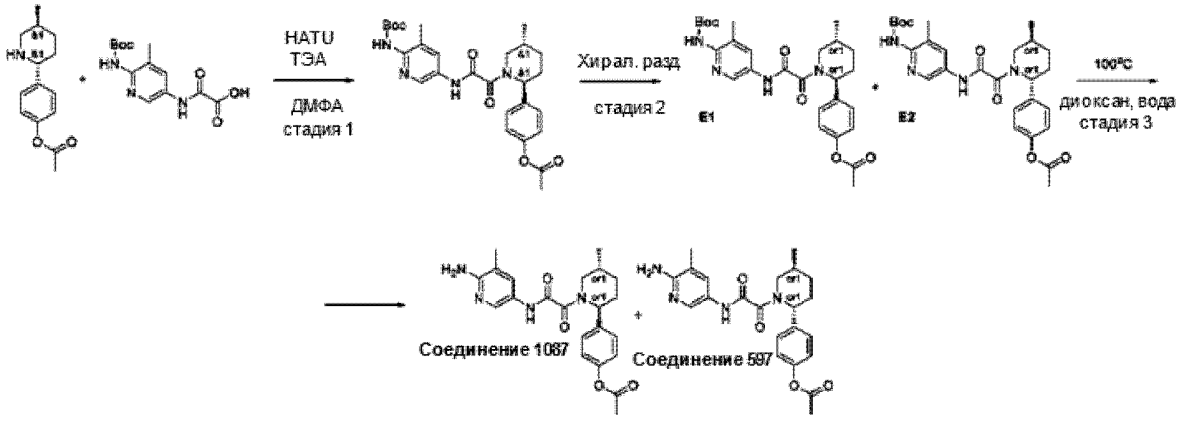
Соединение 581: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,03 (м, 3H), 1,27-1,36 (м, 1H), 1,61-1,69 (м, 1H), 1,82-1,90 (м, 1H), 1,96-2,03 (м, 3H), 2,05-2,15 (м, 1H), 2,19-2,27 (м, 1H), 2,76-3,24 (м, 1H), 3,33-4,06 (м, 1H), 4,32-4,39 (м, 2H), 5,18-5,60 (м, 1H), 5,60-5,65 (м, 2H), 7,38-7,46 (м, 1H), 7,46-7,56 (м, 2H), 7,61-7,70 (м, 1H), 7,90-8,04 (м, 1H), 8,50 (с, 1H), 10,41-10,54 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 407,2; найдено 408,2; Rt=1,669 мин.

Соединение 591: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,97-1,04 (м, 3H), 1,27-1,40 (м, 1H), 1,57-1,73 (м, 1H), 1,77-1,94 (м, 1H), 1,94-2,14 (м, 4H), 2,14-2,31 (м, 1H), 2,74-3,26 (м, 1H), 3,47-4,04 (м, 1H), 4,32-4,38 (м, 2H), 5,19-5,59 (м, 1H), 5,60-5,67 (м, 2H), 7,34-7,54 (м, 3H), 7,61-7,71 (м, 1H), 7,87-8,09 (м, 1H), 8,43-8,53 (м, 1H), 10,40-10,53 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 407,2; найдено 408,2; Rt=0,921 мин.

Синтез 4-(1-(2-((6-амино-5-метилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-5-метилпиперидин-2-ил)фенилацетата (соединение 1087 и соединение 597)



Стадия 1. Синтез рац-4-((2R,5S)-1-(2-((6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-метилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-5-метилпиперидин-2-ил)фенилацетата

трет-Бутил-*N*-[3-метил-5-(оксамоиламино)-2-пиридил]карбамат (446,56 мг, 1,52 ммоль) и ТЕА (1,54 г, 15,17 ммоль, 2,11 мл) растворяли в ДМФА (10 мл) и охлаждали до 0 °C, добавляли HATU (865,40 мг, 2,28 ммоль), а смесь перемешивали в течение 15 мин при 0 °C. Добавляли [4-[(*2S,5R*)-5-метил-2-пиперидил]фенил]ацетат (0,354 г, 1,52 ммоль), а смесь нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 3 ч. Добавляли 10 мл EtOAc, а органическую фазу промывали солевым раствором трижды. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме при 45°C с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ (55-80% вода/MeOH, 2-10 мин, (загрузочный насос 4 мл MeOH), колонка: TRIART 100 * 20) с получением [4-[(*2S,5R*)-1-[2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]фенил]ацетата (0,177 г, 346,66 мкмоль, выход 22,85%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 510,2; найдено 511,2; Rt=1,238 мин.

Стадия 2: Хиральное разделение Хиральное разделение выполняли, используя колонку: Chiralpak OJ-H-I (250 * 20, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-MeOH-ИПС, 60-20-20 скорость потока: 12 мл/мин с получением [4-[(*2S,5R*)-1-[2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]фенил]ацетата (0,048 г, 94,01 мкмоль, выход 27,12%) и [4-[(*2R,5S*)-1-[2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]фенил]ацетата (0,047 г, 92,05 мкмоль, выход 26,55% выход).

Время удерживания для E1 в аналитических условиях (колонка: OJ-H, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 14,46 мин и для E2 32,46 мин.

E1: Время удерживания: 14,46 мин

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 510,2; найдено 511,2; Rt=3,486 мин.

E2: Время удерживания: 32,46 мин

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 510,2; найдено 511,2; Rt=3,488 мин.

Стадия 3: Синтез 4-(1-(2-((6-амино-5-метилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-5-

*метилпиперидин-2-ил)фенилацетата (**соединение 1087** и соединение **597**)*

[4-[(*2S,5R*)-1-[2-[[6-(*трет*-Бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]фенил] ацетат (0,048 г, 94,01 мкмоль) и [4-[(*2R,5S*)-1-[2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]фенил]ацетат (0,047 г, 92,05 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (2 мл) и воды (2 мл), затем перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме при 55°C с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ: 50-60% MeCN-вода, 2-10 мин, скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN), колонка: SUNFIRE 100 * 19 мм) с получением неочищенного продукта: [4-[(*2S,5R*)-1-[2-[(6-амино-5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]фенил]ацетата (0,009 г, неочищенный) и [4-[(*2R,5S*)-1-[2-[(6-амино-5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]фенил]ацетата (0,014 г, 34,11 мкмоль, выход 37,05%).

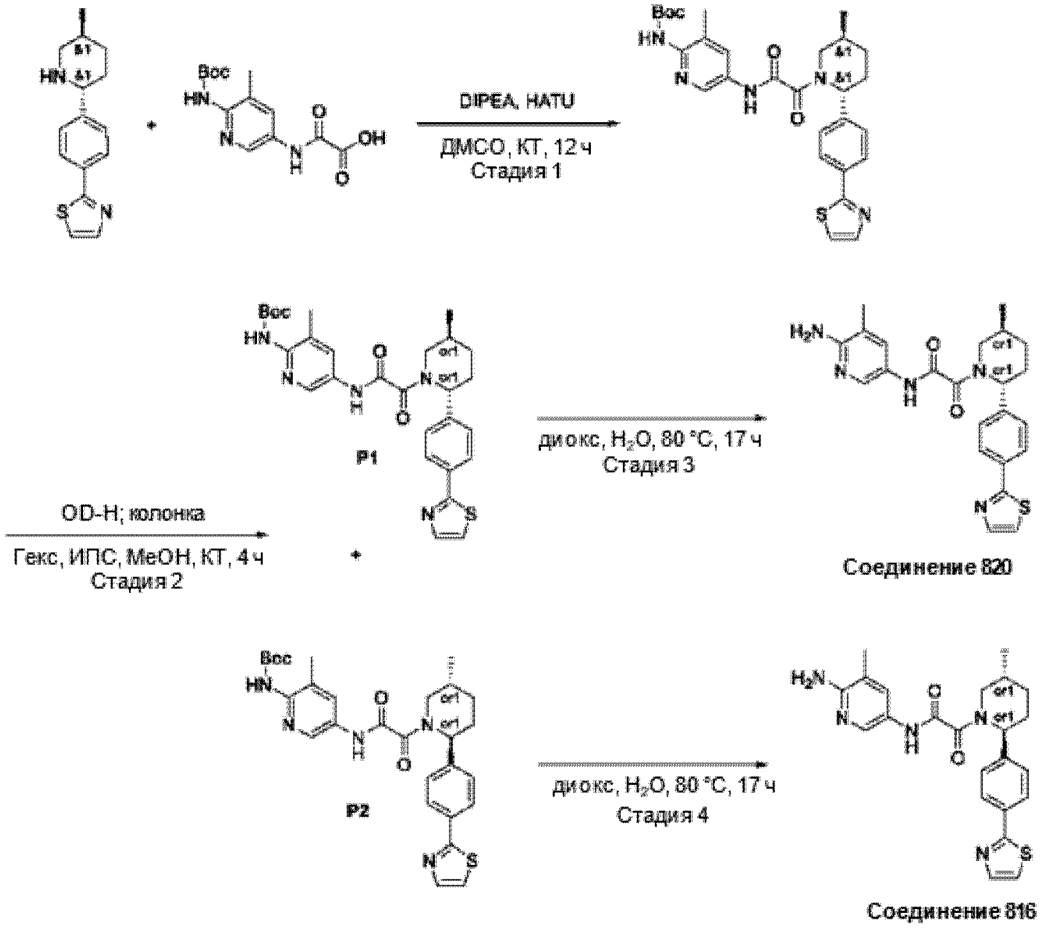
Соединение 1087: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,03 (м, 3H), 1,28-1,38 (м, 1H), 1,62-1,71 (м, 1H), 1,82-1,93 (м, 1H), 1,96-2,05 (м, 4H), 2,10-2,20 (м, 1H), 2,23-2,26 (м, 3H), 2,67-3,22 (м, 1H), 3,42-4,04 (м, 1H), 5,11-5,57 (м, 1H), 5,57-5,69 (м, 2H), 7,10-7,14 (м, 2H), 7,30-7,39 (м, 2H), 7,43-7,50 (м, 1H), 7,92-8,03 (м, 1H), 10,42-10,55 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 410,2; найдено 411,2; Rt=1,104 мин.

Соединение 597: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,03 (м, 3H), 1,28-1,38 (м, 1H), 1,62-1,71 (м, 1H), 1,82-1,93 (м, 1H), 1,96-2,05 (м, 4H), 2,10-2,20 (м, 1H), 2,23-2,26 (м, 3H), 2,67-3,22 (м, 1H), 3,42-4,04 (м, 1H), 5,11-5,57 (м, 1H), 5,57-5,69 (м, 2H), 7,10-7,14 (м, 2H), 7,30-7,39 (м, 2H), 7,43-7,50 (м, 1H), 7,92-8,03 (м, 1H), 10,42-10,55 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 410,2; найдено 411,2; Rt=2,323 мин.

Синтез отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 816) и отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 820)



Стадия 1: Синтез рац-трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

К перемешиваемому раствору 2-[4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенил]тиазола (0,3 г, 1,16 ммоль), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (342,85 мг, 1,16 ммоль) и DIPEA (300,12 мг, 2,32 ммоль, 404,48 мкл) в ДМСО (7 мл) добавляли HATU (529,77 мг, 1,39 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ с получением рац-трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,2 г, 373,37 мкмоль, выход 32,16%).

Данные ВЭЖХ: 2-10 мин 60-90% MeCN/H_2O; 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeCN) колонка: HILIC, 5 мкм

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 535,2; найдено 536,2; Rt=1,415 мин.

Стадия 2: Синтез отн-трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (P1) и отн-трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (P2)

рац-трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (0,2 г, 373,37 мкмоль) подвергли хиральному разделению с получением **P1** - отн-трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,085 г, 158,68 мкмоль, выход 42,50%) и **P2** - отн-трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,072 г, 134,41 мкмоль, выход 36,00%).

Данные разделения: колонка: Chiralcel OD-H (250 * 30, 5 мкм), подвижная фаза: гексан-ИПС-МеОН, 70-15-15; скорость потока: 28 мл/мин. 24 °C, длина волны: 205 нм, 215 нм время удерживания P1=13,24; время удерживания P2=17,67

P1: RT (OD-H, гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=12,231 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 535,2; найдено 536,2; Rt=5,623 мин.

P2: RT (OD-H, гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=9,621 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 535,2; найдено 536,2; Rt=5,621 мин.

*Стадия 3. Синтез отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 820**):*

отн-трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат P1 (0,085 г, 158,68 мкмоль) растворяли в смеси 1,4-диоксана (2 мл) и воды (1 мл), а смесь перемешивали при 80°C в течение 17 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ с получением отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,033 г, 75,77 мкмоль, выход 47,75%).

Данные ВЭЖХ: 50-75% MeOH -2-10 мин скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин MeOH, Колонка Sun Fire 100×19 мм, 5 мкм

^{1}H ЯМР (ДМСО, 600 МГц): δ (м. д.) 0,98-1,04 (м, 3H), 1,29-1,41 (м, 1H), 1,61-1,73 (м, 1H), 1,80-1,93 (м, 1H), 1,96-2,03 (м, 3H), 2,04-2,18 (м, 1H), 2,18-2,29 (м, 1H), 2,76-3,24 (м, 1H), 3,44-4,06 (м, 1H), 5,17-5,59 (м, 1H), 5,59-5,66 (м, 2H), 7,40-7,47 (м, 2H), 7,47-7,50 (м, 1H), 7,75-7,78 (м, 1H), 7,88-7,91 (м, 1H), 7,91-7,96 (м, 2H), 7,96-8,03 (м, 1H), 10,45-10,55 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 435,2; найдено 436,2; Rt=1,052 мин.

*Стадия 4. Синтез отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 816**)*

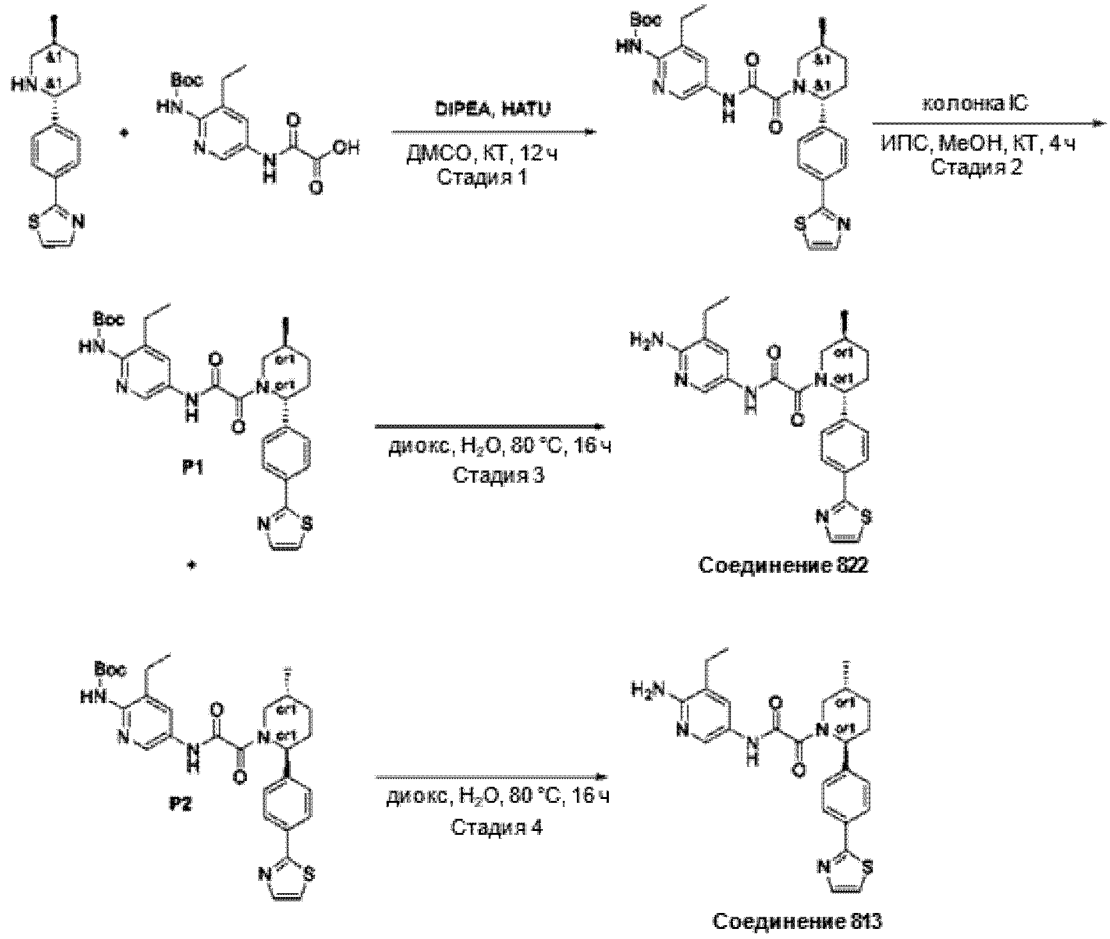
отн-трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат P2 (0,072 г, 134,41 мкмоль) растворяли в смеси 1,4-диоксана и воды, а смесь перемешивали при 80°C в течение 17 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ с получением отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,031 г, 71,18 мкмоль, выход 52,95%).

Данные ВЭЖХ: 50-75% MeOH -2-10 мин скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин MeOH, Колонка Sun Fire 100×19 мм, 5 мкм

^{1}H ЯМР (ДМСО, 600 МГц): δ (м. д.) 0,97-1,05 (м, 3H), 1,28-1,40 (м, 1H), 1,63-1,71 (м, 1H), 1,82-1,94 (м, 1H), 1,96-2,04 (м, 3H), 2,04-2,17 (м, 1H), 2,19-2,29 (м, 1H), 2,77-3,27 (м, 1H), 3,45-4,06 (м, 1H), 5,18-5,59 (м, 1H), 5,59-5,68 (м, 2H), 7,40-7,47 (м, 2H), 7,47-7,50 (м, 1H), 7,75-7,78 (м, 1H), 7,89-7,91 (м, 1H), 7,92-7,96 (м, 2H), 7,96-8,04 (м, 1H), 10,40-10,64 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 435,2; найдено 436,2; Rt=1,052 мин.

Синтез отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 822) и отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 813)



Стадия 1: Синтез рац-трет-бутил-N-[3-этил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-тридил]карбамата

рац-2-[4-[(2R,5S)-5-Метил-2-пиперидил]фенил]тиазол (0,25 г, 967,56 мкмоль), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-этил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (299,28 мг, 967,56 мкмоль), HATU (441,48 мг, 1,16 ммоль) и DIPEA (250,10 мг, 1,94 ммоль, 337,06 мкл) смешивали в ДМСО (7 мл), а реакционную смесь перемешивали при комн.

темп. в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ с получением рац-трет-бутил-N-[3-этил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,2 г, 363,85 мкмоль, 37,60% выход).

Данные ВЭЖХ: 60-95% (MeCN) -2-10 мин скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин (MeCN), Колонка Sun Fire 100×19 мм, 5 мкм

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 459,2; найдено 550,2; Rt=1,502 мин.

Стадия 2: Синтез отн-трет-бутил-N-[3-этил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (P1) и отн-трет-бутил-N-[3-этил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (P2)

рац-трет-Бутил-N-[3-этил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (0,2 г, 363,85 мкмоль) подвергли хиральному разделению с получением отн-трет-бутил-N-[3-этил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата P1 (0,067 г, 121,89 мкмоль, выход 33,50%) и отн-трет-бутил-N-[3-этил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата P2 (0,077 г, 140,08 мкмоль, выход 38,50%).

Препаративное разделение: информация по образцу: IC (250 * 20, 5 мкм), ИПС-MeOH, 50-25-25, 10 мл/мин

P1: RT (IC, ИПС-MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин)=34,861 мин. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 549,2; найдено 550,4; Rt=1,403 мин.

P2: RT (IC, ИПС-MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин)=16,318 мин. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 549,2; найдено 550,4; Rt=1,405 мин.

*Стадия 3: Синтез отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 822**)*

отн-трет-Бутил-N-[3-этил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат P1 (0,067 г, 121,89 мкмоль) растворяли в смеси 1,4-диоксана (2 мл) и воды (1 мл), а смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ с получением N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,0335 г, 74,52 мкмоль, выход 61,13%).

Данные ВЭЖХ: 50-75% MeOH -2-10 мин скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин MeOH, Колонка Sun Fire 100×19 мм, 5 мкм

^{1}H ЯМР (ДМСО, 600 МГц): δ (м. д.) 0,99-1,04 (м, 3H), 1,04-1,13 (м, 3H), 1,30-1,40 (м, 1H), 1,62-1,71 (м, 1H), 1,82-1,96 (м, 1H), 2,01-2,17 (м, 1H), 2,18-2,30 (м, 1H), 2,36-2,43 (м, 2H), 2,73-3,24 (м, 1H), 3,39-4,09 (м, 1H), 5,17-5,60 (м, 1H), 5,60-5,67 (м, 2H), 7,40-7,47 (м, 2H), 7,47-7,51 (м, 1H), 7,76-7,78 (м, 1H), 7,89-7,92 (м, 1H), 7,92-7,97 (м, 2H), 7,98-8,07 (м, 1H), 10,45-10,59 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 449,2; найдено 450,4; Rt=2,493 мин.

*Стадия 4: Синтез отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 813**)*

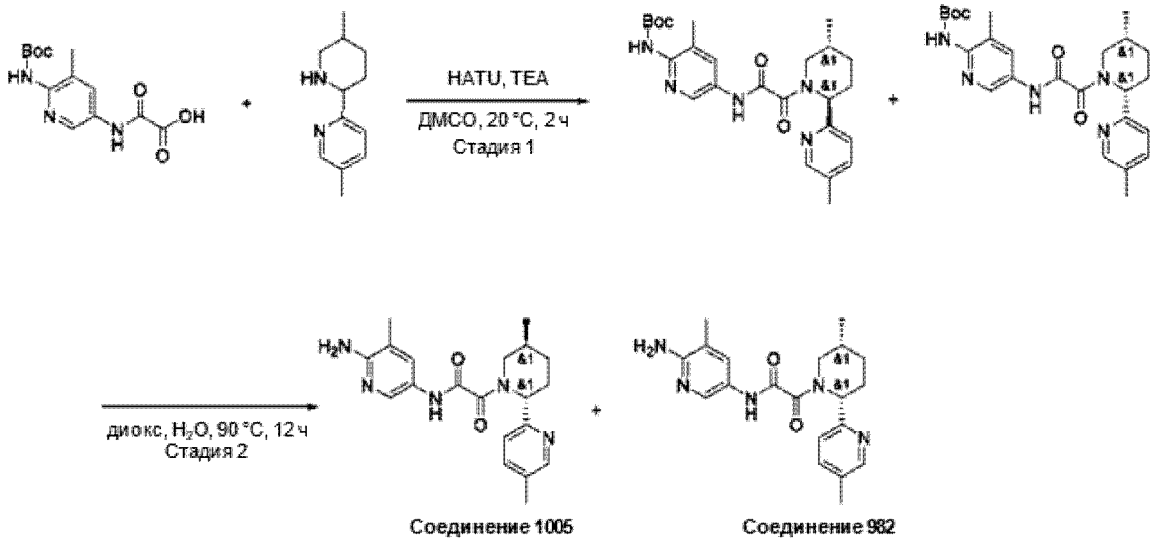
отн-трет-Бутил-N-[3-этил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат P2 (0,077 г, 140,08 мкмоль) растворяли в смеси 1,4-диоксана (2 мл) и воды (1 мл) при 80 °C, а воду (1 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ с получением отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(4-тиазол-2-илфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,0364 г, 80,97 мкмоль, выход 57,80%).

Данные ВЭЖХ: 50-75% MeOH -2-10 мин скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин MeOH, Колонка Sun Fire 100×19 мм, 5 мкм

^{1}H ЯМР (ДМСО, 600 МГц): δ (м. д.) 1,00-1,04 (м, 3H), 1,04-1,15 (м, 3H), 1,29-1,40 (м, 1H), 1,60-1,75 (м, 1H), 1,82-1,94 (м, 1H), 2,03-2,16 (м, 1H), 2,19-2,29 (м, 1H), 2,36-2,43 (м, 2H), 2,72-3,24 (м, 1H), 3,46-4,08 (м, 1H), 5,18-5,60 (м, 1H), 5,60-5,68 (м, 2H), 7,40-7,47 (м, 2H), 7,47-7,51 (м, 1H), 7,75-7,78 (м, 1H), 7,88-7,92 (м, 1H), 7,92-7,97 (м, 2H), 7,98-8,08 (м, 1H), 10,52 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 449,2; найдено 450,4; Rt=мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(5-метил-2-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1005) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-5-метил-2-(5-метил-2-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 982)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(5-метил-2-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата и трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5R)-5-метил-2-(5-метил-2-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

2-[[6-(трет-Бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (625,09 мг, 1,58 ммоль, N(C2H5)3), 5-метил-2-(5-метил-2-пиперидил)пиридин (300 мг, 1,58 ммоль), HATU (659,41 мг, 1,73 ммоль) и TEA (175,49 мг, 1,73 ммоль, 241,72 мкл) смешивали в ДМСО (4 мл) и перемешивали в течение 2 ч при 20 °C. Реакционную смесь подвергли очистке ВЭЖХ.

Данные ВЭЖХ: 2-10 мин 20-45% MeCN/H_2O 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeCN), колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм

Получали трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(5-метил-2-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (90 мг, неочищенный).

трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5R)-5-метил-2-(5-метил-2-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (367 мг, 784,93 мкмоль, выход 49,79%) получали (в основном цис)

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 467,2; найдено 469,2; Rt=3,031 мин.

Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(5-метил-2-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида ***(Соединение 1005)*** *и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-5-метил-2-(5-метил-2-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида* ***(Соединение 982)***

трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(5-метил-2-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (90 мг, 192,49 мкмоль) растворяли в диоксане (1,5 мл) и воде (0,5 мл) и перемешивали в течение ночи при 90 °C. Реакционную смесь подвергли очистке ВЭЖХ.

Данные ВЭЖХ: 2-10 мин 10-50% MeCN+ТФУ, 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeCN), колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм

Получали N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(5-метил-2-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (17,3 мг, 47,08 мкмоль, выход 24,46%).

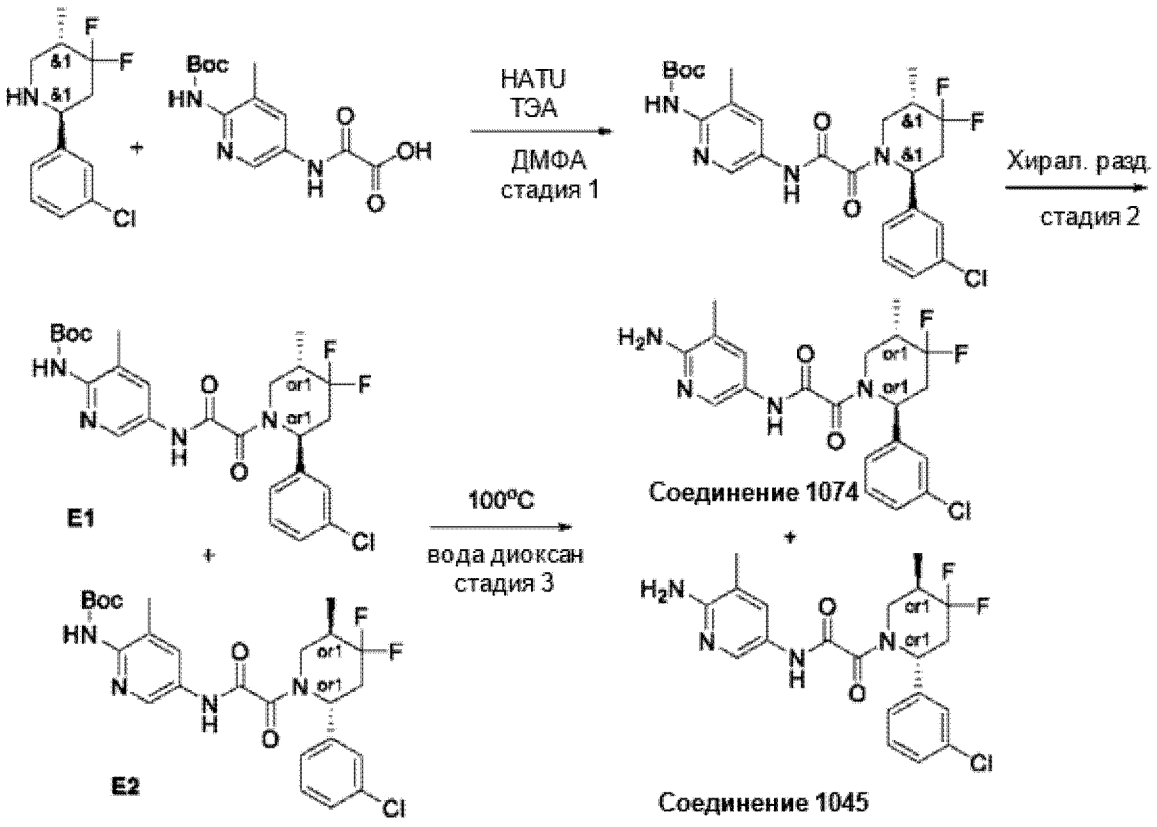
Соединение 1005: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,97-1,04 (м, 3H), 1,26-1,35 (м, 1H), 1,56-1,66 (м, 1H), 1,78-1,88 (м, 1H), 1,88-1,96 (м, 1H), 1,97-2,04 (м, 3H), 2,24-2,29 (м, 3H), 2,40-2,43 (м, 1H), 2,77-2,97 (м, 1H), 3,52-4,07 (м, 1H), 5,13-5,54 (м, 1H), 5,55-5,63 (м, 2H), 7,15-7,34 (м, 1H), 7,40-7,49 (м, 1H), 7,58-7,64 (м, 1H), 7,93-8,03 (м, 1H), 8,36-8,42 (м, 1H), 10,32-10,54 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 367,2; найдено 368,2; Rt=1,730 мин.

Соединение 982: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,67-0,81 (м, 3H), 0,96-1,06 (м, 1H), 1,54-1,70 (м, 2H), 1,72-1,90 (м, 1H), 1,99-2,07 (м, 3H), 2,24-2,29 (м, 3H), 2,59-2,72 (м, 2H), 3,61-4,25 (м, 1H), 5,14-5,61 (м, 1H), 5,67-6,29 (м, 2H), 7,16-7,31 (м, 1H), 7,48-7,58 (м, 1H), 7,59-7,64 (м, 1H), 7,97-8,09 (м, 1H), 8,36-8,42 (м, 1H), 10,49-10,75 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 367,2; найдено 368,2; Rt=1,846 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(3-хлорфенил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 1074 и соединение 1045)



Стадия 1: Синтез рац-трет-бутил-(5-(2-((2S,5R)-2-(3-хлорфенил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

(*2R,5R*)-2-(3-Хлорфенил)-4,4-дифтор-5-метил-пиперидин (300 мг, 1,22 ммоль), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (360,56 мг, 1,22 ммоль), ТЕА (370,67 мг, 3,66 ммоль, 510,56 мкл) смешивали в ДМФА (6 мл), а затем добавляли HATU (696,40 мг, 1,83 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Растворитель упаривали, а неочищенный осадок очищали с помощью ВЭЖХ (45-90% 2-10 мин; вода-MeOH 30 мл/мин; загрузочный насос MeOH 4 мл/мин, масса целевого пика 511, колонка SunFire 19 * 100 мм 5 мкм) с получением *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2R,5R*)-2-(3-хлорфенил)-4,4-дифтор-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (102,8 мг, 196,57 мкмоль, выход 16,10%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 522,2; найдено 523,2; Rt=1,372 мин.

Стадия 2: Хиральное разделение

Смесь диастереомеров разделяли хиральной хроматографией (IA-II(250 * 20,5 мкм), ИПС-MeOH, 50-50, 12 мл/мин) с получением *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3-хлорфенил)-4,4-дифтор-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата E1 (33,06 мг, 63,22 мкмоль, выход 31,55%) с RT=15,17 мин и *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3-хлорфенил)-4,4-дифтор-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат E2 (38,78 мг, 74,15 мкмоль, выход 37,72%) с RT=21,89 мин.

Время удерживания для E1 в аналитических условиях (колонка: IC, гексан-ИПС-

MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 15,08 мин и для E2 23,16 мин.

E1: Время удерживания: 15,08 мин

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 522,2; найдено 523,2; Rt=3,820 мин.

E2: Время удерживания: 23,16 мин

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 522,2; найдено 523,2; Rt=3,818 мин.

*Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(3-хлорфенил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**соединение 1074** и соединение **1045**)*

Растворы *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3-хлорфенил)-4,4-дифтор-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата E1 (33,06 мг, 63,22 мкмоль) и *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3-хлорфенил)-4,4-дифтор-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата E2 (38,78 мг, 74,15 мкмоль) в воде (2 мл) и диоксане (2 мл) нагревали при 100°C в течение 12 ч. Растворители упаривали, а полученный остаток очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин 55-65% MeOH 30 мл/мин, загрузочный насос 4 мл/мин MeOH, масса целевого пика 422, колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-2-(3-хлорфенил)-4,4-дифтор-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (19,4 мг, 45,88 мкмоль, выход 72,57%) и *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-(3-хлорфенил)-4,4-дифтор-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (22,7 мг, 53,68 мкмоль, выход 72,39%).

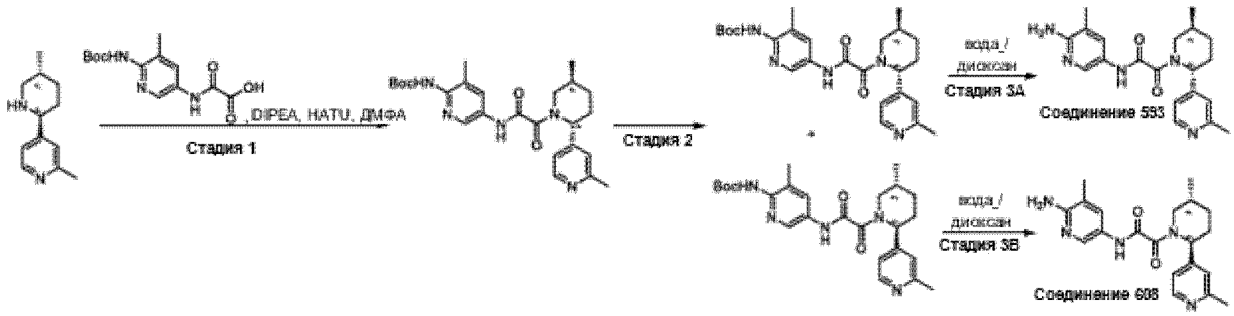
Соединение 1074: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,08 (д, 3H), 2,05 (с, 3H), 2,20 (м, 1H), 2,45 (м, 1H), 2,87 (м, 1H), 3,42 (м, 1H), 4,02 (м, 1H), 5,62 (м, 1H), 5,82 (м, 2H), 7,37 (м, 4H), 7,52 (м, 1H), 8,05 (м, 1H), 10,67 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 422,2; найдено 423,2; Rt=1,127 мин.

Соединение 1045: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,08 (д, 3H), 2,05 (с, 3H), 2,22 (м, 1H), 2,42 (м, 1H), 2,87 (м, 1H), 3,44 (м, 1H), 4,02 (м, 1H), 5,62 (м, 1H), 5,82 (м, 2H), 7,37 (м, 4H), 7,52 (м, 1H), 8,05 (м, 1H), 10,67 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 422,2; найдено 423,2; Rt=1,127 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-метил-4-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 593) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-метил-4-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 608)



Стадия 1. Синтез рац-трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-метил-4-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

DIPEA (525,22 мг, 4,06 ммоль, 707,84 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,3 г, 1,02 ммоль) и 2-метил-4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]пиридина (193,32 мг, 1,02 ммоль) в ДМФА (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением HATU (424,92 мг, 1,12 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 19 * 100 5 мкм и H_2O-MeCN в качестве элюирующей смеси) с получением чистого трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-метил-4-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,24 г, 513,30 мкмоль, выход 50,52%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 467,2; найдено 468,2; Rt=1,845 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-метил-4-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата и трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-метил-4-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

Энантиомеры разделяли в следующих условиях - Колонка: Chiral ART целлюлоза-SC (250 * 20, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, скорость потока: 12 мл/мин; температура колонки: 24 оС; длина волны: 205 нм, 256 нм, 290 нм), время удерживания (изомер цис)=21,53; время удерживания (изомеры транс)=23,03 мин; время удерживания (изомеры цис)=31,75 мин; время удерживания (изомер транс)=39,93 мин

Аналитические данные: прибор: обращенно-фазная и градиент: CO2-MeOH, 60-40, 2 мл/мин, колонка: IC, время удерживания для транс-изомера 1=11,60 мин; транс-изомер 2=23,98 мин;

*Стадия 3A. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-метил-4-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 593**)*

трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-метил-4-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (103,22 мг, 220,76 мкмоль, ***изомер 2***) растворяли в смеси диоксана (2 мл) и воды (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 17 ч при 100 °C. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20 * 100 5 мкм и H_2O-MeOH (50-60%) в качестве элюирующей смеси) с получением чистого N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-метил-4-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (48,6 мг, 132,27 мкмоль, выход 59,91%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,94-1,03 (м, 3H), 1,26-1,39 (м, 1H), 1,50-1,63 (м, 1H), 1,80-1,92 (м, 1H), 1,97-2,03 (м, 3H), 2,03-2,13 (м, 1H), 2,13-2,23 (м, 1H), 2,49-2,53 (м, 3H), 2,71-3,18 (м, 1H), 3,45-4,08 (м, 1H), 5,08-5,53 (м, 1H), 5,54-5,67 (м, 2H), 7,04-7,13 (м, 1H), 7,13-7,22 (м, 1H), 7,37-7,53 (м, 1H), 7,91-8,06 (м, 1H), 8,35-8,46 (м, 1H), 10,46-10,61 (м,

1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 367,2; найдено 368,4; Rt=1,035 мин.

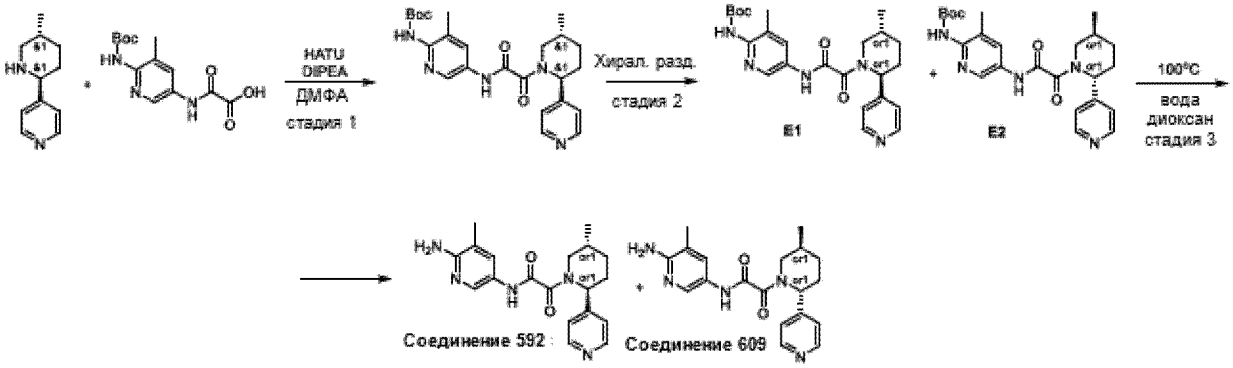
*Стадия 3B. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-метил-4-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 608**)*

трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-метил-4-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (88,45 мг, 189,17 мкмоль, ***изомер 1***) растворяли в смеси диоксана (2 мл) и воды (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 17 ч при 100 °C. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20 * 100 5 мкм и H_2O-MeOH (50-60%) в качестве элюирующей смеси) с получением чистого N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-метил-4-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (50,6 мг, 137,71 мкмоль, выход 72,79%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,94-1,03 (м, 3H), 1,26-1,39 (м, 1H), 1,50-1,63 (м, 1H), 1,80-1,92 (м, 1H), 1,97-2,03 (м, 3H), 2,03-2,13 (м, 1H), 2,13-2,23 (м, 1H), 2,49-2,53 (м, 3H), 2,71-3,18 (м, 1H), 3,45-4,08 (м, 1H), 5,08-5,53 (м, 1H), 5,54-5,67 (м, 2H), 7,04-7,13 (м, 1H), 7,13-7,22 (м, 1H), 7,37-7,53 (м, 1H), 7,91-8,06 (м, 1H), 8,35-8,46 (м, 1H), 10,46-10,61 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 367,2; найдено 368,4; Rt=1,035 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 609 и соединение 592)



Стадия 1: Синтез рац-трет-бутил-(3-метил-5-(2-((2R,5S)-5-метил-2-(пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)пиридин-2-ил)карбамата

DIPEA (525,22 мг, 4,06 ммоль, 707,84 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,3 г, 1,02 ммоль) и 4-[(*2S,5R*)-5-метил-2-пиперидил]пиридина (179,07 мг, 1,02 ммоль) в ДМФА (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением HATU (424,92 мг, 1,12 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (колонка: Triart 100 * 20 * 5 мм, вода-MeOH в качестве элюирующей смеси) с получением чистого *трет*-бутил-N-[3-

метил-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(4-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,24 г, 529,18 мкмоль, выход 52,09%).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6δ (м. д.) 0,98 (д, 3Н), 1,32 (м, 1Н), 1,42 (с, 9Н), 1,58 (м, 1Н), 1,88 (м, 1Н), 2,12 (м, 1Н), 2,24 (с, 3Н), 3,22 (м, 1Н), 3,51 (м, 1Н), 4,08 (м, 1Н), 5,48 (м, 1Н), 7,32 (д, 2Н), 7,92 (м, 1Н), 8,41 (м, 1Н), 8,56 (д, 2Н), 9,04 (м, 1Н), 11,11 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 453,2; найдено 454,2; Rt=1,889 мин.

Стадия 2: Хиральное разделение

рац-трет-Бутил-(3-метил-5-(2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)пиридин-2-ил)карбамат (240,00 мг, 529,18 мкмоль) подвергли очистке хиральной ВЭЖХ (Колонка: ID-H-III (250 * 20,5 мкм), элюент: гексан- ИПС-МеОН, 60-20-20, скорость потока: 12 мл/мин) с получением двух индивидуальных энантиомеров Е1 *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(4-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (71,45 мг, 157,54 мкмоль, выход 29,77%) и Е2 *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(4-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (82 мг, 180,80 мкмоль, выход 34,17%).

Время удерживания для Е1 в аналитических условиях (колонка: IC, ИПС-МеОН, 50-50, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 21,25 мин и для Е2 55,10 мин.

Е1: Время удерживания: 38,91 мин

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 453,2; найдено 454,2; Rt=1,849 мин.

Е2: Время удерживания: 55,10 мин

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 453,2; найдено 454,2; Rt=1,842 мин.

*Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**соединение 609** и соединение **592**)*

трет-Бутил-*N*-[3-метил-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(4-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (71,45 мг, 157,54 мкмоль) и *трет*-бутил-*N*-[3-метил-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(4-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (82 мг, 180,80 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (2 мл) и воды (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 100 °С. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (колонка: Triart 100 * 20 * 5 мм, вода-MeCN в качестве элюирующей смеси) с получением чистого *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(4-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (44,1 мг, 124,78 мкмоль, выход 79,21%) и *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(4-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (43,8 мг, 123,93 мкмоль, выход 68,55%).

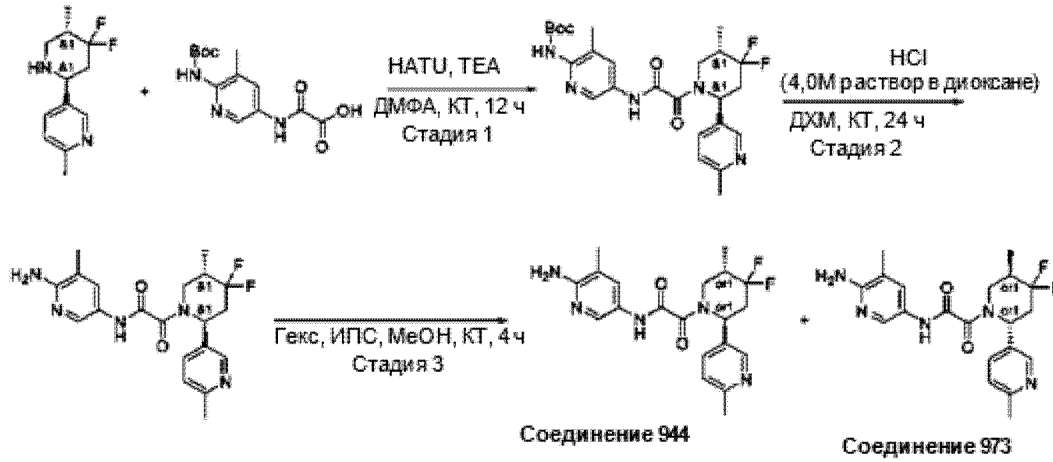
Соединение 609: ^{1}Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,04 (м, 3Н), 1,25-1,41 (м, 1Н), 1,51-1,59 (м, 1Н), 1,76-1,91 (м, 1Н), 1,92-2,10 (м, 4Н), 2,11-2,25 (м, 1Н), 2,65-3,24 (м, 1Н), 3,41-4,08 (м, 1Н), 5,15-5,57 (м, 1Н), 5,57-5,69 (м, 2Н), 7,25-7,38 (м, 2Н), 7,42-7,53 (м, 1Н), 7,91-8,05 (м, 1Н), 8,51-8,60 (м, 2Н), 10,44-10,65 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 353,2; найдено 354,2; Rt=0,590 мин.

Соединение 592: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,04 (м, 3H), 1,26-1,40 (м, 1H), 1,46-1,61 (м, 1H), 1,80-1,92 (м, 1H), 1,97-2,13 (м, 4H), 2,15-2,27 (м, 1H), 2,68-3,21 (м, 1H), 3,44-4,07 (м, 1H), 5,15-5,56 (м, 1H), 5,57-5,69 (м, 2H), 7,28-7,36 (м, 2H), 7,42-7,51 (м, 1H), 7,91-8,03 (м, 1H), 8,52-8,59 (м, 2H), 10,48-10,67 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 353,2; найдено 354,2; Rt=0,591 мин.

Синтез отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 944) и отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 973)



Стадия 1: Синтез рац-трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

К раствору 5-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-пиперидил]-2-метил-пиридина (0,4 г, 1,77 ммоль), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (574,23 мг, 1,94 ммоль) и триэтиламин (894,44 мг, 8,84 ммоль, 1,23 мл) порциями добавляли HATU (806,62 мг, 2,12 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, переносили в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 * 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2 * 25 мл), сушили над Na_2SO_4, а растворитель удаляли с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,7 г, 1,39 ммоль, выход 78,64%).

Данное соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 503,2; найдено 504,2; Rt=0,950 мин.

Стадия 2: Синтез рац-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

Раствор трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,7 г, 1,39 ммоль) и раствора хлористого водорода 4,0М в диоксане (10 г, 274,27 ммоль, 12,50 мл) в ДХМ (10

мл) перемешивали при 25°C в течение 24 ч. Растворитель удаляли, а остаток очищали с помощью ВЭЖХ: 15-65% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол) масса целевого пика 403,44, колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,34 г, 842,78 мкмоль, выход 60,63%).

Данное соединение использовали для хирального разделения без НЯМР.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 403,2; найдено 404,2; Rt=1,203 мин.

*Стадия 3: Синтез отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 944**) и отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 973**)*

рац-N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (0,34 г, 842,78 мкмоль) разделяли хирально (Chiralpak IA (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 12 мл/мин) с получением отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (50 мг, 123,94 мкмоль, выход 29,41%) и отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-4,4-дифтор-5-метил-2-(6-метил-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (65 мг, 161,12 мкмоль, выход 38,24%).

Соединение 944: RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,15 мл/мин)=10,430 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,02-1,10 (м, 3H), 1,93-2,04 (м, 3H), 2,10-2,24 (м, 1H), 2,37-2,45 (м, 4H), 2,66-3,17 (м, 2H), 3,75-4,30 (м, 1H), 5,52-5,87 (м, 3H), 7,16-7,29 (м, 1H), 7,40-7,54 (м, 1H), 7,56-7,64 (м, 1H), 7,90-8,07 (м, 1H), 8,36-8,42 (м, 1H), 10,46-10,68 (м, 1H).

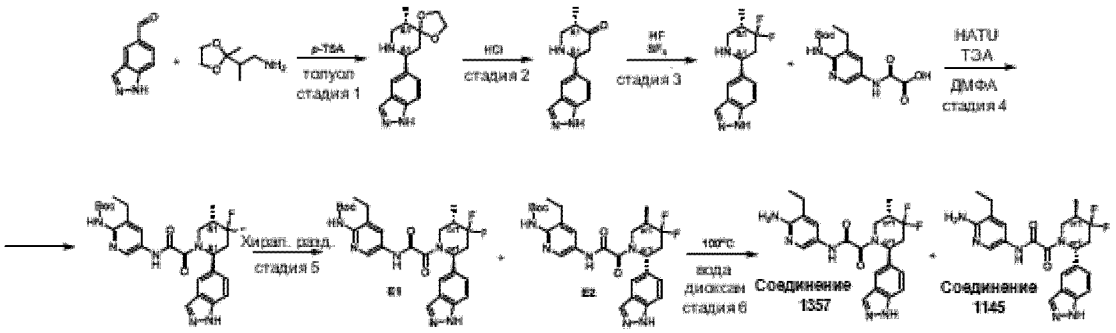
ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 403,2; найдено 405,4; Rt=1,144 мин.

Соединение 973: RT (IC, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,15 мл/мин)=13,589 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,03-1,09 (м, 3H), 1,93-2,04 (м, 3H), 2,11-2,22 (м, 1H), 2,38-2,44 (м, 4H), 2,80-3,22 (м, 2H), 3,69-4,30 (м, 1H), 5,53-5,62 (м, 1H), 5,62-5,86 (м, 2H), 7,16-7,28 (м, 1H), 7,40-7,54 (м, 1H), 7,54-7,63 (м, 1H), 7,91-8,06 (м, 1H), 8,34-8,42 (м, 1H), 10,44-10,67 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 403,2; найдено 405,4; Rt=1,145 мин.

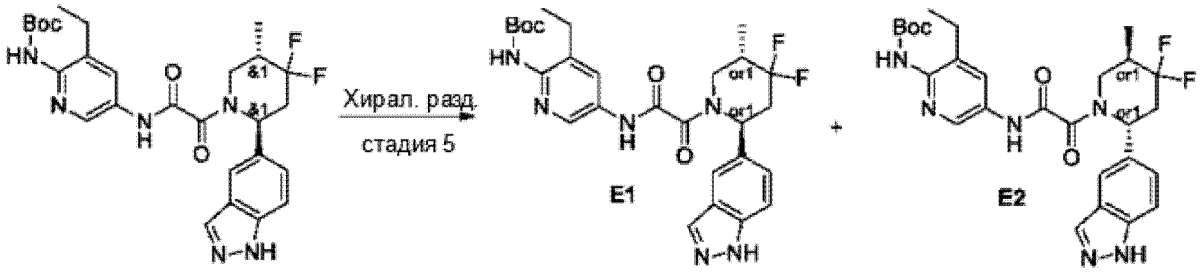
Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-(4,4-дифтор-2-(*1H*-индазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 1357 и соединение 1148)



Стадия 4: Синтез рац-трет-бутил-(5-(2-((2R,5R)-4,4-дифтор-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-этилпиридин-2-ил)карбамата 5-[(*2S,5R*)-4,4-Дифтор-5-метил-2-пиперидил]-*1H*-индазол (0,42 г, 1,67 ммоль),TEA (1,69 г, 16,71 ммоль, 2,33 мл) и 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-этил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (517,02 мг, 1,67 ммоль) растворяли в ДМФА (18 мл) и одной порцией добавляли HATU (953,32 мг, 2,51 ммоль), полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 20 °C. Реакционную смесь выливали в воду, а водную фазу экстрагировали EtOAc (3 раза), затем объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (3 раза), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (2-10 мин 55-70% MeOH 30 мл/мин, загрузочный насос 4 мл/мин MeOH, масса целевого пика 542, колонка: SunFire 19 * 100 мм, 5 мкм). Желаемый продукт *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2S,5R*)-4,4-дифтор-2-(*1H*-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-этил-2-пиридил] карбамат (0,071 г, 130,86 мкмоль, выход 7,83%) выделяли в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 542,2; найдено 543,2; Rt=1,365 мин.

Стадия 5: Хиральное разделение



Хиральное разделение выполняли, используя (Колонка: Chiralpak IB (250 * 20, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, скорость потока: 12 мл/мин; температура колонки: 24 °C; длина волны: 205 нм, 258 нм, 290 нм) с получением *трет*-бутил *N*-[5-[[2-[(2S,5R)-4,4-дифтор-2-(*1H*-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-этил-2-пиридил]карбамата (0,018 г, 33,18 мкмоль, выход 25,35%) - RT составляет 12,445 мин и *трет*-бутил-*N*-[5-[[2-[(2R,5S)-4,4-дифтор-2-(*1H*-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-этил-2-пиридил]карбамата (0,02 г, 36,86 мкмоль, выход 28,17%) - RT составляет 13,865 мин.

Время удерживания для E1 в аналитических условиях (колонка: IB, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 15,37 мин и для E2 18,40 мин.

E1:

Время удерживания: 15,37 мин

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 542,2; найдено 543,2; Rt=1,306 мин.

E2:

Время удерживания: 18,40 мин

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 542,2; найдено 543,2; Rt=1,307 мин.

Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-(4,4-дифтор-2-(1H-индазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 1148 и соединение 1357)

трет-Бутил-*N*-[5-[[2-[(*2R,5R*)-4,4-дифтор-2-(*1H*-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил] амино]-3-этил-2-пиридил]карбамат (0,018 г, 33,18 мкмоль) и *трет*--бутил -*N*-[5-[[2-[(*2S,5S*)-4,4-дифтор-2-(*1H*-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-этил-2-пиридил]карбамат (0,02 г, 36,86 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (2 мл) и воды (2 мл), затем перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали ВЭЖХ (2-10 мин 45-60% MeOH 30 мл/мин, загрузочный насос 4 мл/мин MeOH, масса целевого пика 442, колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм). Желаемый продукт *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-4,4-дифтор-2-(*1H*-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (0,009 г, 20,34 мкмоль, выход 61,31%) и *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-4,4-дифтор-2-(*1H*-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (0,01 г, 22,60 мкмоль, выход 61,31%) получали в виде светло-желтых твердых веществ.

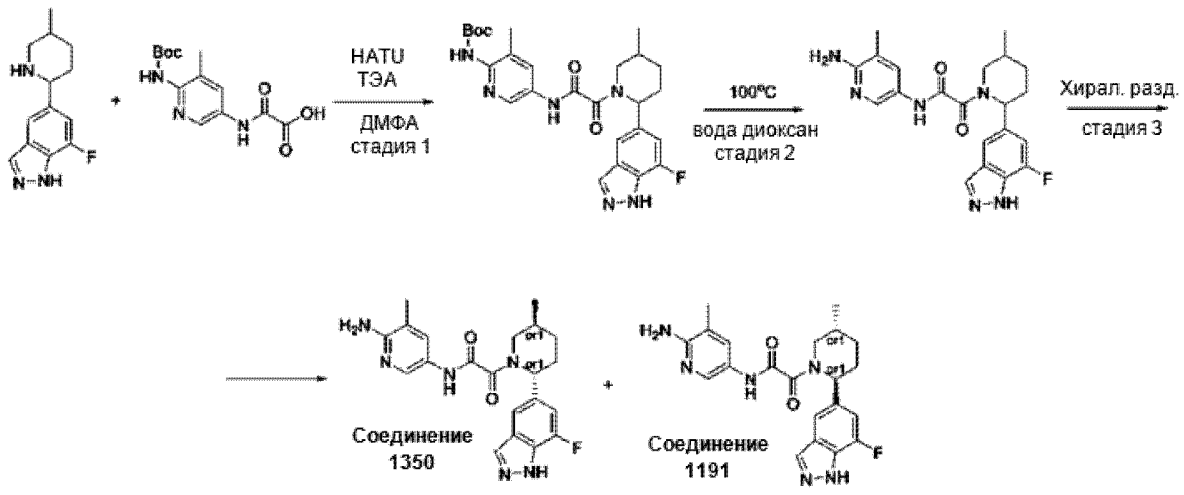
Соединение 1357:

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 442,2; найдено 443,2; Rt=0,986 мин.

Соединение 1148:

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 442,2; найдено 443,2; Rt=0,987 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(7-фтор-1H-индазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 1350 и соединение 1191)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(5-(2-(2-(7-фтор-1H-индазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

2-[[6-(*трет*-Бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (1,09 г, 3,69 ммоль) и 7-фтор-5-(5-метил-2-пиперидил)-*1H*-индазол (0,86 г, 3,69 ммоль) смешивали в ДМФА (50 мл). Реакционную суспензию охлаждали до 0°C и HATU

(1,54 г, 4,06 ммоль) с последующим добавлением TEA (746,07 мг, 7,37 ммоль, 1,03 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 14 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме и выливали в воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2 * 30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением продукта *трет*-бутил-N-[5-[[2-[2-(7-фтор-*1H*-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (1,42 г, 2,78 ммоль, выход 75,44%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 510,2; найдено 511,2; Rt=1,284 мин.

Стадия 2. Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(7-фтор-1H-индазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

Добавляли воду (10 мл) к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-N-[5-[[2-[2-(7-фтор-*1H*-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (1,42 г, 2,78 ммоль) в диоксане (30 мл) при комн. темп. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 ч, а затем упаривали в вакууме, а полученный неочищенный продукт 0,9 г очищали препаративной 35-75% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин с получением продукта *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(7-фтор-*1H*-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,400 г, 974,55 мкмоль, выход 35,04%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 410,2; найдено 411,2; Rt=2,340 мин.

Стадия 3: Хиральное разделение (соединение 1350 и соединение 1191)

Рацемический *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(7-фтор-*1H*-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (0,400 г, 974,55 мкмоль) разделяли хирально (Колонка: Chiralcel OD-H (250*20, 5 мкм), элюент: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, скорость потока: 12 мл/мин) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-(7-фтор-*1H*-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (110,40 мг, 268,98 мкмоль, выход 27,60%) и *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-2-(7-фтор-*1H*-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,1061 г, 258,50 мкмоль, выход 26,53%).

Время удерживания для соединения 1350 в аналитических условиях (колонка: OD-H, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 17,08 мин и для соединения 1191 8,00 мин.

Соединение 1350:

Время удерживания: 17,08 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,07 (м, 3H), 1,29-1,40 (м, 1H), 1,69-1,81 (м, 1H), 1,82-1,92 (м, 1H), 1,95-2,04 (м, 3H), 2,06-2,21 (м, 1H), 2,22-2,31 (м, 1H), 2,74-3,28 (м, 1H), 3,43-4,04 (м, 1H), 5,15-5,69 (м, 3H), 7,06-7,26 (м, 1H), 7,40-7,52 (м, 1H), 7,52-7,59 (м, 1H), 7,92-8,05 (м, 1H), 8,15 (с, 1H), 10,47-10,58 (м, 1H), 13,60 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 410,2; найдено 411,2; Rt=2,486 мин.

Соединение 1191:

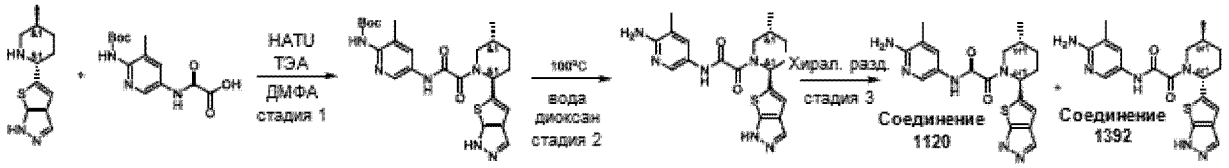
Время удерживания: 8,00 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,06 (м, 3H), 1,29-1,41 (м, 1H), 1,69-1,80

(м, 1H), 1,82-1,92 (м, 1H), 1,96-2,04 (м, 3H), 2,06-2,20 (м, 1H), 2,23-2,31 (м, 1H), 2,74-3,28 (м, 1H), 3,43-4,04 (м, 1H), 5,13-5,69 (м, 3H), 7,05-7,25 (м, 1H), 7,37-7,52 (м, 1H), 7,52-7,59 (м, 1H), 7,90-8,05 (м, 1H), 8,16 (с, 1H), 10,49-10,59 (м, 1H), 13,60 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 410,2; найдено 411,2; Rt=2,482 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(*1H*-тиено[*2,3-c*]пиразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 1392 и соединение 1120)



Стадия 1: Синтез рац-трет-бутил-(3-метил-5-(2-((2R,5S)-5-метил-2-(1H-тиено[2,3-c]пиразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)пиридин-2-ил)карбамата

2-[[6-(*трет*-Бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (401,32 мг, 1,36 ммоль), 5-[(*2S,5R*)-5-метил-2-пиперидил]-*2H*-тиено[*2,3-c*]пиразол (300,79 мг, 1,36 ммоль) и DIPEA (526,94 мг, 4,08 ммоль, 710,16 мкл) растворяли в ДМСО (6 мл) при щадящем нагреве. HATU (620,11 мг, 1,63 ммоль) добавляли малыми порциями при интенсивном перемешивании и периодическом нагревании. После завершения реакции смесь очищали с помощью ВЭЖХ (40-90% 0,5-6,5 мин вода-MeOH; скорость потока 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH); масса целевого пика 498; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (L)) с получением *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(*1H*-тиено[*2,3-c*]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (80 мг, 160,45 мкмоль, выход 11,81%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 498,2; найдено 499,2; Rt=2,857 мин.

Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(1H-тиено[2,3-c]пиразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

трет-Бутил-*N*-[3-метил-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(*1H*-тиено[*2,3-c*]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (80 мг, 160,45 мкмоль) растворяли в диоксане (2 мл) и воде (0,5 мл). Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 2 ч; после того, как реакция завершилась смесь подвергли очистке ВЭЖХ (18% 0,5-6,5 мин вода-MeCN; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN); масса целевого пика 398; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (R)) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(*1H*-тиено[*2,3-c*]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (40 мг, 100,38 мкмоль, выход 62,56%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98 (д, 3H), 1,37-1,48 (м, 1H), 1,83-1,96 (м, 2H), 1,98-2,02 (м, 3H), 2,02-2,17 (м, 2H), 2,91-2,96 (м, 0,4H), 3,34-3,39 (м, 0,6H), 3,44-4,08 (м, 1H), 5,40-5,81 (м, 3H), 6,88-6,98 (м, 1H), 7,46-7,51 (м, 1H), 7,87-8,00 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 10,42-10,64 (м, 1H), 13,29 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 398,2; найдено 399,2; Rt=1,722 мин.

Стадия 3: Хиральное разделение (соединение 1392 и соединение 1120)

Рацемат очищали хиральной ВЭЖХ (Chiralpak IA (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 12 мл/мин), что давало *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(*1H*-тиено[*2,3-c*]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (8 мг, 20,08 мкмоль, выход 25,02%) и *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(*1H*-тиено[2,3-c]пиразол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (8 мг, 20,08 мкмоль, выход 25,02%). Время удерживания для **соединения 1392** в аналитических условиях (колонка: IA, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 65,80 мин и для соединения **1120** 43,62 мин.

Соединение 1392:

Время удерживания: 65,80 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96-1,03 (м, 3H), 1,39-1,44 (м, 1H), 1,86-1,96 (м, 2H), 1,99-2,03 (м, 3H), 2,04-2,19 (м, 2H), 2,90-3,40 (м, 1H), 3,45-4,09 (м, 1H), 5,39-5,81 (м, 3H), 6,89-7,00 (м, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,99-8,05 (м, 1H), 10,43-10,53 (м, 1H), 13,29 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 398,2; найдено 399,2; Rt=0,803 мин.

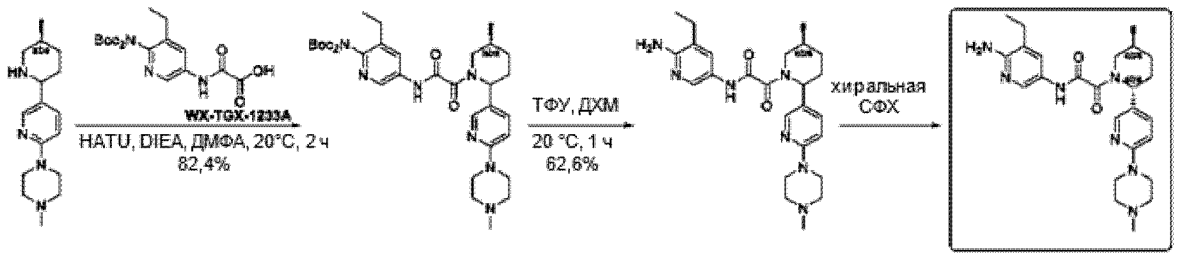
Соединение 1120:

Время удерживания: 43,62 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,97-1,03 (м, 3H), 1,38-1,45 (м, 1H), 1,84-1,97 (м, 2H), 1,99-2,18 (м, 5H), 2,91-3,40 (м, 1H), 3,44-4,07 (м, 1H), 5,41-5,60 (м, 1H), 5,61-5,79 (м, 2H), 6,87-6,97 (м, 1H), 7,45-7,52 (м, 1H), 7,89-7,97 (м, 1H), 8,02 (д, 1H), 10,43-10,52 (м, 1H), 13,29 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 398,2; найдено 399,2; Rt=0,803 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1103**)**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[3-этил-5-[[2-[(5S)-5-метил-2-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

К смеси 1-метил-4-[5-[(5S)-5-метил-2-пиперидил]-2-пиридил]пиперазина (40 мг, 0,146 ммоль), 2-[[6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-этил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (60 мг, 0,146 ммоль) и ДХМ (2 мл) добавляли HATU (70 мг, 0,184 ммоль) и DIPEA (0,1 мл, 0,574 ммоль), а смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Полученную смесь гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (10

мл * 2), солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией (колонка ISCO®; 12 г AgelaFlash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~20%, скорость потока: 30 мл/мин) с получением трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[3-этил-5-[[2-[(5S)-5-метил-2-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (80 мг, выход 82,4%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 666,3, найдено 666,3.

Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(5S)-5-метил-2-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

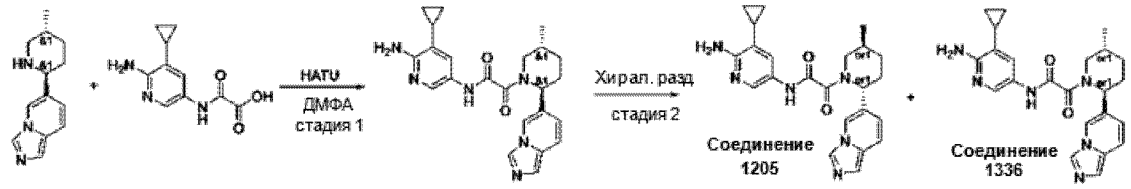
К смеси трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[3-этил-5-[[2-[(5S)-5-метил-2-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (80 мг, 0,120 ммоль) и ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1 мл, 13,0 ммоль), а смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией (ISCO®, колонка: SepaFlash® Sphercial C18, 25 г, 40-60 мкм, 120Å; MeCN/вода (0,5% NH_3-H_2O) с MeCN от 0-45%, 25 мл/мин, 220 нм) с получением N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(5S)-5-метил-2-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (35 мг, выход 62,6%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 466,2, найдено 466,2.

Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1103)

N-(6-Амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(5S)-5-метил-2-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (30 мг, 64,4 мкмоль) очищали хиральной СФХ (Прибор: Berger, Multigr AM-II; Колонка: Daicel Chiralcel OD-H (250 мм * 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: сверхкритический CO_2/EtOH (0,1% NH_3-H_2O, % об.)=50/50; скорость потока: 80 мл/мин; температура колонки: 38 °C; давление в насадке: 100 бар; температура в насадке: 60 °C; температура испарителя: 20 °C; температура триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм) с получением **соединения 1103** (пик 2, время удерживания=5,269 мин).

N-(6-Амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (21 мг, известный индивидуальный энантиомер с относительной транс-конфигурацией, пик 2, время удерживания=5,269 мин, белое твердое вещество). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 10,22 (с, 1 H), 8,08 (уш. д, J=17,1 Гц, 2 H), 7,44-7,56 (м, 2 H), 6,81 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 5,36 (уш. с, 3 H), 3,46-3,57 (м, 5 H), 2,40-2,49 (м, 7 H), 2,28 (с, 3 H), 2,02-2,13 (м, 2 H), 1,72-1,96 (м, 2 H), 1,35 (уш. д, J=13,3 Гц, 1 H), 1,16 (т, J=7,4 Гц, 3 H), 1,05 (д, J=6,8 Гц, 3 H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 466,2, найдено 466,2. ВЭЖХ: 100% при 220 нм, 100% при 254 нм; 100%ее.

Синтез *N*-(6-амино-5-циклопропилпиридин-3-ил)-2-(2-(имидазо[*1,5-a*]пиридин-6-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 1336 и соединение 1205)



Стадия 1. Синтез N-(6-амино-5-циклопропилпиридин-3-ил)-2-(2-(имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

2-[(6-Амино-5-циклопропил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетат натрия (225,92 мг, 464,48 мкмоль), HATU (229,59 мг, 603,83 мкмоль) смешивали в сухом ДМФА (5 мл) при 21 °C, а полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. 6-(5-Метил-2-пиперидил)имидазо[1,5-а]пиридин (100 мг, 464,48 мкмоль) добавляли к ней, а полученную смесь перемешивали при 21°C в течение ночи. Полученную смесь выливали в воду, экстрагировали 3 раза EtOAc, объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором и упаривали. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (20-40 0,5-6,5 мин вода-MeCN; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 5 мл/мин MeCN); колонка SunFire 100×19 мм 5 мкм (R)). Получали две фракции *N*-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-(2-имидазо[*1,5-а*]пиридин-6-ил-5-метил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетамида (56,7 мг, 135,49 мкмоль, выход 29,17%): 1-я - 17 мг (91,41% по ЖХМС), 2-я - 39,7 мг (100% по ЖХМС).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 418,2; найдено 419,2; Rt=1,973 мин.

Стадия 2: Хиральное разделение (соединение 1336 и соединение 1205)

Рацемический *N*-(6-амино-5-циклопропилпиридин-3-ил)-2-(2-(имидазо[*1,5-а*]пиридин-6-ил)-5-метил-пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамид (56,7 мг, 135,49 мкмоль) разделяли хирально (Колонка: Chiralpak IB (250 * 20 мм, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 12 мл/мин) с получением *N*-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-имидазо[*1,5-а*]пиридин-6-ил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (15,21 мг, 36,34 мкмоль, выход 26,83%) (RT=21,13 мин) и *N*-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-2-имидазо[*1,5-а*]пиридин-6-ил-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (16,15 мг, 38,59 мкмоль, выход 28,48%) (RT=10,23 мин).

Время удерживания для соединения 1336 в аналитических условиях (колонка: IB, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 12,98 мин и для соединения 1205 30,65 мин.

Соединение 1336:

Время удерживания: 12,98 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,44 (м, 2H), 0,87 (м, 2H), 1,01 (м, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,99 (м, 4H), 2,82 (м, 1H), 3,76 (дд, 1H), 5,35 (м, 1H), 5,75 (м, 2H), 6,74 (м, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,54 (м, 1H), 8,02 (м, 1H), 8,31 (м, 2H), 10,47 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 418,2; найдено 419,2; Rt=1,654 мин.

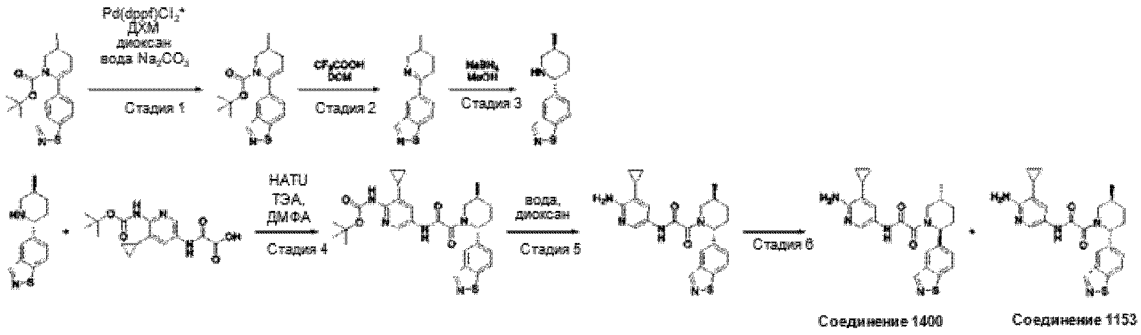
Соединение 1205:

Время удерживания: 30,65 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,44 (м, 2H), 0,87 (м, 2H), 1,01 (м, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,97 (м, 4H), 2,82 (м, 1H), 3,76 (дд, 1H), 5,75 (м, 3H), 6,71 (м, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,54 (м, 1H), 8,02 (м, 1H), 8,31 (м, 2H), 10,47 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 418,2; найдено 419,2; Rt=1,663 мин.

Синтез N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1,2-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1400**) и N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1,2-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 1153**)**



Стадия 1. Синтез трет-бутил-6-(1,2-бензотиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Карбонат натрия (812 мг, 7,66 ммоль, 321 мкл) добавляли к раствору 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-бензотиазола (1,00 г, 3,83 ммоль) и трет-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (1,45 г, 4,21 ммоль) в диоксане (15,0 мл) и воде (5,00 мл). Полученную смесь вакуумировали и повторно заполняли Ar. Добавляли Pd(dppf)Cl_2*ДХМ (125 мг, 153 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч в инертной атмосфере. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток экстрагировали МТБЭ (40,0 мл). Полученную смесь фильтровали через небольшой слой силикагеля и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-6-(1,2-бензотиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (1,24 г, 3,76 ммоль, выход 98,2%) в виде коричневого масла.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 331,17; найдено 331,2; Rt=1,529.

Стадия 2: Синтез 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1,2-бензотиазола

Трифторуксусную кислоту (4,29 г, 37,6 ммоль, 2,90 мл) добавляли к раствору трет-бутил-6-(1,2-бензотиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (1,24 г, 3,76 ммоль) в дихлорметане (20,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 14 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (40,0 мл) и отфильтровали. Фильтрат подщелачивали твердым K_2CO_3 до pH ≈ 10. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (2×20,0 мл). Органические слои

отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1,2-бензотиазола (540 мг, 2,34 ммоль, выход 62,4%) в виде желтой смолы.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 231,11; найдено 231,0; Rt=0,700.

Стадия 3. Синтез 5-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,2-бензотиазола

К перемешиваемому раствору 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1,2-бензотиазола (540 мг, 2,34 ммоль) в метаноле (30,0 мл) порциями добавляли боргидрид натрия (133 мг, 3,52 ммоль, 124 мкл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1,5 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли между водой (30,0 мл) и ДХМ (40,0 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением 5-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,2-бензотиазола (460 мг, 1,98 ммоль, выход 84,5%) в виде желтого масла.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 233,13; найдено 233,2; Rt=0,785.

Стадия 4. Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(1,2-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-циклопропил-2-пиридил]карбамата

К перемешиваемой смеси 5-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,2-бензотиазола (230 мг, 990 мкмоль), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-циклопропил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (318 мг, 990 мкмоль) и триэтиламина (250 мг, 2,47 ммоль, 345 мкл) в диметилформамиде (3,00 мл) добавляли HATU (414 мг, 1,09 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Полученную смесь подвергли очистке ВЭЖХ (0-5 мин 40-65% вода - ACN; скорость потока: 30 мл/мин, колонка: Chromatorex 18 SMB100-5T, 100×19 мм, 5 мкм), с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(1,2-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-циклопропил-2-пиридил]карбамата (74,0 мг, 138 мкмоль, выход 13,9%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 536,26; найдено 536; Rt=3,898.

Стадия 5. Синтез N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1,2-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

Воду (1,00 г, 55,5 ммоль, 1,00 мл) добавляли к раствору трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(1,2-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-циклопропил-2-пиридил]карбамата (74,0 мг, 138 мкмоль) в диоксане (2,00 мл). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Полученную смесь подвергли очистке ВЭЖХ (0-5 мин 40-90% вода - метанол, + 0,1% об. 25% водн. NH_3, 30 мл/мин, колонка: YMC-Actus Triart C18, 100×20 мм, 5 мкм), с получением N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1,2-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (44,0 мг, 101 мкмоль, выход 73,1%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 436,2; найдено 436,2; Rt=2,413.

Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1,2-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида и N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1,2-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

N-(6-Амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1,2-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (44,0 мг, 101 мкмоль) подвергли хиральной ВЭЖХ (Система: колонка: Chiralpak IB (250 * 20 мм, 5 мкм), подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25; скорость потока: 12 мл/мин. 24 °C, длина волны: 205 нм, 215 нм) с получением соединения 1400 N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1,2-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (16,9 мг, 38,8 мкмоль, выход 76,8%; время удерживания=11,112 мин (аналитические условия), 13,9 мин (препаративные условия) и соединения 1153 N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1,2-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (23,0 мг, неочищенный; время удерживания=19,536 мин (аналитические условия), 23,5 мин (препаративные условия)) в виде белых твердых веществ.

(Соединение 1400):

N-(6-Амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(1,2-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид

1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,53-10,43 (м, 1H), 9,12-9,08 (м, 1H), 8,26-8,19 (м, 1H), 8,18-8,13 (м, 1H), 8,09-7,96 (м, 1H), 7,65-7,51 (м, 1H), 7,38-7,24 (м, 1H), 5,79-5,27 (м, 3H), 4,07-3,49 (м, 1H), 3,28-2,78 (м, 1H), 2,35-2,26 (м, 1H), 2,23-2,07 (м, 1H), 1,93-1,84 (м, 1H), 1,75-1,60 (м, 2H), 1,41-1,30 (м, 1H), 1,04-1,00 (м, 3H), 0,91-0,82 (м, 2H), 0,48-0,38 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 436,2; найдено 436,2; Rt=1,041.

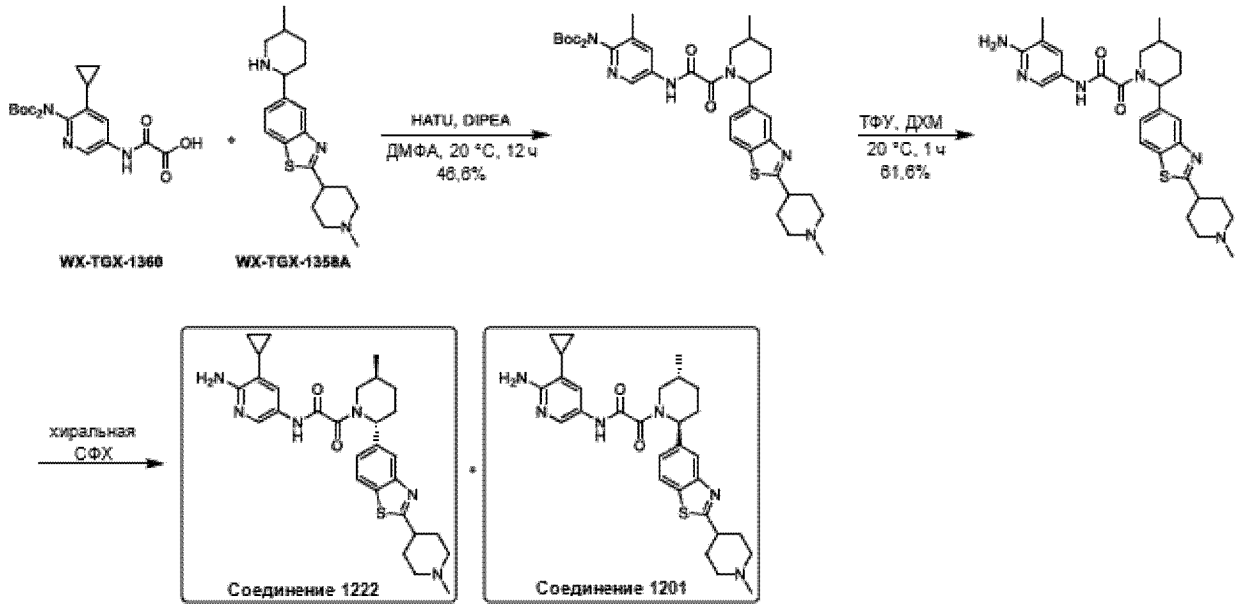
(Соединение 1153):

N-(6-Амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(1,2-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид

1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,52-10,44 (м, 1H), 9,12-9,07 (м, 1H), 8,26-8,19 (м, 1H), 8,19-8,13 (м, 1H), 8,08-7,95 (м, 1H), 7,64-7,52 (м, 1H), 7,41-7,22 (м, 1H), 5,79-5,28 (м, 3H), 4,07-3,49 (м, 1H), 3,27-2,78 (м, 1H), 2,33-2,26 (м, 1H), 2,23-2,08 (м, 1H), 1,93-1,84 (м, 1H), 1,76-1,61 (м, 2H), 1,40-1,32 (м, 1H), 1,03-1,01 (м, 3H), 0,90-0,82 (м, 2H), 0,49-0,38 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 436,2; найдено 436,2; Rt=1,060.

Синтез N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1222) и N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1201)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

К смеси 2-(1-метил-4-пиперидил)-5-(5-метил-2-пиперидил)-1,3-бензотиазола (150 мг, 0,46 ммоль), 2-[[6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-циклопропил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (191 мг, 0,45 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли DIPEA (371 мг, 2,87 ммоль) и HATU (225 мг, 0,59 ммоль), а смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Смесь разбавляли EtOAc (50 мл), промывали солевым раствором (20 мл * 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (ISCO; колонка 24 г AgelaFlash Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~50%, скорость потока=30 мл/мин, 254 нм) с получением трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (150 мг, выход 46,6%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 733,3, найдено 733,4.

Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

Раствор трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (145 мг, 0,21 ммоль) в ТФУ (7,25 мл, 94,1 ммоль) и ДХМ (2 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла. Неочищенный продукт дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (Прибор: Жидкостный манипулятор Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Durashell 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза A: вода (0,05% NH_3H_2O+10 мМ NH_4HCO_3); подвижная фаза B: MeCN; градиент: B от 36% до 66% за 7,8 мин, выдерживание 100% B в

течение 2,0 мин; скорость потока: 25 мл/мин; температура колонки: 30 °C; длина волны: 220 нм, 254 нм) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (64 мг, выход 61,6%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 533,2, найдено 533,2.

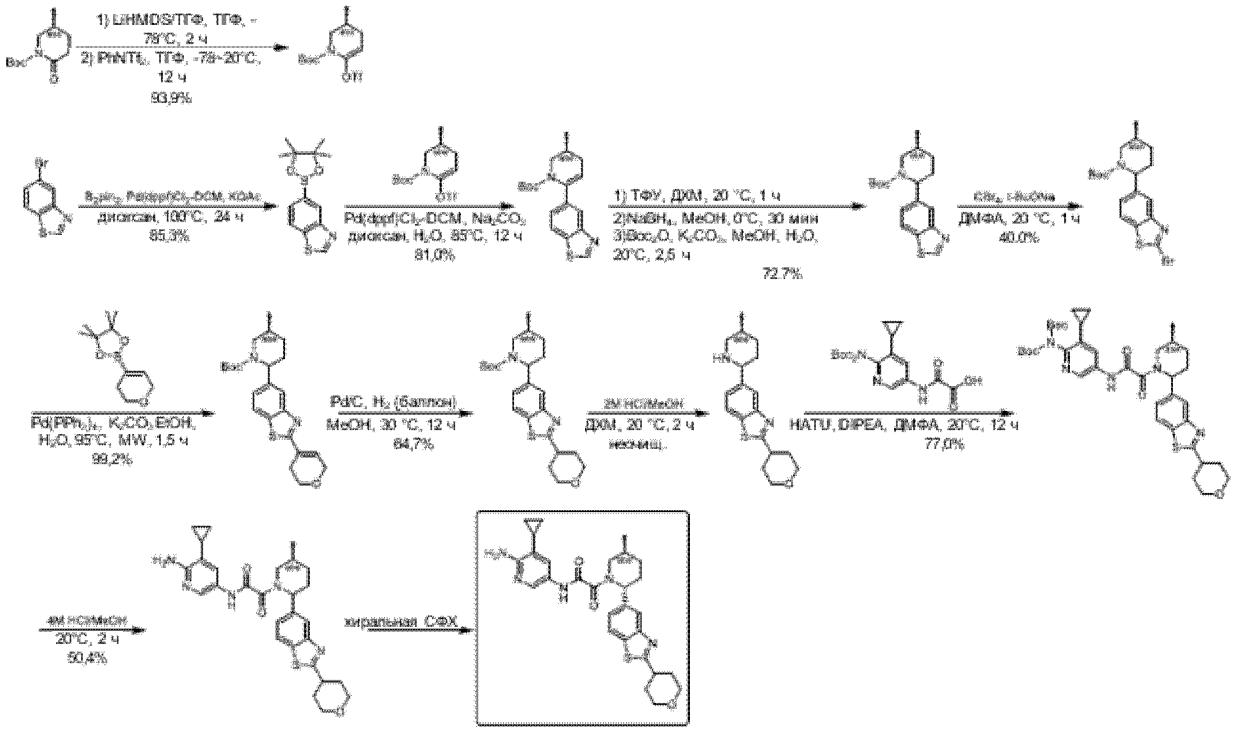
Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1222) и N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1201)

N-(6-Амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (50 мг, 0,094 ммоль) подвергли СФХ очистке (Прибор: Berger, Multigr AM-II; колонка: Chiralpak AD 250 × 30 мм ВД 5 мкм; подвижная фаза: сверхкритический CO_2/EtOH (0,1% NH_3-H_2O, % об.)=65/35; скорость потока: 70 мл/мин; температура колонки: 38 °C; давление в насадке: 100 бар; температура в насадке: 60 °C; температура испарителя: 20 °C; температура триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм) с получением **соединения 1222** (пик 1, время удерживания=5,166 мин) и **соединения 1201** (пик 2, время удерживания=5,951 мин).

Соединение 1222: N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (23,1 мг, индивидуальный неизвестный энантиомер с относительной транс-конфигурацией, пик 1, время удерживания=5,166 мин, белое твердое вещество). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 7,77-8,15 (м, 3 H), 7,34-7,62 (м, 1 H), 7,21-7,64 (м, 1 H), 5,42-5,98 (м, 1 H), 3,68-3,87 (м, 1 H), 3,67-4,16 (м, 1 H), 3,36-3,59 (м, 1 H), 3,24 (шир. с, 1 H), 2,84-2,97 (м, 1 H), 2,77-3,23 (м, 2 H), 2,61-2,83 (м, 1 H), 2,20-2,41 (м, 4 H), 1,78-2,05 (м, 4 H), 1,38-1,75 (м, 2 H), 1,16 (шир д, J=6,9 Гц, 3 H), 0,81-1,03 (м, 2 H), 0,41-0,70 (м, 2 H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 533,1, найдено 533,2; ВЭЖХ: 100% при 254 нм; 100,0% э. и.

Соединение 1201: N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (22,4 мг, индивидуальный неизвестный энантиомер с относительной транс-конфигурацией, пик 2, время удерживания=5,951 мин, белое твердое вещество). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,12 (уш. с, 1 H), 7,72-8,15 (м, 2 H), 7,58 (уш. с, 1 H), 7,20-7,65 (м, 1 H), 5,85 (уш. с, 1 H), 5,38-5,56 (м, 1 H), 3,72-4,15 (м, 1 H), 3,40-3,52 (м, 1 H), 3,03 (уш. д, J=11,1 Гц, 1 H), 2,86-3,24 (м, 2 H), 2,17-2,40 (м, 8 H), 1,82-2,09 (м, 3 H), 1,56-1,76 (м, 1 H), 1,37-1,55 (м, 1 H), 1,07-1,30 (м, 3 H), 0,83-1,04 (м, 2 H), 0,46-0,72 (м, 2 H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 533,1, найдено 533,2; ВЭЖХ: 98,82% при 254 нм; 100% ее.

Синтез N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-5-метил-2-(2-тетрагидропиран-4-ил-1,3-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1258)



Стадия 9: Синтез трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[3-циклопропил-5-[[2-[(5S)-5-метил-2-(2-тетрагидропиран-4-ил-1,3-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

К смеси 5-((5S)-5-метил-2-пиперидил)-2-тетрагидропиран-4-ил-1,3-бензотиазола (70 мг, 0,198 ммоль, HCl), [2-[[6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-циклопропил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетил]оксинатрия (89,8 мг, 0,202 ммоль), HATU (80 мг, 0,210 ммоль) и ДМФА (3 мл) добавляли DIPEA (0,1 мл, 0,574 ммоль), а смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Полученную смесь гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл * 2), солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией (колонка ISCO®; 12 г AgelaFlash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~68%, скорость потока: 30 мл/мин, 254 нм) с получением трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[3-циклопропил-5-[[2-[(5S)-5-метил-2-(2-тетрагидропиран-4-ил-1,3-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (110 мг, выход 77,0%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 10: Синтез трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[3-циклопропил-5-[[2-[(5S)-5-метил-2-(2-тетрагидропиран-4-ил-1,3-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

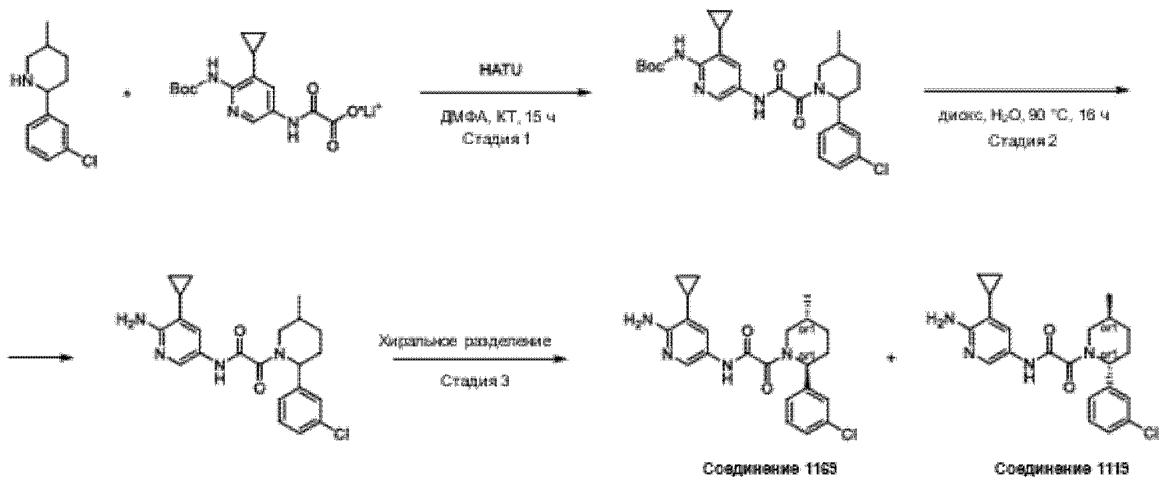
Смесь трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[3-циклопропил-5-[[2-[(5S)-5-метил-2-(2-тетрагидропиран-4-ил-1,3-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (110 мг, 0,153 ммоль) и 4M MeOH/HCl (4 мл, 16 ммоль) перемешивали при 20°C в течение 2 часов. К смеси добавляли NH_3-H_2O (1 мл) и концентрировали при

пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (прибор: Жидкостный манипулятор Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза A: H_2O с 0,05% NH_3-H_2O (% об.); подвижная фаза B: MeCN; градиент: B от 35% до 65% за 7,8 мин, выдерживание 100% B в течение 2,5 мин; скорость потока: 25 мл/мин; температура колонки: 30 °C; длина волны: 220 нм, 254 нм) с получением N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(5S)-5-метил-2-(2-тетрагидропиран-4-ил-1,3-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (40 мг, выход 50,4%) в виде белого твердого вещества.

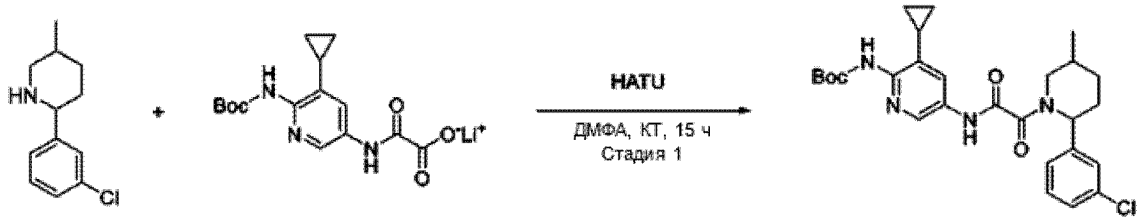
Стадия 11: Синтез N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-5-метил-2-(2-тетрагидропиран-4-ил-1,3-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1258)

N-(6-Амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(5S)-5-метил-2-(2-тетрагидропиран-4-ил-1,3-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (40 мг, 77,0 мкмоль) разделяли с помощью СФХ, прибор (Thar 800Q; Daicel Chiralpak IG (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: supercritical CO_2/EtOH (0,1% NH_3-H_2O, % об.)=60/40; скорость потока: 80 мл/мин; температура колонки: 38 °C; давление в насадке: 100 бар; температура в насадке: 60 °C; температура испарителя: 20 °C; температура триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм) с получением N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-5-метил-2-(2-тетрагидропиран-4-ил-1,3-бензотиазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (25 мг, известный индивидуальный энантиомер с относительной транс-конфигурацией, пик 2, время удерживания=5,211 мин, белое твердое вещество). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 7,73-8,17 (м, 3 H), 7,18-7,63 (м, 2 H), 5,46-5,89 (м, 1 H), 4,00-4,17 (м, 2 H), 3,53-3,80 (м, 2 H), 3,44 (шир д, *J*=11,6 Гц, 2 H), 2,93-3,28 (м, 1 H), 1,87-2,40 (м, 8 H), 1,57-1,76 (м, 1 H), 1,49 (шир д, *J*=11,9 Гц, 1 H), 1,16 (шир д, *J*=6,9 Гц, 3 H), 0,84-1,04 (м, 2 H), 0,49-0,69 (м, 2 H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$m/z: рассчит. 520,2, найдено 520,2; ВЭЖХ: 100% при 220 нм, 100% при 254 нм; 100% э. и.

Синтез отн-N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(3-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1169) и отн-N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(3-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1119)



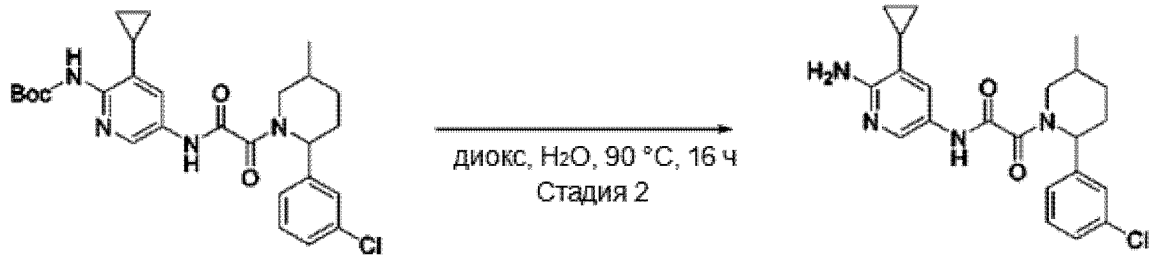
Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(3-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-циклопропил-2-пиридил]карбамата



2-(3-Хлорфенил)-5-метил-пиперидин (150 мг, 715,26 мкмоль) и HATU (326,36 мг, 858,31 мкмоль) смешивали в сухом ДМФА (5 мл) при комн. темп., а полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. HATU (326,36 мг, 858,31 мкмоль) добавляли к ней, а полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 мин. Полученную смесь выливали в воду, экстрагировали 3 раза EtOAc, объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором и упаривали. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (50-100% 0,5-6,5 мин вода -ацетонитрил+FA; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос; 4 мл/мин ацетонитрил); колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (R). трет-Бутил-N-[5-[[2-[2-(3-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-циклопропил-2-пиридил]карбамат (287,9 мг, 561,18 мкмоль, выход 78,46%) получали в виде коричневатой смолы.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 513,2; найдено 513,2; Rt=3,883 мин.

Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[2-(3-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида



трет-Бутил-N-[5-[[2-[2-(3-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-циклопропил-2-пиридил]карбамат (287,9 мг, 561,18 мкмоль) растворяли в смеси вода (2 мл)/диоксан (2 мл) и нагревали при 90°C в течение ночи. Полученную смесь упаривали досуха с получением N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[2-(3-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,22 г, 532,80 мкмоль, выход 94,94%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 413,2; найдено 413,4; Rt=3,124 мин.

Стадия 3: Синтез отн-N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(3-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1169) и отн-N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(3-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1119)

Смесь диастереомеров разделяли хиральной хроматографией за два прогона: 1-й прогон (Chiralpak IC-III (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 12 мл/мин) и 2-й прогон (Chiralpak AD-H-III (250 * 20 мм, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 12 мл/мин) с получением N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(3-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (51,72 мг, 125,26 мкмоль, выход 21,55%) и N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(3-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (44,25 мг, 107,17 мкмоль, выход 18,44%).

Препаративные условия:

1-й прогон:

RT для соединения 1169 (Chiralpak IC-III (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 12 мл/мин)=18,792 мин; (вместе с его цис-примесью)

RT для соединения 1119 (Chiralpak IC-III (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 12 мл/мин)=25,119 мин.

Препаративные условия:

2-й прогон:

RT для соединения 1169 (Chiralpak AD-H-III (250 * 20 мм, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 12 мл/мин)=41,448 мин; (вместе с его цис-примесью)

Соединение 1169:

Выход: 51,72 мг (21,55%)

RT (Chiralpak IC (250 * 4,6, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=17,466 мин.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 0,40-0,50 (м, 2H), 0,84-0,90 (м, 2H), 0,96-1,05 (м, 3H), 1,24-1,37 (м, 1H), 1,59-1,69 (м, 2H), 1,79-1,91 (м, 1H), 1,99-2,10 (м, 1H), 2,14-2,25 (м, 1H), 2,68-3,25 (м, 1H), 3,45-4,04 (м, 1H), 5,13-5,57 (м, 1H), 5,71-5,80 (м, 2H), 7,23-7,37 (м, 4H), 7,39-7,47 (м, 1H), 7,96-8,10 (м, 1H), 10,46-10,58 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 413,2; найдено 413,2; Rt=2,535 мин.

Соединение 1119:

Выход: 44,25 мг (18,44%)

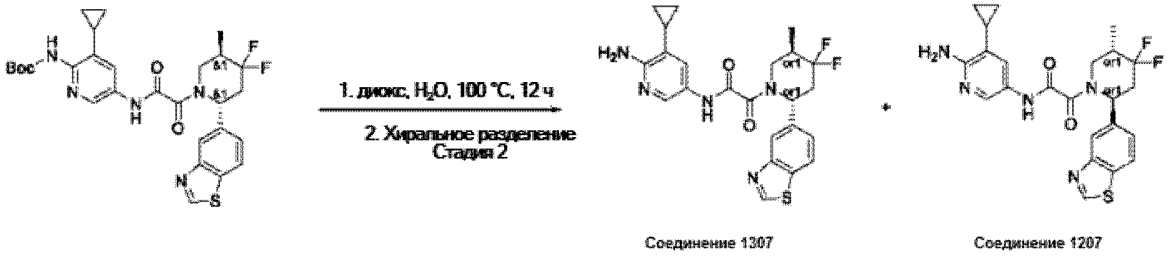
RT (Chiralpak IC (250 * 4,6, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6

мл/мин)=22,691 мин.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 0,40-0,50 (м, 2H), 0,82-0,90 (м, 2H), 0,96-1,04 (м, 3H), 1,24-1,38 (м, 1H), 1,54-1,73 (м, 2H), 1,80-1,92 (м, 1H), 1,96-2,08 (м, 1H), 2,11-2,26 (м, 1H), 2,69-3,26 (м, 1H), 3,44-4,06 (м, 1H), 5,13-5,59 (м, 1H), 5,70-5,82 (м, 2H), 7,24-7,37 (м, 4H), 7,38-7,44 (м, 1H), 7,94-8,06 (м, 1H), 10,43-10,57 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 413,2; найдено 413,2; Rt=2,553 мин.

Синтез отн-N-(6-амино-5-циклопропилпиридин-3-ил)-2-((2R,5R)-2-(бензо[d]тиазол-5-ил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1307) и отн-N-(6-амино-5-циклопропилпиридин-3-ил)-2-((2R,5R)-2-(бензо[d]тиазол-5-ил)-4,4-дифтор-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1207)



Раствор трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4,4-дифтор-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-циклопропил-2-пиридил]карбамата (1,5 г, 2,62 ммоль) в диоксане (15 мл) и воде (15 мл) нагревали при 100°C в течение 12 ч. Растворители упаривали, а неочищенный материал очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин; 20-55% ацетонитрил, 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeCN), колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением рацемической смеси. Полученную смесь очищали хиральной хроматографией (Chiralpak AS-H (250 * 20 мм, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 60-20-20, 12 мл/мин). На колонке наблюдали рацемизацию. Получали две фракции с различным соотношением диастереомеров (12% / 88% - 16,23 мг и 65% / 35% - 44,05 мг) N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4,4-дифтор-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (60,28 мг, 127,84 мкмоль, выход 4,87%) .

Соединение 1307:

Выход: 16,23 мг (26,92%)

RT (Chiralpak AS-H (250 * 4,6, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=11,576 мин (12%), 16,249 мин (88%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,37-0,54 (м, 2H), 0,81-0,94 (м, 2H), 1,10 (д, 3H), 1,55-1,73 (м, 1H), 2,14-2,27 (м, 1H), 2,82-3,21 (м, 2H), 3,40-3,58 (м, 1H), 3,84-4,37 (м, 1H), 5,71-6,06 (м, 3H), 7,25-7,43 (м, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,97-8,20 (м, 3H), 9,40 (с, 1H), 10,49-10,72 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 472,2; найдено 472,2; Rt=2,795 мин.

Соединение 1207:

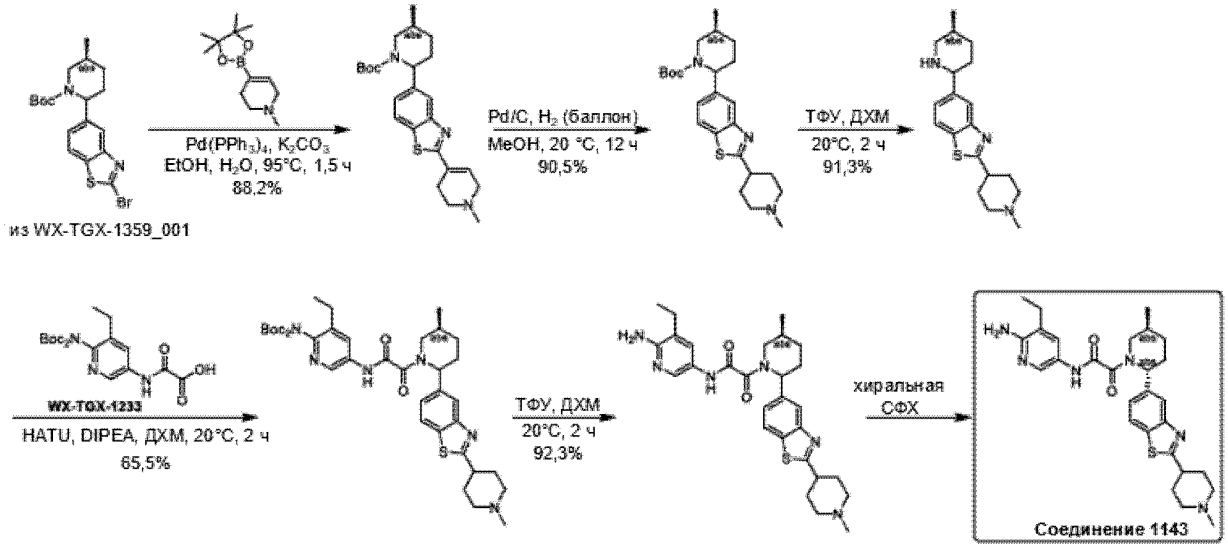
Выход: 44,05 мг (73,07%)

RT (Chiralpak AS-H (250 * 4,6, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=11,576 мин (65%), 16,249 мин (35%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,53-0,66 (м, 2H), 0,95-1,03 (м, 2H), 1,10 (д, 3H), 1,68-1,82 (м, 1H), 2,19-2,27 (м, 1H), 2,61-3,02 (м, 2H), 3,15-3,58 (м, 1H), 3,93-4,36 (м, 1H), 5,75-6,01 (м, 1H), 7,39-7,73 (м, 4H), 8,01 (с, 1H), 8,11-8,19 (м, 1H), 8,19-8,35 (м, 1H), 9,40 (с, 1H), 10,85-11,19 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 472,2; найдено 472,2; Rt=2,803 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1143**)**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата

Смесь трет-бутил-(5S)-2-(2-бром-1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (1,2 г, 2,92 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридина (700 мг, 3,14 ммоль), K_2CO_3 (1,20 г, 8,68 ммоль), палладия; трифенилфосфана (360 мг, 0,312 ммоль), EtOH (10 мл) и H_2O (2 мл) перемешивали при 95°C в течение 1,5 часов. Полученную смесь гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл * 2), солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 24 г AgelaFlash® Silica Flash, ДХМ/MeOH с MeOH от 0~20%, скорость потока: 30 мл/мин, 254 нм) с получением трет-бутил-(5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (1,1 г, выход 88,2%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-(5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата

Смесь трет-бутил-(5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (1,10 г, 2,57 ммоль), Pd/C (1 г, 10% масс. Pd с

50% масс. воды) и MeOH (5 мл) перемешивали при 20°C в течение 12 часов в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (1 г, выход 90,5%) в виде черного масла.

Стадия 3: Синтез 2-(1-метил-4-пиперидил)-5-[(5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола

Смесь трет-бутил-(5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (1 г, 2,33 ммоль), ТФУ (2 мл, 26,0 ммоль) и ДХМ (10 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который смешивали с твердым Na_2CO_3 и MeOH, а смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который растирали с ДХМ (100 мл). Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(1-метил-4-пиперидил)-5-[(5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола (700 мг, выход 91,3%) в виде желтого масла

Стадия 4: Синтез трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[3-этил-5-[[2-[(5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

Смесь 2-[[6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-этил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (130 мг, 0,317 ммоль), 2-(1-метил-4-пиперидил)-5-[(5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола (105 мг, 0,319 ммоль), HATU (130 мг, 0,342 ммоль), DIPEA (0,2 мл, 1,15 ммоль) и ДХМ (20 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 24 г AgelaFlash® Silica Flash ДХМ/MeOH с MeOH от 0~20%, скорость потока: 30 мл/мин, 254 нм) с получением трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[3-этил-5-[[2-[(5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (150 мг, выход 65,5%) в виде желтого масла.

Стадия 5: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

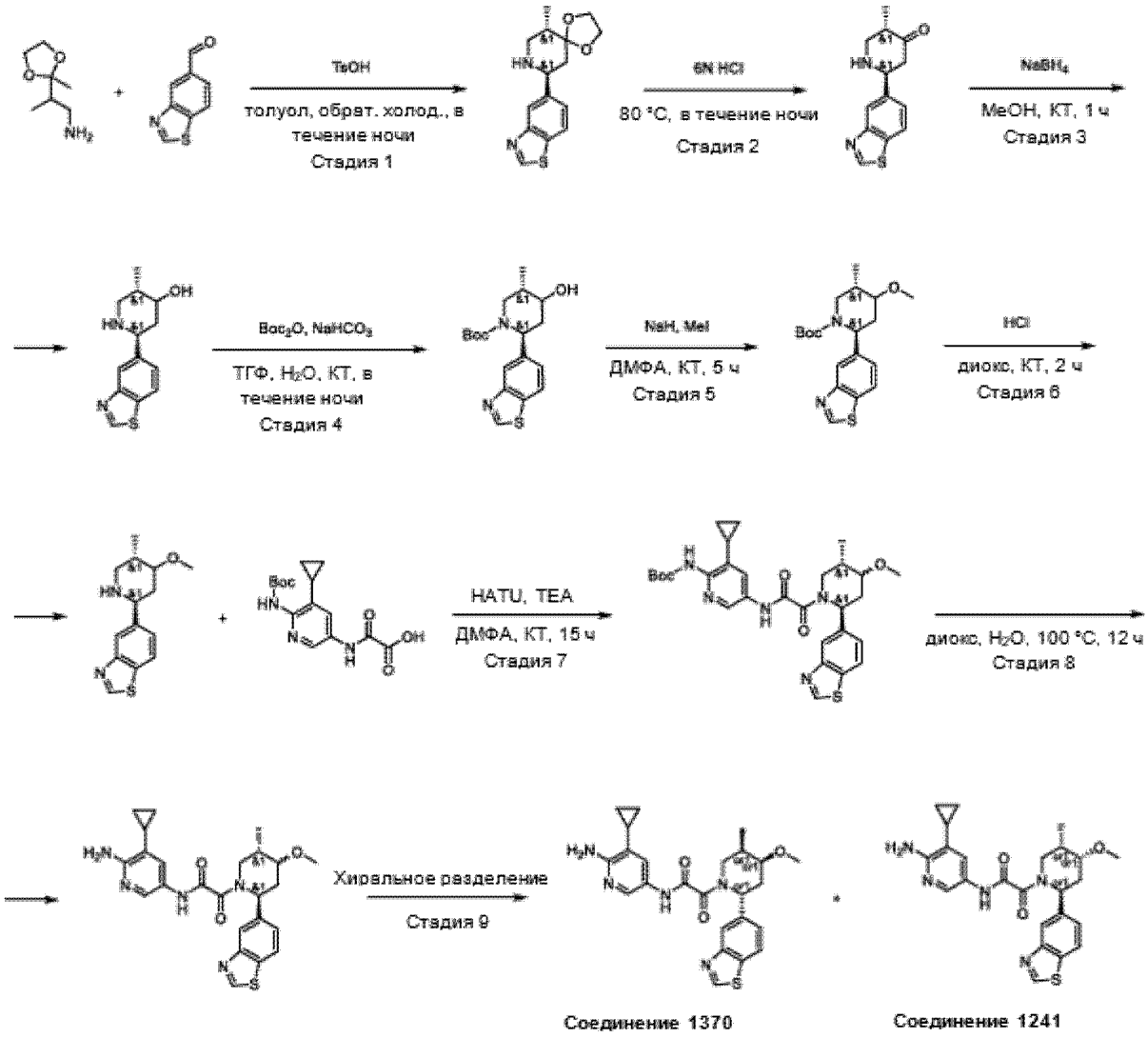
Смесь трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[3-этил-5-[[2-[(5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (150 мг, 0,208 ммоль), ТФУ (1 мл, 13,0 ммоль) и ДХМ (2 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (Прибор: Жидкостный манипулятор Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза A: H_2O с 0,05% NH_3-H_2O (% об.); подвижная фаза B: MeCN; градиент: B от 28% до 58% за 7,8 мин, выдерживание 100% B в течение 2,5 мин; скорость потока: 25 мл/мин; температура колонки: 30 °C; длина волны: 220 нм, 254 нм) с получением N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(5S)-5-метил-2-[2-

(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (100 мг, выход 92,3%) в виде белого твердого вещества.

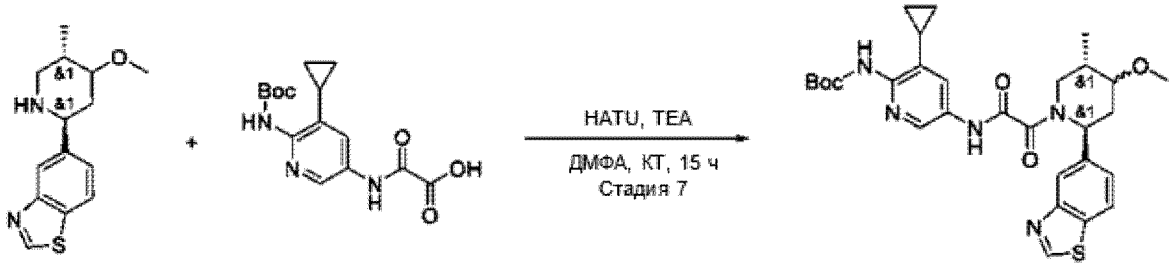
Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1143)

N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (50 мг, 96,0 ммоль) разделяли хиральной СФХ (прибор: Thar 800Q; Daicel Chiralpak IG (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: сверхкритичная CO_2/EtOH (0,1% NH_3-H_2O, % об.)=55/45; скорость потока: 80 мл/мин; температура колонки: 38°C; давление в насадке: 100 бар; температура в насадке: 60°C; температура испарителя: 20°C; температура триммера: 25°C; длина волны: 220 нм) с получением N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (30 мг, известный индивидуальный энантиомер с относительной транс-конфигурацией, пик 2, время удерживания=5,155 мин, твердое белое вещество). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 7,88-8,29 (м, 3 H), 7,20-7,88 (м, 2 H), 5,44-5,90 (м, 1 H), 3,70-4,20 (м, 1 H), 3,36-3,52 (м, 1 H), 3,17 (уш. с, 1 H), 3,03 (уш. д, J=11,3 Гц, 2 H), 2,12-2,62 (м, 9 H), 1,99 (уш. д, J=11,8 Гц, 4 H), 1,41-1,56 (м, 1 H), 1,04-1,37 (м, 6 H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 521,3, найдено 521,3; ВЭЖХ: 99,11% при 220 нм, 100% при 254 нм; 100% ее.

Синтез отн-N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,4S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1370) и отн-N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1241)



Стадия 7. Синтез рац-трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-циклопропил-2-пиридил]карбамата



5-[(2S,5S)-4-Метокси-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазол (0,2 г, 669,28 мкмоль, HCl), TEA (338,62 мг, 3,35 ммоль, 466,42 мкл) и HATU (305,37 мг, 803,13 мкмоль) смешивали в сухом ДМФА (5 мл) при комн. темп., а полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. 2-[[6-(трет-Бутоксикарбониламино)-5-циклопропил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (219,70 мг, 669,28 мкмоль, Li) добавляли к ней, а полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 12 ч. Полученную смесь упаривали досуха

с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-циклопропил-2-пиридил]карбамата (670 мг, неочищенный).

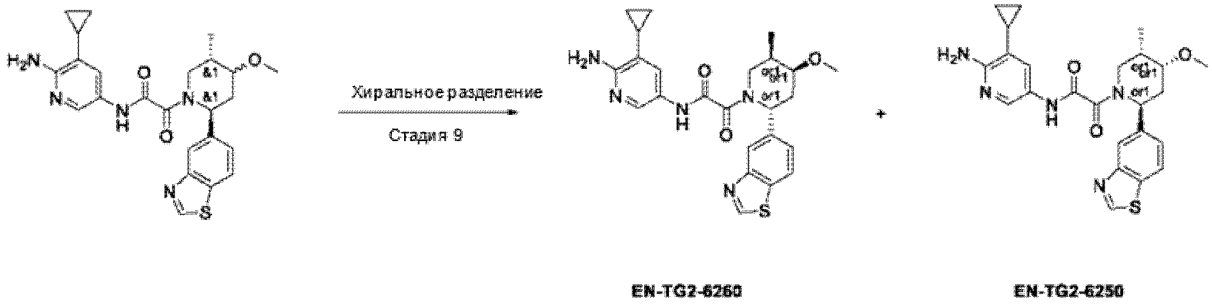
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 566,2; найдено 566,2; Rt=1,373 мин.

Стадия 8. Синтез рац-N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

Раствор рац-трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-циклопропил-2-пиридил]карбамата (670 мг, 1,18 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (5 мл) нагревали при 100°C в течение 12 ч. Растворители упаривали, а полученный осадок очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин 30-55% метанол+NH_3, 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл, метанол), колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением рац-N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (33,8 мг, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 466,2; найдено 466,2; Rt=0,923 мин.

Стадия 9: Синтез отн-N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,4S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1370) и отн-N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1241)



рац-N-(6-Амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (33,8 мг, 72,60 мкмоль) разделяли хирально (Chiralcel OD-H (250 * 20, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 80-10-10, 12 мл/мин) с получением соединения 1241 - отн-N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (8,75 мг, 18,79 мкмоль, выход 25,89%) и соединения 1370 - отн-N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,4S,5R)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (12,9 мг, 27,71 мкмоль, выход 38,17%).

Препаративные условия:

RT для соединения 1241 (Chiralcel OD-H (250 * 20, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 80-10-10, 12 мл/мин)=58,183 мин.

RT для соединения 1370 (Chiralcel OD-H (250 * 20, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 80-10-10, 12 мл/мин)=46,633 мин.

Соединение 1241:

Выход: 8,75 мг (25,89%)

RT (Chiralcel OD-H (250 * 4,6, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=18,234 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,41 (м, 2H), 0,85 (м, 2H), 1,03 (д, 3H), 1,63 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 2,25 (м, 1H), 3,05 (м, 3H), 3,21 (м, 2H), 3,50 (м, 1H), 3,70 (м, 1H), 5,64 (м, 3H), 7,44 (м, 2H), 8,05 (м, 3H), 9,36 (м, 1H), 10,39 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 466,2; найдено 466,2; Rt=0,938 мин.

Соединение 1370:

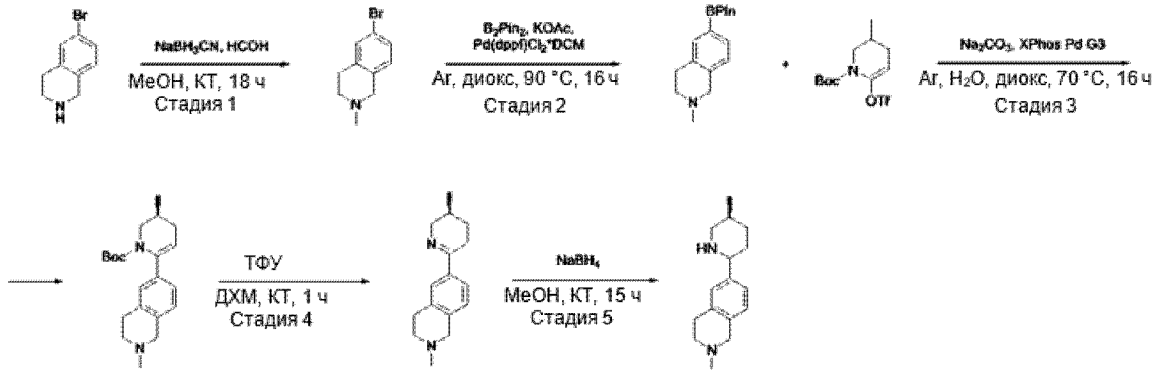
Выход: 12,9 мг (38,17%)

RT (Chiralcel OD-H (250 * 4,6, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=15,314 мин.

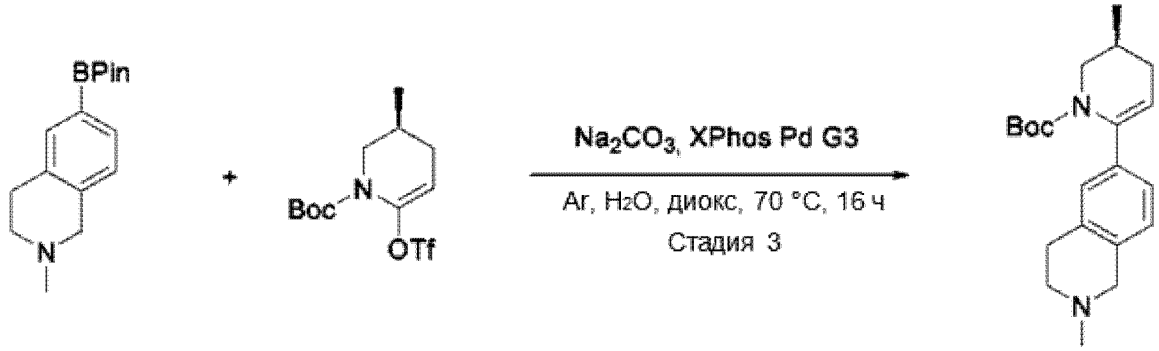
^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,41 (м, 2H), 0,85 (м, 2H), 1,03 (д, 3H), 1,63 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 2,25 (м, 1H), 3,05 (м, 3H), 3,20 (м, 2H), 3,50 (м, 1H), 3,71 (м, 1H), 5,64 (м, 3H), 7,44 (м, 2H), 8,05 (м, 3H), 9,36 (м, 1H), 10,39 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 466,2; найдено 466,2; Rt=0,929 мин.

Синтез N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1264)



Стадия 3. Синтез трет-бутил-(3S)-3-метил-6-(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата



трет-Бутил-(5S)-5-метил-2-(трифторметилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилат (4,07 г, 11,71 ммоль), 2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин (3,2 г, 11,71 ммоль) и карбонат натрия (3,72 г, 35,14 ммоль, 1,47 мл) добавляли к смеси диоксана (30 мл) и воды (10 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (478,30 мг, 585,70 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 70°C в течение 16 ч, затем охлаждали и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали 1,4-диоксаном (2 * 20 мл) и отбрасывали. Фильтрат упаривали в вакууме с получением трет-бутил-(3S)-3-метил-6-(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (4 г, 11,68 ммоль, выход 99,71%) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 343,2; найдено 343,2; Rt=1,050 мин.

Стадия 4: Синтез 2-метил-6-[(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]-3,4-дигидро-1H-изохинолина

Раствор трет-бутил-(3S)-3-метил-6-(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (4 г, 11,68 ммоль) в ТФУ (19,98 г, 175,20 ммоль, 13,50 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли колотый лед (15 г), а pH доводили до 10 с помощью 10% водного раствора гидроксида натрия. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (2 * 30 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 2-метил-6-[(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]-3,4-дигидро-1H-изохинолина (2,3 г, 9,49 ммоль, выход 81,25%) в виде коричневого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

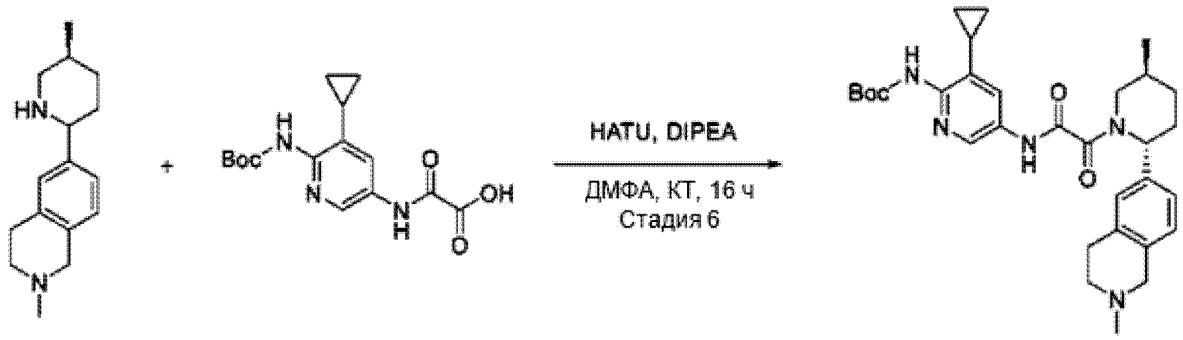
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 243,2; найдено 243,2; Rt=0,219 мин.

Стадия 5: Синтез 2-метил-6-[(5S)-5-метил-2-пиперидил]-3,4-дигидро-1H-изохинолина

Боргидрид натрия (718,07 мг, 18,98 ммоль, 671,09 мкл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 2-метил-6-[(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]-3,4-дигидро-1H-изохинолина (2,3 г, 9,49 ммоль) в MeOH (20 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 * 40 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Полученное масло подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 19 * 100 5 мкм и MeCN в качестве элюирующей смеси) с получением 2-метил-6-[(5S)-5-метил-2-пиперидил]-3,4-дигидро-1H-изохинолина (0,4 г, 1,64 ммоль, выход 17,25%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 245,2; найдено 245,2; Rt=0,322 мин.

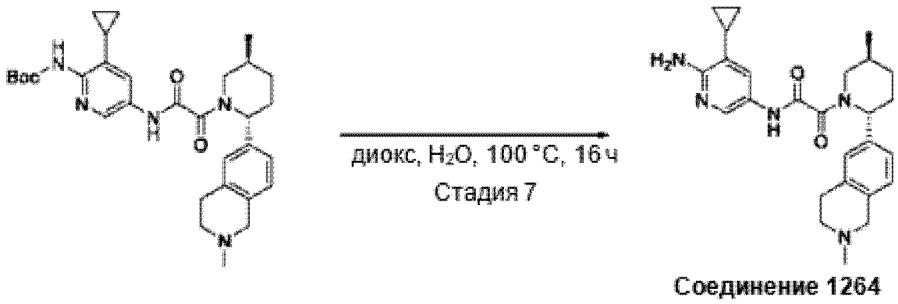
Стадия 6: Синтез трет-бутил-N-[3-циклопропил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата



DIPEA (180,74 мг, 1,40 ммоль, 243,59 мкл) добавляли к раствору соответствующего 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-циклопропил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетата (182,93 мг, 559,39 мкмоль, Li+) и 2-метил-6-[(5S)-5-метил-2-пиперидил]-3,4-дигидро-1H-изохинолина (136,7 мг, 559,39 мкмоль) в ДМФА (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением HATU (233,97 мг, 615,33 мкмоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. в атмосфере Ar. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20*100 5 мкм и MeOH+NH3 в качестве элюирующей смеси) с получением трет-бутил-N-[3-циклопропил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (106,4 мг, 194,27 мкмоль, выход 34,73%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 548,2; найдено 548,4; Rt=2,229 мин.

Стадия 7: Синтез N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1264)



Соединение 1264

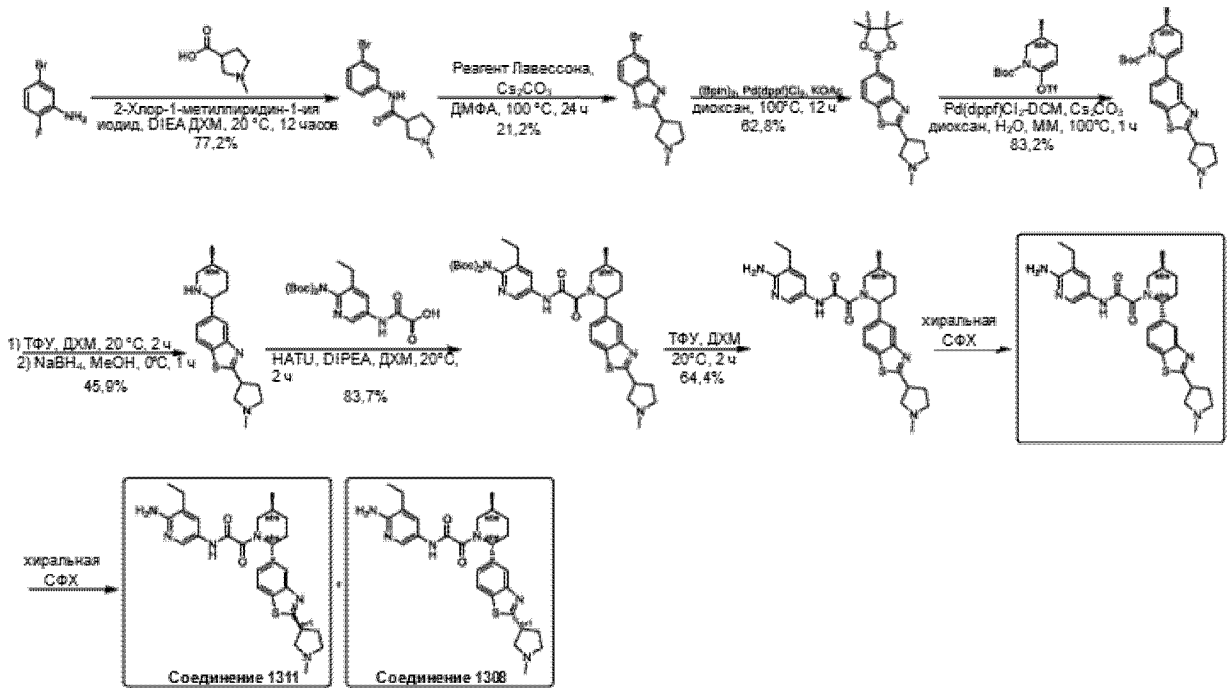
трет-Бутил-N-[3-циклопропил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (106,4 мг, 194,27 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (2 мл) и воды (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 100 °C. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка

Waters Sunfire C18 20*100 5 мкм и вода-MeCN+NH_3 в качестве элюирующей смеси) с получением N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (10,3 мг, 23,01 мкмоль, выход 11,85%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,41-0,46 (м, 2H), 0,84-1,01 (м, 5H), 1,22-1,35 (м, 2H), 1,61-1,67 (м, 2H), 1,81-2,31 (м, 7H), 2,54-2,57 (м, 2H), 2,73-2,80 (м, 2H), 3,43-3,45 (м, 2H), 5,09-5,75 (м, 4H), 7,01-7,08 (м, 3H), 7,29-7,36 (м, 1H), 10,41-10,47 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 448,2; найдено 448,4; Rt=1,372 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1311) и N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1308)



Стадия 1: Синтез N-(5-бром-2-фтор-фенил)-1-метил-пирролидин-3-карбоксамида

Смесь 1-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты (1 г, 7,74 ммоль), 5-бром-2-фтор-анилина (1,47 г, 7,74 ммоль), 2-хлор-1-метил-пиридин-1-ия; иодид (2,4 г, 9,39 ммоль) и ДХМ (12 мл) добавляли DIPEA (3 г, 23,2 ммоль), а смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 40 г AgelaFlash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~20%, скорость потока: 30 мл/мин) с получением N-(5-бром-2-фтор-фенил)-1-метил-пирролидин-3-карбоксамида (1,8 г, выход 77,2%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 284,0, найдено 302,9 ($M+H_2O$).

Стадия 2: Синтез 5-бром-2-(1-метилпирролидин-3-ил)-1,3-бензотиазола

К смеси N-(5-бром-2-фтор-фенил)-1-метил-пирролидин-3-карбоксамида (1,8 г, 5,98 ммоль), реагента Лавессона (1,46 г, 3,61 ммоль) и ДМФА (20 мл) добавляли Cs_2CO_3 (4,93

г, 15,1 ммоль), а смесь перемешивали при 100°C в течение 24 часов. Полученную смесь гасили добавлением воды (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл * 2), солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 24 г AgelaFlash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~100%, скорость потока: 30 мл/мин) с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (Инструмент: жидкостный манипулятор Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ детектор Gilson 156; Колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза A: H_2O с 10 мМ NH_4HCO_3(об. %); подвижная фаза B: MeCN; градиент: B от 31% до 61% за 7,8 мин, выдержка 100% B в течение 2 мин; скорость потока: 25 мл/мин; температура колонки: 30 °C; длина волны: 220 нм, 254 нм) с получением 5-бром-2-(1-метилпирролидин-3-ил)-1,3-бензотиазола (350 мг, выход 21,2%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 299,0, найдено 299,0.

Стадия 3: Синтез 2-(1-метилпирролидин-3-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола

Смесь 5-бром-2-(1-метилпирролидин-3-ил)-1,3-бензотиазола (330 мг, 1,11 ммоль), KOAc (630 мг, 2,23 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (430 мг, 1,69 ммоль), циклопентил(дифенил)фосфана; дихлорпалладия; железа (80 мг, 0,109 ммоль) и диоксана (8 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Полученную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл), солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 80 г AgelaFlash® Silica Flash, EtOAc/MeOH с MeOH от 0~5%, скорость потока: 30 мл/мин) с получением 2-(1-метилпирролидин-3-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (240 мг, выход 62,8%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,30 (с, 1H), 7,96 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,01-4,10 (м, 1H), 3,35-3,40 (м, 1H), 3,24-3,28 (м, 1H), 3,02-3,10 (м, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,54-2,62 (м, 1H), 2,29-2,38 (м, 1H), 1,38 (с, 12H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$m/z: рассчит. 345,2, найдено 345,2.

Стадия 4: Синтез трет-бутил-(3S)-3-метил-6-[2-(1-метилпирролидин-3-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

К смеси 2-(1-метилпирролидин-3-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (200 мг, 0,581 ммоль), трет-бутил-(3S)-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (300 мг, 0,869 ммоль) в диоксане (1,5 мл) и H_2O (0,5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl_2-ДХМ (47 мг, 0,0576 ммоль) и Cs_2CO_3 (280 мг, 0,859 ммоль). Полученную смесь герметично закрывали и дегазировали под вакуумом и продували N_2 трижды, а затем перемешивали при 100°C в

течение 1 часа в микроволновом реакторе. Полученную смесь гасили добавлением воды (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 12 г AgelaFlash® Silica Flash, ДХМ/MeOH с MeOH от 0~10%, скорость потока=30 мл/мин) с получением трет-бутил-(3S)-3-метил-6-[2-(1-метилпирролидин-3-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (200 мг, выход 83,2%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 5: Синтез 5-[(5S)-5-метил-2-пиперидил]-2-(1-метилпирролидин-3-ил)-1,3-бензотиазола

Смесь трет-бутил-(3S)-3-метил-6-[2-(1-метилпирролидин-3-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (200 мг, 0,484 ммоль), ДХМ (3 мл) и ТФУ (2 мл, 26,0 ммоль) перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли MeOH (5 мл) и доводили до pH=6 с помощью насыщенного раствора Na_2CO_3, а затем $NaBH_4$ (30 мг, 0,793 ммоль) медленно добавляли к смеси при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (Колонка: SepaFlash® Sphercial C18, 40 г, 40-60 мкм, 120Å; MeCN/вода (0,05% об. NH_3-H_2O) с MeCN от 0-50%, 25 мл/мин, 220 нм) с получением 5-[(5S)-5-метил-2-пиперидил]-2-(1-метилпирролидин-3-ил)-1,3-бензотиазола (70 мг, выход 45,9%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 316,2, найдено 316,2.

Стадия 6: Синтез трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[3-этил-5-[[2-[(5S)-5-метил-2-[2-(1-метилпирролидин-3-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

Смесь 2-[[6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-этил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (90 мг, 0,220 ммоль), 5-[(5S)-5-метил-2-пиперидил]-2-(1-метилпирролидин-3-ил)-1,3-бензотиазола (70,0 мг, 0,222 ммоль), HATU (100 мг, 0,263 ммоль) и DIPEA (0,11 мл, 0,632 ммоль) в ДХМ (5 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Полученную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 4 г AgelaFlash® Silica Flash, ДХМ/MeOH с MeOH от 0~20%, скорость потока=30 мл/мин, 254 нм) с получением трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[3-этил-5-[[2-[(5S)-5-метил-2-[2-(1-метилпирролидин-3-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (130 мг, выход 83,7%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 707,4, найдено 707,4.

Стадия 7: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(5S)-5-метил-2-[2-(1-метилпирролидин-3-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

Смесь трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[3-этил-5-[[2-[(5S)-5-метил-2-[2-(1-метилпирролидин-3-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (130 мг, 0,184 ммоль), ДХМ (3 мл) и ТФУ (2 мл, 26,0 ммоль) перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Полученную смесь доводили до pH=8 с помощью 28% масс. NH_3-H_2O, а затем смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ (Прибор: Жидкостный манипулятор Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Phenomenex Gemini-NX 80 * 40 мм * 3 мкм; подвижная фаза A: H_2O с 10 ммоль NH_4HCO_3 (% об.); подвижная фаза B: MeCN; градиент: B от 27% до 57% за 9,5 мин, выдерживание 100% B в течение 2 мин; скорость потока: 25 мл/мин; температура колонки: 30 °C; длина волны: 220 нм, 254 нм) с получением N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(5S)-5-метил-2-[2-(1-метилпирролидин-3-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (60 мг, выход 64,4%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 507,2, найдено 507,3; ВЭЖХ: 96,24% при 254 нм; 100% при 254 нм.

Стадия 8: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метилпирролидин-3-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(5S)-5-метил-2-[2-(1-метилпирролидин-3-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (50 мг, 0,0987 ммоль) очищали СФХ (прибор: Berger, Multigr AM-II; колонка: Daicel Chiralcel OJ 250 мм × 30 мм × 10 мкм; подвижная фаза: сверхкритический CO_2/EtOH (0,1% NH_3.H_2O, % об.)=70/30; скорость потока: 80 мл/мин; температура колонки: 38°C; давление в насадке: 100 бар; температура в насадке: 60°C; температура испарителя: 20°C; температура триммера: 25°C; длина волны: 220 нм). Фракцию концентрировали при пониженном давлении, а затем лиофилизировали в течение ночи с получением N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метилпирролидин-3-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (45 мг, выход 90,0%, пик 2, время удерживания: 3,415 мин, смесь двух диастереизомеров, белое твердое вещество, 2,1 мг было доставлено). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,11 (уш. с, 1H), 7,87-8,00 (м, 2H), 7,65 (уш. с, 1H), 7,44 (уш. с, 1H), 5,43-5,90 (м, 1H), 3,88-4,13 (м, 1H), 3,41-3,81 (м, 1H), 3,10-3,21 (м, 1H), 2,92 (уш. с, 1H), 2,81 (уш. с, 2H), 2,21-2,59 (м, 10H), 1,95 (уш. с, 2H), 1,47 (уш. д, J=12,5 Гц, 1H), 1,10-1,29 (м, 6H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 507,2, найдено 507,3; ВЭЖХ: 100% при 220 нм, 100% при 254 нм.

Стадия 9: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1311) и N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1308)

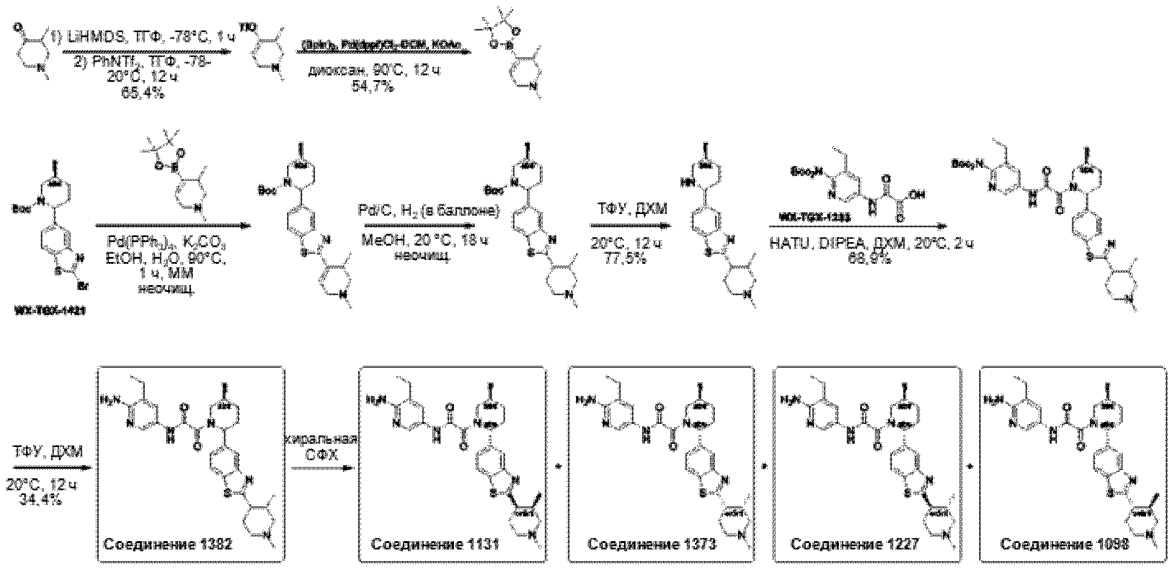
N-(6-Амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метилпирролидин-3-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (40 мг, 0,0790 ммоль) разделяли

хиральной СФХ (Прибор: Berger, Multigr AM-II; колонка: Daicel Chiralcel OJ 250 мм × 10 мм × 10 мкм; подвижная фаза: сверхкритический CO_2/EtOH (0,1% NH_3-H_2O, % об.)=70/30; скорость потока: 80 мл/мин; температура колонки: 38 °C; давление в насадке: 100 бар; температура в насадке: 60 °C; температура испарителя: 20 °C; температура триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм) с получением **соединения 1311** и **соединения 1308**.

Соединение 1311: N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (17,2 мг, известный индивидуальный энантиомер с относительной транс-конфигурацией, пик 1, время удерживания: 6,269 мин, белое твердое вещество). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,12 (уш. с, 1H), 7,91-8,01 (м, 2H), 7,65 (уш. с, 1H), 7,38-7,54 (м, 1H), 5,46-5,87 (м, 1H), 3,93-4,17 (м, 1H), 3,39-3,84 (м, 1H), 3,14 (уш. д, J=5,3 Гц, 1H), 2,97 (уш. д, J=5,8 Гц, 2H), 2,20-2,72 (м, 10H), 1,92 (уш. д, J=12,3 Гц, 2H), 1,47 (уш. д, J=11,8 Гц, 1H), 1,08-1,31 (м, 6 H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 507,2, найдено 507,3; ВЭЖХ: 98,34% при 254 нм, 99,43% при 254 нм; 96,9%ее.

Соединение 1308: N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (16,8 мг, известный индивидуальный энантиомер с относительной транс-конфигурацией, пик 2, время удерживания: 7,179 мин, белое твердое вещество). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,11 (уш. с, 1H), 7,90-8,01 (м, 2H), 7,65 (уш. с, 1H), 7,40-7,53 (м, 1H), 5,44-5,87 (м, 1H), 3,93 (уш. с, 1H), 3,41-3,82 (м, 1H), 3,12-3,22 (м, 1H), 2,92 (уш. с, 1H), 2,76-2,86 (м, 2H), 2,08-2,64 (м, 10H), 1,94 (уш. с, 2H), 1,47 (уш. д, J=12,5 Гц, 1H), 1,14 (уш. д, J=7,0 Гц, 6H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 507,2, найдено 507,3; ВЭЖХ: 97,87% при 254 нм, 97,79% при 254 нм; 93,2%ее.

Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(5S)-2-[2-(1,3-диметил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1382), N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3R,4R)-1,3-диметил-4-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1131), N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3S,4S)-1,3-диметил-4-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1373**), N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3S,4R)-1,3-диметил-4-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1227) и N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3R,4S)-1,3-диметил-4-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1098)**



Стадия 1: Синтез (1,3-диметил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)трифторметансульфоната

К смеси 1,3-диметилпиперидин-4-она (1,5 г, 0,0118 моль) в ТГФ (10 мл) герметично закрывали и дегазировали под вакуумом и продували N_2 трижды, а затем по каплям добавляли 1М; бис(триметилсилил)азанид лития/ТГФ (17 мл, 17,0 ммоль) при -78 °C, смесь перемешивали в течение 1 часа при -78 °C, затем добавляли $PhNTf_2$ (6,3 г, 0,176 моль) в ТГФ (10 мл). Раствор перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Полученную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл * 2), солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 24 г AgelaFlash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~80%, скорость потока=30 мл/мин, 254 нм) с получением (1,3-диметил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил) трифторметансульфоната (2 г, выход 65,4%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 5,83 (шир. с, 1 H), 3,21-3,28 (м, 1 H), 3,06-3,21 (м, 1 H), 2,99 (шир. дд, J=11,5, 5,3 Гц, 1 H), 2,80 (шир. с, 1 H), 2,36-2,48 (м, 4 H), 1,16 (д, J=7,0 Гц, 3 H). ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$m/z: рассчит. 260,0, найдено 260,0.

Стадия 2: Синтез 1,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридина

К раствору (1,3-диметил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)трифторметансульфоната (2 г, 7,71 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2,43 г, 9,56 ммоль), циклопентил(дифенил)фосфана; дихлорметана; дихлорпалладия; железа (650 мг, 0,796 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли CH_3COOK (2,29 г, 0,0233 моль). Полученную смесь герметично закрывали и дегазировали под вакуумом и продували N_2 трижды, а затем перемешивали при 90°C в течение 12 часов в атмосфере N_2. Полученную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали

EtOAc (50 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл * 2), солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 24 г AgelaFlash® Silica Flash, EtOAc/MeOH с MeOH от 0~20%, скорость потока=30 мл/мин, 254 нм) с получением 1,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридина (1 г, выход 54,7%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 238,2, найдено 238,1.

Стадия 3. Синтез трет-бутил-(5S)-2-[2-(1,3-диметил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

трет-Бутил-(5S)-2-(2-бром-1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (300 мг, 0,729 ммоль), 1,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин (300 мг, 1,27 ммоль), K_2CO_3 (300 мг, 2,17 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (120 мг, 0,104 ммоль) суспендировали в микроволновой пробирке в EtOH (10 мл) и H_2O (1 мл). Герметично закрытую пробирку нагревали при 90°C в течение 1 часа в микроволновом реакторе. Полученную смесь гасили добавлением воды (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл * 2), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 24 г AgelaFlash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~100%, скорость потока=30 мл/мин, 254 нм) с получением трет-бутил-(5S)-2-[2-(1,3-диметил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, неочищенный) в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 442,2, найдено 442,2.

Стадия 4. Синтез трет-бутил-(5S)-2-[2-(1,3-диметил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

К раствору трет-бутил-(5S)-2-[2-(1,3-диметил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 0,679 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли Pd/C (300 мг, 10% Pd/C с 50% воды, % масс.). Полученную смесь герметично закрывали и дегазировали под вакуумом и продували H_2 трижды, а затем перемешивали при 20°C в течение 18 часов в атмосфере H_2 (в баллоне). Полученную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(5S)-2-[2-(1,3-диметил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (250 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 442,2, найдено 444,3.

Стадия 5. Синтез 2-(1,3-диметил-4-пиперидил)-5-[(5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола

К раствору трет-бутил-(5S)-2-[2-(1,3-диметил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (250 мг, 0,564 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли ТФУ (0,8 мл, 10,4 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(1,3-диметил-4-

пиперидил)-5-[(5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола (150 мг, выход 77,5%) в виде желтого масла.

Стадия 6: Синтез трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[5-[[2-[(5S)-2-[2-(1,3-диметил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-этил-2-пиридил]карбамата

К раствору 2-(1,3-диметил-4-пиперидил)-5-[(5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола (150 мг, 0,437 ммоль), 2-[[6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-этил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (170 мг, 0,415 ммоль), HATU (225 мг, 0,592 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли N-этил-N-изопропил-пропан-2-амин (0,4 мл, 2,30 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Полученную смесь гасили добавлением воды (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл * 2), солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 12 г AgelaFlash® Silica Flash, EtOAc /MeOH с MeOH от 0~20%, скорость потока=30 мл/мин, 254 нм) с получением трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[5-[[2-[(5S)-2-[2-(1,3-диметил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-этил-2-пиридил]карбамата (200 мг, выход 68,9%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 735,4, найдено 735,4.

Стадия 7. Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(5S)-2-[2-(1,3-диметил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1382)

К раствору трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[5-[[2-[(5S)-2-[2-(1,3-диметил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-этил-2-пиридил]карбамата (200 мг, 0,272 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФУ (0,02 мл, 0,272 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Прибор: жидкостный манипулятор Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Phenomenex Gemini - NX 80 × 40 мм × 3 мкм; подвижная фаза A: H_2O с 10 ммоль NH_4HCO_3 (% об.); подвижная фаза B: MeCN; градиент: B от 35% до 65% за 9,5 мин, выдерживание 100% B в течение 1 мин; скорость потока: 25 мл/мин; температура колонки: 30°C; длина волны: 220 нм, 254 нм) с получением N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(5S)-2-[2-(1,3-диметил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (50 мг, выход 34,4%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 7,88-8,17 (м, 3 H), 7,36-7,71 (м, 2 H), 5,43-5,91 (м, 1 H), 3,67-4,20 (м, 1 H), 3,43 (уш. с, 1 H), 2,72-3,20 (м, 3 H), 1,82-2,63 (м, 15 H), 1,20-1,52 (м, 3 H), 1,15 (уш. д, J=6,8 Гц, 3 H), 0,84-0,97 (м, 3 H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 535,3, найдено 535,3; ВЭЖХ: 100% при 220 нм, 100% при 254 нм.

Стадия 8: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3R,4R)-1,3-диметил-4-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетамида

(Соединение 1131), N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3S,4S)-1,3-диметил-4-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1373), N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3S,4R)-1,3-диметил-4-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1227) и N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3R,4S)-1,3-диметил-4-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1098)

N-(6-Амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(5S)-2-[2-(1,3-диметил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (50 мг, 0,0935 ммоль) очищали хиральной СФХ (Прибор: Thar800Q; Колонка: daicel chiralcel OJ 250 × 30 мм ВД 10 мкм; подвижная фаза: сверхкритический CO_2/EtOH (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$ % об.)=75/25; скорость потока: 70 мл/мин; температура колонки: 38 °C; давление в насадке: 100 бар; температура в насадке: 60 °C; температура испарителя: 20 °C; температура триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм) с получением двух продуктов.

Пик 1 дополнительно очищали хиральной СФХ (Прибор: ACSSH-CO; колонка: daicel chiralcel IC 250 ×30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: сверхкритический гексан/ИПС (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$, % об.)=70/30; скорость потока: 25 мл/мин; температура колонки: 38 °C; давление в насадке: 100 бар; температура в насадке: 60 °C; температура испарителя: 20 °C; температура триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм) с получением **соединения 1131** и **соединения 1373.**

Соединение 1131: N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3R,4R)-1,3-диметил-4-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетамида (пик 1, время удерживания=4,028 мин, индивидуальный неизвестный энантиомер, белое твердое вещество). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,41-8,81 (м, 1 H), 7,86-8,11 (м, 3 H), 7,35-7,51 (м, 1 H), 5,44-5,91 (м, 1 H), 3,39-4,20 (м, 7 H), 3,14 (шир д, J=11,5 Гц, 1 H), 3,00 (шир д, J=12,0 Гц, 2 H), 2,13-2,61 (м, 14 H), 1,98 (шир д, J=12,0 Гц, 5 H), 1,47 (шир д, J=12,0 Гц, 1 H), 1,14 (д, J=7,0 Гц, 3 H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 535,3, найдено 535,3; ВЭЖХ: 96,51% при 220 нм, 96,00% при 254 нм; 96,7% э. и.

Соединение 1373: N-(6-Амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3S,4S)-1,3-диметил-4-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетамид (пик 2, время удерживания=4,169 мин, индивидуальный неизвестный энантиомер, белое твердое вещество). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,41-8,81 (м, 1 H), 7,86-8,11 (м, 3 H), 7,35-7,51 (м, 1 H), 5,44-5,91 (м, 1 H), 3,39-4,20 (м, 7 H), 3,14 (уш. д, J=11,5 Гц, 1 H), 3,00 (уш. д, J=12,0 Гц, 2 H), 2,13-2,61 (м, 14 H), 1,98 (уш. д, J=12,0 Гц, 5 H), 1,47 (уш. д, J=12,0 Гц, 1 H), 1,14 (д, J=7,0 Гц, 3 H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 535,3, найдено 535,3; ВЭЖХ: 96,75% при 220 нм, 96,89% при 254 нм; 74,6% э. и.

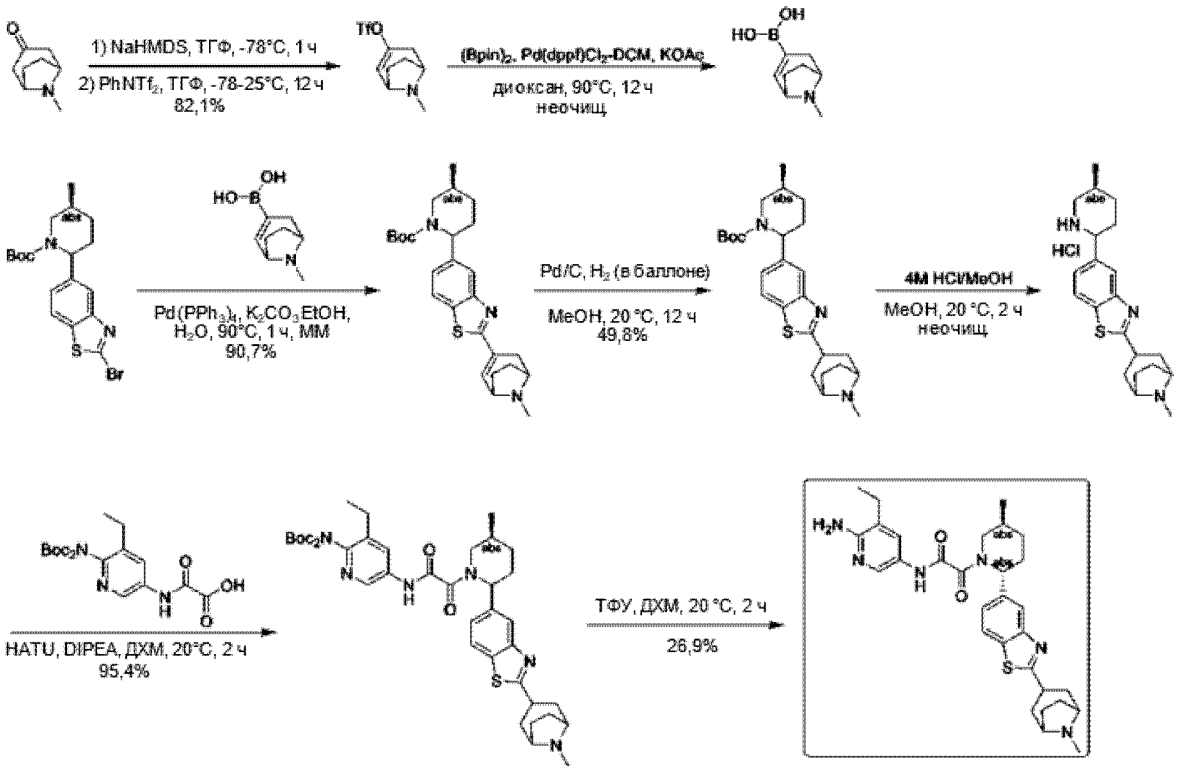
Пик 2 дополнительно очищали хиральной СФХ (Прибор: Berger, Multigr AM-II; колонка: daicel chiralcel AD 250 × 30 мм * 10 мкм; подвижная фаза: сверхкритический CO_2/EtOH (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$, % об.)=50/50; скорость потока: 80 мл/мин; температура колонки: 38 °C; давление в насадке: 100 бар; температура в насадке: 60 °C; температура

испарителя: 20 °C; температура триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм) с получением **соединения 1227 и соединения 1098.**

Соединение 1227: N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3S,4R)-1,3-диметил-4-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетамида (пик 3, время удерживания=4,648 мин, неизвестный индивидуальный энантиомер, белое твердое вещество). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 7,90-8,21 (м, 3 H), 7,29-7,78 (м, 2 H), 5,84 (уш. с, 1 H), 3,67-4,19 (м, 1 H), 3,37-3,55 (м, 1 H), 2,72-3,18 (м, 2 H), 1,80-2,61 (м, 12 H), 1,47 (уш. д, J=11,3 Гц, 1 H), 1,07-1,35 (м, 6 H), 0,92 (уш. с, 3 H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 535,3, найдено 535,3; ВЭЖХ: 97,75% при 220 нм, 100% при 254 нм; 98,8%ее.

Соединение 1098: N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3R,4S)-1,3-диметил-4-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетамид (пик 4, время удерживания=4,689 мин, неизвестный индивидуальный энантиомер, белое твердое вещество). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 7,86-8,17 (м, 3 H), 7,32-7,72 (м, 2 H), 5,45-5,90 (м, 1 H), 3,69-4,18 (м, 1 H), 3,37-3,49 (м, 1 H), 2,95-3,20 (м, 1 H), 2,82 (уш. д, J=9,5 Гц, 1 H), 1,88-2,59 (м, 14 H), 1,47 (уш. д, J=12,0 Гц, 1 H), 1,22-1,31 (м, 2 H), 1,15 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 0,93 (уш. д, J=5,5 Гц, 3 H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 535,3, найдено 535,3; ВЭЖХ: 96,27% при 220 нм, 100% при 254 нм; 100%ее.

Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1187)



Стадия 1: Синтез (8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен-3-

ил)трифторметансульфоната

К смеси 8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-она (1 г, 7,18 ммоль) в ТГФ (20 мл) герметично закрывали и дегазировали под вакуумом и продували N_2 трижды, а затем 1M LiHMDS/ТГФ (13 мл, 13,0 ммоль) добавляли при -78°C по каплям, а смесь перемешивали 1 часа при -78 °C. Затем добавляли раствор $PhNTf_2$ (3,85 г, 10,8 ммоль) в ТГФ (20 мл). Раствор перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Полученную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл), солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 25 г AgelaFlash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~60%, скорость потока=60 мл/мин, I_2) с получением (8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен-3-ил)трифторметансульфоната (1,6 г, выход 82,1%) в виде коричневого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 5,95 (шир. д, J=5,4 Гц, 1H), 3,52 (т, J=5,7 Гц, 1H), 3,44 (шир. дд, J=6,1, 4,9 Гц, 1H), 2,85 (шир. дд, J=17,5, 3,1 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,15-2,26 (м, 1H), 1,95-2,12 (м, 3H), 1,68 (ддд, J=12,9, 9,2, 6,5 Гц, 1H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 272,0, найдено 272,0.

Стадия 2: Синтез (8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен-3-ил)бороновой кислоты

К раствору (8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен-3-ил)трифторметансульфоната (1,6 г, 5,90 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,86 г, 7,31 ммоль), циклопентил(дифенил)фосфана; дихлорметана; дихлорпалладия; железа (430 мг, 0,527 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли CH_3COOK (1,75 г, 17,8 ммоль). Полученную смесь герметично закрывали и дегазировали под вакуумом и продували N_2 трижды. Затем смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов в атмосфере N_2. Полученную смесь гасили добавлением воды (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл * 3). Объединенный водный слой концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растворяли ДХМ/MeOH (10:1) (100 мл). Затем раствор фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен-3-ил)бороновой кислоты (2 г, неочищенная) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 168,1, найдено 168,1.

Стадия 3. Синтез трет-бутил-(5S)-5-метил-2-[2-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен-3-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата

К смеси трет-бутил-(5S)-2-(2-бром-1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 0,729 ммоль), (8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен-3-ил)бороновой кислоты (1,5 г, 8,98 ммоль) в EtOH (6 мл) и H_2O (2 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (80 мг, 0,0692 ммоль) и K_2CO_3 (300 мг, 2,17 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 часа в микроволновом реакторе. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 12 г AgelaFlash® Silica Flash, EtOAc/MeOH с MeOH от 0~20%, скорость потока=60 мл/мин, 254

нм) с получением трет-бутил-(5S)-5-метил-2-[2-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен-3-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, выход 90,7%) в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 454,2, найдено 454,2.

Стадия 4. Синтез трет-бутил-(5S)-5-метил-2-[2-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата

Смесь трет-бутил-(5S)-5-метил-2-[2-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен-3-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 0,661 ммоль), Pd/C (50 мг, 10% Pd с 50% воды, % масс.) и MeOH (10 мл) перемешивали при 20°C в течение 12 часов в атмосфере водорода (в баллоне). Полученную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Прибор: Жидкостный манипулятор Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Welch Xtimate C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза A: H_2O с 0,225% FA (% об.); подвижная фаза B: MeOH; градиент: B от 45% до 75% за 9,5 мин, выдерживание 100% B в течение 2 мин; скорость потока: 25 мл/мин; температура колонки: 30 °C; длина волны: 220 нм, 254 нм) с получением трет-бутил-(5S)-5-метил-2-[2-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, выход 49,8%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 456,3, найдено 456,2.

Стадия 5. Синтез 2-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-[(5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола

Смесь трет-бутил-(5S)-5-метил-2-[2-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,329 ммоль), MeOH (3 мл) и 4M HCl/MeOH (3 мл, 12,0 ммоль) перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-[(5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола (110 мг, неочищенный, HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 356,2, найдено 356,1.

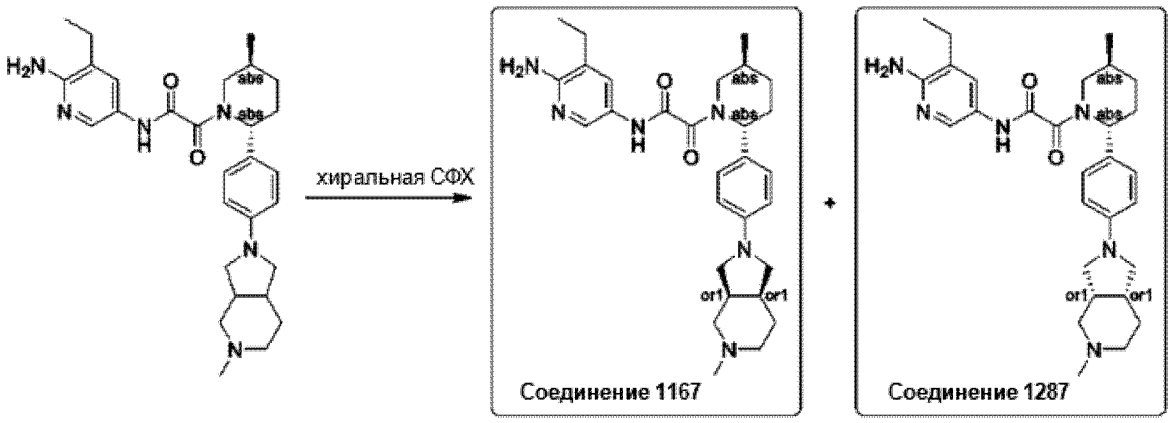
Стадия 6: Синтез трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[3-этил-5-[[2-[(5S)-5-метил-2-[2-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

К смеси 2-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-[(5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола (110 мг, 0,281 ммоль, HCl), 2-[[6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-этил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (120 мг, 0,293 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли HATU (130 мг, 0,342 ммоль) и DIPEA (0,25 мл, 1,44 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 12 г AgelaFlash® Silica Flash, EtOAc/MeOH с MeOH от 0~40%, скорость потока=30 мл/мин, 254 нм) с получением трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[3-этил-5-[[2-[(5S)-5-метил-2-[2-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (200 мг, выход 95,4%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 747,4, найдено 747,5.

Стадия 7: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1187)

Смесь трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[3-этил-5-[[2-[(5S)-5-метил-2-[2-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (200 мг, 0,268 ммоль), ДХМ (3 мл) и ТФУ (3 мл, 38,9 ммоль) перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Полученную смесь доводили до pH=9 с помощью насыщенного раствора $NaHCO_3$, а затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Прибор: жидкостный манипулятор Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Phenomenex Gemini-NX 80 * 40 мм * 3 мкм; подвижная фаза A: H_2O с 10 ммоль NH_4HCO_3 (% об.); подвижная фаза B: MeCN; градиент: B от 22% до 52% за 9,5 мин, выдерживание 100% B в течение 1 мин; скорость потока: 25 мл/мин; температура колонки: 30°C; длина волны: 220 нм, 254 нм) с получением N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(8-метил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (39,4 мг, выход 26,9%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,01-8,21 (м, 1H), 7,86-8,01 (м, 2H), 7,61-7,85 (м, 1H), 7,37-7,51 (м, 1H), 5,44-5,86 (м, 1H), 3,69-4,13 (м, 1H), 3,54 (уш. с, 1H), 3,33-3,46 (м, 3H), 2,51 (уш. д, J=6,9 Гц, 2H), 2,38 (с, 5H), 2,17-2,25 (м, 2H), 1,99-2,15 (м, 4H), 1,78-1,96 (м, 4H), 1,40-1,55 (м, 1H), 1,17-1,33 (м, 3H), 1,14 (уш. д, J=6,9 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 547,3, найдено 547,3; ВЭЖХ: 100% при 220 нм, 99,11% при 254 нм; 96,8%ее.

Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[4-[рац-(3aS,7aS)-5-метил-3,3a,4,6,7,7a-гексагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-ил]фенил]-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1167) и N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[4-[рац-(3aR,7aR)-5-метил-3,3a,4,6,7,7a-гексагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-ил]фенил]-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1287)



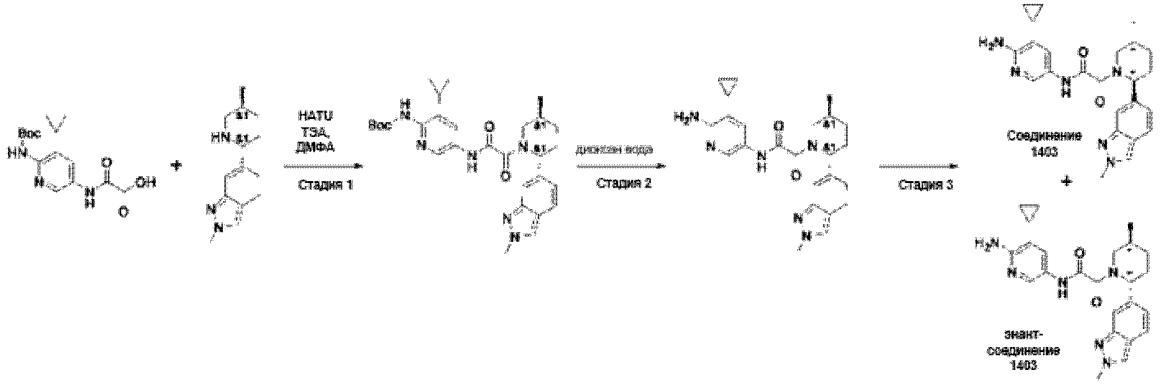
N-(6-Амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[4-(5-метил-3,3a,4,6,7,7a-гексагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-ил)фенил]-1-пиперидил]ацетамид (50 мг, 0,0991 ммоль) очищали хиральной СФХ (Прибор: Berger, Multigr AM-II; Колонка:

Daicel chiralpak AS (250 мм * 30 мм * 5 мкм); подвижная фаза: сверхкритический гексан-ИПС (0,1% NH_3, MeOH v%)=60/40; скорость потока: 80 мл/мин; температура колонки: 38 °C; давление в насадке: 100 бар; температура в насадке: 60 °C; температура испарителя: 20 °C; температура триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм). Фракцию концентрировали при пониженном давлении, а затем лиофилизировали в течение ночи с получением **соединения 1167** и соединен**ия 1287**.

Соединение 1167: N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[4-[рац-(3aS,7aS)-5-метил-3,3a,4,6,7,7a-гексагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-ил]фенил]-1-пиперидил]ацетамид (11 мг, индивидуальный неизвестный энантиомер, пик 2, время удерживания: 1,337 мин, белое твердое вещество). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 7,93-8,13 (м, 1H), 7,49-7,69 (м, 1H), 7,16 (шир. д, J=8,3 Гц, 2H), 6,48-6,60 (м, 2H), 5,58-5,74 (м, 1H), 3,60-4,00 (м, 1H), 3,23 (шир. с, 3H), 2,40-2,64 (м, 7H), 2,28 (с, 6H), 1,91 (шир. д, J=10,5 Гц, 3H), 1,72 (шир. с, 2H), 1,23-1,44 (м, 5H), 1,11 (шир. д, J=6,9 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 505,3, найдено 505,4; ВЭЖХ: 98,69% при 220 нм, 99,23% при 254 нм; 100% э. и.

Соединение 1287: N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[4-[рац-(3aR,7aR)-5-метил-3,3a,4,6,7,7a-гексагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-ил]фенил]-1-пиперидил]ацетамид (13,2 мг, индивидуальный неизвестный энантиомер, пик 3, время удерживания: 2,427 мин, белое твердое вещество). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 7,92-8,19 (м, 1 H), 7,43-7,69 (м, 1H), 7,08-7,23 (м, 2H), 6,31-6,64 (м, 2H), 5,12-5,74 (м, 1H), 3,55-4,26 (м, 1H), 3,08-3,27 (м, 3H), 2,35-2,75 (м, 8H), 2,17-2,33 (м, 5H), 1,90 (уш. д, J=7,8 Гц, 3H), 1,70 (уш. д, J =8,8 Гц, 2H), 1,18-1,48 (м, 5H), 1,11 (уш. д, J=6,8 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 505,3, найдено 505,3; ВЭЖХ: 100% при 254 нм, 99,05% при 254 нм; 98,6%ее.

Синтез N-(6-амино-5-циклопропилпиридин-3-ил)-2-((2S,5R)-5-метил-2-(2-метил-2*H*-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1043)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[3-циклопропил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-метилиндазол-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

2-[[6-(трет-Бутоксикарбониламино)-5-циклопропил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,32 г, 996 мкмоль) добавляли к смеси 2-метил-6-[(2R,5S)-5-метил-2-

пиперидил]индазола (228 мг, 996 мкмоль) и триэтиламина (504 мг, 4,98 ммоль, 694 мкл) в ДМФАА (4,00 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли HATU (454 мг, 1,20 ммоль), а перемешивание продолжали при 25°C в течение 17 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (0-5 мин 40-90% вода - MeOH; скорость потока: 30 мл/мин, колонка: Chromatorex 18 SMB100-5T, 100×19 мм, 5 мкм) с получением трет-бутил-N-[3-циклопропил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-метилиндазол-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,164 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 533,32; найдено 533,2; Rt=3,460.

Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-метилиндазол-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

трет-Бутил-N-[3-циклопропил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-метилиндазол-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (0,12 г, 225 мкмоль) растворяли в смеси воды (2,00 мл) и диоксана (2,00 мл). Полученную смесь оставляли перемешиваться при 100°C в течение 20 ч. Полученную смесь подвергли очистке ВЭЖХ (0-5 мин 30-80% вода - метанол, + 0,1% об. 25% водн. NH_3, 30 мл/мин, колонка: YMC-Actus Triart C18, 100×20 мм, 5 мкм) с получением N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-метилиндазол-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,04 г, 90,2 мкмоль, выход 40,0%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 433,26; найдено 433,4; Rt=2,443.

Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-циклопропилпиридин-3-ил)-2-((2S,5R)-5-метил-2-(2-метил-2H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

N-(6-Амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-метилиндазол-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (0,04 г, 90,2 мкмоль) подвергли хиральной хроматографии (Chiralpak As-H (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 12 мл/мин) с получением N-(6-амино-5-циклопропилпиридин-3-ил)-2-((2S,5R)-5-метил-2-(2-метил-2*H*-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (0,01786 г, 41,29 мкмоль, выход 4,47%)

Препаративные условия:

RT для **энант-соединения 1403** (Chiralpak As-H (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 12 мл/мин)=10,623

RT для соединения **1403** (Chiralpak As-H (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 12 мл/мин)=15,580.

Аналитические условия: RT для соединения **1403** Chiralpak As-H (250 * 4,6, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=9,495.

1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,35-0,51 (м, 2H), 0,81-0,92 (м, 2H), 0,96-1,08 (м, 3H), 1,29-1,42 (м, 1H), 1,61-1,80 (м, 2H), 1,82-1,94 (м, 1H), 1,98-2,19 (м, 1H), 2,20-2,36 (м, 1H), 2,75-3,25 (м, 1H), 3,45-4,05 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 5,14-5,66 (м, 1H), 5,67-5,79 (м, 2H), 6,89-7,08 (м, 1H), 7,27-7,43 (м, 1H), 7,44-7,53 (м, 1H), 7,63-7,74 (м, 1H), 7,95-8,09 (м, 1H), 8,28 (с, 1H), 10,40-10,57 (м, 1H).

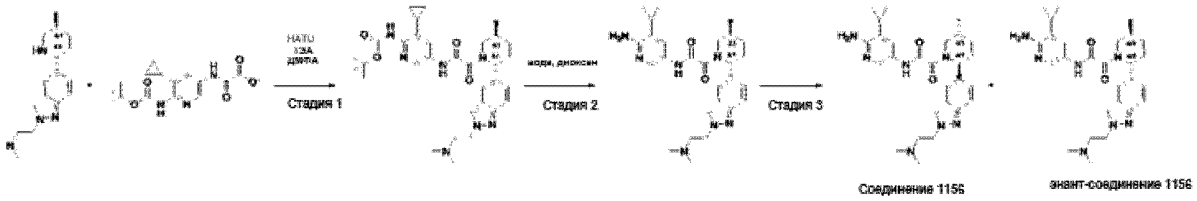
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 433,26; найдено 433,2; Rt=0,955.

Аналитические условия: RT для **энант-соединения 1403** (Chiralpak As-H (250 * 4,6, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=13,320.

1H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,39-0,50 (м, 2H), 0,82-0,91 (м, 2H), 0,99-1,05 (м, 3H), 1,31-1,42 (м, 1H), 1,61-1,81 (м, 2H), 1,82-1,93 (м, 1H), 2,01-2,21 (м, 1H), 2,23-2,33 (м, 1H), 2,78-3,25 (м, 1H), 3,46-4,03 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 5,20-5,67 (м, 1H), 5,69-5,79 (м, 2H), 6,91-7,08 (м, 1H), 7,26-7,40 (м, 1H), 7,46-7,53 (м, 1H), 7,63-7,71 (м, 1H), 7,97-8,09 (м, 1H), 8,28 (с, 1H), 10,40-10,57 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 433,26; найдено 433,2; Rt=0,955.

Синтез N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[2-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1156**) и N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[2-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (энант-соединение** 1156**)**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[3-циклопропил-5-[[2-[(2R,5S)-2-[2-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

К перемешиваемой смеси N, N-диметил-2-[5-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]индазол-2-ил]этанамина (200 мг, 505 мкмоль, соль 3HCl), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-циклопропил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетата (174 мг, 531 мкмоль, соль Li+) и триэтиламина (256 мг, 2,53 ммоль, 352 мкл) в диметилформамиде (2,50 мл) добавляли HATU (211 мг, 556 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Полученную смесь подвергли очистке ВЭЖХ (0-5 мин 50-100% вода - ACN; скорость потока: 30 мл/мин, колонка: Chromatorex 18 SMB100-5T, 100×19 мм, 5 мкм) с получением трет-бутил-N-[3-циклопропил-5-[[2-[(2R,5S)-2-[2-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (179 мг, 303 мкмоль, выход 60,1%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M-H]^+$ m/z: рассчит. 588,39; найдено 588,0; Rt=2,360.

Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[2-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

Добавляли воду (1,00 г, 55,5 ммоль, 1,00 мл) к раствору трет-бутил-N-[3-циклопропил-5-[[2-[(2R,5S)-2-[2-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (179 мг, 304 мкмоль) в диоксане

(2,00 мл). Полученную смесь перемешивали при 95°C в течение 15 ч. Полученную смесь подвергли очистке ВЭЖХ (0-1-6 мин 40-40-85% вода - метанол, + 0,1% об. 25% водн. NH_3, 30 мл/мин, колонка: XBridge BEH C18, 100×20 мм, 5 мкм) с получением N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[2-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (101 мг, 206 мкмоль, выход 67,9%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M-H]^+$ m/z: рассчит. 488,33; найдено 488,2; Rt=1,773.

Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[2-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида и N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[2-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

N-(6-Амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[2-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (101 мг, 206 мкмоль) подвергли хиральной ВЭЖХ (Колонка: CHIRALCEL OJ-H 250 * 20, 5 мкм, подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, скорость потока: 10 мл/мин, 10 мг/ввод. проба, 10 вводимых проб, V=4 л) с получением: N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[2-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (38,0 мг, 77,6 мкмоль, выход 75,3%) соединение 1156, со временем удерживания=13,490 мин (аналитические условия), 16,023 мин (препаративные условия) и N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[2-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (34,0 мг, 69,4 мкмоль, выход 67,3%) энант-соединение 1156, со временем удерживания=25,422 мин (аналитические условия), 29,223 мин (препаративные условия) в виде белых твердых веществ.

(Соединение 1156): N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[2-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид

1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,37-0,49 (м, 2H), 0,81-0,90 (м, 2H), 1,00-1,07 (м, 3H), 1,29-1,43 (м, 1H), 1,58-1,70 (м, 1H), 1,72-1,82 (м, 1H), 1,82-1,95 (м, 1H), 2,01-2,14 (м, 1H), 2,16 (с, 6H), 2,21-2,31 (м, 1H), 2,76 (т, 2H), 2,78-3,26 (м, 1H), 3,45-4,07 (м, 1H), 4,48 (т, 2H), 5,16-5,67 (м, 1H), 5,67-5,80 (м, 2H), 7,05-7,25 (м, 1H), 7,28-7,42 (м, 1H), 7,54-7,69 (м, 2H), 7,97-8,10 (м, 1H), 8,25-8,37 (м, 1H), 10,47 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 490,33; найдено 490,2; Rt=1,640.

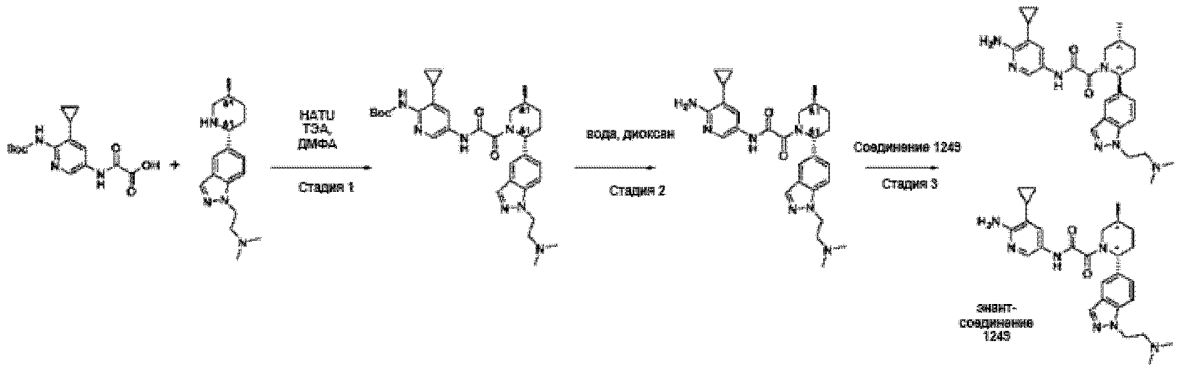
(энант-соединение 1156): N-(6-Амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[2-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид

1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,37-0,49 (м, 2H), 0,81-0,91 (м, 2H), 0,96-1,06 (м, 3H), 1,30-1,39 (м, 1H), 1,61-1,70 (м, 1H), 1,72-1,82 (м, 1H), 1,82-1,96 (м, 1H), 2,00-2,13 (м, 1H), 2,17 (с, 6H), 2,22-2,33 (м, 1H), 2,74-2,82 (м, 2H), 2,88-3,26 (м, 1H), 3,44-4,04 (м, 1H), 4,49 (т, 2H), 5,13-5,68 (м, 1H), 5,68-5,87 (м, 2H), 7,10-7,27 (м, 1H), 7,27-7,44 (м, 1H), 7,50-7,64 (м, 2H), 7,97-8,15 (м, 1H), 8,25-8,37 (м, 1H), 10,41-10,54 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 490,33; найдено 490,2; Rt=1,641.

Синтез N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[1-[2-

(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1249) и N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (энант-соединение 1249)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[3-циклопропил-5-[[2-[(2R,5S)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

К перемешиваемой смеси N, N-диметил-2-[5-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]индазол-1-ил]этанамина (200 мг, 505 мкмоль, соль 3HCl), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-циклопропил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетата (174 мг, 531 мкмоль, Li+) и триэтиламина (256 мг, 2,53 ммоль, 352 мкл) в диметилформамиде (2,50 мл) добавляли HATU (211 мг, 556 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Полученную смесь подвергли очистке ВЭЖХ (0-5 мин 50-50-80% вода - метанол, + 0,1% об. 25% водн. NH_3, 30 мл/мин, колонка: YMC-Actus Triart C18, 100×20 мм, 5 мкм), с получением трет-бутил-N-[3-циклопропил-5-[[2-[(2R,5S)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (220 мг, 373 мкмоль, выход 73,8%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 590,39; найдено 590,2; Rt=2,586.

Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

Добавляли воду (1,00 г, 55,5 ммоль, 1,00 мл) к раствору трет-бутил-N-[3-циклопропил-5-[[2-[(2R,5S)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (220 мг, 373 мкмоль) в диоксане (2,00 мл). Полученную смесь перемешивали при 95°C в течение 15 ч. Полученную смесь подвергли очистке ВЭЖХ (0-5 мин 50-90% вода - метанол, + 0,1% об. 25% водн. NH_3, 30 мл/мин, колонка: YMC-Actus Triart C18, 100×20 мм, 5 мкм) с получением N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (126 мг, 257 мкмоль, выход 68,9%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 490,33; найдено 490,2; Rt=2,033.

Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1249) и N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (энант-соединение 1249)

N-(6-Амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (126 мг, 257 мкмоль) подвергли хиральной ВЭЖХ (Chiralcel OJ-H 250 * 20, 5-I гексан-ИПС-MeOH,60-20-20, 12 мл/мин, 0,36 л (15 мг)/ввод. проба, 8 ввод. проб) с получением N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (48,0 мг, 98,0 мкмоль, выход 76,2%) соединения 1249, со временем удерживания=12,828 мин (аналитические условия), 16,18 мин (препаративные условия) и N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (29,0 мг, 59,2 мкмоль, выход 46,0%) энант-соединение 1249, со временем удерживания=18,201 мин (аналитические условия), 22,28 мин (препаративные условия) в виде белых твердых веществ.

Соединение 1249: N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,37-0,51 (м, 2H), 0,82-0,93 (м, 2H), 1,00-1,05 (м, 3H), 1,30-1,41 (м, 1H), 1,60-1,71 (м, 1H), 1,72-1,82 (м, 1H), 1,83-1,93 (м, 1H), 2,01-2,13 (м, 1H), 2,14 (с, 6H), 2,25-2,35 (м, 1H), 2,64-2,71 (м, 2H), 2,77-3,27 (м, 1H), 3,44-4,06 (м, 1H), 4,39-4,52 (м, 2H), 5,18-5,70 (м, 1H), 5,70-5,82 (м, 2H), 7,25-7,34 (м, 1H), 7,34-7,44 (м, 1H), 7,64-7,70 (м, 2H), 7,98-8,10 (м, 2H), 10,44-10,60 (м, 1H).

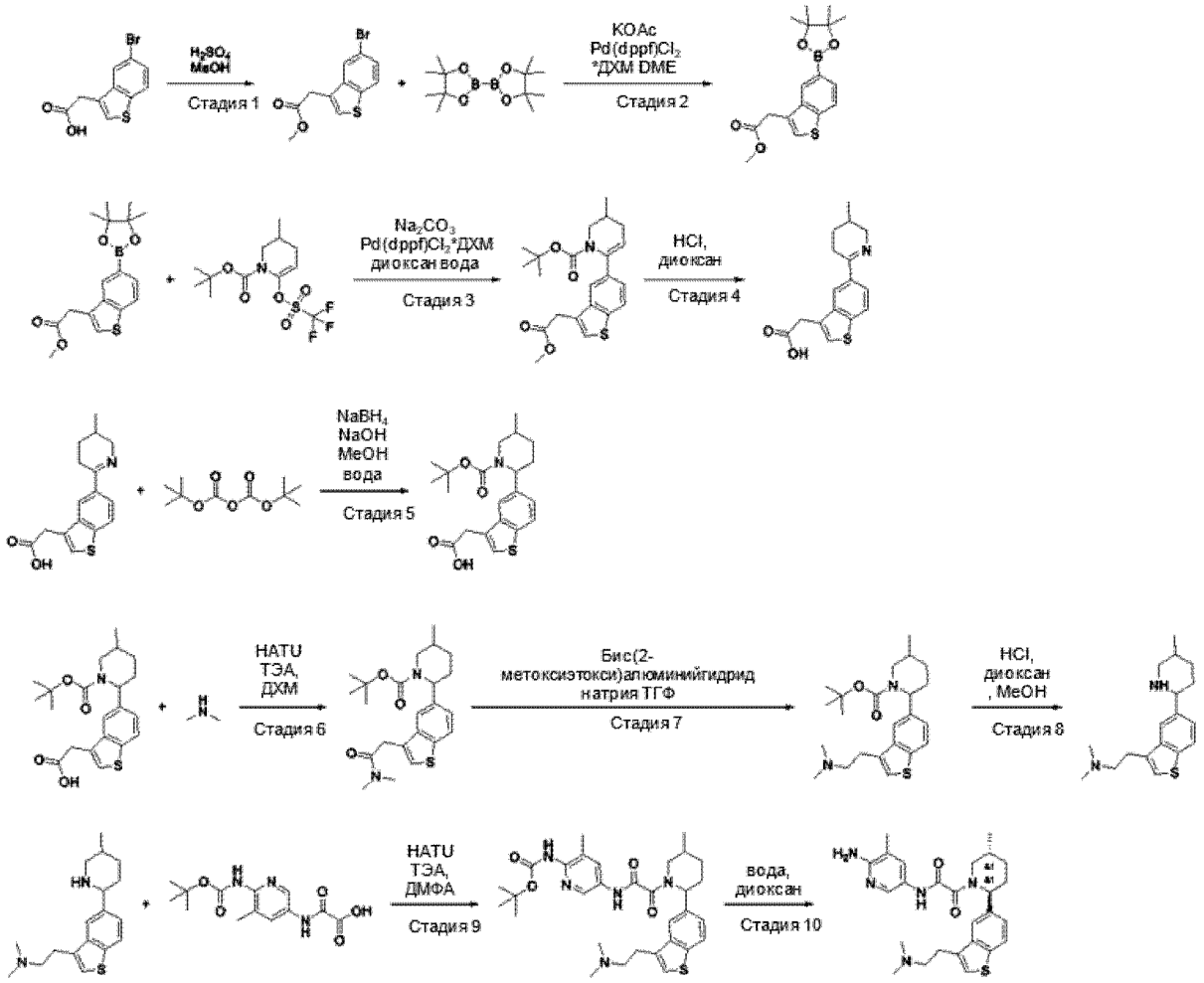
ЖХМС (ИЭР): $[M-H]^+$ m/z: рассчит. 488,33; найдено 488,2; Rt=1,801.

энант-соединение 1249: N-(6-Амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[1-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид

1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,38-0,48 (м, 2H), 0,82-0,91 (м, 2H), 0,98-1,07 (м, 3H), 1,29-1,43 (м, 1H), 1,60-1,76 (м, 2H), 1,83-1,92 (м, 1H), 2,05-2,19 (м, 1H), 2,25-2,33 (м, 1H), 2,49-2,57 (м, 6H), 2,70-2,96 (м, 1H), 2,99-3,20 (м, 2H), 3,43-4,05 (м, 1H), 4,62 (с, 2H), 5,21-5,71 (м, 1H), 5,71-5,83 (м, 2H), 7,26-7,46 (м, 2H), 7,67-7,77 (м, 2H), 7,96-8,12 (м, 2H), 10,44-10,56 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M-H]^+$ m/z: рассчит. 488,33; найдено 488,2; Rt=1,812.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[3-[2-(диметиламино)этил]бензотиофен-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1142**)**



Стадия 1: Синтез метил-2-(5-бромбензотиофен-3-ил)ацетата

2-(5-Бромбензотиофен-3-ил)уксусную кислоту (0,50 г, 1,84 ммоль растворяли в сухом метаноле (20,0 мл) и добавляли серную кислоту (1,00 г, 10,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 12 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали вода и фильтровали. Осадок растворяли в EA (50,0 мл), промывали водн. раствор $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением метил-2-(5-бромбензотиофен-3-ил)ацетата (0,60 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,62 (с, 3H), 3,97 (с, 2H), 7,49-7,52 (м, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,68-7,72 (м, 2H).

Стадия 2: Синтез метил-2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензотиофен-3-ил]ацетата

К перемешиваемому раствору метил-2-(5-бромбензотиофен-3-ил)ацетата (0,39 г, 1,35 ммоль) и 4,4,4′,4′,5,5,5′,5′-октаметил-2,2′-би(1,3,2-диоксаборолана) (326 мг, 1,29 ммоль) в DME (25,0 мл) добавляли ацетат калия (266 мг, 2,71 ммоль, 169 мкл). Полученную суспензию вакуумировали и повторно заполняли аргоном. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Добавляли дихлорид [1,1'-

бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (99,1 мг, 135 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в $CHCl_3$, фильтровали через слой силикагеля, а фильтрат концентрировали в вакууме с получением метил-2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензотиофен-3-ил]ацетата (170 мг, 512 мкмоль, выход 37,8%) в виде светло-желтой смолы.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 333,15; найдено -; Rt=4,046.

Стадия 3. Синтез трет-бутил-6-[3-(2-метокси-2-оксо-этил)бензотиофен-5-ил]-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору метил-2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензотиофен-3-ил]ацетата (19,3 г, 34,8 ммоль) и трет-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (11,8 г, 34,1 ммоль) в воде (100 мл) и диоксане (250 мл) добавляли карбонат натрия (7,37 г, 69,5 ммоль, 2,91 мл). Полученную суспензию вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (1,27 г, 1,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, растворяли в $CHCl_3$, сушили над Na_2SO_4, фильтровали через слой силикагеля, а фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-6-[3-(2-метокси-2-оксо-этил)бензотиофен-5-ил]-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (15,4 г, неочищенный) в виде коричневой смолы.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 402,2; найдено -; Rt=4,557.

Стадия 4: Синтез 2-[5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)бензотиофен-3-ил]уксусной кислоты

Раствор трет-бутил-6-[3-(2-метокси-2-оксо-этил)бензотиофен-5-ил]-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (15,4 г, 24,9 ммоль) в диоксане (150 мл) и соляной кислоте, 20% (100 мл) перемешивали при 21°C в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 2-[5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)бензотиофен-3-ил]уксусной кислоты (12,7 г, неочищенная, соль HCl) в виде коричневой смолы.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 288,10; найдено 288,2; Rt=2,133.

Стадия 5: Синтез 2-[5-(1-трет-бутоксикарбонил-5-метил-2-пиперидил)бензотиофен-3-ил]уксусной кислоты

В охлажденный льдом раствор 2-[5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)бензотиофен-3-ил]уксусной кислоты (12,5 г, 23,9 ммоль, соль HCl) в MeOH (250 мл) добавляли боргидрид натрия (1,81 г, 47,9 ммоль, 1,69 мл). Полученную смесь оставили перемешиваться в течение ночи при комн. темп. Полученную смесь подкисляли 1N HCl до pH=3-4. Добавляли гидроксид натрия, гранулы (1,91 г, 47,9 ммоль, 899 мкл) в MeOH (250 мл) и воду (50,0 мл) с последующим добавлением ди-трет-бутилдикарбоната (5,22 г, 23,9 ммоль, 5,49 мл). Реакционную смесь оставили перемешиваться в течение ночи.

Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разделяли EtOAc/вода. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (100 мл). Воду подкисляли до pH=1 и дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4и концентрировали в вакууме с получением 2-[5-(1-трет-бутоксикарбонил-5-метил-2-пиперидил)бензотиофен-3-ил]уксусной кислоты (9,15 г, 23,5 ммоль, выход 98,2%) в виде бежевого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-boc}]^+$ m/z: рассчит. 290,2; найдено 290,2; Rt=4,087.

Стадия 6. Синтез трет-бутил-2-[3-[2-(диметиламино)-2-оксо-этил]бензотиофен-5-ил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

2-[5-(1-трет-Бутоксикарбонил-5-метил-2-пиперидил)бензотиофен-3-ил]уксусную кислоту (1,00 г, 2,57 ммоль), HATU (1,17 г, 3,08 ммоль) и TEA (779 мг, 7,70 ммоль, 1,07 мл) смешивали в сухом ДХМ (25,0 мл) при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли диметиламин (419 мг, 5,13 ммоль, 540 мкл, соль HCl). Полученную в результате смесь перемешивали при кт в течение ночи. Полученную смесь промывали водой, солевым раствором и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-2-[3-[2-(диметиламино)-2-оксо-этил]бензотиофен-5-ил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (1,30 г, неочищенный) в виде коричневой смолы.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 417,26; найдено -; Rt=4,352.

Стадия 7. Синтез трет-бутил-2-[3-[2-(диметиламино)этил]бензотиофен-5-ил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

К раствору трет-бутил-2-[3-[2-(диметиламино)-2-оксо-этил]бензотиофен-5-ил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (1,10 г, 2,64 ммоль) в ТГФ (25,0 мл) добавляли бис(2-метоксиэтокси)алюминийгидрид натрия (3,05 г, 10,6 ммоль, 3,02 мл, 70% чистота) в инертной атмосфере. После перемешивания при комн. темп. в течение 12 ч полученную смесь гасили 1N NaOH, экстрагировали МТБЭ (2×25,0 мл), сушили и концентрировали в вакууме досуха с получением трет-бутил-2-[3-[2-(диметиламино)этил]бензотиофен-5-ил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (1,10 г, неочищенный) в виде коричневатой смолы.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 403,29; найдено 403,2; Rt=3,089.

Стадия 8. Синтез N, N-диметил-2-[5-(5-метил-2-пиперидил)бензотиофен-3-ил]этанамина

К раствору трет-бутил-2-[3-[2-(диметиламино)этил]бензотиофен-5-ил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (1,21 г, 3,01 ммоль) в MeOH (25,0 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0M в диоксане (4,00 г, 110 ммоль, 5,00 мл) при 21 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением N, N-диметил-2-[5-(5-метил-2-пиперидил)бензотиофен-3-ил]этанамина (0,90 г, 2,40 ммоль, 79,2%) в виде бежевого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 303,23; найдено 303,2; Rt=1,129.

Стадия 9: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[2-[3-[2-(диметиламино)этил]бензотиофен-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

N, N-Диметил-2-[5-(5-метил-2-пиперидил)бензотиофен-3-ил]этанамин (0,45 г, 1,20 ммоль, соль 2HCl), HATU (456 мг, 1,20 ммоль) и TEA (607 мг, 5,99 ммоль, 835 мкл) смешивали в сухом ДМФА (5,00 мл) при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. 2-[[6-(трет-Бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (354 мг, 1,20 ммоль) к ней добавляли и продолжали перемешивание при комн. темп. в течение ночи. Полученную смесь выливали в воду и экстрагировали 3 раза EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором и концентрировали в вакууме. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (0,5-6,5 мин 63% вода-ацетонитрил+NH_3, 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл; ацетонитрил) колонка: YMC-ACTUS TRIART C18 100 * 20 5 мкм) с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[2-[3-[2-(диметиламино)этил]бензотиофен-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (159 мг, 274 мкмоль, выход 22,9%) в виде бежевого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 580,34; найдено 580,4; Rt=3,059.

Стадия 10: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[3-[2-(диметиламино)этил]бензотиофен-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1141)

трет-Бутил-N-[5-[[2-[2-[3-[2-(диметиламино)этил]бензотиофен-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (159 мг, 274 мкмоль) растворяли в воде (2,00 мл) /диоксан (2,00 мл). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение ночи. Полученную смесь концентрировали в вакууме досуха. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (1-й прогон: 45-70% 0,5-6,5 мин вода-ацетонитрил+NH_3; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин ацетонитрил); колонка xbridgeC18 100×19 мм 5 мкм (R); 2-й прогон: 10-40% 0,5-6,5 мин вода-ACN+FA; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин acn); колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (R)) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[3-[2-(диметиламино)этил]бензотиофен-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (61,4 мг, 128 мкмоль, выход 46,7%) в виде бежевого твердого вещества.

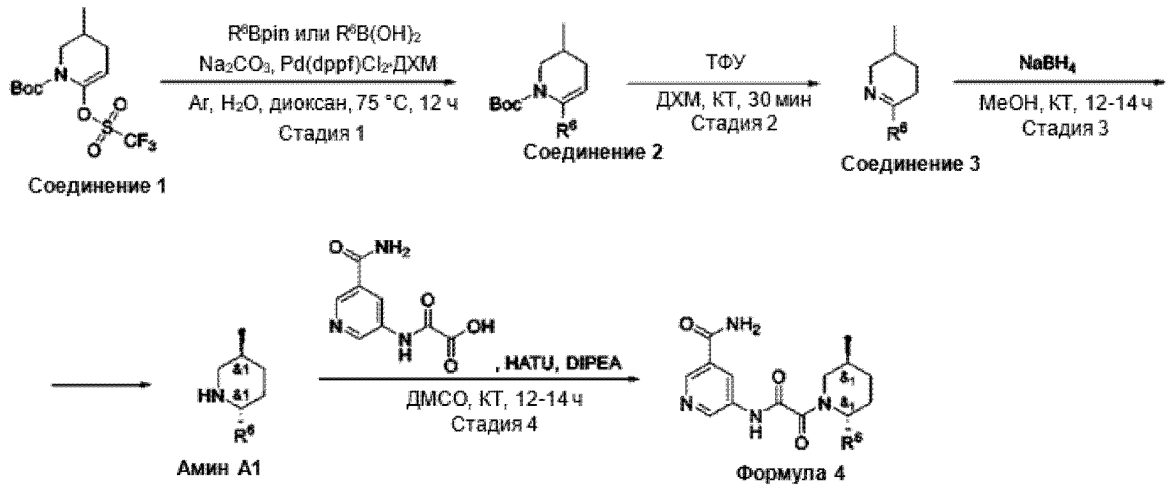
1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,01-1,06 (м, 3H), 1,32-1,42 (м, 1H), 1,66-1,79 (м, 1H), 1,81-1,92 (м, 1H), 1,95-2,04 (м, 3H), 2,06-2,18 (м, 1H), 2,22-2,26 (м, 6H), 2,27-2,34 (м, 1H), 2,58-2,65 (м, 2H), 2,93-3,00 (м, 2H), 3,28-3,30 (м, 1H), 3,65-4,11 (м, 1H), 5,25-5,60 (м, 1H), 5,59-5,77 (м, 2H), 7,28-7,39 (м, 1H), 7,39-7,53 (м, 2H), 7,67-7,73 (м, 1H), 7,92-8,07 (м, 2H), 10,46-10,59 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 480,28; найдено 480,4; Rt=2,171.

[0053] *Схема D. Синтез соединений формулы 4*

Соединения формулы 4 представляют собой соединения формулы (I), (Ia) и (Ib), где R^1 представляет собой H, R^2 представляет собой -C(=O)NH_2, R^3, R^4 и R^8 представляют собой H, R^7 представляет собой -Me

[0054] **Общая методика 4:**



Стадия 1: Соединение 1 (1,0 экв.), соответствующую бороновую кислоту (1,25 экв.), карбонат натрия (3 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (0,04 экв.), воду (1 мл) и 1,4-диоксан (2 мл) помещали в 8 мл сосуд и заполняли Ar в перчаточном боксе. Реакционную смесь перемешивали при 75 °C в течение 12 ч. После охлаждения до комн. темп в сосуд добавляли воду (4 мл), а смесь экстрагировали ДХМ. Отделенный органический слой концентрировали с получением неочищенного **соединения 2**, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: К раствору неочищенного **соединения 2** в ДХМ (0,5 мл) добавляли ТФУ (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп в течение 30 мин. Затем полученную смесь упаривали, а остаток растворяли в ДХМ (5 мл). Органический слой дважды промывали водным раствором NaOH и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного **соединения 3**, которое использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 3: $NaBH_4$ (1,1 экв.) одной порцией добавляли к раствору неочищенного **соединения 3** (1 экв.) в метаноле (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и упаривали. Остаток растворяли в ДХМ (5 мл) и дважды промывали водой. Органический слой концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного **амина A1**, который использовали на следующей стадии без очистки.

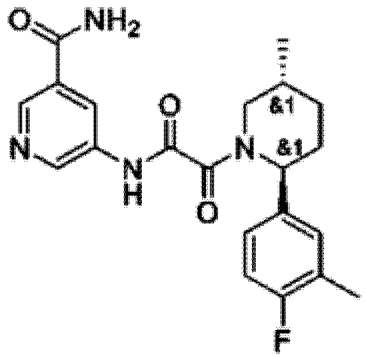
Иллюстративный пример методики конденсации 1: Амин A1 (~1 экв.), триэтиламмониевую соль 2-((5-карбамоилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоуксусной кислоты (~1,1 экв.), HATU (1,1 экв.), DIPEA (1,5 экв.) перемешивали в ДМСО в течение ночи. После подтверждения с помощью ЖХМС присутствия желаемого продукта реакционную смесь подвергли ВЭЖХ (Колонка Sunfire C18 19 * 100 5 мкм, H_2O-MeOH в качестве подвижной фазы, скорость потока 15 мл/мин, время прогона 5 мин) с получением чистых соединений **формулы 4**.

Иллюстративный пример методики конденсации 2: 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (~1 экв.), HATU (~1,1 экв.) и триэтиламин (~3 экв.) смешивали в сухом ДМФА при 21 °C, а полученную смесь перемешивали в течение

12 ч. К ней добавляли амин A1 (~1 экв.), а полученную смесь перемешивали при 21°C в течение ночи. Полученную смесь выливали в воду, экстрагировали 3 раза EtOAc, объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором и упаривали. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (*например*, (0-5 мин 20-70% вода-метанол (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин метанол (NH_3 0,1%)), колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм.D. S-5 мкм) с получением соединений формулы 4.

Следуя описанной выше методике, были созданы варианты исходных материалов, из которых была создана библиотека. Мольное соотношение реагентов и условия реакции сохранялись одинаковыми в каждой реакции серии. Выходы и описание ЖХМС и ЯМР конечных продуктов представлены на следующих страницах. Все борные кислоты и пинаколаты являются коммерческими запасами Enamine.

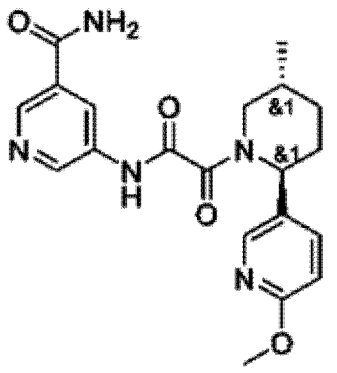
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(4-фтор-3-метилфенил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 131)



Соединение 131

Получали по общей методике 1. Выход: 12,8 мг, 9,18% ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,11 (м, 3H), 1,40 (м, 2H), 1,89 (м, 1H), 2,00 (м, 2H), 2,18 (м, 2H), 2,28 (м, 3H), 3,40 (м, 1H), 5,97 (м, 1H), 7,00 (м, 1H), 7,08 (м, 2H), 8,92 (м, 2H), 9,53 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 398,2; найдено 399,2; Rt=3,381 мин.

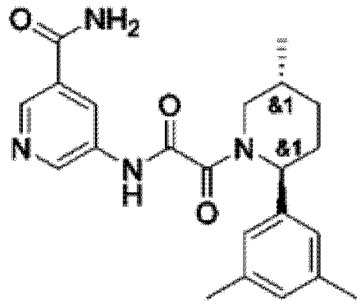
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 128)



Соединение 128

Получали по общей методике 1. Выход: 6,1 мг, 4,38% ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,12 (м, 3H), 1,45 (м, 1H), 1,98 (м, 2H), 2,23 (м, 2H), 3,36 (м, 1H), 3,96 (м, 3H), 4,57 (м, 1H), 6,34 (м, 1H), 6,79 (м, 1H), 7,54 (м, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 9,74 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 397,2; найдено 398,2; Rt=2,770 мин.

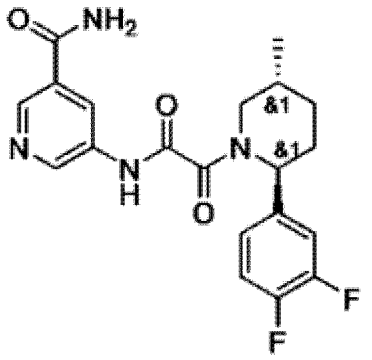
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(3,5-диметилфенил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 118)



Соединение 118

Получали по общей методике 1. Выход: 5,2 мг, 3,77% ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,12 (м, 3H), 1,39 (м, 1H), 1,99 (м, 3H), 2,23 (м, 2H), 2,33 (м, 6H), 3,44 (м, 1H), 4,83 (м, 1H), 6,03 (м, 2H), 6,90 (м, 3H), 8,69 (м, 1H), 8,94 (м, 2H), 9,79 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 394,2; найдено 395,4; Rt=3,518 мин.

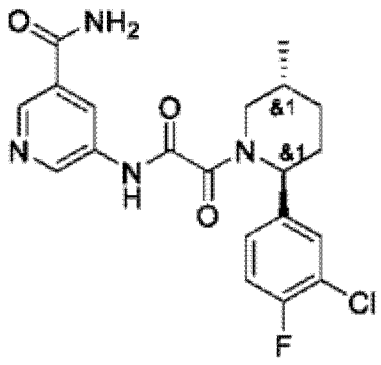
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(3,4-дифторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 263)



Соединение 263

Получали по общей методике 1. Выход: 8,3 мг, 5,89% ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,96-1,07 (м, 3H), 1,26-1,38 (м, 1H), 1,59-1,69 (м, 1H), 1,81-1,94 (м, 1H), 2,00-2,14 (м, 1H), 2,14-2,29 (м, 1H), 2,78-3,26 (м, 1H), 3,45-4,05 (м, 1H), 5,06-5,65 (м, 1H), 7,10-7,23 (м, 1H), 7,33-7,50 (м, 2H), 7,51-7,68 (м, 1H), 8,10-8,23 (м, 1H), 8,42-8,53 (м, 1H), 8,70-8,80 (м, 1H), 8,81-8,93 (м, 1H), 11,17-11,33 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 402,2; найдено 403,2; Rt=3,123 мин.

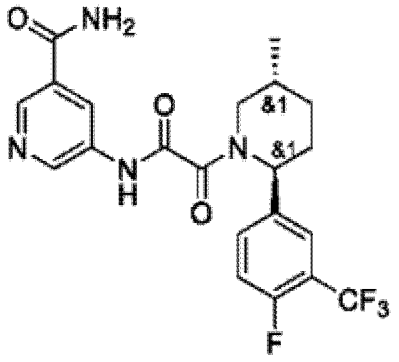
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(3-хлор-4-фторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 338)



Соединение 338

Получали по общей методике 1. Выход: 1,7 мг, 1,16%, ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 418,2; найдено 419,2; Rt=1,308 мин

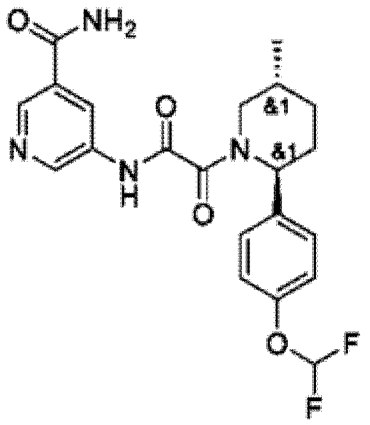
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 255)



Соединение 255

Получали по общей методике 1. Выход: 17,7 мг, 11,18% ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,86-1,07 (м, 3H), 1,21-1,42 (м, 1H), 1,60-1,71 (м, 1H), 1,84-1,98 (м, 1H), 2,04-2,31 (м, 2H), 2,73-3,28 (м, 1H), 3,45-4,04 (м, 1H), 5,15-5,71 (м, 1H), 7,48-7,72 (м, 4H), 8,07-8,22 (м, 1H), 8,39-8,56 (м, 1H), 8,72-8,80 (м, 1H), 8,80-8,97 (м, 1H), 11,17-11,36 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 452,2; найдено 453,2; Rt=1,281 мин.

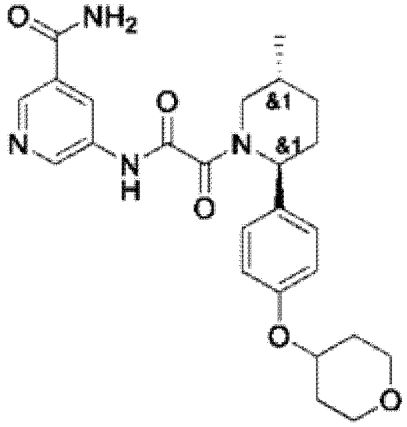
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-[4-(дифторметокси)фенил]-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 271)



Соединение 271

Получали по общей методике 1. Выход:13,3 мг, 8,79% ^{1}H R (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,96-1,04 (м, 3H), 1,28-1,40 (м, 1H), 1,62-1,69 (м, 1H), 1,82-1,95 (м, 1H), 2,02-2,14 (м, 1H), 2,16-2,29 (м, 1H), 2,75-3,24 (м, 1H), 3,46-4,04 (м, 1H), 5,10-5,60 (м, 1H), 7,06-7,33 (м, 3H), 7,34-7,41 (м, 2H), 7,53-7,65 (м, 1H), 8,10-8,20 (м, 1H), 8,42-8,51 (м, 1H), 8,70-8,80 (м, 1H), 8,81-8,93 (м, 1H), 11,13-11,35 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 432,2; найдено 433,2; Rt=3,218 мин.

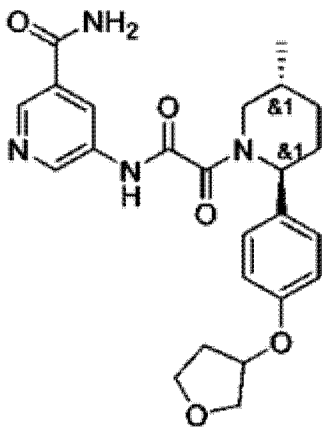
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(оксан-4-илокси)фенил]пиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 269)



Соединение 269

Получали по общей методике. Выход: 8,1 мг, 4,96% ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,03 (м, 3H), 1,27-1,36 (м, 1H), 1,49-1,57 (м, 2H), 1,65-1,73 (м, 1H), 1,79-1,89 (м, 1H), 1,90-1,97 (м, 2H), 1,98-2,12 (м, 1H), 2,14-2,22 (м, 1H), 2,79-3,21 (м, 1H), 3,40-3,49 (м, 3H), 3,80-3,98 (м, 2H), 4,48-4,59 (м, 1H), 5,02-5,60 (м, 1H), 6,92-7,00 (м, 2H), 7,18-7,28 (м, 2H), 7,55-7,66 (м, 1H), 8,10-8,21 (м, 1H), 8,41-8,53 (м, 1H), 8,67-8,80 (м, 1H), 8,81-8,93 (м, 1H), 11,08-11,35 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 466,2; найдено 467,2; Rt=3,057 мин.

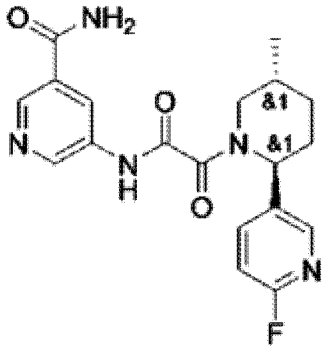
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(оксолан-3-илокси)фенил]пиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 264)



Соединение 264

Получали по общей методике 1. Выход: 5,4 мг, 3,41% ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,04 (м, 3H), 1,28-1,38 (м, 1H), 1,63-1,73 (м, 1H), 1,82-1,95 (м, 2H), 1,97-2,13 (м, 1H), 2,15-2,23 (м, 2H), 2,77-3,23 (м, 1H), 3,40-3,70 (м, 1H), 3,73-4,00 (м, 4H), 4,95-5,04 (м, 1H), 5,05-5,63 (м, 1H), 6,87-6,94 (м, 2H), 7,19-7,26 (м, 2H), 7,55-7,64 (м, 1H), 8,11-8,20 (м, 1H), 8,40-8,51 (м, 1H), 8,71-8,80 (м, 1H), 8,81-8,94 (м, 1H), 11,13-11,28 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 452,2; найдено 453,2; Rt=2,921 мин.

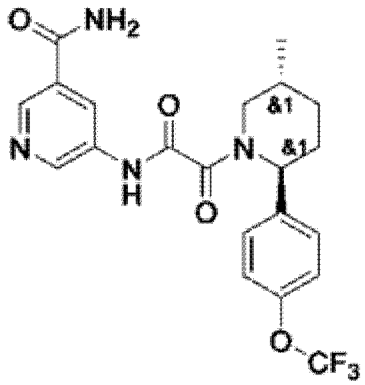
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(6-фторпиридин-3-ил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 276)



Соединение 276

Получали по общей методике 1. Выход: 14,9 мг, 11,05% ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,80-1,07 (м, 3H), 1,28-1,41 (м, 1H), 1,62-1,70 (м, 1H), 1,81-1,96 (м, 1H), 1,99-2,15 (м, 1H), 2,15-2,27 (м, 1H), 2,70-3,25 (м, 1H), 3,48-4,23 (м, 1H), 5,21-5,78 (м, 1H), 7,15-7,30 (м, 1H), 7,49-7,64 (м, 1H), 7,87-8,00 (м, 1H), 8,07-8,26 (м, 2H), 8,36-8,52 (м, 1H), 8,65-8,78 (м, 1H), 8,78-8,94 (м, 1H), 11,21 (уш. с, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 385,3; найдено 386,2; Rt=2,738 мин.

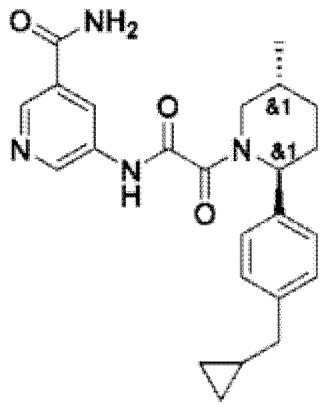
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 250)



Соединение 250

Получали по общей методике 1. Выход: 10,3 мг, 6,53% ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,97-1,11 (м, 3H), 1,27-1,41 (м, 1H), 1,57-1,70 (м, 1H), 1,82-1,98 (м, 1H), 1,98-2,14 (м, 1H), 2,14-2,29 (м, 1H), 2,79-3,20 (м, 1H), 3,38-4,08 (м, 1H), 5,09-5,71 (м, 1H), 7,34-7,40 (м, 2H), 7,42-7,49 (м, 2H), 7,54-7,65 (м, 1H), 8,08-8,20 (м, 1H), 8,41-8,51 (м, 1H), 8,72-8,79 (м, 1H), 8,81-8,92 (м, 1H), 11,13-11,31 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 450,2; найдено 451,2; Rt=1,299 мин.

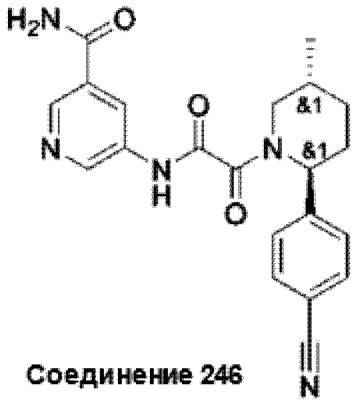
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-[4-(циклопропилметил)фенил]-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 273)



Соединение 273

Получали по общей методике 1. Выход: 12,4 мг, 8,42% ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,14-0,19 (м, 2H), 0,41-0,47 (м, 2H), 0,88-0,97 (м, 1H), 0,97-1,06 (м, 3H), 1,23-1,38 (м, 1H), 1,60-1,72 (м, 1H), 1,77-1,95 (м, 1H), 1,98-2,16 (м, 1H), 2,16-2,29 (м, 1H), 2,43-2,45 (м, 1H), 2,49-2,52 (м, 1H), 2,74-3,20 (м, 1H), 3,45-4,04 (м, 1H), 5,08-5,63 (м, 1H), 7,19-7,27 (м, 4H), 7,49-7,64 (м, 1H), 8,05-8,28 (м, 1H), 8,38-8,54 (м, 1H), 8,68-8,79 (м, 1H), 8,80-8,93 (м, 1H), 11,22 (уш. с, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 420,2; найдено 421,4; Rt=3,738 мин.

Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(4-цианофенил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 246)



Соединение 246

Получали по общей методике 1. Выход: 8,0 мг, 5,34% ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,87-1,06 (м, 3H), 1,26-1,41 (м, 1H), 1,56-1,65 (м, 1H), 1,66-1,89 (м, 1H), 1,89-2,13 (м, 1H), 2,15-2,28 (м, 1H), 2,73-3,25 (м, 1H), 3,47-4,31 (м, 1H), 5,22-5,77 (м, 1H), 7,50-7,56 (м, 2H), 7,56-7,64 (м, 1H), 7,83-7,89 (м, 2H), 8,11-8,21 (м, 1H), 8,42-8,53 (м, 1H), 8,72-8,79 (м, 1H), 8,81-8,92 (м, 1H), 11,18-11,32 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 391,2; найдено 392,2; Rt=1,017 мин.

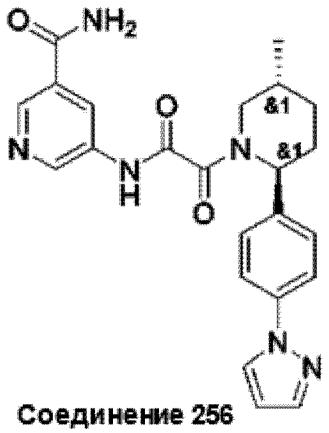
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 337)



Соединение 337

Получали по общей методике 1. Выход: 14,7 мг, 8,96% ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,03 (м, 3H), 1,35 (м, 3H), 1,72 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 2,01 (м, 1H), 2,14 (м, 1H), 2,74 (м, 1H), 3,00 (м, 1H), 3,42 (м, 2H), 4,22 (м, 1H), 4,87 (м, 1H), 5,27 (м, 1H), 6,69 (м, 1H), 7,02 (м, 1H), 7,14 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,46 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,85 (м, 1H), 11,17 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 468,2; найдено 469,2; Rt=3,388 мин.

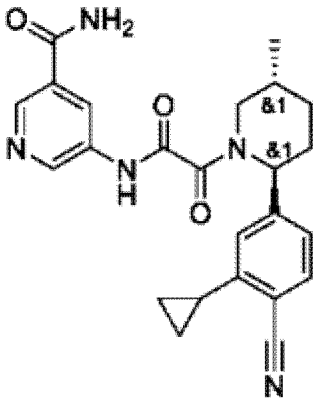
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(1H-пиразол-1-ил)фенил]пиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 256)



Соединение 256

Получали по общей методике 1. Выход: 10,8 мг, 7,2% ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,99-1,08 (м, 3H), 1,29-1,44 (м, 1H), 1,64-1,75 (м, 1H), 1,84-1,96 (м, 1H), 2,04-2,19 (м, 1H), 2,20-2,32 (м, 1H), 2,77-3,17 (м, 1H), 3,47-4,06 (м, 1H), 5,17-5,74 (м, 1H), 6,50-6,55 (м, 1H), 7,41-7,49 (м, 2H), 7,55-7,64 (м, 1H), 7,67-7,75 (м, 1H), 7,80-7,87 (м, 2H), 8,10-8,21 (м, 1H), 8,43-8,53 (м, 2H), 8,71-8,80 (м, 1H), 8,83-8,94 (м, 1H), 11,05-11,39 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 432,2; найдено 433,2; Rt=3,037 мин.

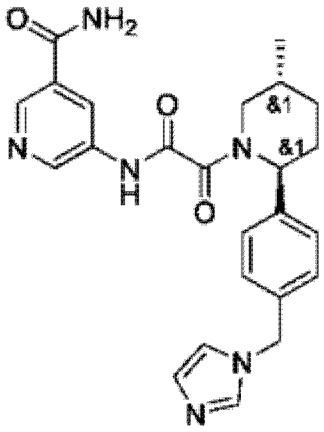
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(4-циано-3-циклопропилфенил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 244)



Соединение 244

Получали по общей методике 1. Выход: 2,9 мг, 1,93% ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,75-0,84 (м, 2H), 0,97-1,15 (м, 5H), 1,23-1,38 (м, 1H), 1,51-1,63 (м, 1H), 1,81-1,93 (м, 1H), 1,99-2,27 (м, 3H), 2,75-3,23 (м, 1H), 3,42-4,06 (м, 1H), 5,13-5,65 (м, 1H), 6,89-6,99 (м, 1H), 7,21-7,33 (м, 1H), 7,54-7,67 (м, 1H), 7,70-7,83 (м, 1H), 8,08-8,21 (м, 1H), 8,39-8,57 (м, 1H), 8,68-8,79 (м, 1H), 8,79-8,93 (м, 1H), 11,12-11,35 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 431,2; найдено 432,2; Rt=1,306 мин.

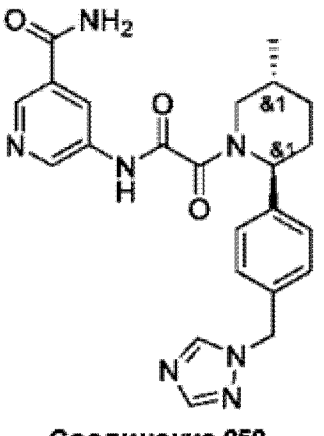
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-{4-[(1H-имидазол-1-ил)метил]фенил}-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 238)



Соединение 238

Получали по общей методике 1. Выход: 26,6 мг, 17,02% ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,08 (м, 3H), 1,26-1,40 (м, 1H), 1,58-1,68 (м, 1H), 1,81-1,91 (м, 1H), 2,00-2,26 (м, 2H), 2,74-3,24 (м, 1H), 3,43-4,03 (м, 1H), 5,13-5,57 (м, 3H), 7,25-7,28 (м, 1H), 7,29 (с, 2H), 7,30-7,35 (м, 1H), 7,55-7,65 (м, 1H), 7,91-7,98 (м, 1H), 8,08-8,22 (м, 1H), 8,40-8,51 (м, 1H), 8,61-8,66 (м, 1H), 8,71-8,79 (м, 1H), 8,81-8,92 (м, 1H), 11,12-11,28 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 446,2; найдено 447,2; Rt=0,809 мин.

Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-5-метил-2-{4-[(1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил]фенил}пиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 252)



Соединение 252

Получали по общей методике 1. Выход: 22,2 мг, 14,17% ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,08 (м, 3H), 1,26-1,40 (м, 1H), 1,58-1,68 (м, 1H), 1,81-1,91 (м, 1H), 2,00-2,26 (м, 2H), 2,74-3,24 (м, 1H), 3,43-4,03 (м, 1H), 5,13-5,57 (м, 3H), 7,25-7,28 (м, 1H), 7,29 (с, 2H), 7,30-7,35 (м, 1H), 7,55-7,65 (м, 1H), 7,91-7,98 (м, 1H), 8,08-8,22 (м, 1H), 8,40-8,51 (м, 1H), 8,61-8,66 (м, 1H), 8,71-8,79 (м, 1H), 8,81-8,92 (м, 1H), 11,12-11,28 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 447,2; найдено 448,2; Rt=1,008 мин.

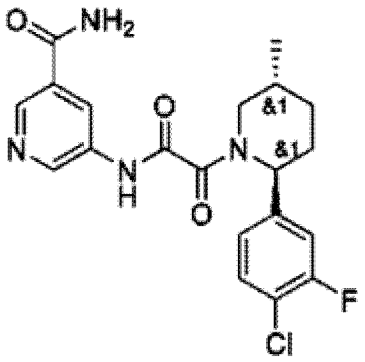
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(3,4-дихлорфенил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 243)



Соединение 243

Получали по общей методике 1. Выход: 13,4 мг, 8,79% ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,93-1,08 (м, 3H), 1,24-1,42 (м, 1H), 1,56-1,70 (м, 1H), 1,78-1,97 (м, 1H), 2,01-2,28 (м, 2H), 2,76-3,25 (м, 1H), 3,43-4,09 (м, 1H), 5,12-5,58 (м, 1H), 7,27-7,36 (м, 1H), 7,51-7,56 (м, 1H), 7,56-7,62 (м, 1H), 7,62-7,70 (м, 1H), 8,10-8,20 (м, 1H), 8,42-8,52 (м, 1H), 8,71-8,80 (м, 1H), 8,80-8,93 (м, 1H), 11,09-11,34 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 435,3; найдено 437,1; Rt=1,336 мин.

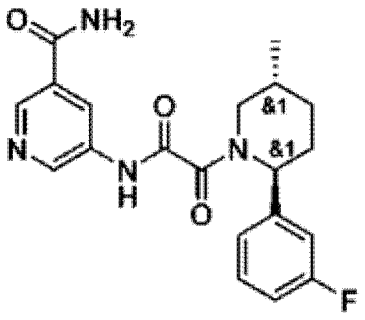
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(4-хлор-3-фторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 327)



Соединение 327

Получали по общей методике 1. Выход: 7,0 мг, 4,78% ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,01 (м, 3H), 1,32 (м, 1H), 1,63 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 2,10 (м, 2H), 2,90 (м, 1H), 3,84 (м, 1H), 5,35 (м, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,36 (м, 1H), 7,60 (м, 2H), 8,15 (м, 1H), 8,46 (м, 1H), 8,76 (м, 1H), 8,87 (м, 1H), 11,24 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 418,2; найдено 419,2; Rt=1,311 мин.

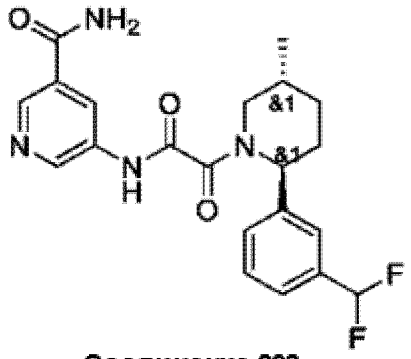
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(3-фторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 247)



Соединение 247

Получали по общей методике 1. Выход: 9,8 мг, 7,28% ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,95-1,08 (м, 3H), 1,29-1,43 (м, 1H), 1,59-1,71 (м, 1H), 1,81-1,95 (м, 1H), 2,00-2,15 (м, 1H), 2,17-2,29 (м, 1H), 2,74-3,25 (м, 1H), 3,46-4,08 (м, 1H), 5,13-5,69 (м, 1H), 7,05-7,22 (м, 3H), 7,37-7,50 (м, 1H), 7,54-7,66 (м, 1H), 8,09-8,22 (м, 1H), 8,41-8,54 (м, 1H), 8,70-8,80 (м, 1H), 8,80-8,93 (м, 1H), 11,29 (уш. с, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 384,2; найдено 385,2; Rt=1,235 мин.

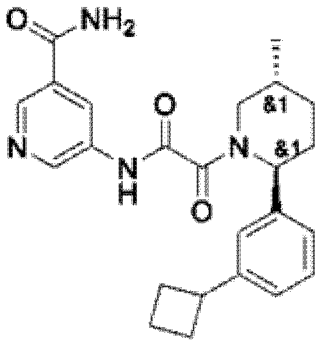
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-[3-(дифторметил)фенил]-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 268)



Соединение 268

Получали по общей методике 1. Выход: 7,6 мг, 5,21% ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,07 (м, 3H), 1,28-1,39 (м, 1H), 1,60-1,69 (м, 1H), 1,82-1,95 (м, 1H), 2,04-2,17 (м, 1H), 2,18-2,30 (м, 1H), 2,74-3,25 (м, 1H), 3,51-4,10 (м, 1H), 5,18-5,75 (м, 1H), 6,90-7,15 (м, 1H), 7,45-7,67 (м, 5H), 8,09-8,22 (м, 1H), 8,41-8,55 (м, 1H), 8,69-8,81 (м, 1H), 8,81-8,98 (м, 1H), 11,19-11,34 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 416,2; найдено 417,2; Rt=3,096 мин.

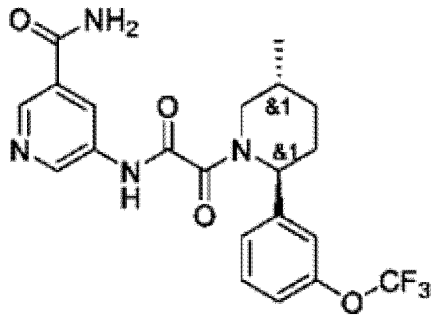
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(3-циклобутилфенил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 261)



Соединение 261

Получали по общей методике 1. Выход: 1,8 мг, 1,22% ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 420,2; найдено 421,2; Rt=1,386 мин.

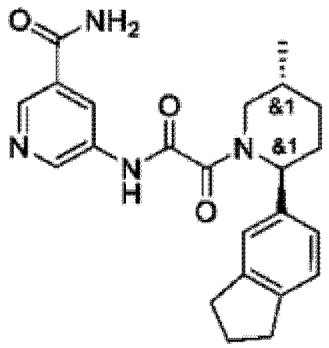
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-5-метил-2-[3-(трифторметокси)фенил]пиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 279)



Соединение 279

Получали по общей методике 1. Выход: 19,6 g, 12,43% ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,97-1,07 (м, 3H), 1,28-1,42 (м, 1H), 1,58-1,68 (м, 1H), 1,83-1,96 (м, 1H), 2,01-2,16 (м, 1H), 2,16-2,30 (м, 1H), 2,71-3,24 (м, 1H), 3,47-4,07 (м, 1H), 5,19-5,70 (м, 1H), 7,23-7,32 (м, 2H), 7,34-7,44 (м, 1H), 7,50-7,61 (м, 2H), 8,10-8,21 (м, 1H), 8,39-8,53 (м, 1H), 8,70-8,80 (м, 1H), 8,80-8,92 (м, 1H), 11,17-11,38 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 450,2; найдено 451,2; Rt=3,477 мин.

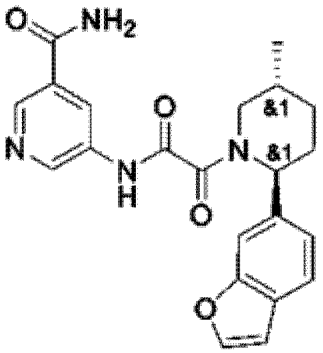
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 277)



Соединение 277

Получали по общей методике 1. Выход: 4,8 мг, 3,73% ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,07 (м, 3H), 1,27-1,38 (м, 1H), 1,62-1,74 (м, 1H), 1,79-1,91 (м, 1H), 1,95-2,12 (м, 3H), 2,15-2,23 (м, 1H), 2,77-2,85 (м, 4H), 3,23-3,27 (м, 1H), 3,46-4,01 (м, 1H), 4,99-5,62 (м, 1H), 7,02-7,10 (м, 1H), 7,14-7,24 (м, 2H), 7,50-7,68 (м, 1H), 8,06-8,22 (м, 1H), 8,38-8,53 (м, 1H), 8,69-8,79 (м, 1H), 8,79-9,01 (м, 1H), 11,02-11,40 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 406,2; найдено 407,2; Rt=3,466 мин.

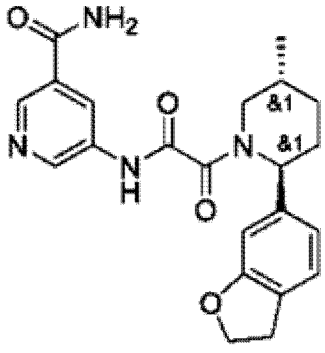
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(1-бензофуран-6-ил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 241)



Соединение 241

Получали по общей методике 1. Выход: 10,0 мг, 7,03% ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,01-1,06 (м, 3H), 1,28-1,39 (м, 1H), 1,69-1,77 (м, 1H), 1,83-1,94 (м, 1H), 2,05-2,20 (м, 1H), 2,26-2,34 (м, 1H), 2,81-3,21 (м, 1H), 3,47-4,06 (м, 1H), 5,18-5,75 (м, 1H), 6,90-6,95 (м, 1H), 7,20-7,28 (м, 1H), 7,52-7,56 (м, 1H), 7,56-7,62 (м, 1H), 7,62-7,68 (м, 1H), 7,95-8,00 (м, 1H), 8,09-8,22 (м, 1H), 8,42-8,53 (м, 1H), 8,70-8,80 (м, 1H), 8,82-8,93 (м, 1H), 11,11-11,39 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 406,2; найдено 407,1; Rt=1,248 мин.

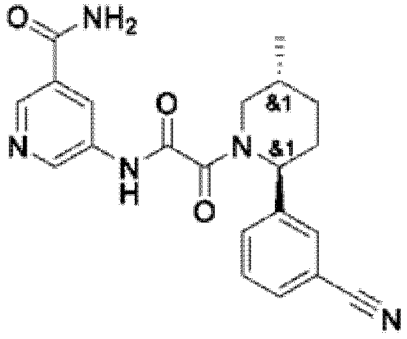
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(2,3-дигидро-1-бензофуран-6-ил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 405)



Соединение 405

Получали по общей методике 1. Выход: 8,8 мг, 6,0% ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 1,00-1,05 (м, 3H), 1,26-1,38 (м, 1H), 1,66-1,78 (м, 1H), 1,84-1,96 (м, 1H), 1,97-2,10 (м, 1H), 2,15-2,25 (м, 1H), 2,82-3,14 (м, 2H), 3,46-4,04 (м, 1H), 4,23-4,59 (м, 3H), 5,05-5,60 (м, 1H), 6,68-6,77 (м, 1H), 6,77-6,88 (м, 1H), 7,17-7,31 (м, 1H), 7,56-7,69 (м, 1H), 8,10-8,26 (м, 1H), 8,43-8,56 (м, 1H), 8,72-8,83 (м, 1H), 8,84-8,96 (м, 1H), 11,08-11,38 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 408,2; найдено 409,2; Rt=3,179 мин.

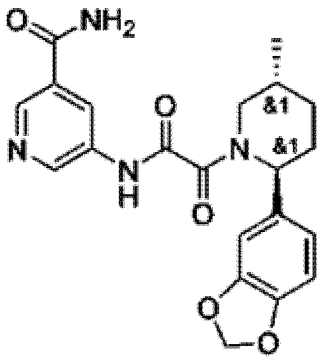
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(3-цианофенил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 239)



Соединение 239

Получали по общей методике 1. Выход: 14,5 мг, 10,58% ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,83-1,08 (м, 3H), 1,23-1,39 (м, 1H), 1,56-1,70 (м, 1H), 1,82-1,97 (м, 1H), 2,00-2,19 (м, 1H), 2,19-2,35 (м, 1H), 2,73-3,26 (м, 1H), 3,48-4,06 (м, 1H), 5,12-5,72 (м, 1H), 7,56-7,71 (м, 3H), 7,72-7,81 (м, 2H), 8,09-8,21 (м, 1H), 8,40-8,54 (м, 1H), 8,72-8,80 (м, 1H), 8,80-8,94 (м, 1H), 11,15-11,39 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 391,2; найдено 392,2; Rt=1,169 мин.

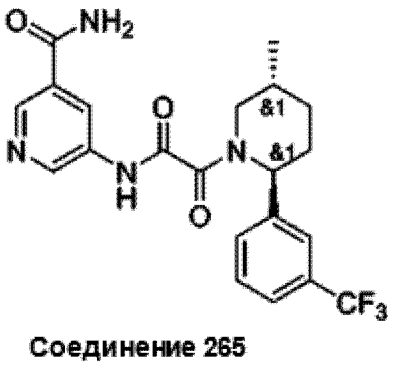
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(1,3-диоксаиндан-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 270)



Соединение 270

Получали по общей методике 1. Выход: 2,4 мг, 1,67% ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 410,2; найдено 411,0; Rt=1,181 мин.

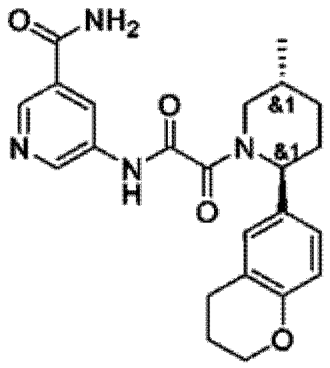
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-5-метил-2-[3-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 265)



Соединение 265

Получали по общей методике 1. Выход: 11,7 мг, 7,69% ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,08 (м, 3H), 1,28-1,42 (м, 1H), 1,57-1,70 (м, 1H), 1,82-1,96 (м, 1H), 2,03-2,19 (м, 1H), 2,19-2,32 (м, 1H), 2,70-3,24 (м, 1H), 3,50-4,07 (м, 1H), 5,22-5,76 (м, 1H), 7,57-7,72 (м, 5H), 8,08-8,19 (м, 1H), 8,38-8,53 (м, 1H), 8,67-8,78 (м, 1H), 8,78-8,93 (м, 1H), 11,29 (уш. с, 1H) ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 434,2; найдено 435,2; Rt=3,373 мин.

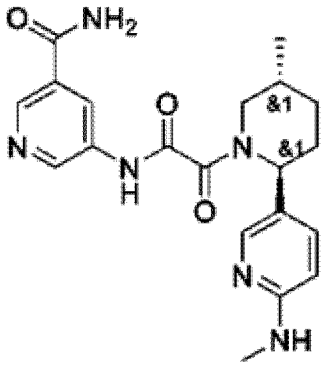
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-6-ил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 341)



Соединение 341

Получали по общей методике 1. Выход: 10,2 мг, 6,90% ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,00 (м, 3H), 1,31 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,88 (м, 3H), 2,01 (м, 1H), 2,14 (м, 1H), 2,71 (м, 2H), 3,03 (м, 1H), 3,68 (м, 1H), 4,08 (м, 2H), 5,26 (м, 1H), 6,70 (м, 1H), 6,98 (м, 2H), 7,59 (м, 1H), 8,15 (м, 1H), 8,46 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,85 (м, 1H), 11,19 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 422,2; найдено 423,2; Rt=3,122 мин.

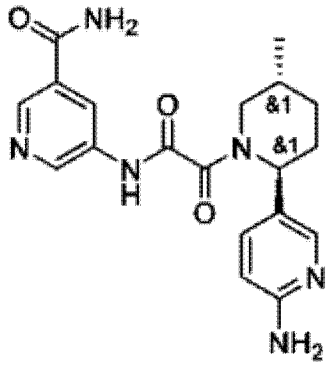
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-5-метил-2-[6-(метиламино)пиридин-3-ил]пиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 209)



Соединение 209

Получали по общей методике 1. Выход: 18,3 мг, 13,19% ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,03 (м, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,94 (м, 4H), 2,75 (м, 3H), 3,10 (м, 1H), 3,68 (м, 1H), 5,26 (м, 1H), 6,46 (м, 2H), 7,35 (м, 1H), 7,61 (м, 1H), 7,96 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,48 (м, 1H), 8,78 (м, 1H), 8,89 (м, 1H), 11,19 (м, 1H) ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 396,2; найдено 397,2; Rt=0,782 мин.

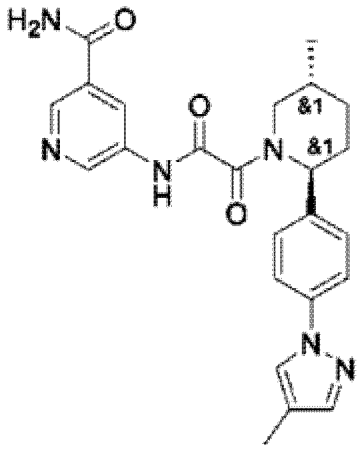
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(6-аминопиридин-3-ил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 224)



Соединение 224

Получали по общей методике 1. Выход: 6,7 мг, 5,01% ^{1}H ЯМР(ДМСО-d6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,02 (м, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,96 (м, 4H), 3,01 (м, 1H), 3,61 (м, 1H), 5,25 (м, 1H), 5,88 (с, 2H), 6,45 (м, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,61 (м, 1H), 7,87 (с, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,48 (м, 1H), 8,77 (м, 1H), 8,88 (м, 1H) ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 382,2; найдено 383,1; Rt=0,742 мин.

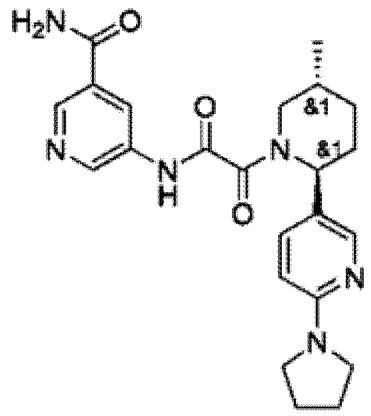
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)фенил]пиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 218)



Соединение 218

Получали по общей методике 1. Выход: 20,8 мг, 13,31% ^{1}H ЯМР(ДМСО-d6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,05 (м, 3H), 1,37 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,92 (м, 1H), 2,10 (с, 4H), 2,26 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 3,78 (м, 1H), 5,42 (м, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,58 (м, 2H), 7,79 (м, 2H), 8,17 (м, 1H), 8,26 (м, 1H), 8,50 (м, 1H), 8,78 (м, 1H), 8,90 (м, 1H), 11,29 (с, 1H) ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 446,2; найдено 447,2; Rt=1,234 мин

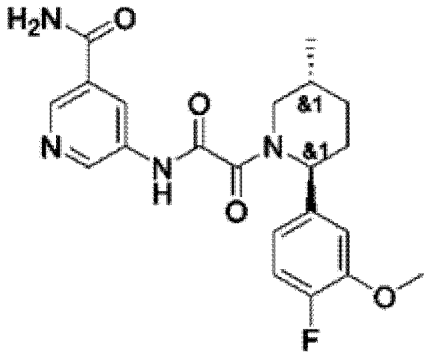
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-5-метил-2-[6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 207)



Соединение 207

Получали по общей методике 1. Выход: 10,9 мг, 7,13% ^{1}H ЯМР(ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,00 (м, 3H), 1,32 (м, 1H), 1,89 (м, 6H), 2,05 (м, 2H), 3,10 (м, 1H), 3,35 (с, 4H), 3,61 (м, 1H), 5,25 (м, 1H), 6,41 (м, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 8,01 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,44 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,85 (м, 1H), 11,15 (м, 1H) ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 436,2; найдено 437,2; Rt=0,866 мин.

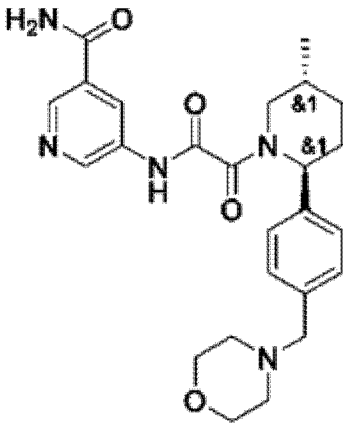
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(4-фтор-3-метоксифенил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 222)



Соединение 222

Получали по общей методике 1. Выход: 2,2 мг, 1,52% ^{1}H ЯМР(ДМСО-d6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,03 (м, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,92 (м, 1H), 2,16 (м, 3H), 3,71 (м, 4H), 5,34 (м, 1H), 6,90 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 7,21 (м, 1H), 7,63 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,49 (м, 1H), 8,77 (м, 1H), 8,87 (м, 1H), 11,27 (с, 1H) ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 414,2; найдено 415,2; Rt=1,219 мин.

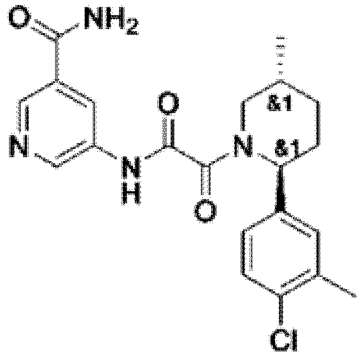
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-5-метил-2-{4-[(морфолин-4-ил)метил]фенил}пиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 213)



Соединение 213

Получали по общей методике 1. Выход: 20,4 мг, 12,52% ^{1}H ЯМР(ДМСО-d6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,04 (м, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,14 (м, 2H), 2,33 (м, 4H), 2,96 (м, 1H), 3,44 (м, 3H), 3,55 (м, 4H), 5,38 (м, 1H), 7,31 (м, 4H), 7,61 (м, 1H), 8,16 (м, 1H), 8,48 (м, 1H), 8,83 (м, 2H), 11,22 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 465,2; найдено 466,2; Rt=0,854 мин.

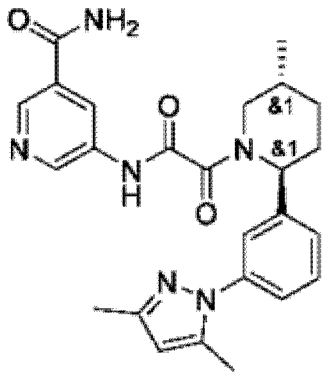
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(4-хлор-3-метилфенил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 173)



Соединение 173

Получали по общей методике 1. Выход: 12,8 мг, 8,81% ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 414,2; найдено 415,2; Rt=1,359 мин.

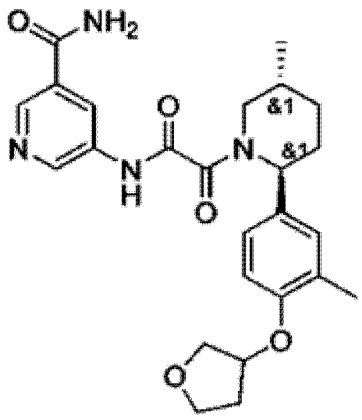
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-[3-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)фенил]-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 153)



Соединение 153

Получали по общей методике 1. Выход: 15,1 мг, 9,37% ^{1}H ЯМР(ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,03 (дд, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,67 (м, 1H), 1,98 (м, 2H), 2,15 (м, 3H), 2,25 (м, 4H), 2,82 (м, 1H), 3,77 (м, 1H), 6,05 (м, 2H), 7,36 (м, 3H), 7,51 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,47 (м, 1H), 8,76 (м, 1H), 8,86 (м, 1H), 11,26 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 460,2; найдено 461,2; Rt=1,160 мин.

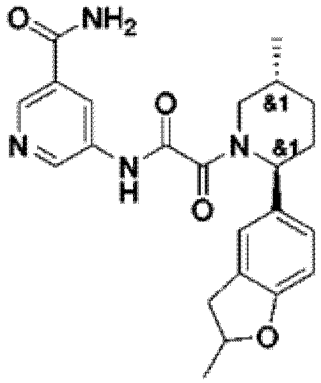
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-5-метил-2-[3-метил-4-(оксолан-3-илокси)фенил]пиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 171)



Соединение 171

Получали по общей методике 1. Выход: 21,6 мг, 12,23% ^{1}H ЯМР(ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,33 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,92 (м, 3H), 2,11 (м, 3H), 2,19 (м, 2H), 3,03 (м, 1H), 3,76 (м, 5H), 4,97 (м, 1H), 6,88 (м, 1H), 7,08 (м, 2H), 7,58 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,46 (м, 1H), 8,80 (м, 2H), 11,19 (м, 1H) ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 466,3; найдено 467,2; Rt=1,175 мин.

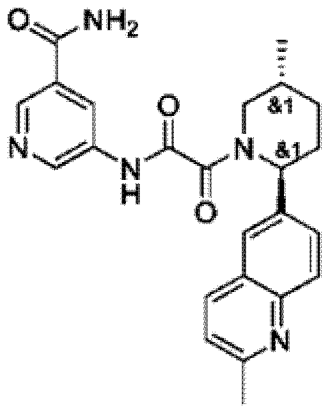
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 151)



Соединение 151

Получали по общей методике 1. Выход: 22,4 мг, 15,15% ^{1}H ЯМР(ДМСО-d6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,03 (м, 3H), 1,37 (м, 4H), 1,75 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,11 (м, 2H), 2,89 (м, 2H), 3,70 (м, 1H), 4,88 (м, 1H), 5,29 (м, 1H), 6,71 (дд, 1H), 7,04 (м, 1H), 7,16 (м, 1H), 7,60 (м, 1H), 8,16 (м, 1H), 8,48 (м, 1H), 8,77 (м, 1H), 8,88 (м, 1H), 11,19 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 422,2; найдено 423,2; Rt=1,263 мин.

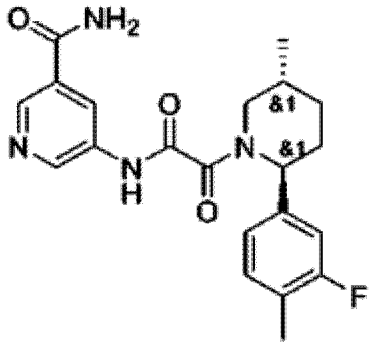
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-метилхинолин-6-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 167)



Соединение 167

Получали по общей методике 1. Выход: 18,2 мг, 12,05% ^{1}H ЯМР(ДМСО-d6, 400 МГц): δ (м. д.) 1,07 (м, 3H), 1,41 (м, 1H), 1,85 (м, 2H), 2,30 (м, 2H), 2,65 (м, 4H), 3,82 (м, 1H), 5,58 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,93 (м, 2H), 8,24 (м, 2H), 8,50 (м, 1H), 8,84 (м, 2H), 11,30 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 431,2; найдено 432,2; Rt=0,859 мин.

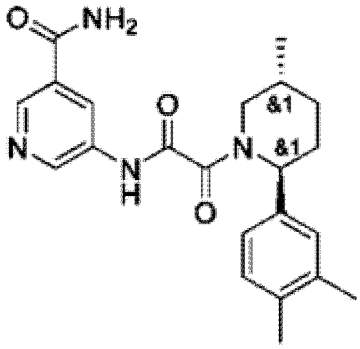
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(3-фтор-4-метилфенил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 162)



Соединение 162

Получали по общей методике 1. Выход: 8,6 мг, 6,17% ^{1}H ЯМР(ДМСО-d6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,03 (м, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,67 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,03 (м, 1H), 2,21 (м, 4H), 3,02 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 5,35 (м, 1H), 7,08 (м, 2H), 7,31 (м, 1H), 7,61 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,48 (м, 1H), 8,83 (м, 2H), 11,25 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 398,2; найдено 399,2; Rt=1,189 мин.

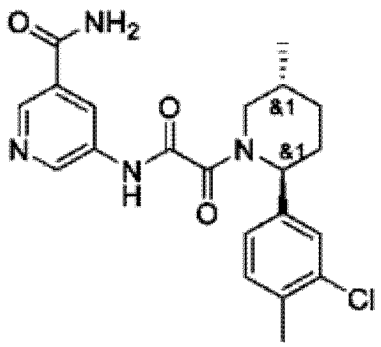
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(3,4-диметилфенил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 180)



Соединение 180

Получали по общей методике 1. Выход: 13,1 мг, 9,49% ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,31 (м, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 2,03 (м, 1H), 2,18 (м, 7H), 3,08 (м, 1H), 3,71 (м, 1H), 5,31 (м, 1H), 7,07 (м, 3H), 7,58 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,46 (м, 1H), 8,80 (м, 2H), 11,20 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 394,2; найдено 395,2; Rt=1,274 мин.

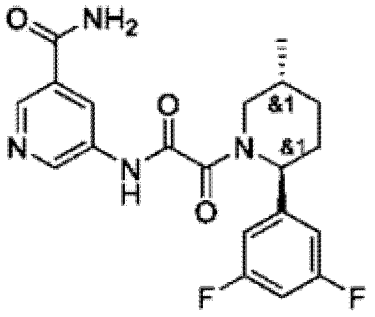
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(3-хлор-4-метилфенил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 179)



Соединение 179

Получали по общей методике 1. Выход: 25,4 мг, 17,49% ^{1}H ЯМР(ДМСО-d6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,03 (м, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 2,11 (м, 2H), 2,31 (м, 3H), 2,80 (м, 1H), 3,48 (м, 1H), 5,35 (м, 1H), 7,21 (м, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,61 (д, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,48 (м, 1H), 8,83 (м, 2H), 11,26 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 414,2; найдено 415,4; Rt=1,319 мин.

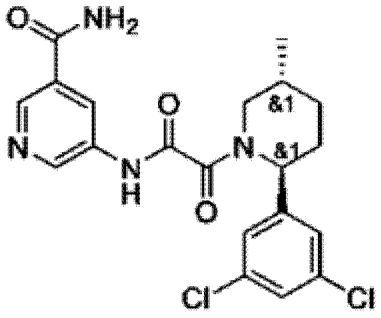
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(3,5-дифторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 416)



Соединение 416

Получали по общей методике 1. Выход: 3,4 мг,2,35% ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,99-1,08 (м, 3H), 1,21-1,37 (м, 1H), 1,60-1,75 (м, 1H), 1,82-1,99 (м, 1H), 2,07-2,22 (м, 1H), 2,79-3,26 (м, 1H), 3,52-4,11 (м, 1H), 5,12-5,68 (м, 1H), 6,95-7,11 (м, 2H), 7,10-7,25 (м, 1H), 7,45-7,65 (м, 2H), 8,08-8,30 (м, 1H), 8,37-8,60 (м, 1H), 8,71-8,83 (м, 1H), 8,83-9,02 (м, 1H), 11,21-11,45 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 402,2; найдено 403,0; Rt=1,209 мин.

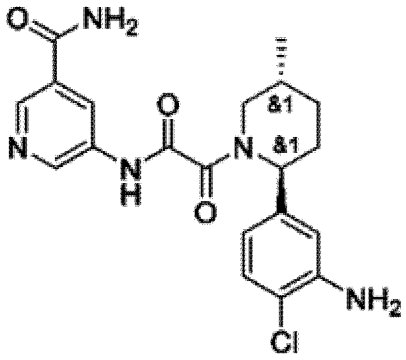
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(3,5-дихлорфенил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 206)



Соединение 206

Получали по общей методике 1. Выход: 2,5 мг, 1,64% ^{1}H ЯМР(ДМСО-d6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,03 (м, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 2,15 (м, 2H), 3,52 (м, 1H), 3,87 (м, 1H), 5,37 (м, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,58 (м, 2H), 8,17 (м, 1H), 8,51 (м, 1H), 8,83 (м, 2H), 11,31 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 435,2; найдено 436,2; Rt=1,377 мин.

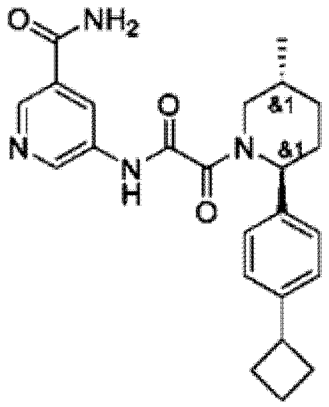
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(3-амино-4-хлорфенил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 280)



Соединение 280

Получали по общей методике 1. Выход: 4,9 мг, 3,37% ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,92-1,06 (м, 3H), 1,25-1,37 (м, 1H), 1,64-1,75 (м, 1H), 1,81-1,95 (м, 1H), 1,95-2,12 (м, 2H), 2,81-3,25 (м, 1H), 3,46-4,03 (м, 1H), 5,02-5,29 (м, 1H), 5,29-5,51 (м, 2H), 6,45-6,54 (м, 1H), 6,73-6,83 (м, 1H), 7,11-7,20 (м, 1H), 7,52-7,63 (м, 1H), 8,08-8,21 (м, 1H), 8,43-8,53 (м, 1H), 8,71-8,79 (м, 1H), 8,83-8,93 (м, 1H), 10,73-11,52 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 415,2; найдено 416,2; Rt=1,199 мин.

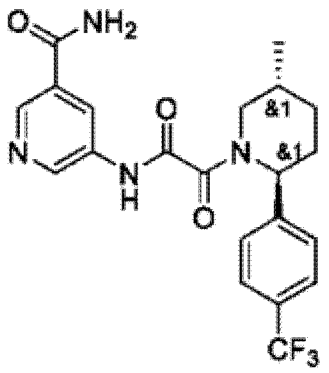
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(4-циклобутилфенил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 406)



Соединение 406

Получали по общей методике 1. Выход: 27,1 мг, 15,5% ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 1,01-1,06 (м, 3H), 1,28-1,42 (м, 1H), 1,66-1,75 (м, 1H), 1,76-1,90 (м, 2H), 1,91-2,04 (м, 2H), 2,04-2,15 (м, 3H), 2,18-2,34 (м, 3H), 2,80-3,29 (м, 1H), 3,50-4,06 (м, 1H), 5,12-5,65 (м, 1H), 7,22-7,31 (м, 4H), 7,55-7,70 (м, 1H), 8,05-8,28 (м, 1H), 8,45-8,58 (м, 1H), 8,75-8,85 (м, 1H), 8,85-8,97 (м, 1H), 11,09-11,39 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 420,2; найдено 421,2; Rt=1,420 мин.

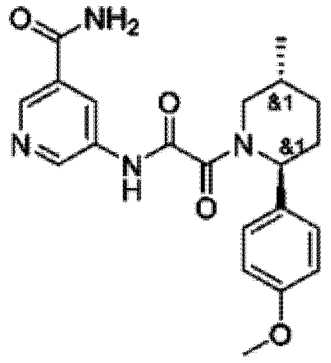
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 251)



Соединение 251

Получали по общей методике 1. Выход: 3,4 мг, 2,27% ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,96-1,07 (м, 3H), 1,27-1,40 (м, 1H), 1,57-1,68 (м, 1H), 1,82-1,96 (м, 1H), 2,05-2,18 (м, 1H), 2,19-2,31 (м, 1H), 2,73-3,25 (м, 1H), 3,46-4,12 (м, 1H), 5,18-5,80 (м, 1H), 7,50-7,57 (м, 2H), 7,58-7,65 (м, 1H), 7,69-7,79 (м, 2H), 8,07-8,23 (м, 1H), 8,41-8,55 (м, 1H), 8,71-8,80 (м, 1H), 8,81-8,95 (м, 1H), 11,16-11,33 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 434,2; найдено 435,0; Rt=1,366 мин.

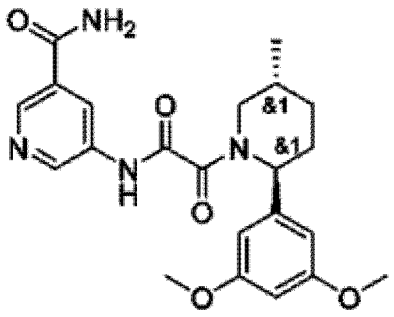
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(4-метоксифенил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 228)



Соединение 228

Получали по общей методике 1. Выход: 2,1 мг, 1,51% ^{1}H ЯМР(ДМСО-d6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,03 (м, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,80 (м, 3H), 2,02 (м, 1H), 2,19 (м, 1H), 3,64 (м, 4H), 5,34 (м, 1H), 6,95 (м, 2H), 7,26 (м, 2H), 7,61 (м, 1H), 8,16 (м, 1H), 8,48 (м, 1H), 8,77 (м, 1H), 8,89 (м, 1H), 11,26 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 396,2; найдено 397,2; Rt=1,195 мин.

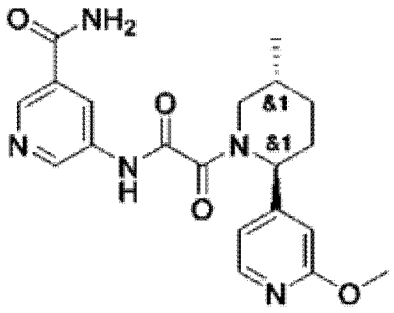
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(3,5-диметоксифенил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 428)



Соединение 428

Получали по общей методике 1. Выход: 14,7 мг, 7,2% ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,91-1,10 (м, 3H), 1,28-1,41 (м, 1H), 1,62-1,75 (м, 1H), 1,84-1,97 (м, 1H), 1,99-2,11 (м, 1H), 2,14-2,24 (м, 1H), 2,83-3,20 (м, 1H), 3,44-3,52 (м, 0,7H), 3,68-3,80 (м, 6H), 3,97-4,07 (м, 0,3H), 5,08-5,61 (м, 1H), 6,33-6,55 (м, 3H), 7,55-7,69 (м, 1H), 8,11-8,23 (м, 1H), 8,42-8,55 (м, 1H), 8,73-8,82 (м, 1H), 8,83-8,93 (м, 1H), 11,18-11,42 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 426,2; найдено 427,0; Rt=3,024 мин.

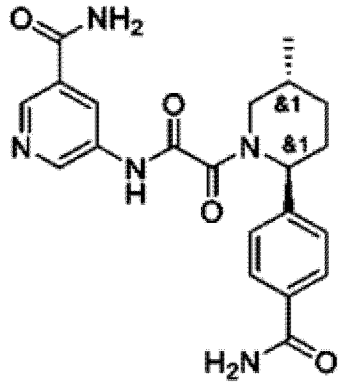
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 225)



Соединение 225

Получали по общей методике 1. Выход: 1,3 мг, 0,94% ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 397,2; найдено 398,2; Rt=1,088 мин.

Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(4-карбамоилфенил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 220)

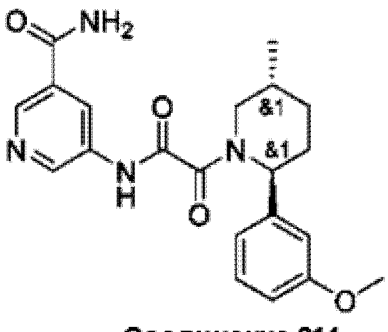


Соединение 220

Получали по общей методике 1. Выход: 16,7 мг, 11,65% ^{1}H ЯМР(ДМСО-d6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,04 (м, 3H), 1,38 (м, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,17 (м, 2H), 3,02 (м, 1H), 3,79 (м, 1H), 5,43 (м, 1H), 7,40 (м, 3H), 7,61 (м, 1H), 7,89 (м, 2H), 7,97 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,49 (м, 1H), 8,78 (м, 1H), 8,89 (м, 1H), 11,27 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 409,2; найдено 410,2; Rt=0,944 мин.

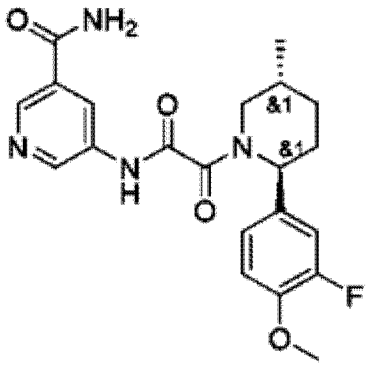
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(3-метоксифенил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 214)



Соединение 214

Получали по общей методике 1. Выход: 19,1 мг, 13,76% ^{1}H ЯМР(ДМСО-d6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,04 (м, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 2,14 (м, 3H), 3,66 (м, 4H), 5,36 (м, 1H), 6,89 (м, 3H), 7,33 (м, 1H), 7,61 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,49 (м, 1H), 8,83 (м, 2H), 11,27 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 396,2; найдено 397,2; Rt=1,177 мин.

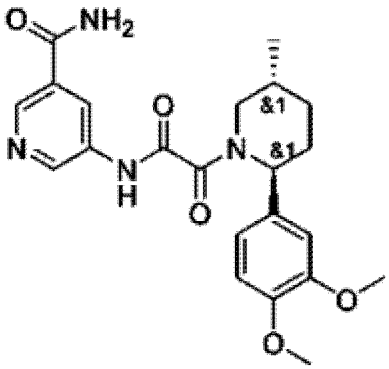
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 208)



Соединение 208

Получали по общей методике 1. Выход: 24,1 мг, 16,61% ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,03 (м, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,10 (м, 2H), 2,79 (м, 1H), 3,70 (м, 4H), 5,32 (м, 1H), 7,15 (м, 3H), 7,61 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,48 (м, 1H), 8,78 (м, 1H), 8,89 (м, 1H), 11,25 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 414,2; найдено 415,2; Rt=1,181 мин.

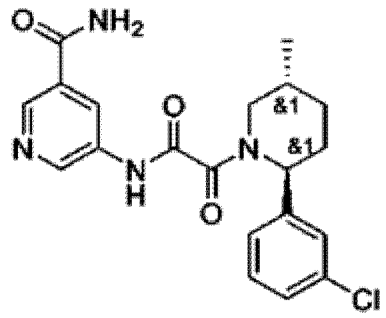
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(3,4-диметоксифенил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 230)



Соединение 230

Получали по общей методике 1. Выход: 12,4 мг, 8,31% ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,03 (м, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,07 (м, 1H), 2,20 (м, 1H), 2,97 (м, 1H), 3,74 (м, 7H), 5,33 (м, 1H), 6,91 (м, 3H), 7,61 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,49 (м, 1H), 8,77 (м, 1H), 8,88 (м, 1H), 11,25 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 426,2; найдено 427,2; Rt=1,142 мин.

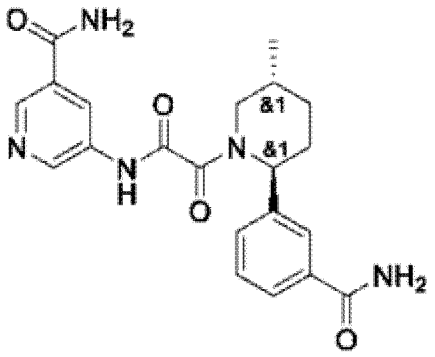
Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(3-хлорфенил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 174)



Соединение 174

Получали по общей методике 1. Выход: 5,7 мг, 4,06% ^{1}H ЯМР(ДМСО-d6, 400 МГц): δ (м. д.) 1,04 (м, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,92 (м, 1H), 2,14 (м, 2H), 3,03 (м, 1H), 3,78 (м, 1H), 5,39 (м, 1H), 7,39 (м, 4H), 7,62 (м, 1H), 8,18 (м, 1H), 8,50 (м, 1H), 8,84 (м, 2H), 11,29 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 400,2; найдено 401,2; Rt=1,250 мин.

Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(3-карбамоилфенил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 125)

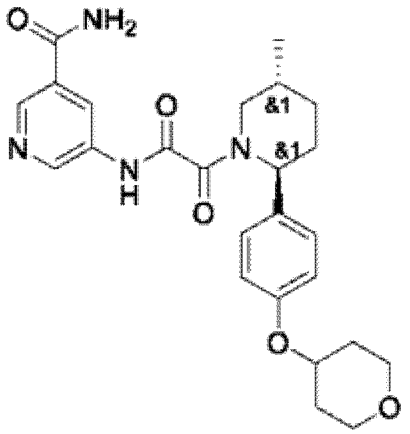


Соединение 125

Получали по общей методике. Выход: 2,9 мг, 2,02%

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 409,2; найдено 410,4; Rt=2,455 мин.

Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(оксан-4-илокси)фенил]пиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 269)



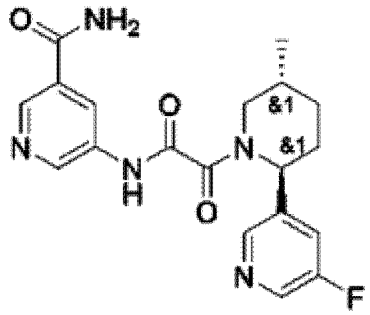
Соединение 269

Получали по общей методике. Выход: 8,1 мг, 4,96%

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,03 (м, 3H), 1,27-1,36 (м, 1H), 1,49-1,57 (м, 2H), 1,65-1,73 (м, 1H), 1,79-1,89 (м, 1H), 1,90-1,97 (м, 2H), 1,98-2,12 (м, 1H), 2,14-2,22 (м, 1H), 2,79-3,21 (м, 1H), 3,40-3,49 (м, 3H), 3,80-3,98 (м, 2H), 4,48-4,59 (м, 1H), 5,02-5,60 (м, 1H), 6,92-7,00 (м, 2H), 7,18-7,28 (м, 2H), 7,55-7,66 (м, 1H), 8,10-8,21 (м, 1H), 8,41-8,53 (м, 1H), 8,67-8,80 (м, 1H), 8,81-8,93 (м, 1H), 11,08-11,35 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 466,2; найдено 467,2; Rt=3,057 мин.

Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 248)



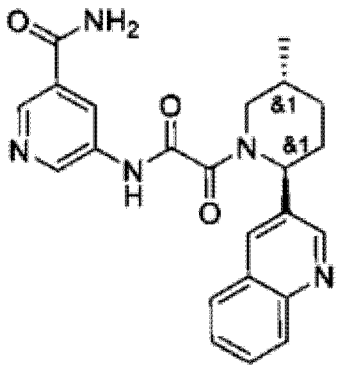
Соединение 248

Получали по общей методике. Выход: 7,3 мг, 5,41%

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,84-1,09 (м, 3H), 1,28-1,40 (м, 1H), 1,61-1,74 (м, 1H), 1,84-1,97 (м, 1H), 2,01-2,18 (м, 1H), 2,18-2,32 (м, 1H), 2,76-3,26 (м, 1H), 3,46-4,08 (м, 1H), 5,25-5,76 (м, 1H), 7,56-7,64 (м, 1H), 7,64-7,73 (м, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,42-8,53 (м, 3H), 8,70-8,80 (м, 1H), 8,82-8,93 (м, 1H), 11,20-11,31 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 385,3; найдено 386,1; Rt=1,031 мин.

Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-5-метил-2-(хинолин-3-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 257)



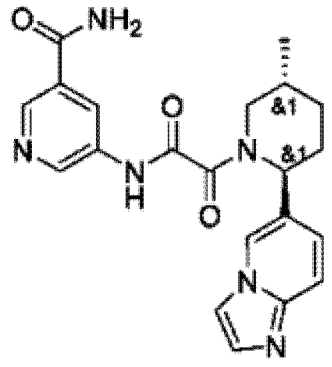
Соединение 257

Получали по общей методике. Выход: 6,6 мг, 4,52%

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,82-1,13 (м, 3H), 1,31-1,50 (м, 1H), 1,71-1,81 (м, 1H), 1,85-1,99 (м, 1H), 2,06-2,34 (м, 1H), 2,65-3,23 (м, 1H), 3,32-3,38 (м, 1H), 3,56-4,11 (м, 1H), 5,39-5,97 (м, 1H), 7,47-7,64 (м, 2H), 7,69-7,79 (м, 1H), 7,96-8,03 (м, 2H), 8,07-8,19 (м, 1H), 8,26-8,34 (м, 1H), 8,38-8,55 (м, 1H), 8,64-8,79 (м, 1H), 8,79-8,88 (м, 1H), 8,88-8,94 (м, 1H), 11,03-11,68 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 417,2; найдено 418,0; Rt=1,045 мин.

Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-{имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил}-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 234)



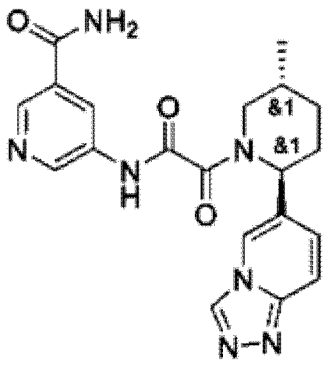
Соединение 234

Получали по общей методике. Выход: 6,7 мг, 4,71%

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,95-1,15 (м, 3H), 1,30-1,47 (м, 1H), 1,80-2,01 (м, 2H), 2,02-2,24 (м, 2H), 2,83-3,27 (м, 1H), 3,46-4,07 (м, 1H), 5,15-5,76 (м, 1H), 6,86-7,27 (м, 1H), 7,51-7,64 (м, 3H), 7,87-7,96 (м, 1H), 8,08-8,21 (м, 1H), 8,44-8,58 (м, 2H), 8,71-8,79 (м, 1H), 8,81-8,94 (м, 1H), 11,25 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 406,2; найдено 407,1; Rt=0,800 мин.

Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-5-метил-2-{[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил}пиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 272)



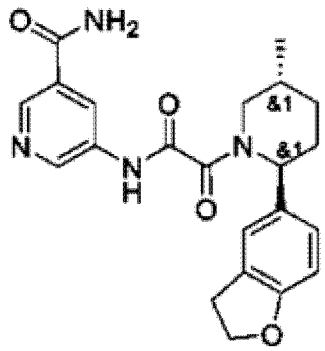
Соединение 272

Получали по общей методике. Выход: 5,2 мг, 3,65%

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,07 (м, 3H), 1,31-1,42 (м, 1H), 1,81-1,96 (м, 2H), 2,05-2,20 (м, 2H), 2,74-3,15 (м, 1H), 3,50-4,07 (м, 1H), 5,17-5,64 (м, 1H), 7,23-7,48 (м, 1H), 7,49-7,62 (м, 1H), 7,74-7,86 (м, 1H), 8,06-8,18 (м, 1H), 8,37-8,49 (м, 1H), 8,52-8,59 (м, 1H), 8,64-8,75 (м, 1H), 8,76-8,92 (м, 1H), 9,15-9,23 (м, 1H), 11,24 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 407,2; найдено 408,2; Rt=2,016 мин.

Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 282)



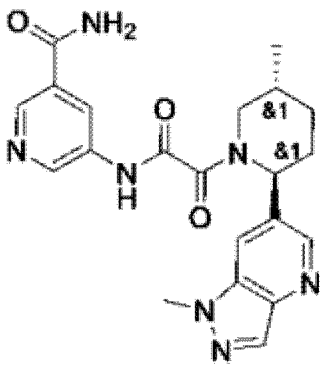
Соединение 282

Получали по общей методике. Выход: 7,3 мг, 5,11%

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,96-1,06 (м, 3H), 1,25-1,37 (м, 1H), 1,67-1,79 (м, 1H), 1,80-1,94 (м, 1H), 1,98-2,11 (м, 1H), 2,12-2,23 (м, 1H), 2,81-3,11 (м, 1H), 3,13-3,24 (м, 2H), 3,42-3,98 (м, 1H), 4,44-4,53 (м, 2H), 4,96-5,66 (м, 1H), 6,65-6,82 (м, 1H), 6,98-7,08 (м, 1H), 7,13-7,24 (м, 1H), 7,53-7,66 (м, 1H), 8,07-8,23 (м, 1H), 8,41-8,54 (м, 1H), 8,71-8,79 (м, 1H), 8,79-8,96 (м, 1H), 11,05-11,31 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 408,2; найдено 409,4; Rt=2,925 мин.

Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-5-метил-2-{1-метил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ил}пиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 178)



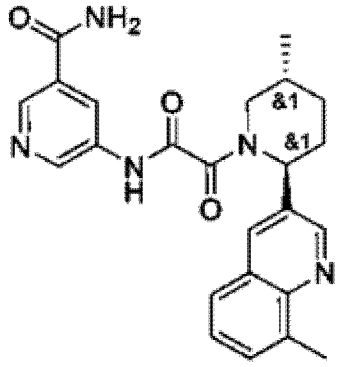
Соединение 178

Получали по общей методике. Выход: 14,1 мг, 9,56%

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,04 (м, 3H), 1,37 (м, 1H), 1,78 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 2,18 (м, 1H), 2,33 (м, 1H), 2,95 (м, 1H), 3,46 (м, 1H), 4,07 (м, 3H), 5,57 (м, 1H), 7,58 (м, 1H), 8,16 (м, 3H), 8,48 (м, 2H), 8,80 (м, 2H), 11,24 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 421,2; найдено 422,0; Rt=1,003 мин.

Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-5-метил-2-(8-метилхинолин-3-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 215)



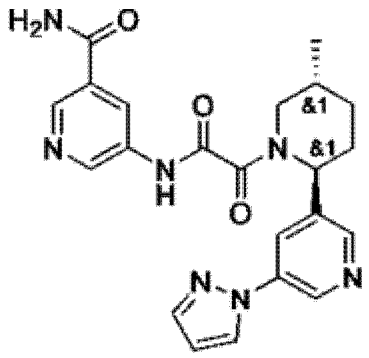
Соединение 215

Получали по общей методике. Выход: 3,8 мг, 2,52%

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,07 (м, 3H), 1,42 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,94 (м, 1H), 2,22 (м, 1H), 2,38 (м, 2H), 2,72 (м, 3H), 3,82 (м, 1H), 5,64 (м, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,61 (м, 2H), 7,83 (м, 1H), 8,24 (м, 2H), 8,49 (м, 1H), 8,77 (м, 1H), 8,90 (м, 2H), 11,29 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 431,2; найдено 432,2; Rt=1,137 мин.

Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-5-метил-2-[5-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 226)



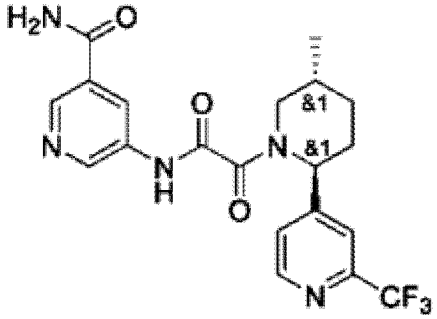
Соединение 226

Получали по общей методике. Выход: 20,5 мг, 13,51%

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,06 (м, 3H), 1,38 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 2,22 (м, 2H), 3,40 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 5,53 (м, 1H), 6,62 (м, 1H), 7,61 (м, 1H), 7,83 (м, 1H), 8,17 (м, 2H), 8,50 (м, 2H), 8,64 (м, 1H), 8,78 (м, 1H), 8,88 (м, 1H), 9,03 (м, 1H), 11,29 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 433,2; найдено 434,2; Rt=1,031 мин.

Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]пиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 221)



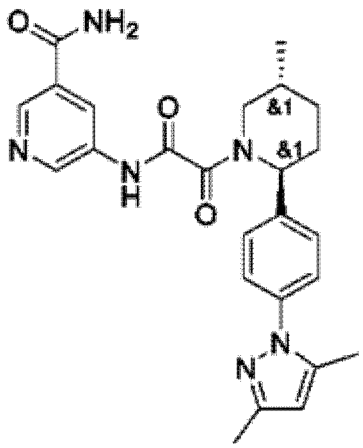
Соединение 221

Получали по общей методике. Выход: 19,2 мг, 12,60%

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,04 (м, 3H), 1,36 (м, 1H), 1,58 (м, 1H), 1,92 (м, 1H), 2,23 (м, 2H), 2,80 (м, 1H), 3,83 (м, 1H), 5,49 (м, 1H), 7,65 (м, 2H), 7,79 (м, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,49 (м, 1H), 8,81 (м, 3H), 11,33 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 435,2; найдено 436,2; Rt=1,173 мин.

Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-[4-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)фенил]-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 157)



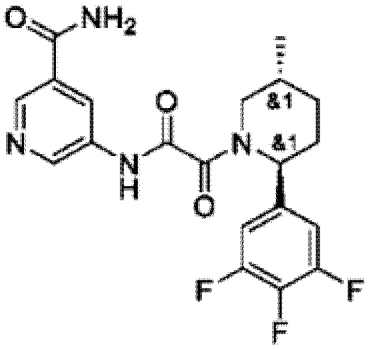
Соединение 157

Получали по общей методике. Выход: 15,5 мг, 9,62%

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,06 (м, 3H), 1,38 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 2,05 (м, 2H), 2,17 (м, 3H), 2,29 (м, 4H), 2,98 (м, 1H), 3,80 (м, 1H), 5,86 (м, 2H), 7,43 (м, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,61 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,50 (м, 1H), 8,78 (м, 1H), 8,90 (м, 1H), 11,26 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 460,3; найдено 461,2; Rt=1,129 мин.

Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)пиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 403)

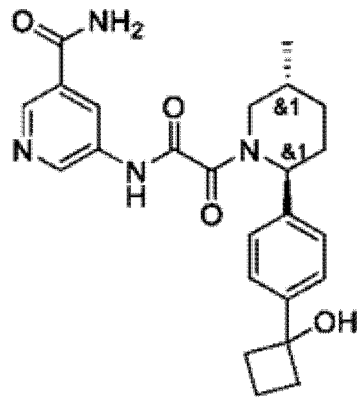


Соединение 403

Получали по общей методике. Выход: 2,2 мг, 1,45%

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 420,2; найдено 421,2; Rt=1,247 мин.

Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-[4-(1-гидроксициклобутил)фенил]-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 259)



Соединение 259

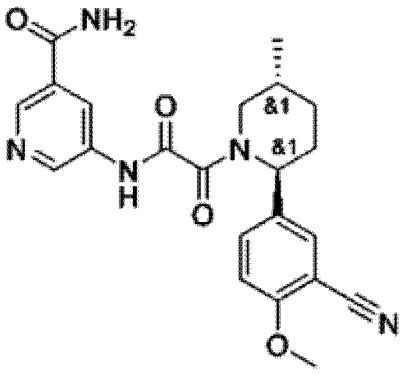
Получали по общей методике. Выход: 11,3 мг, 7,54%

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,74-1,07 (м, 3H), 1,28-1,40 (м, 1H), 1,55-1,74 (м, 2H), 1,81-1,94 (м, 2H), 1,97-2,17 (м, 1H), 2,17-2,31 (м, 3H), 2,31-2,37 (м, 2H), 2,77-3,25 (м, 1H), 3,44-4,05 (м, 1H), 5,12-5,68 (м, 2H), 7,24-7,34 (м, 2H), 7,43-7,51 (м, 2H), 7,53-7,65 (м, 1H), 8,08-8,22 (м, 1H), 8,42-8,55 (м, 1H), 8,71-8,80 (м, 1H), 8,81-8,94 (м, 1H), 11,15-11,34 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+3H]^+$ m/z: рассчит. 436,2; найдено 439,2; Rt=1,201 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 416,2; найдено 417,4; Rt=3,108 мин.

Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(3-циано-4-метоксифенил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 237)



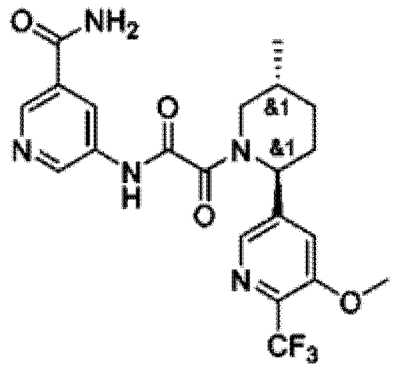
Соединение 237

Получали по общей методике. Выход: 8,5 мг, 5,76%

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,96-1,07 (м, 3H), 1,25-1,38 (м, 1H), 1,59-1,68 (м, 1H), 1,82-1,93 (м, 1H), 2,00-2,11 (м, 1H), 2,16-2,26 (м, 1H), 2,78-3,23 (м, 1H), 3,44-3,49 (м, 0,6H), 3,86-3,92 (м, 3H), 3,95-4,00 (м, 0,4H), 4,98-5,61 (м, 1H), 7,19-7,31 (м, 1H), 7,56-7,68 (м, 3H), 8,10-8,20 (м, 1H), 8,40-8,52 (м, 1H), 8,70-8,79 (м, 1H), 8,80-8,93 (м, 1H), 11,18-11,34 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 421,2; найдено 422,2; Rt=2,961 мин.

Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-[5-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 223)



Соединение 223

Получали по общей методике. Выход: 15,4 мг, 9,45%

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,05 (м, 3H), 1,36 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,94 (м, 1H), 2,20 (м, 2H), 3,50 (м, 2H), 3,96 (м, 3H), 5,48 (м, 1H), 7,63 (м, 2H), 8,22 (м, 2H), 8,49 (м, 1H), 8,83 (м, 2H), 11,28 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 465,2; найдено 466,2; Rt=1,193 мин.

Синтез рац-5-{2-[(2R,5S)-2-(4-хлор-3-метоксифенил)-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамидо}пиридин-3-карбоксамида (Соединение 114)



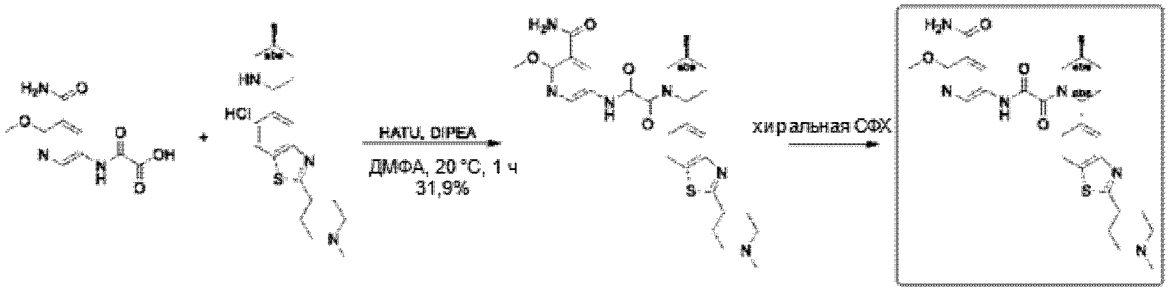
Соединение 114

Получали по общей методике. Выход: 16 мг, 10,7%

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,11 (м, 3H), 1,39 (м, 2H), 2,00 (м, 2H), 2,22 (м, 2H), 3,46 (м, 1H), 3,90 (м, 3H), 4,43 (м, 1H), 5,95 (м, 1H), 6,84 (м, 2H), 7,34 (м, 1H), 8,85 (м, 2H), 9,50 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 430,2; найдено 431,2; Rt=3,356 мин.

Синтез 2-метокси-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1126)



Стадия 1: Синтез 2-метокси-5-[[2-[(5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

К смеси 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (489 мг, 2,04 ммоль), 2-(1-метил-4-пиперидил)-5-[(5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола (500 мг, 1,37 ммоль, HCl) и HATU (856 мг, 2,25 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли DIPEA (1,1 мл, 6,32 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Смесь очищали препаративной ВЭЖХ (Прибор: Жидкостный манипулятор Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Phenomenex Gemini-NX 80 × 40 мм × 3 мкм; подвижная фаза A: H_2O с 10 ммоль NH_4HCO_3 (% об.); подвижная фаза B: MeCN; градиент: B от 18% до 48% за 9,5 мин, выдерживание 100% B в течение 2,0 мин; скорость потока: 25 мл/мин; температура колонки: 30 °C; длина волны: 220 нм, 254 нм) с получением 2-метокси-5-[[2-[(5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (240 мг, выход 31,9%) в виде белого сухого порошка.ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 551,2; найдено 551,3.

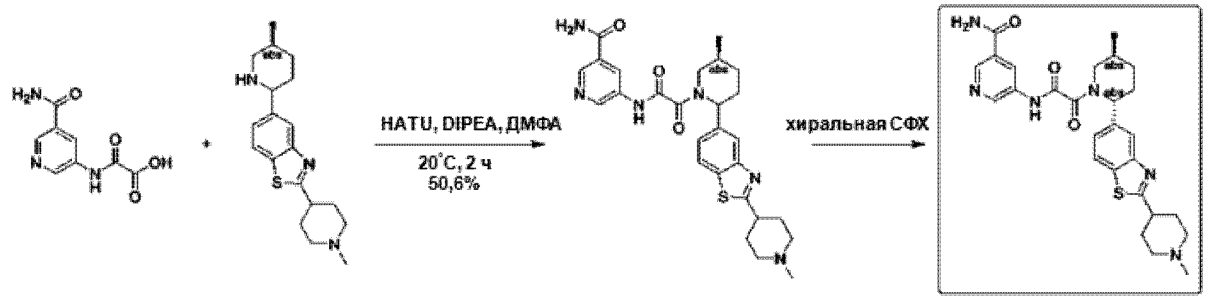
Стадия 2: Синтез 2-метокси-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1126)

2-Метокси-5-[[2-[(5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (240 мг, 0,436 ммоль) отделяли хиральной СФХ (Прибор: SFC-80Q; колонка: Daicel Chiralpak OD-H 250 × 30 мм ВД 5 мкм; подвижная фаза: сверхкритический CO_2/EtOH (0,1% NH_3-H_2O, % об.)=40/60; скорость потока: 80 мл/мин; температура колонки: 38 °C; давление в насадке: 100 бар; температура в насадке: 60 °C; температура испарителя: 20 °C; температура триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм) с получением соединения 1126.

Соединение 1126: 2-метокси-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (160 мг, выход 66,7%, пик 2, время удерживания=2,600 мин, индивидуальный известный энантиомер с относительной транс-конфигурацией, белый сухой порошок). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,35-8,73 (м, 2H), 7,88-8,01 (м, 2H), 7,39-7,50 (м, 1H), 5,41-5,90 (м, 1H), 3,93-4,19 (м, 4H), 3,77 (д, J=13,8 Гц, 1H), 3,43 (д, J=14,1 Гц, 1H), 2,96-3,27 (м, 4H), 2,13-2,43 (м, 10H), 1,87-2,07 (м, 4H), 1,46 (д, J=12,3 Гц, 1H), 1,14 (д, J=7,0 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 551,2, найдено 551,2; ВЭЖХ: 98,13% при 220 нм, 99,22% при

254 нм; 99,7% э. и.

Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1255)



Стадия 1. Синтез 5-[[2-[(5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

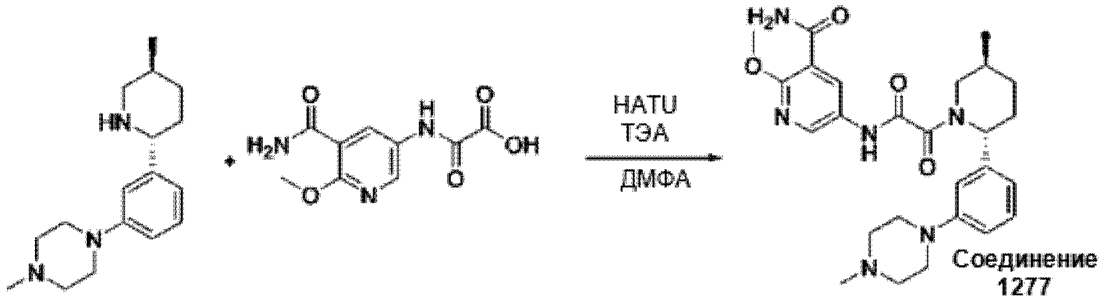
Смесь 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (50,0 мг, 0,239 ммоль), 2-(1-метил-4-пиперидил)-5-[(5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола (50 мг, 0,152 ммоль), HATU (70 мг, 0,184 ммоль) и DIPEA (0,08 мл, 0,459 ммоль) в ДМФА (3 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ (Прибор: Жидкостный манипулятор Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Phenomenex Gemini-NX 80 * 40 мм * 3 мкм; подвижная фаза A: H_2O с 0,05% NH_3-H_2O+10 мМ NH_4HCO_3 (% об.); подвижная фаза B: MeCN; градиент: B от 26% до 56% за 9,5 мин, выдерживание 100% B в течение 2 мин; скорость потока: 25 мл/мин; температура колонки: 30 °C; длина волны: 220 нм, 254 нм) с получением 5-[[2-[(5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (40 мг, выход 50,6%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 521,2, найдено 521,2.

Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1255)

5-[[2-[(5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (40 мг, 0,0768 ммоль) очищали СФХ (прибор: Berger, Multigr AM-II; колонка: Daicel Chiralcel OD-H 250 мм × 30 мм × 5 мкм; подвижная фаза: сверхкритический CO_2/EtOH (0,1% NH_3-H_2O, % об.)=50/50; скорость потока: 80 мл/мин; температура колонки: 38°C; давление в насадке: 100 бар; температура в насадке: 60°C; температура испарителя: 20°C; температура триммера: 25°C; длина волны: 220 нм) с получением 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (21 мг, известный индивидуальный энантиомер с относительной транс-конфигурацией, пик 2, время удерживания: 6,929 мин, белое твердое вещество). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,32-9,17 (м, 3H), 7,84-8,07 (м, 2H), 7,46 (уш. с, 1H), 5,44-5,89 (м, 1H), 3,77-4,07 (м,

1H), 3,46 (уш. д, *J*=13,4 Гц, 2H), 3,02-3,21 (м, 2H), 2,18-2,43 (м, 9H), 1,98 (уш. с, 4H), 1,50 (уш. с, 1H), 1,15 (уш. д, *J*=6,6 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 521,2, найдено 521,3; ВЭЖХ: 100% при 220 нм, 100% при 254 нм; 100% ee, 99,5% de.

Пример 23. **Синтез 2-метокси-5-(2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (Соединение 1277)**

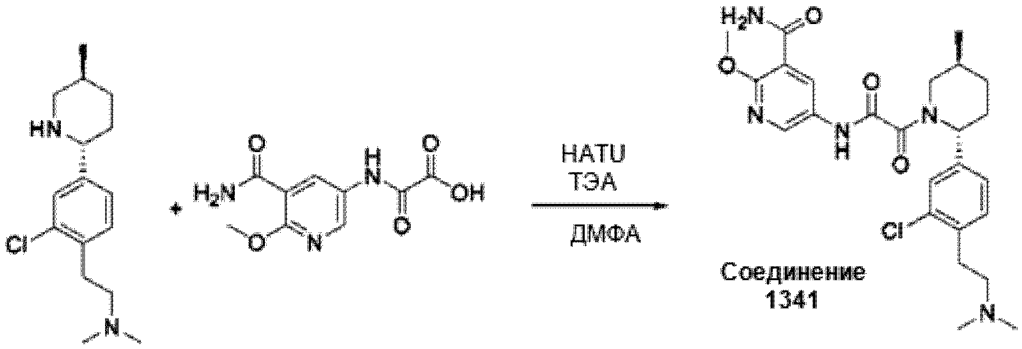


[127] 1-Метил-4-[3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенил]пиперазин (115 мг, 420,61 мкмоль), 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (100,60 мг, 420,61 мкмоль) и ТЕА (425,61 мг, 4,21 ммоль, 586,24 мкл) смешивали вместе в ДМФА (5 мл). HATU (239,89 мг, 630,91 мкмоль) добавляли к ним, а полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч, а затем подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (2-10 мин 50-70% MeOH+NH_3, скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeOH), колонка: sun fire c18) с получением 2-метокси-5-[[2-оксо-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (64 мг, 129,40 мкмоль, выход 30,77%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,10 (м, 3H), 1,27-1,41 (м, 1H), 1,60-1,77 (м, 1H), 1,82-1,94 (м, 1H), 1,97-2,15 (м, 1H), 2,15-2,27 (м, 4H), 2,40-2,46 (м, 4H), 2,78-2,83 (м, 0,3H), 3,04-3,16 (м, 4H), 3,23-3,27 (м, 0,7H), 3,40-3,49 (м, 0,7H), 3,91-3,99 (м, 3H), 3,99-4,04 (м, 0,3H), 5,08-5,64 (м, 1H), 6,69-6,78 (м, 1H), 6,78-6,86 (м, 2H), 7,16-7,26 (м, 1H), 7,65-7,79 (м, 2H), 8,38-8,49 (м, 1H), 8,49-8,60 (м, 1H), 10,94-11,12 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 494,2; найдено 495,2; Rt=2,246 мин.

Пример 24. **Синтез 5-(2-((*2R,5S*)-2-(3-хлор-4-(2-(диметиламино)этил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-2-метоксиникотинамида (Соединение 1341)**

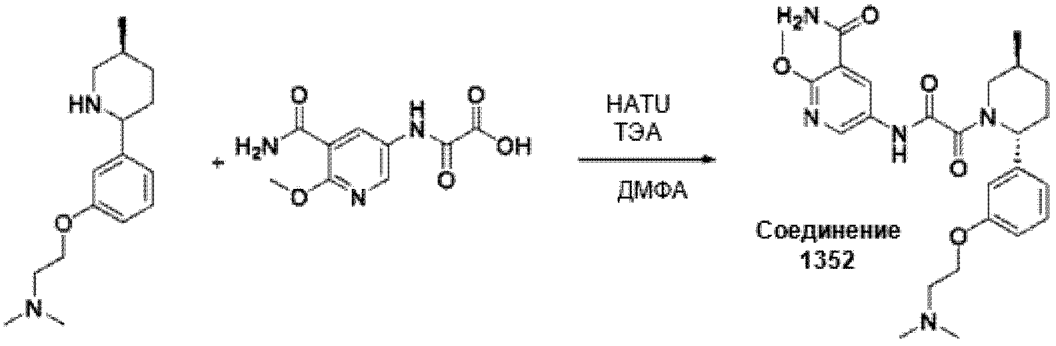


[128] 2-[(5-Карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (71,54 мг, 299,11 мкмоль) и 2-[2-хлор-4-[*рац*-(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенил]-*N, N*-диметилэтанамин (0,07 г, 249,26 мкмоль) смешивали в ДМФА (10 мл). Реакционную суспензию охлаждали до 20°C и добавляли HATU (113,73 мг, 299,11 мкмоль) с последующим добавлением TEA (75,67 мг, 747,77 мкмоль, 104,22 мкл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 13 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, а полученный неочищенный продукт 0,3 г очищали препаративной 30-90% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин с получением продукта 2-метокси-5-[[2-оксо-2-[*рац*-(*2R,5S*)-2-[3-хлор-4-[2-(диметиламино)этил]фенил]-5-метил-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,0179 г, 35,66 мкмоль, выход 14,31%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,03 (д, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,64 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 2,01 (м, 1H), 2,18 (с, 6H), 2,42 (м, 2H), 2,79 (м, 3H), 3,23 (м, 1H), 3,46 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 5,53 (м, 1H), 7,20 (м, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,72 (м, 2H), 8,46 (м, 1H), 8,56 (м, 1H), 11,09 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 502,2; найдено 503,2; Rt=2,589 мин.

Пример 25. **Синтез 5-(2-((*2R,5S*)-2-(3-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-2-метоксиникотинамида (Соединение 1352)**



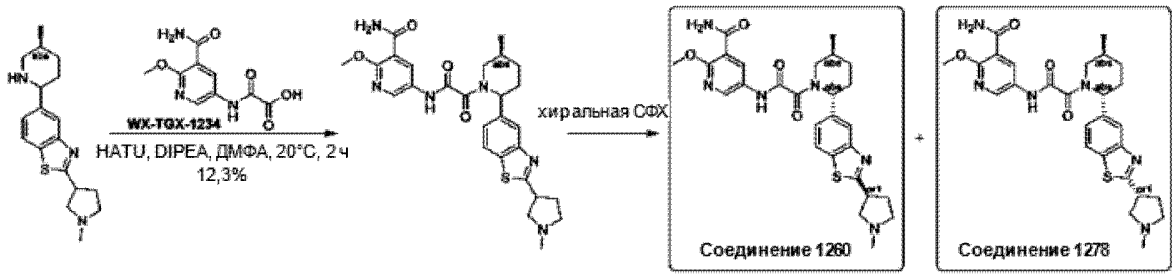
[129] *N, N*-Диметил-2-[3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенокси]этанамин (200 мг, 762,23 мкмоль), 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (182,31 мг, 762,23 мкмоль) и TEA (385,65 мг, 3,81 ммоль, 531,20 мкл) смешивали в ДМФА (2 мл) и добавляли к ним HATU (347,79 мг, 914,67 мкмоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь подвергли ВЭЖХ и очищали (2-10 мин 40-65% MeOH+NH_3, 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeOH+NH_3) колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением 2-метокси-5-[[2-оксо-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[2-(диметиламино)этокси]фенил]-5-метил-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (36,4 мг, 75,28 мкмоль, выход 9,88%) и 2-метокси-5-[[2-оксо-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[2-(диметиламино)этокси]фенил]-5-метил-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (124,7 мг, 257,88 мкмоль, выход 33,83%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,95-1,08 (м, 3H), 1,27-1,40 (м, 1H), 1,61-1,71 (м, 1H), 1,83-1,94 (м, 1H), 1,98-2,12 (м, 1H), 2,17-2,21 (м, 6H), 2,55-2,62 (м, 3H), 2,77-3,25

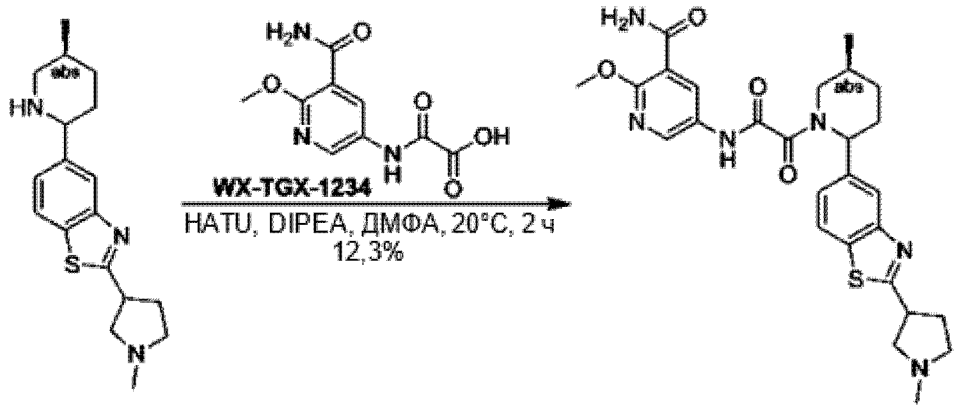
(м, 1H), 3,36-3,49 (м, 1H), 3,91-3,98 (м, 3H), 4,00-4,06 (м, 2H), 5,09-5,65 (м, 1H), 6,80-6,94 (м, 3H), 7,24-7,33 (м, 1H), 7,67-7,81 (м, 2H), 8,38-8,48 (м, 1H), 8,48-8,60 (м, 1H), 10,96-11,14 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 483,2; найдено 484,2; Rt=2,191 мин.

Синтез 2-метокси-5-[[2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1260) и 2-метокси-5-[[2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1278)



Стадия 1: Синтез 2-метокси-5-[[2-оксо-2-[рац-(5S)-5-метил-2-[2-(1-метилпирролидин-3-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида



К смеси 2-[(5-карбамоил-6-метокси-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (400 мг, 1,67 ммоль), 2-(1-метилпирролидин-3-ил)-5-[рац-(5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола (500 мг, 1,58 ммоль) в ДМФА (6 мл) добавляли HATU (760 мг, 2,00 ммоль) и DIPEA (0,87 мл, 4,99 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Прибор: Жидкостный манипулятор Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Phenomenex Gemini-NX 80 * 40 мм * 3 мкм; подвижная фаза A: H_2O с 10 ммоль NH_4HCO_3 (% об.); подвижная фаза B: MeCN; градиент: B от 28% до 58% за 9,5 мин, выдерживание 100% B в течение 2 мин; скорость потока: 25 мл/мин; температура колонки: 30 °C; длина волны: 220 нм, 254 нм) с получением 2-

метокси-5-[[2-оксо-2-[рац-(5S)-5-метил-2-[2-(1-метилпирролидин-3-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (110 мг, выход 12,3%) в виде желтого твердого вещества. ВЭЖХ: 89,17% при 220 нм, 93,20% при 254 нм.

Стадия 2: Синтез 2-метокси-5-[[2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1260) и 2-метокси-5-[[2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1278)

2-Метокси-5-[[2-оксо-2-[рац-(5S)-5-метил-2-[2-(1-метилпирролидин-3-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (110 мг, 0,205 ммоль) очищали СФХ (Прибор: Berger, multigr AM-II; колонка: Daicel chiralpak IC 250 мм × 30 мм × 5 мкм; подвижная фаза: сверхкритический CO_2/MeOH-MeCN (0,1% $NH_3.H_2O$, % об.)=50/50; скорость потока: 80 мл/мин; температура колонки: 38 °C; давление в насадке: 100 бар; температура в насадке: 60 °C; температура испарителя: 20 °C; температура триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм). Фракцию концентрировали при пониженном давлении, а затем лиофилизировали в течение ночи с получением **соединения 1260** и соединен**ия 1278**.

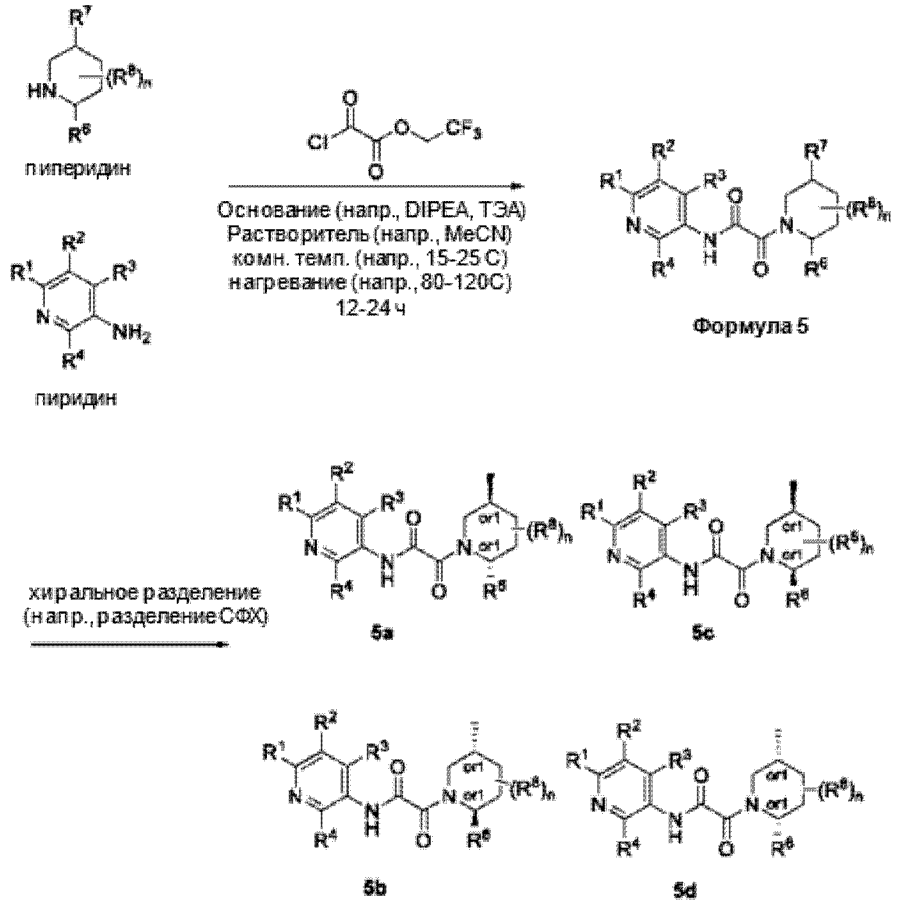
Соединение 1260: 2-метокси-5-[[2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (30,5 мг, известный индивидуальный энантиомер с относительной транс-конфигурацией, пик 1, время удерживания: 3,854 мин, белое твердое вещество). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,57-8,72 (м, 1H), 8,34-8,54 (м, 1H), 7,87-8,00 (м, 2H), 7,42 (уш. д, *J*=7,9 Гц, 1H), 5,41-5,87 (м, 1H), 4,00-4,16 (м, 3H), 3,91 (уш. с, 1H), 3,76 (уш. д, *J*=13,6 Гц, 1H), 3,43 (уш. д, *J*=12,9 Гц, 1H), 3,15 (уш. с, 1H), 2,74-2,94 (м, 3H), 2,43 (с, 4H), 2,19-2,38 (м, 3H), 1,94 (уш. с, 2H), 1,46 (уш. д, *J* =11,9 Гц, 1H), 1,14 (уш. д, *J*=6,6 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 537,2, найдено 537,2; ВЭЖХ: 99,36% при 220 нм, 100% при 254 нм; 98,6%ее.

Соединение 1278: 2-Метокси-5-[[2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (31,5 мг, индивидуальный неизвестный энантиомер, пик 2, время удерживания: 7,108 мин, белое твердое вещество). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,58-8,75 (м, 1H), 8,33-8,54 (м, 1H), 7,80-8,08 (м, 2H), 7,34-7,52 (м, 1H), 5,37-5,93 (м, 1H), 3,99-4,17 (м, 3H), 3,90 (уш. с, 1H), 3,76 (уш. д, *J*=14,3 Гц, 1H), 3,43 (уш. д, *J*=14,1 Гц, 1H), 3,10-3,24 (м, 1H), 2,73-2,95 (м, 3H), 2,43 (с, 4H), 2,17-2,38 (м, 3H), 1,94 (уш. с, 2H), 1,46 (уш. д, *J*=12,8 Гц, 1H), 1,14 (уш. д, *J*=6,3 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 537,2, найдено 537,2; ВЭЖХ: 98,90% при 220 нм, 100% при 254 нм; 98,7% э. и.

[0055] *Схема E - Синтез соединений формулы 5*

Соединения формулы 5 представляют собой соединения Формулы (I), где R^1, R^2, R^3, R^4, R^6 R^7 и R^8 являются такими, как описано в данном документе.

[0056] **Общая методика 5**



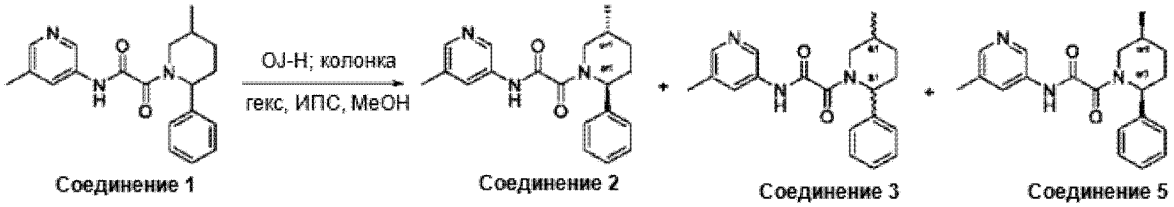
Обратите внимание, что стадия разделения является необязательной и используется в некоторых случаях для разделения цис/транс-диастереомов, а в некоторых случаях для разделения различных энантиомеров, как описано в подробных методиках. В определенных случаях исходный пиперидин находится в определенной цис- или транс-конфигурации - в данных случаях стадия хирального разделения приводит только к двум из четырех изображенных энантиомеров.

[0057] **Общая методика для синтеза библиотеки**

DIPEA (1,5 экв.+ 1,0 экв. если использовали реагенты в форме солей) добавляли к раствору пиридинового реагента (1,0 экв.) в MeCN (0,7 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре с последующим добавлением 2,2,2-трифторэтил-2-хлор-2-оксоацетата (1,0 экв.) по каплям. Затем смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин и добавляли пиперидиновый реагент (1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, а затем в течение 16 ч при 100 °С. После этого полученную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и добавляли MeOH (2,0 мл). Суспензию перемешивали до получения прозрачного раствора и добавляли SiliaMetS DMT (димеркаптотриазин) (50,0 мг). Полученную суспензию выдерживали в течение 30 мин при комнатной температуре и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток перерастворяли в ДМСО (0,5 мл). Полученный раствор подвергли очистке ВЭЖХ

(Система Agilent 1260 Infinity, оснащенная DAD и масс-детектором; препаративная колонка Waters SunFire C18 OBD, 100 A, 5 мкм, 19 * 100 мм с картриджем SunFire C18 Prep Guard, 100 A, 10 мкм, 19 * 100 мм; MeOH-H_2O в качестве подвижной фазы, время прогона 5 мин) с получением продукта формулы 5.

2-[(2S,5R)-5-Метил-2-фенил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид (Соединение 2), 2-(5-метил-2-фенил-1-пиперидил)-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид (Соединение 3), 2-[(2S,5S)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид (Соединение 5)



2-(5-метил-2-фенилпиперидин-1-ил)-N-(5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамид (**Соединение 1**) получали по общей описанной в литературе процедуре. Выход: 11,3 мг (11,3%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,11 (м, 3H), 1,42 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 2,14 (м, 1H), 2,25 (м, 1H), 2,33 (м, 3H), 2,81 (м, 0,4H), 3,28 (м, 0,6H), 4,11 (м, 1H), 5,48 (м, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,34 (м, 4H), 7,95 (м, 1H), 8,07 (м, 1H), 8,56 (м, 1H), 10,88 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 337,2; найдено 338,2; Rt=3,157 мин.

Условия хирального разделения: прибор: препаративная Agilent HPLC 1200 (DAD); обращенно-фазная и градиент: гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 12 мл/мин, колонка: CHIRALPAK OJ-H, 250 * 20 мм, 5 мкм; объем вводимой пробы: 600 мл

Наблюдали три продукта: 2-[(2S,5R)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид (6,35 мг, 18,82 мкмоль, выход 12,12%) (**Соединение 2**; бежевое твердое вещество), 2-(5-метил-2-фенил-1-пиперидил)-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид (3,54 мг, 10,49 мкмоль, выход 6,76%) (серое твердое вещество), 2-[(2S,5S)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид (10,16 мг, 30,11 мкмоль, выход 19,39%) (бежевое твердое вещество).

2-(5-Метил-2-фенил-1-пиперидил)-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид, соединение 3 (получали в виде смеси диастереомеров):

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 0,87 (м, 3H), 1,30 (м, 1H), 1,79 (м, 2H), 2,04 (м, 1H), 2,36 (м, 3H), 2,53 (м, 1H), 2,66 (м, 1H), 4,64 (м, 1H), 6,23 (м, 1H), 7,30 (м, 3H), 7,40 (м, 2H), 8,06 (м, 1H), 8,26 (м, 1H), 8,51 (м, 1H), 9,27 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 337,18; найдено 339,03; Rt=4,808 мин.

RT (OJ-H, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин)=10,295 мин.

2-[(2S,5S)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид соединение 5(10,16 мг, 30,11 мкмоль, выход 19,39%)**:**

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 0,99 (м, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 2,01 (м, 1H),

2,24 (м, 1H), 2,37 (м, 3H), 2,61 (м, 1H), 3,21 (м, 1H), 4,53 (м, 1H), 6,20 (м, 1H), 7,30 (м, 3H), 7,39 (м, 2H), 8,06 (м, 1H), 8,25 (м, 1H), 8,50 (м, 1H), 9,29 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 337,18; найдено 339,03; Rt=4,743 мин.

RT (OJ-H, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 0,6 мл/мин)=28,230 мин.

2-[(2S,5R)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамид соединение 2:

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,12 (д, 3H), 1,42 (м, 1H), 1,95 (м, 2H), 2,27 (м, 2H), 2,36 (м, 3H), 3,21 (м, 1H), 4,56 (м, 1H), 6,16 (м, 1H), 7,30 (м, 3H), 7,39 (м, 2H), 8,04 (м, 1H), 8,25 (м, 1H), 8,50 (м, 1H), 9,33 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 337,18; найдено 339,03; Rt=4,740 мин.

RT (OJ-H, гексан-ИПС-MeOH, 70

Хиральное разделение *N*-(5-метил-3-пиридил)-2-[(2*R*)-2-(*м-толил*)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида и *N*-(5-метил-3-пиридил)-2-[(2*S*)-2-(*м-толил*)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (соединение 4 и соединение 6)



N-(5-Метил-3-пиридил)-2-[2-(*м-толил*)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (34,6 мг, 102,54 мкмоль) (получали по общей методике) подвергли хиральной хроматографии (Колонка: Chiralpak OJ-H 250×30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: CO_2-MeOH, 60-40; скорость потока: 80 мл/мин; температура колонки: 40 °C; длина волны: 225 нм) с получением *N*-(5-метил-3-пиридил)-2-[(2*R*)-2-(*м-толил*)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (12,42 мг, **соединение 4**) и *N*-(5-метил-3-пиридил)-2-[(2*S*)-2-(*м-толил*)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида **соединение 6**.

***N*-(5-Метил-3-пиридил)-2-[(2*R*)-2-(*м-толил*)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (соединение 4)**

^{1}H ЯМР (ДМСО+CCl_4, 500 МГц): δ (м. д.) 1,60 (м, 2H), 1,68 (м, 2H), 1,94 (м, 1H), 2,35 (м, 6H), 2,45 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 4,07 (м, 1H), 5,46 (м, 1H), 7,04 (м, 1H), 7,10 (м, 2H), 7,24 (м, 1H), 7,98 (м, 1H), 8,08 (м, 1H), 8,55 (м, 1H), 10,91 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 337,2; найдено 338,0; Rt=4,543 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=3,864 мин (Колонка: CHIRALPAK OJ-H, 150×4,6 мм, 5 мкм; подвижная фаза: CO_2-MeOH, 60-40; скорость потока: 2,0 мл/мин).

***N*-(5-Метил-3-пиридил)-2-[(2*S*)-2-(*м-толил*)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (Соединение 6).**

^{1}H ЯМР (ДМСО+CCl_4, 500 МГц) δ (м. д.) 1,58 (м, 2H), 1,68 (м, 2H), 1,97 (м, 1H), 2,35 (м, 6H), 2,46 (м, 1H), 3,04 (м, 1H), 4,07 (м, 1H), 5,46 (м, 1H), 7,04 (м, 1H), 7,10 (м, 2H),

7,24 (м, 1H), 8,00 (м, 1H), 8,08 (м, 1H), 8,55 (м, 1H), 10,91 (м, 1H).

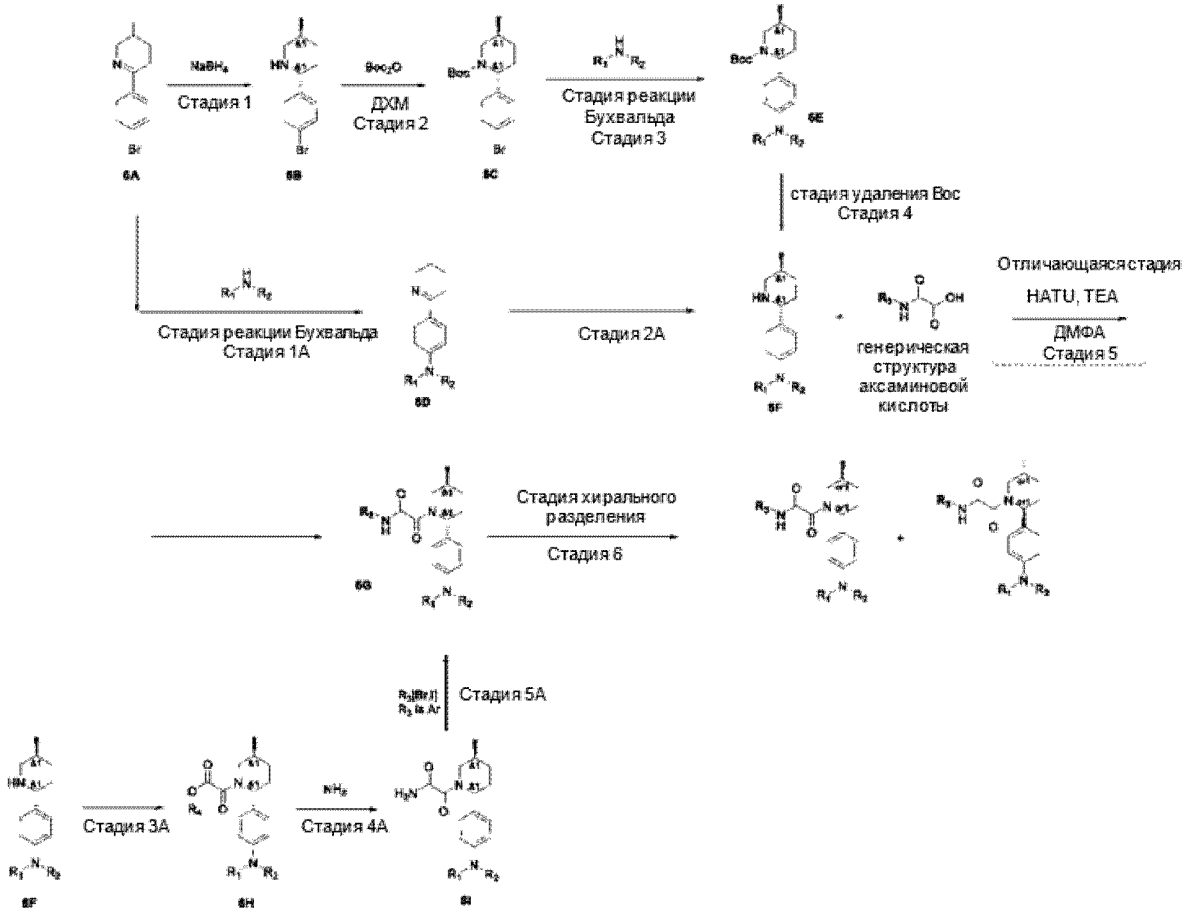
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 337,2; найдено 338,0; Rt=4,542 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=5,894 мин (Колонка: CHIRALPAK OJ-H, 150×4,6 мм, 5 мкм; подвижная фаза: CO_2-MeOH, 60-40; скорость потока: 2,0 мл/мин)

[0058] *Схема F - Синтез соединений формулы 6*

Соединения формулы 6 представляют собой соединения Формулы (I), где R^1, R^2, R^3, R^4, R^6 R^7 и R^8 являются такими, как описано в данном документе.

[0059] **Общая методика 6**



Стадия 1. Синтез 6B

К раствору **6A** (1,0 экв.), боргидрид натрия (1,0 экв.) добавляли порциями при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, а летучие вещества удаляли *в вакууме*. Остаток разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали ДХМ (3*4 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, а растворитель удаляли *в вакууме* с получением **6B.**

Стадия 1A: Синтез 3.1D

К перемешиваемому раствору **6A** (1,0 экв.) в растворителе (5 мл) добавляли основание (2,5 экв.). Полученную суспензию дегазировали аргоном. Добавляли лиганд (0,05 экв.) и Pd кат. (0,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 70…100°C в течение 14…36 ч. После завершения реакции (за ходом реакции следили с помощью

ЖХМС), полученную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, фильтровали через тонкий слой SiO_2 и промывали растворителем (2 мл). Летучие вещества удаляли *в вакууме*, а остаток подвергли очистке с получением **6D**.

Стадия реакции Бухвальда:

Метод:	Pd кат.	Основание	Лиганд	Инертная атмосфера	Растворитель	Температура	Время
A	$Pd_2(dba)_3$	Cs_2CO_3	XanthPhos	Ar	диоксан	100 °C	18 ч.
B	$Pd_2(dba)_3$	т-бутоксид К	CyJohnPhos	Ar	Толуол	100 °C	16 ч.
C	$Pd(OAc)_2$	Cs_2CO_3	XanthPhos	Ar	диоксан	100 °C	15-36 ч

Стадия 2: Синтез 6C

6B (1,0 экв.) растворяли в ДХМ (5 мл) и по каплям добавляли раствор ди-трет-бутилдикарбоната (1,02 экв.) в ДХМ (2 мл) (интенсивное выделение газа!). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением **Соединения и способы применения**

Стадия 2A: Синтез 6F

К раствору **6D** (1,0 экв.), боргидрид натрия (1,0 экв.) добавляли порциями при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, а летучие вещества удаляли *в вакууме*. Остаток разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали ДХМ (3*4 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, а растворитель удаляли *в вакууме* с получением **6F.**

Стадия 3: Синтез 6E

К перемешиваемому раствору **6C** (1,0 экв.) в растворителе (5 мл) добавляли основание (2,5 экв.). Полученную суспензию дегазировали аргоном. Добавляли лиганд (0,05 экв.) и Pd кат. (0,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 70…100°C в течение 14…36 ч. После завершения реакции (за ходом реакции следили с помощью ЖХМС), полученную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, фильтровали через тонкий слой SiO_2 и промывали растворителем (2 мл). Летучие вещества удаляли *в вакууме*, а остаток подвергли очистке с получением **6E**.

Стадия реакции Бухвальда:

Метод:	Pd кат.	Основ	Лиганд	Инертная	Раствор	Темпе	Время

		ание		атмосфера	итель	ратура	
A	$Pd_2(dba)_3$	Cs_2CO_3	XanthPhos	Ar	диоксан	100 °C	16-24 ч
B	Pd G4 RuPhos	LiHMDS	RuPhos	Ar	ТГФ	70 °C	18 ч.
C	$Pd(OAc)_2$	Cs_2CO_3	XanthPhos	Ar	диоксан	100 °C	15-36 ч
D	Pd G4 RuPhos	Cs_2CO_3	RuPhos	Ar	диоксан	100 °C	16 ч.
E	$Pd(OAc)_2$	Cs_2CO_3	RuPhos	Ar	диоксан	100 °C	15 ч.
F	$Pd_2(dba)_3$	т-бутоксид Na	CyJohnPhos	Ar	Толуол	80 °C	16 ч.

Стадия 3A: Синтез 6H

Раствор бензил-2-хлор-2-оксо-ацетата (1,1 экв.) в MeCN (2 мл) добавляли по каплям при 0°C к перемешиваемому раствору **6F** (1,0 экв.) и DIPEA (2,5 экв.) в MeCN (4 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до 25°C и перемешивали в течение 12 ч. Затем летучие вещества упаривали *в вакууме*. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ с получением **6I.**

Стадия 4: Синтез 6F

6E (1,0 экв.) растворяли в растворителе (2…10 мл) и добавляли кислоту (50,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1…4 ч. Растворитель удаляли *в вакууме* с получением **6F.**.

Стадия удаления Boc:

Способ	**Кислота**	**Растворитель**	**Температура**	**Время**
A	HCl (4,0M раствор в диоксане)	MeOH	комн. темп.	30 мин…12 ч
B	ТФУ	ДХМ	20…50 °C	1 ч.
C	H_2O	диоксан	100 °C	12…16 ч

Стадия 4A: Синтез 6I

Раствор 6H (1,0 экв.) смешивали с раствором аммиака в MeOH (20,0 экв.) и нагревали при 45°C в течение 12 часов. Затем летучие вещества удаляли *в вакууме* с получением **6I.**

Стадия 5: Синтез 6G

6F (1,0 экв.), оксамовую кислоту (1,0 экв.) и TEA (2,5 экв. +1,0 экв. на каждый экв. кислоты, если использовали соль амина) или DIPEA (2,5 экв. +1,0 экв. на каждый экв. кислоты, если использовали соль амина) смешивали вместе в ДМФА или DMS+SO. HATU (1,5 экв.) добавляли к ним, а полученную смесь перемешивали в течение ночи.

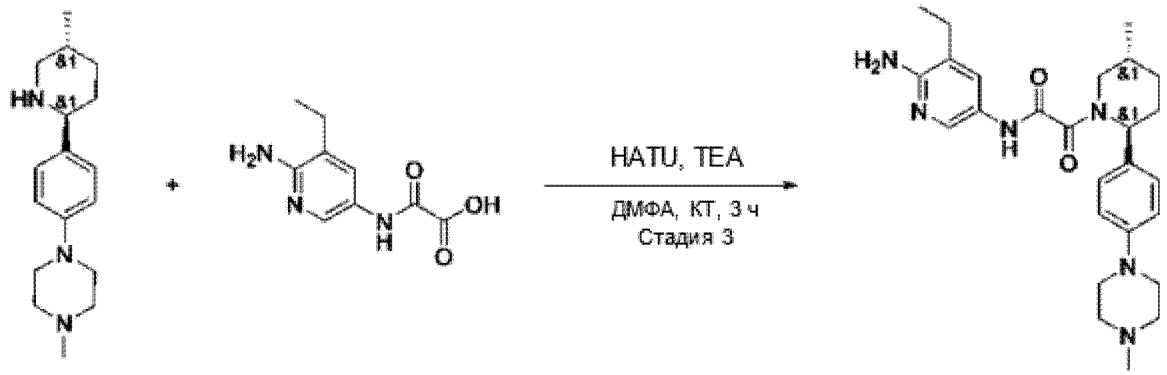
Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*, а остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением **6G**.

*Стадия 5A. Синтез **6G***

6I (1,0 экв.), R_3I (1,0 экв.), CuI (0,2 экв.), CuI (0,2 экв.), N^1,N^2-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,2 экв.) и Cs_2CO_3 смешивали вместе в диоксане (6 мл) в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 48 ч. Затем смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и отфильтровали. Фильтрат подвергли очистке ВЭЖХ с получением 6G**.**

Синтез рац-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1209**), отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1371) и отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1116)**

Стадия 1. Синтез рац-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1209)



Соединение 1209

Получали по общей методике Схемы F стадии 5

Условия ВЭЖХ: 45-60% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол); YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм

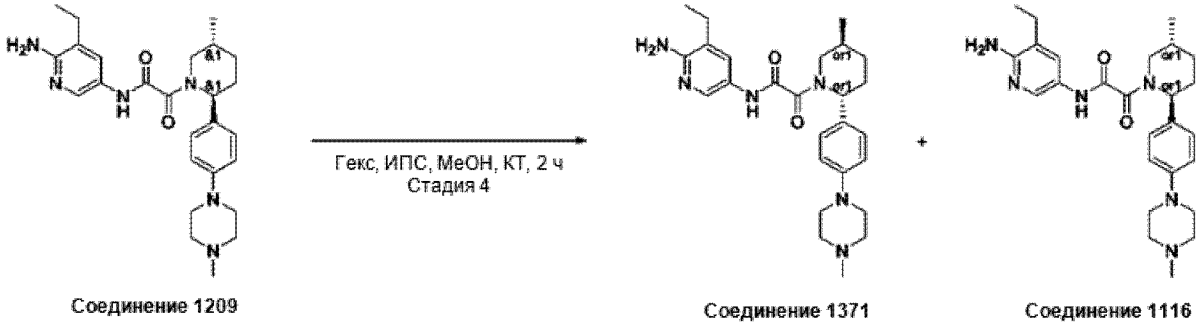
Выход: 0,4 г (33,63%)

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,98-1,13 (м, 6H), 1,26-1,37 (м, 1H), 1,60-1,74 (м, 1H), 1,78-1,91 (м, 1H), 1,92-2,18 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,34-2,39 (м, 2H), 2,40-2,44 (м, 4H), 2,70 (д, 0,5H), 3,07-3,12 (м, 4H), 3,17 (д, 0,5H), 3,37-4,00 (м, 1H), 5,01-5,55 (м, 1H), 5,57-5,67 (м, 2H), 6,88-6,97 (м, 2H), 7,09-7,19 (м, 2H), 7,43-7,52 (м, 1H), 7,98-8,09 (м, 1H), 10,44-10,54 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 465,2; найдено 465,2; Rt=1,937 мин.

Стадия 2. Синтез отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1371) и отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-

пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1116)



Соединение 1209 | Соединение 1371 | Соединение 1116

Получали по общей методике Схемы F стадии 6

Условия хирального разделения: Chiralpak AS-H (250 * 20, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 80-10-10, 12 мл/мин, объем вводимой пробы: 200,000 мкл; температура колонки: 24 °C; длина волны: 205 нм, 264 нм), время удерживания для соединения 1371= 88,90 мин, а время удерживания для соединения 1116=62,12 мин

Соединение 1371:

Выход: 140,0 мг (35,0%)

RT (Chiralpak IA (250 * 4,6 мм, 5 мкм), MeOH - ИПС, 50-50, 0,8 мл/мин)=48,14 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,99-1,34 (м, 7H), 1,65-2,20 (м, 8H), 2,35-2,42 (м, 4H), 2,70 (м, 1H), 3,05-3,18 (м, 4H), 3,40 (д, 1H), 3,97 (д, 1H), 5,05-5,63 (м, 3H), 6,90-6,93 (м, 2H), 7,11-7,18 (м, 2H), 7,46-7,49 (д, 1H), 8,01-8,05 (д, 1H), 10,49 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 466,2; найдено 466,2; Rt=0,830 мин.

Соединение 1116:

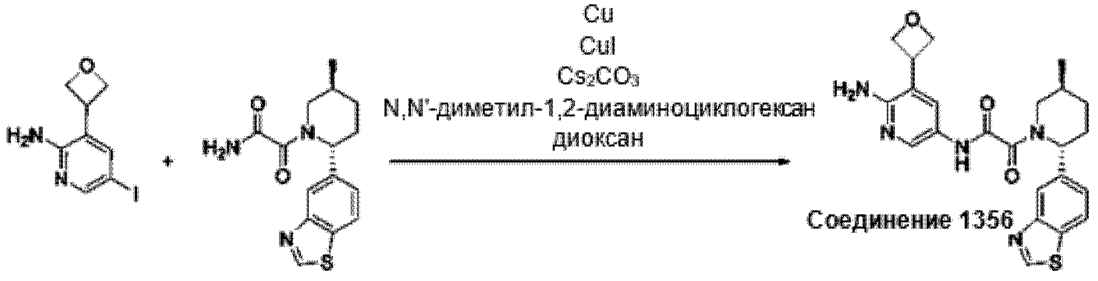
Выход: 190,0 мг (47,5%)

RT (Chiralpak IA (250 * 4,6 мм, 5 мкм), MeOH - ИПС, 50-50, 0,8 мл/мин)=32,53 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,99-1,34 (м, 7H), 1,67-2,20 (м, 8H), 2,35-2,43 (м, 4H), 2,70 (м, 1H), 3,06-3,19 (м, 4H), 3,40 (д, 1H), 3,97 (д, 1H), 5,04-5,63 (м, 3H), 6,90-6,93 (м, 2H), 7,11-7,19 (м, 2H), 7,46-7,49 (д, 1H), 8,01-8,05 (д, 1H), 10,49 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 466,2; найдено 466,2; Rt=0,826 мин.

Синтез N-[6-амино-5-(оксетан-3-ил)-3-пиридил]-2-[(2R,5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1356)



Соединение 1356

2-[(2R,5S)-2-(1,3-Бензотиазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (140 мг, 362 мкмоль) добавляли к смеси 5-иод-3-(оксетан-3-ил)пиридин-2-амина (100 мг, 362 мкмоль), Cu (11,5 мг, 181 мкмоль), иодида меди(I) (6,90 мг, 36,2 мкмоль, 1,23 мкл) и карбоната цезия (236 мг, 724 мкмоль) в диоксане (2,00 мл). Полученную смесь оставляли перемешиваться при 100°C в течение 18 ч. Полученную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (0,5-6,5 мин 20-0% вода - ACN, + 0,1% об. 25% водн. NH_3, 30 мл/мин, колонка: XBridge, 100×19 мм, 5 мкм). Полученный материал (44,3 мг) подвергли хиральной ВЭЖХ (1-й прогон - Chiralcel OJ-H (250 * 21, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 12 мл/мин, главный пик при 38,717 мин; 2-й прогон - Chiralpak IA II (250 * 21, 5 мкм), ИПС-MeOH,50-50, 10 мл/мин) с получением соединения 1356 (20,7 мг, 99+ э. и., после двух прогонов).

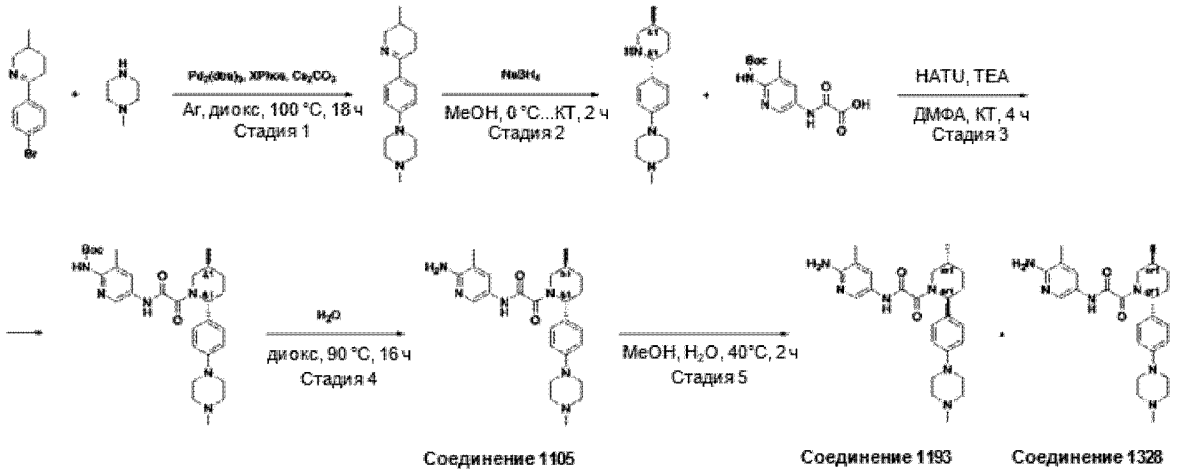
Аналитические условия: RT для соединения 1356 (Chiralcel OJ-H (250 * 4,6 мм, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин) - 39,803 мин.

1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6): δ (м. д.) 0,92-1,06 (м, 3H), 1,22-1,41 (м, 2H), 1,72-1,92 (м, 2H), 2,08-2,33 (м, 2H), 2,80-2,83 (м, 1H), 3,86-4,56 (м, 3H), 4,87-4,95 (м, 2H), 5,35-5,74 (м, 3H), 7,43-7,76 (м, 3H), 8,02-8,19 (м, 2H), 9,39-9,41 (м, 1H), 10,61-10,67 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 452,19; найдено 452,0; Rt=0,824.

1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,03-1,06 (м, 3H), 1,33-1,41 (м, 1H), 1,71-1,91 (м, 2H), 2,09-2,37 (м, 2H), 3,53-4,24 (м, 3H), 4,47-4,56 (м, 2H), 4,87-4,95 (м, 2H), 5,36-5,73 (м, 3H), 7,43-7,51 (м, 1H), 7,68-7,76 (м, 1H), 8,02-8,19 (м, 3H), 9,39 (с, 1H), 10,61-10,67 (д, 1H).

Синтез рац-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1105**), отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1193) и отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1328)**



Стадия 1: Синтез 1-метил-4-(4-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)фенил)пиперазина

Получали по общей методике 6 стадии 1A.

Выход: 4,0 г (74,33%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 272,2; найдено 272,2; Rt=0,608 мин.

Стадия 2: Синтез рац-1-метил-4-[4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]фенил]пиперазина

Получали по общей методике 6 стадии 2A.

Выход: 3,7 г (91,82%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 274,4; найдено 374,4; Rt=0,464 мин.

Стадия 3: Синтез рац-трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

Получали по общей методике 6 стадии 5.

Условия ВЭЖХ: 40-90% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм

Выход: 260,0 мг (43,91%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 552,4; найдено 552,4; Rt=2,770 мин.

Стадия 4. Синтез рац-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1105)

Получали по общей методике 6 стадии 6.

Условия ВЭЖХ: 30-50% 0-6 мин H_2O/MeCN/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм

Выход: 154,0 мг (72,39%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 451,2; найдено 451,2; Rt=1,320 мин.

Стадия 5. Синтез отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1193) и отн-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1328)

Получали по общей методике 6 стадии 7.

Условия хирального разделения: Chiralpak IB (250 * 20 мм, 10 мкм); подвижная фаза: CO_2-MeOH, 60-40. Скорость потока: 80 мл/мин; температура колонки: 40 °C; длина волны: 215 нм. Время удерживания (Соединение 1193)=12,65 мин; время удерживания (Соединение 1328)=16,12 мин

Соединение 1193:

Выход: 49,14 мг (34,90%).

RT (Chiralpak IA, ИПС - MeOH, 50-50, 1,0 мл/мин)=26,336 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,00 (м, 3H), 1,31 (м, 1H), 1,67 (м, 1H), 1,84 (м, 1H), 2,01 (м, 4H), 2,21 (м, 4H), 2,45 (м, 4H), 3,11 (м, 5H), 3,68 (дд, 1H), 5,57 (м, 3H), 6,92 (м, 2H), 7,15 (м, 2H), 7,46 (м, 1H), 7,99 (м, 1H), 10,47 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 452,2; найдено 452,2; Rt=1,619 мин.

Соединение 1328:

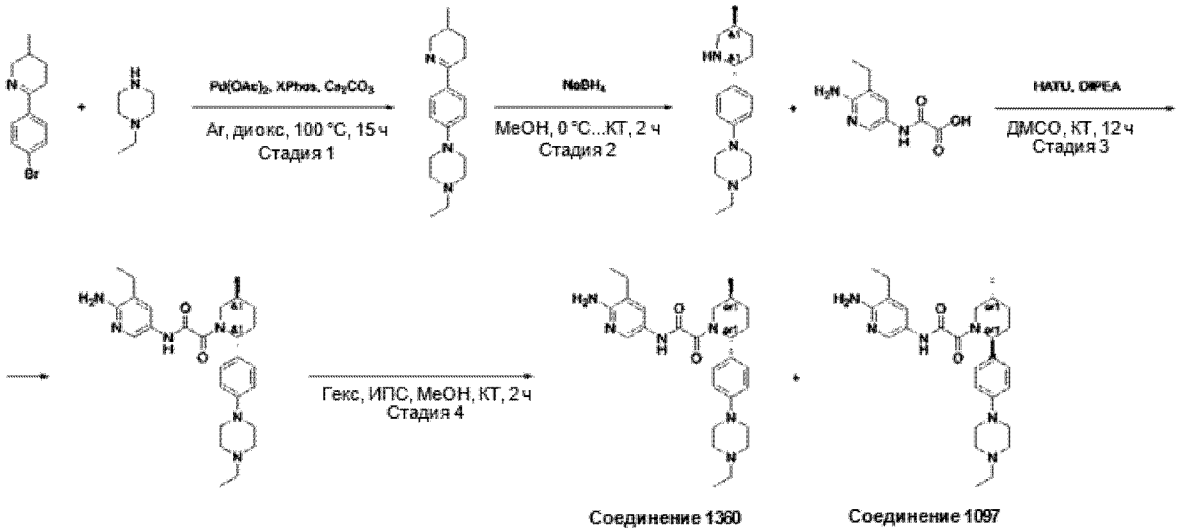
Выход: 45,07 мг (32,01%).

RT (Chiralpak IA, ИПС - MeOH, 50-50, 1,0 мл/мин)=34,522 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,00 (м, 3H), 1,31 (м, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,84 (м, 1H), 2,01 (м, 4H), 2,20 (м, 4H), 2,42 (м, 5H), 3,15 (м, 4H), 3,68 (м, 1H), 5,57 (м, 3H), 6,92 (м, 2H), 7,15 (дд, 2H), 7,46 (м, 1H), 8,00 (м, 1H), 10,46 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 452,2; найдено 452,2; Rt=1,619 мин.

Синтез отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1360) и отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1097)



Стадия 1: Синтез 1-этил-4-[4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)фенил]пиперазина

Получали по общей методике 6 стадии 1A (Способ C)

Выход: 0,65 г (неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 286,2; найдено 286,2; Rt=0,617 мин.

Стадия 2: Синтез рац-1-этил-4-[4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенил]пиперазина

Получали по общей методике 6 стадии 2A.

Выход: 0,39 г (95,62%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 288,2; найдено 288,2; Rt=0,606 мин.

Стадия 3: Синтез рац-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[4-(4-этилпиперазин-1--ил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

Получали по общей методике 6 стадии 5.

Условия ВЭЖХ: 2-10 мин 40-100% MeCN/H_2O 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeCN колонка; SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм

Выход: 0,18 г (18,25%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 480,2; найдено 480,2; Rt=0,781 мин.

Стадия 4: Синтез отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1360) и

отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1097)

Получали по общей методике Схемы F стадии 6

Условия хирального разделения: Chiralpak AS-H (250 * 20 мм; 5 мкм); подвижная фаза: гексан - ИПС - MeOH, 70-15-15 скорость потока: 12 мл/мин; температура колонки: 20 °C; длина волны: 205 нм, время удерживания (изомер A)=11,37 мин; время удерживания (изомер B)=19,30 мин

Соединение 1360:

Выход: 42,0 мг (23,33%)

RT (Chiralpak AS-H (250 * 20 мм; 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 60-20-20, скорость потока: 0,6 мл/мин)=12,74 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, cd_3od) δ 1,11 (д, 3H), 1,14-1,27 (м, 6H), 1,39-1,46 (м, 1H), 1,85-1,99 (м, 2H), 2,08-2,28 (м, 2H), 2,45-2,53 (м, 4H), 2,61-2,67 (м, 4H), 3,00-3,38 (м, 5H), 3,61-4,08 (м, 1H), 5,21-5,71 (м, 1H), 6,93-7,03 (м, 2H), 7,20-7,28 (м, 2H), 7,49-7,66 (м, 1H), 7,94-8,12 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 479,4; найдено 479,4; Rt=2,042 мин.

Соединение 1097:

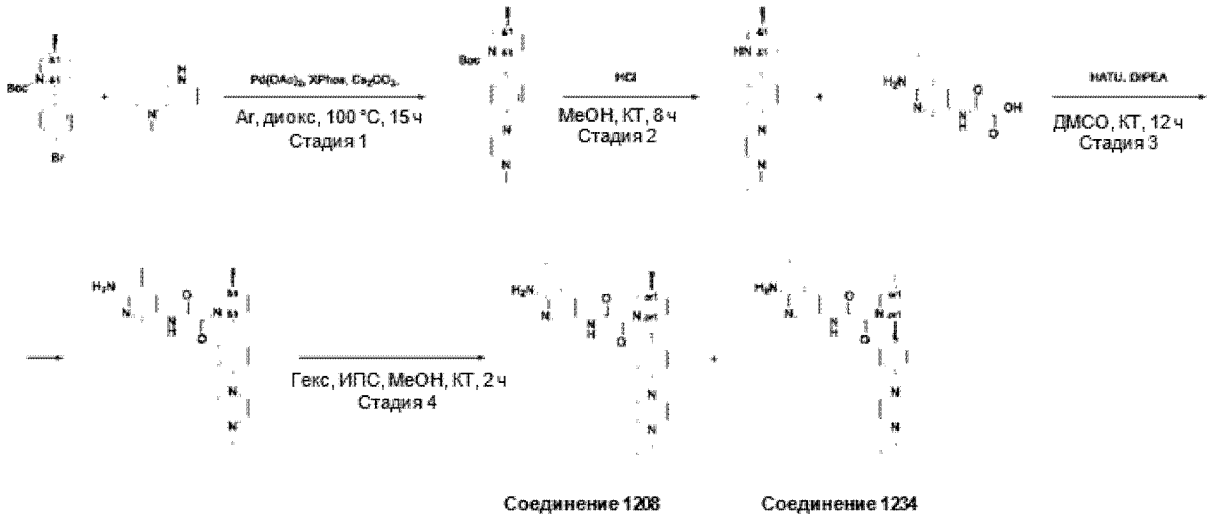
Выход: 42,0 мг (23,33%)

RT (Chiralpak AS-H (250 * 20 мм; 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 60-20-20, скорость потока: 0,6 мл/мин)=8,94 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,99-1,03 (м, 6H), 1,06-1,13 (м, 3H), 1,26-1,36 (м, 1H), 1,62-1,73 (м, 1H), 1,79-1,90 (м, 1H), 1,93-2,10 (м, 1H), 2,12-2,22 (м, 1H), 2,34-2,41 (м, 4H), 2,49-2,53 (м, 4H), 2,67-3,20 (м, 5H), 3,37-4,00 (м, 1H), 5,00-5,55 (м, 1H), 5,57-5,66 (м, 2H), 6,89-6,95 (м, 2H), 7,10-7,19 (м, 2H), 7,44-7,52 (м, 1H), 7,98-8,07 (м, 1H), 10,38-10,53 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 479,4; найдено 479,4; Rt=2,035 мин.

Синтез отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1208) и отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1234)



Стадия 1. Синтез рац-трет-бутил-(2R,5S)-2-[4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы F стадии 3 (Способ C)

Выход: 0,7 г (неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 402,2; найдено 402,2; Rt=1,054 мин.

Стадия 2: Синтез рац-1-изопропил-4-[4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенил]пиперазина

Получали по общей методике Схемы F стадии 4 (Способ A)

Выход: 0,58 г (88,88%, 2HCl)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 302,2; найдено 302,2; Rt=0,671 мин.

Стадия 3: Синтез рац-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

Получали по общей методике Схемы F стадии 5

Условия ВЭЖХ: 2-10 мин 50-100% метанол/вода; скорость потока 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин метанол; колонка SunFire 19 * 100 мм

Выход: 0,178 г (18,78%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 493,2; найдено 493,2; Rt=0,854 мин.

Стадия 4: Синтез отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1208) и отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1234)

Получали по общей методике Схемы F стадии 6

Условия хирального разделения: Chiralpak AS-H (250 * 20, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 70-15-15, скорость потока 12 мл/мин; время удерживания=10,582 мин, а время удерживания=16,370 мин.

Соединение 1208:

Выход: 72,8 мг (40,90%)

RT (Chiralpak AS-H (250 * 20, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 50-25-25, 0,6

мл/мин)=7,584 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 0,99 (м, 9H), 1,09 (м, 3H), 1,30 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 2,12 (м, 2H), 2,38 (м, 2H), 2,55 (м, 4H), 2,69 (м, 1H), 3,09 (м, 5H), 3,68 (дд, 1H), 5,58 (м, 3H), 6,92 (м, 2H), 7,15 (м, 2H), 7,48 (м, 1H), 8,03 (м, 1H), 10,47 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 493,2; найдено 493,2; Rt=1,815 мин.

Соединение 1234:

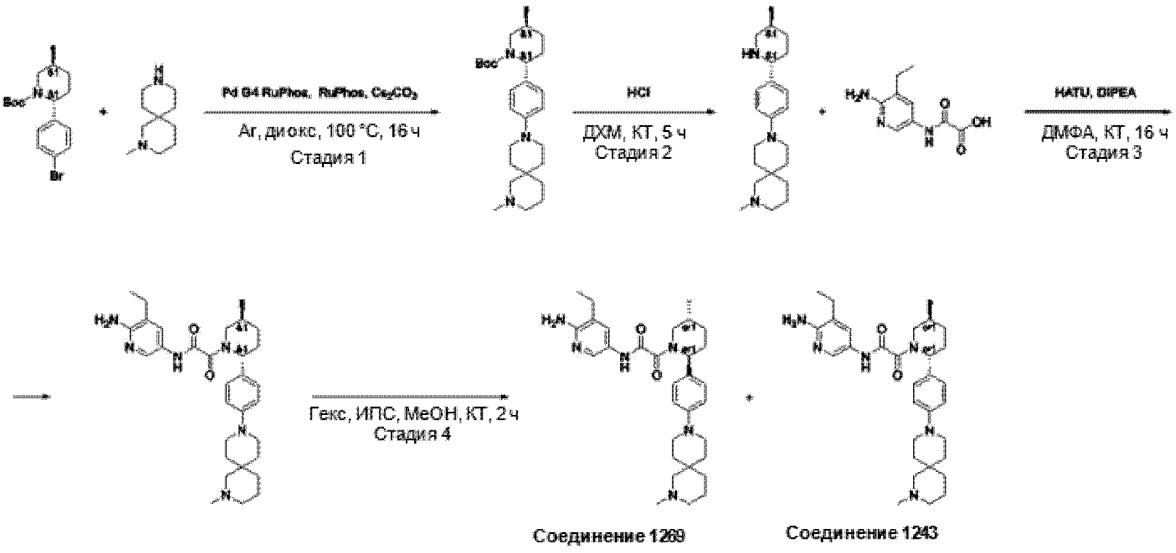
Выход: 61,9 мг (34,78%)

RT (Chiralpak AS-H (250 * 20, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=9,703 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 0,99 (м, 9H), 1,09 (м, 3H), 1,30 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 2,12 (м, 2H), 2,38 (м, 2H), 2,55 (м, 4H), 2,69 (м, 1H), 3,09 (м, 5H), 3,68 (дд, 1H), 5,58 (м, 3H), 6,92 (м, 2H), 7,15 (м, 2H), 7,48 (м, 1H), 8,03 (м, 1H), 10,47 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 493,2; найдено 493,2; Rt=1,814 мин.

Синтез отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(2-метил-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1269) и отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(2-метил-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1243)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(2S,5R)-5-метил-2-[4-(2-метил-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы F стадии 3 (Способ B)

Условия ВЭЖХ: 60-88% 0-6 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол); колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм

Выход: 42,0 мг (6,74%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 442,4; найдено 442,4; Rt=2,592 мин.

Стадия 2: Синтез рац-2-метил-9-[4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]фенил]-2,9-диазаспиро[5.5]ундекана

Получали по общей методике Схемы F стадии 4 (Способ A)

Выход: 43,0 мг (99,37%, 3HCl)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 342,4; найдено 342,4; Rt=1,466 мин.

Стадия 3: Синтез рац-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(2-метил-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

Получали по общей методике Схемы F стадии 5

Условия ВЭЖХ: 60-100% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол); колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм

Выход: 14,0 мг (20,87%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 533,2; найдено 533,2; Rt=2,228 мин.

Стадия 4: Синтез отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(2-метил-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1269) и отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(2-метил-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1243)

Получали по общей методике Схемы F стадии 6

Условия хирального разделения: Chiralpak IB (250 * 20 мм, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 50-25-25, 12 мл/мин, объем вводимой пробы: 200,000 мкл; температура колонки: 24 °C; длина волны: 205 нм, 264 нм), время удерживания для соединения 1269=16,655 мин, а время удерживания для соединения 1243=21,256 мин

Соединение 1269:

Выход: 3,8 мг (38,00%)

RT (Chiralpak IB (250 * 20 мм, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=16,655 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,99-1,11 (м, 6H), 1,22-1,31 (м, 3H), 1,52-1,67 (м, 6H), 1,81-2,15 (м, 8H), 2,39-2,40 (м, 2H), 2,69-2,71 (м, 1H), 3,11-3,18 (м, 6H), 3,39- 3,98 (м, 2H), 5,04-5,63 (м, 3H), 6,90-6,93 (м, 2H), 7,10-7,16 (м, 2H), 7,46-7,49 (д, 1H), 8,01-8,05 (д, 1H), 10,45-10,49 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 533,2; найдено 533,2; Rt=0,752 мин.

Соединение 1243:

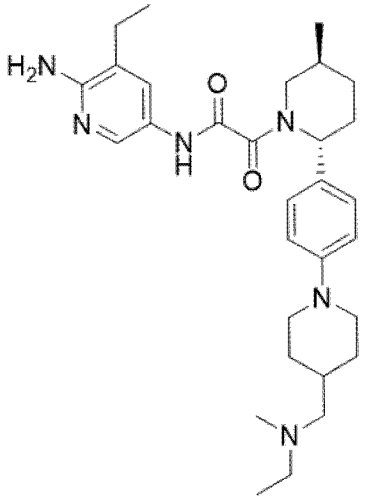
Выход: 2,8 мг (28,00%)

RT (Chiralpak IB (250 * 20 мм, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=21,256 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,99-1,22 (м, 6H), 1,22-1,29 (м, 3H), 1,51-1,67 (м, 6H), 1,82-2,16 (м, 8H), 2,40 (м, 2H), 2,69-2,71 (м, 2H), 3,10-3,18 (м, 5H), 3,39-3,98 (м, 2H), 5,04-5,63 (м, 3H), 6,90-6,93 (м, 2H), 7,10-7,16 (м, 2H), 7,46-7,49 (д, 1H), 8,07-8,05 (д, 1H), 10,45-10,49 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 533,2; найдено 533,2; Rt=0,758 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-[(2R,5S)-2-[4-(4-{[этил(метил)амино]метил}пиперидин-1-ил)фенил]-5-метилпиперидин-1-ил]-2-оксоацетамида (Соединение 1232):

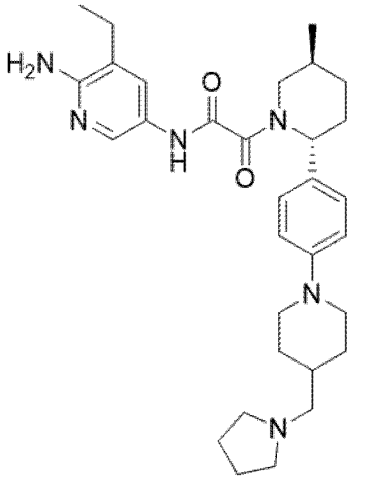


Выход: 13,70 мг; 26,30%.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,94-0,96 (м, 3H), 0,98-1,03 (м, 3H), 1,08-1,18 (м, 5H), 1,23-1,38 (м, 1H), 1,54-1,60 (м, 1H), 1,63-1,72 (м, 1H), 1,73-1,77 (м, 2H), 1,80-1,90 (м, 1H), 1,92-2,06 (м, 1H), 2,11 (с, 6H), 2,14-2,22 (м, 1H), 2,28-2,33 (м, 2H), 2,39-2,41 (м, 1H), 2,60-2,65 (м, 2H), 2,72-3,20 (м, 1H), 3,38-3,43 (м, 0,7H), 3,62-3,66 (м, 2H), 3,93-4,01 (м, 0,3H), 5,02-5,57 (м, 1H), 5,58-5,66 (м, 2H), 6,88-6,93 (м, 2H), 7,09-7,17 (м, 2H), 7,44-7,52 (м, 1H), 7,99-8,07 (м, 1H), 10,39-10,56 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 521,4; найдено 521,4; Rt=2,050 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(4-{4-[(пирролидин-1-ил)метил]пиперидин-1-ил}фенил)пиперидин-1-ил]-2-оксоацетамида (Соединение 1276)



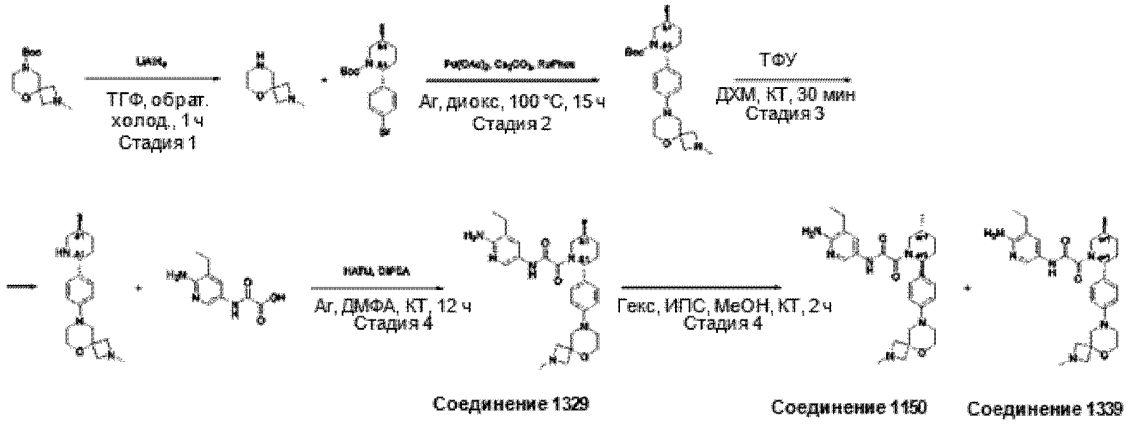
Выход: 22,70 мг; 21,30%.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,97-1,03 (м, 3H), 1,07-1,13 (м, 3H), 1,15-1,22 (м, 2H), 1,27-1,36 (м, 1H), 1,50-1,74 (м, 7H), 1,75-2,22 (м, 6H), 2,24-2,28 (м, 2H), 2,38-2,41 (м, 5H), 2,62-2,73 (м, 1H), 3,13-3,99 (м, 4H), 5,00-5,53 (м, 1H), 5,55-5,65 (м, 2H), 6,88-6,94 (м, 2H),

7,07-7,19 (м, 2H), 7,44-7,52 (м, 1H), 7,99-8,09 (м, 1H), 10,43-10,53 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 534,4; найдено 534,4; Rt=1,677 мин.

Синтез рац-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(2-метил-5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонан-8-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1329)**, отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(2-метил-5-окса-2,8-диазаспиро[3,5]нонан-8-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида** (Соединение 1150) **и отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(2-метил-5-окса-2,8-диазаспиро[3,5]нонан-8-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида** (Соединение 1339)



Стадия 1: Синтез рац-2-метил-5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонана

$LiAlH_4$ (374,08 мг, 9,86 ммоль) суспендировали в ТГФ (50 мл), и добавляли по каплям раствор трет-бутил-5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (1,5 г, 6,57 ммоль), трет-бутил-5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (1,5 г, 6,57 ммоль) в ТГФ (50 мл). После того, как добавление завершили реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч, а затем оставляли охлаждаться до комн. темп. К предварительно охлажденной реакционной смеси по каплям осторожно добавляли воду (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку ополаскивали ТГФ (3 * 40 мл), а фильтрат концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного 2-метил-5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонана (1,2 г, 8,44 ммоль, выход 128,43%). Полученный материал использовали на следующей стадии без очистки.

Выход: 1,2 г (неочищенный)

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,23 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,77-2,97 (м, 4H), 3,41-3,43 (м, 2H), 3,55-3,57 (м, 2H), 4,84 (с, 2H).

Стадия 2: Синтез рац-трет-бутил-(2R,5S)-5-метил-2-[4-(2-метил-2,6-диазаспиро[3.5]нонан-6-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы F стадии 3 (Способ E)

Выход: 0,1 г (48,12%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 416,4; найдено 416,4; Rt=1,064 мин.

Стадия 3: Синтез рац-2-метил-8-[4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенил]-5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонана

Получали по общей методике Схемы F стадии 4 (Способ B)

Выход: 0,12 г (неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 316,2; найдено 316,2; Rt=0,700 мин.

Стадия 4. Синтез рац-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(2-метил-5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонан-8-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1329)

Получали по общей методике Схемы F стадии 5

Условия ВЭЖХ: 40-50% 2-10 мин; вода/MeCN; скорость потока 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин MeCN; колонка SunFire 19 * 100 мм, 5 мкм

Выход: 28,0 мг (14,53%)

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,71-0,78 (м, 1H), 0,99-1,13 (м, 5H), 1,29-2,20 (м, 5H), 2,32-2,40 (м, 4H), 2,89-2,90 (м, 2H), 3,03 (м, 2H), 3,13-3,18 (м, 3H), 3,38-3,42 (м, 3H), 3,64-4,19 (м, 3H), 5,05-5,63 (м, 3H), 6,93-6,97 (м, 2H), 7,15-7,21 (м, 2H), 7,46-7,51 (м, 1H), 7,99-8,16 (м, 1H), 10,47-10,54 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 507,4; найдено 507,4; Rt=2,217 мин.

Стадия 5. Синтез отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[4-(2-метил-5-окса-2,8-диазаспиро[3,5]нонан-8-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1150) и отн-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(2-метил-5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонан-8-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1339)

Получали по общей методике Схемы F стадии 6

Условия хирального разделения: Chiracel OD-H (250 * 20 мм; 5 мкм); подвижная фаза: гексан - ИПС - MeOH, 80-10-10 скорость потока: 12 мл/мин; температура колонки: 24 °C; длина волны: 205 нм, время удерживания (изомер A)=63,71 мин; время удерживания (изомер B)=85,15 мин

Соединение 1339:

Выход: 12,21 мг (48,84%)

RT (Chiracel OD-H (250 * 20 мм, 5 мкм); гексан - ИПС - MeOH, 80-10-10; 0,6 мл/мин)=75,345 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,97-1,04 (м, 3H), 1,05-1,14 (м, 3H), 1,32 (т, 1H), 1,68 (д, 1H), 1,85 (д, 1H), 2,03 (д, 1H), 2,16 (д, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,40 (д, 3H), 2,69-3,06 (м, 5H), 3,19 (д, 3H), 3,38-4,02 (м, 6H), 5,30 (д, 1H), 5,62 (д, 2H), 6,95 (дд, 2H), 7,18 (дд, 2H), 7,44-7,52 (м, 1H), 8,03 (д, 1H), 10,48 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 507,2; найдено 507,2; Rt=0,886 мин.

Соединение 1150:

Выход: 11,18 мг (44,72%)

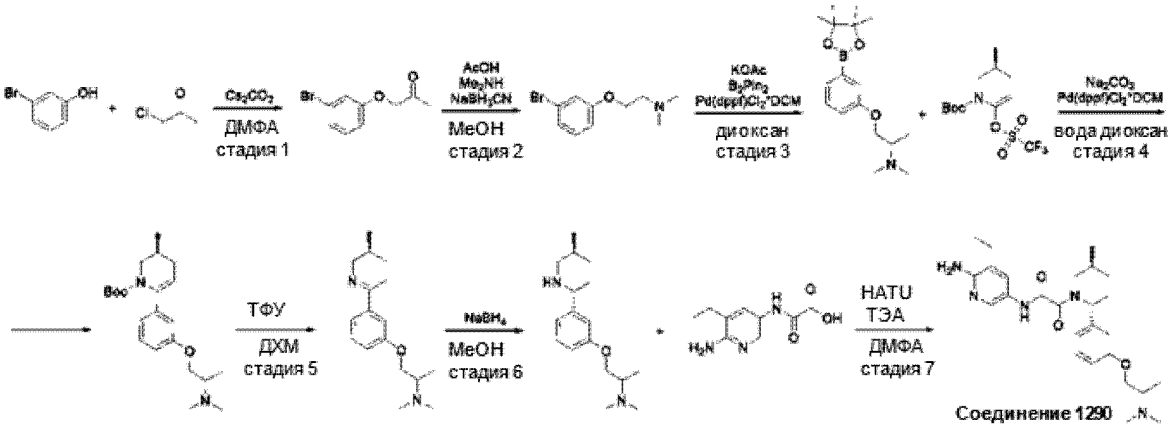
RT (Chiracel OD-H (250 * 20 мм, 5 мкм); гексан - ИПС - MeOH, 80-10-10; 0,6 мл/мин)=59,883 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,99-1,13 (м, 6H), 1,27-1,37 (м, 1H), 1,63-1,72 (м, 1H), 1,79-1,90 (м, 1H), 1,92-2,22 (м, 2H), 2,36-2,39 (м, 4H), 2,70-3,07 (м, 5H), 3,13-3,22 (м, 3H),

3,42-3,98 (м, 5H), 5,02-5,57 (м, 1H), 5,58-5,66 (м, 2H), 6,93-6,99 (м, 2H), 7,13-7,23 (м, 2H), 7,44-7,52 (м, 1H), 7,99-8,09 (м, 1H), 10,44-10,53 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 508,4; найдено 508,4; Rt=0,883 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-2-(3-(2-(диметиламино)пропокси)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1290)



Стадия 1: Синтез 1-(3-бромфенокси)пропан-2-она

3-Бромфенол (6,6 г, 38,15 ммоль) и карбонат цезия (21,13 г, 64,85 ммоль) растворяли в ДМФА (70 мл) и перемешивали в течение 15 мин при комн. темп. Добавляли 1-хлорпропан-2-он (5,29 г, 57,22 ммоль, 4,56 мл), а полученную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 229,2; найдено 230,2; Rt=1,253 мин.

Стадия 2: Синтез 1-(3-бромфенокси)-N, N-диметилпропан-2-амина

N-Метилметанамин (4,92 г, 43,65 ммоль, 6,35 мл) и уксусную кислоту (2,62 г, 43,65 ммоль, 2,50 мл) добавляли к раствору 1-(3-бромфенокси)пропан-2-она (5 г, 21,83 ммоль) в MeOH (50 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч перед тем, как добавляли к ней цианоборгидрид натрия (2,74 г, 43,65 ммоль). После этого перемешивание продолжали в течение 16 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток разделяли между 10% водн. раствором K_2CO_3 (30 мл) и ДХМ (80 мл). Органический слой отделяли, сушили над твердым K_2CO_3 и концентрировали при пониженном давлении, очищали FCC (Companion comb flash; 40 г SiO_2,$CHCl_3$-MeCN от 0~100%, скорость потока=40 мл/мин, cv=15) с получением 1-(3-бромфенокси)-*N, N-ди*метил-пропан-2-амина (1 г, 3,87 ммоль, выход 17,75%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 258,2; найдено 259,2; Rt=0,877 мин.

Стадия 3: Синтез N, N-диметил-1-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пропан-2-амина

Смесь 1-(3-бромфенокси)-*N, N*-диметил-пропан-2-амина (872 мг, 3,38 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (857,76 мг, 3,38 ммоль) и ацетата калия (663,00 мг, 6,76 ммоль, 422,29 мкл) в диоксане (10 мл) вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном. Данную операцию повторяли

дважды, затем Pd(dppf)Cl_2*ДХМ (247,16 мг, 337,78 мкмоль), а реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 90°C в течение 12 ч , затем охлаждали и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали диоксаном (2 * 50 мл) и отбрасывали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного *N, N-ди*метил-1-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]пропан-2-амина в виде коричневого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии

Стадия 4. Синтез (3S)-трет-бутил-6-(3-(2-(диметиламино)пропокси)фенил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

N, N-диметил-1-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]пропан-2-амин (1,56 г, 5,10 ммоль), *трет*-бутил-(*3S*)-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (1,76 г, 5,10 ммоль) и карбонат натрия (1,08 г, 10,21 ммоль, 427,35 мкл) смешивали в смеси диоксана (9 мл) и воды (3 мл), а полученную смесь вакуумировали и повторно заполняли трижды аргоном. Pd(dppf)Cl_2*ДХМ (208,43 мг, 255,23 мкмоль) добавляли к предыдущей смеси, а полученную смесь нагревали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл), а полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 * 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-(*3S*)-6-[3-[2-(диметиламино)пропокси]фенил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (1,63 г, 4,34 ммоль, выход 85,11%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 374,2; найдено 375,2; Rt=1,313 мин.

Стадия 5. Синтез N, N-диметил-1-(3-((S)-5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)фенокси)пропан-2-амина

трет-Бутил-(*3S*)-6-[3-[2-(диметиламино)пропокси]фенил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (1,63 г, 4,35 ммоль) растворяли в ДХМ (6 мл) и к нему добавляли ТФУ (6 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Добавляли водн. Добавляли раствор K_2CO_3 (12 г 40 мл вода) к остатку, а полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 * 40 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *N, N*-диметил-1-[3-[(*3S*)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]фенокси]пропан-2-амина (1 г, 3,64 ммоль, выход 83,73%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 274,2; найдено 275,2; Rt=0,590 мин.

Стадия 6: Синтез N, N-диметил-1-(3-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)фенокси)пропан-2-амина

N, N-Диметил-1-[3-[(*3S*)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]фенокси]пропан-2-амин (1 г, 3,64 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл) и порциями добавляли боргидрид натрия (413,62 мг, 10,93 ммоль, 385,12 мкл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), а полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (30 мл), а полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 * 40 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали в вакууме с получением *N, N-ди*метил-1-[3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенокси]пропан-2-амина (1,03 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 276,2; найдено 277,2; Rt=0,672 мин.

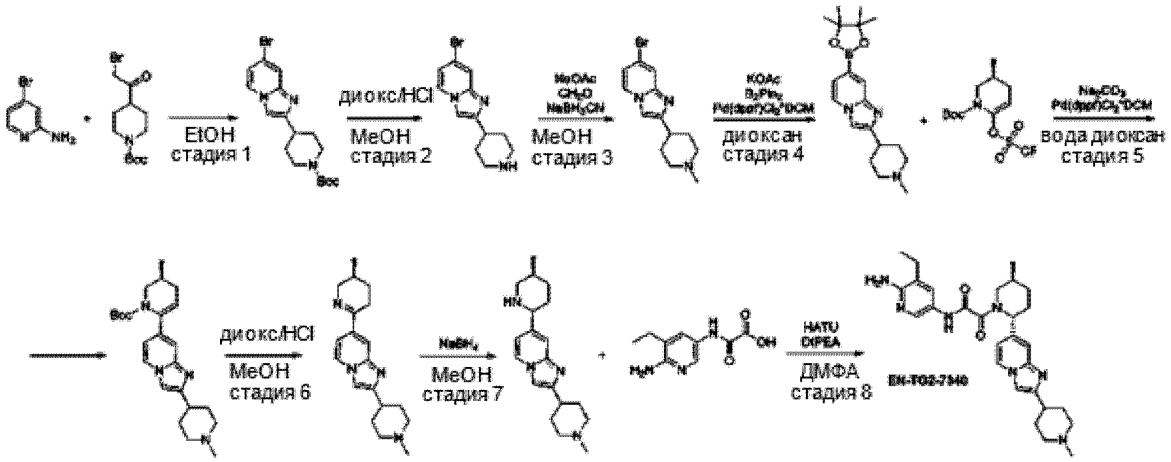
Стадия 7: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(3-(2-(диметиламино)пропокси)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1290)

N, N-Диметил-1-[3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенокси]пропан-2-амин (328 мг, 1,19 ммоль), 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (248,24 мг, 1,19 ммоль) и TEA (600,37 мг, 5,93 ммоль, 826,95 мкл) смешивали вместе в ДМФА (3 мл) и добавляли к нему HATU (541,43 мг, 1,42 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь подвергли ВЭЖХ и очищали (2-10 мин 30-60% MeOH+NH_3 30 мин (загрузочный насос 4 мл MeOH), колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[2-(диметиламино)пропокси]фенил]-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (15,7 мг, 33,58 мкмоль, выход 2,83%) и *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[2-(диметиламино)пропокси]фенил]-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (32,7 мг, 69,93 мкмоль, выход 5,89%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,03 (м, 6H), 1,06-1,13 (м, 3H), 1,27-1,38 (м, 1H), 1,58-1,71 (м, 1H), 1,80-1,93 (м, 1H), 1,95-2,18 (м, 2H), 2,19-2,22 (м, 6H), 2,36-2,42 (м, 2H), 2,73-3,26 (м, 2H), 3,44-4,05 (м, 3H), 5,10-5,55 (м, 1H), 5,57-5,67 (м, 2H), 6,77-6,94 (м, 3H), 7,21-7,32 (м, 1H), 7,42-7,54 (м, 1H), 7,97-8,09 (м, 1H), 10,47-10,58 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 467,2; найдено 468,2; Rt=2,156 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)имидазо[*1,2-a*]пиридин-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1274)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-4-(7-бромимидазо[1,2-a]пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата

4-Бромпиридин-2-амин (2,83 г, 16,33 ммоль) и *трет*-бутил-4-(2-бромацетил)пиперидин-1-карбоксилат (5 г, 16,33 ммоль) растворяли в EtOH (50 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Затем упаривали с получением *трет*-бутил-4-(7-бромимидазо[*1,2-а*]пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (5,6 г, 14,73 ммоль, выход 90,18%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 380,2; найдено 381,2; Rt=0,950 мин.

Стадия 2: Синтез 7-бром-2-(пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридина

трет-Бутил-4-(7-бромимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (5,6 г, 14,73 ммоль) растворяли в MeOH (50 мл) и добавляли диоксан/HCl (14,73 ммоль, 6 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч и фильтровали. Твердое вещество сушили с получением 7-бром-2-(4-пиперидил)имидазо[*1,2-а*]пиридина (4,9 г, 13,88 ммоль, выход 94,24%, 2HCl).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 280,2; найдено 281,2; Rt=0,339 мин.

Стадия 3. Синтез 7-бром-2-(1-метилпиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридина

Формальдегид, 37% масс./масс. водн. раств., стаб. 7-8% MeOH (833,38 мг, 27,76 ммоль, 769,51 мкл) и ацетат натрия (2,28 г, 27,76 ммоль, 1,49 мл) добавляли к раствору 7-бром-2-(4-пиперидил)имидазо[*1,2-а*]пиридина (4,9 г, 13,88 ммоль, 2HCl) в MeOH (77,88 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч перед тем, как добавляли к ней цианоборгидрид натрия (1,74 г, 27,76 ммоль). После этого перемешивание продолжали в течение 16 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток разделяли между 15% водн. раствором K_2CO_3 (30 мл) и ДХМ (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над твердым Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая 7-бром-2-(1-метил-4-пиперидил)имидазо[*1,2-а*]пиридин (4 г, 13,60 ммоль, выход 97,98%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 294,2; найдено 295,2; Rt=0,256 мин.

Стадия 4: Синтез 2-(1-метилпиперидин-4-ил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридина

К раствору 7-бром-2-(1-метил-4-пиперидил)имидазо[*1,2-а*]пиридина (4 г, 13,60 ммоль) добавляли ацетат калия (2,67 г, 27,19 ммоль, 1,70 мл) и *бис(пинаколато)дибор* (3,45 г, 13,60 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и одной порцией добавляли $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (555,18 мг, 679,83 мкмоль). Смесь дополнительно дегазировали Ar и нагревали при 90°C в течение 16 ч. После чего реакционную смесь оставляли охлаждаться до комн. темп., фильтровали, а растворитель удаляли в вакууме с получением 2-(1-метил-4-пиперидил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[*1,2-а*]пиридина (4,6 г, 13,48 ммоль, выход 99,14%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 341,2; найдено 342,2; Rt=0,209 мин.

Стадия 5. Синтез (S)-трет-бутил-3-метил-6-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

трет-Бутил-(*3S*)-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (6,98 г, 20,22 ммоль), 2-(1-метил-4-пиперидил)-7-(4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[*1,2-a*]пиридин (4,6 г, 13,48 ммоль) и карбонат натрия (4,29 г, 40,44 ммоль, 1,69 мл) добавляли к смеси диоксана (58,95 мл) и воды (19,65 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (550,40 мг, 673,98 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 70°C в течение 16 ч, затем охлаждали и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали диоксаном (2 * 20 мл) и отбрасывали. Фильтрат упаривали в вакууме с получением *трет*-бутил-(*3S*)-3-метил-6-[2-(1-метил-4-пиперидил)имидазо[*1,2-a*]пиридин-7-ил]-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (5 г, 12,18 ммоль, выход 90,35%) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 410,2; найдено 411,2; Rt=0,928 мин.

Стадия 6: Синтез (S)-7-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридина

трет-Бутил-(*3S*)-3-метил-6-[2-(1-метил-4-пиперидил)имидазо[*1,2-a*]пиридин-7-ил]-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (5 г, 12,18 ммоль) растворяли в MeOH (50 мл) и добавляли к нему диоксан/HCl (10,96 ммоль, 5 мл). Затем перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали с получением 2-(1-метил-4-пиперидил)-7-[(*3S*)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]имидазо[*1,2-a*]пиридина (3,8 г, 9,91 ммоль, выход 81,39%, 2HCl).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 310,2; найдено 311,2; Rt=0,581 мин.

Стадия 7: Синтез 7-((5S)-5-метилпиперидин-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридина

К перемешиваемому раствору 2-(1-метил-4-пиперидил)-7-[(*3S*)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]имидазо[*1,2-a*]пиридина (3,8 г, 9,91 ммоль, 2HCl) в MeOH (50 мл) добавляли боргидрид натрия (750,03 мг, 19,82 ммоль, 698,35 мкл) при 0 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем гасили водой 20 мл и 50 мл EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором 20 мл, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(1-метил-4-пиперидил)-7-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]имидазо[*1,2-a*]пиридина (2,5 г, 8,00 ммоль, выход 80,72%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 312,2; найдено 313,2; Rt=0,255 мин.

Стадия 8: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1274)

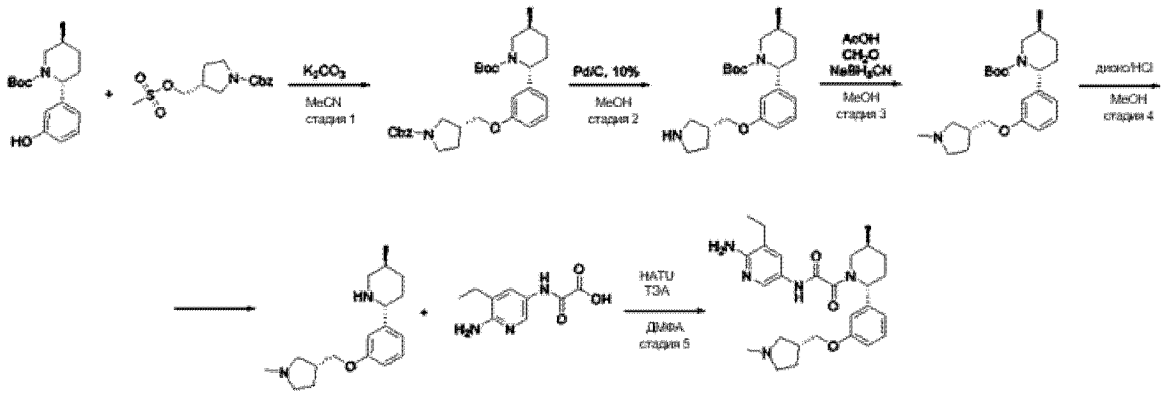
DIPEA (308,90 мг, 2,39 ммоль, 416,30 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,2 г, 956,02 мкмоль) и 2-(1-метил-4-пиперидил)-7-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]имидазо[*1,2-a*]пиридина (298,71

мг, 956,02 мкмоль) в ДМФА (19,58 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением HATU (399,86 мг, 1,05 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20 * 100 5 мкм и MeCN+FA в качестве элюирующей смеси) с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)имидазо[*1,2-a*]пиридин-7-ил]-1-пиперидил]ацетамида (21,9 мг, 39,84 мкмоль, выход 4,17%, HCOOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,14 (м, 6H), 1,30-1,39 (м, 1H), 1,66-1,74 (м, 3H), 1,76-2,18 (м, 7H), 2,19-2,27 (м, 4H), 2,35-2,42 (м, 1H), 2,62-2,65 (м, 1H), 2,76-2,91 (м, 3H), 3,93-4,07 (м, 1H), 5,13-5,58 (м, 1H), 5,58-5,67 (м, 2H), 6,71-6,86 (м, 1H), 7,33-7,54 (м, 2H), 7,62-7,69 (м, 1H), 7,99-8,09 (м, 1H), 8,40-8,45 (м, 1H), 10,50-10,64 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 503,2; найдено 504,2; Rt=1,336 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(3-(((*R*)-1-метилпирролидин-3-ил)метокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1178)



Стадия 1. Синтез (2R,5S)-трет-бутил-2-(3-(((R)-1-((бензилокси)карбонил)пирролидин-3-ил)метокси)фенил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата

трет-Бутил-(*2R,5S*)-2-(3-гидроксифенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (0,9 г, 3,09 ммоль), бензил-(*3R*)-3-(метилсульфонилоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (1,26 г, 4,02 ммоль) и карбонат калия, безводный, 99% (853,78 мг, 6,18 ммоль, 372,83 мкл) смешивали вместе в MeCN (19,63 мл) и нагревали при 81°C в течение 36 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток растворяли в EtOAc/H_2O, EtOAc слой отделяли, а водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали FCC (МТБЭ в смеси гексанов от 0% до 100%). *трет*-Бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-[[(*3R*)-1-бензилоксикарбонилпирролидин-3-

ил]метокси]фенил]пиперидин-1-карбоксилат (0,25 г, 491,50 мкмоль, выход 15,91%) получали в виде светло-желтой смолы.

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 408,2; найдено 409,2; Rt=1,814 мин.

Стадия 2: Синтез (2R,5S)-трет-бутил-5-метил-2-(3-((R)-пирролидин-3-илметокси)фенил)пиперидин-1-карбоксилата

Раствор *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-[[(*3R*)-1-бензилоксикарбонилпирролидин-3-ил]метокси]фенил]пиперидин-1-карбоксилата (0,25 г, 491,50 мкмоль) в MeOH (10 мл) гидрировали на Pd/C (10%) (0,075 г, 491,50 мкмоль) в атмосфере H_2 (1 атм.) при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, фильтр-прессную лепешку промывали MeOH, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. *трет*-Бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-[[(*3R*)-пирролидин-3-ил]метокси]фенил]пиперидин-1-карбоксилат (0,21 г, неочищенный) получали в виде светло-желтой смолы.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 374,2; найдено 375,2; Rt=1,241 мин.

Стадия 3: Синтез (2R,5S)-трет-бутил-5-метил-2-(3-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)метокси)фенил)пиперидин-1-карбоксилата

трет-Бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-[[(*3R*)-пирролидин-3-ил]метокси]фенил]пиперидин-1-карбоксилат (0,21 г, 560,72 мкмоль), формальдегид, 37% масс./масс. водн. раств., стаб. 7-8% MeOH (25,25 мг, 841,09 мкмоль, 23,32 мкл) и уксусную кислоту (67,35 мг, 1,12 ммоль, 64,20 мкл) растворяли в MeOH (5 мл) и перемешивали в течение 1 ч, затем порциями добавляли цианоборгидрид натрия (105,71 мг, 1,68 ммоль) при охлаждении лед+вода, а реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. Растворитель упаривали, полученный остаток растворяли в Na_2CO_3(водн.) и экстрагировали ДХМ (3 * 50 мл), ДХМ слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. *трет*-Бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-[[(*3R*)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]фенил]пиперидин-1-карбоксилат (0,21 г, 540,48 мкмоль, выход 96,39%) получали в виде светло-желтой смолы.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,2; Rt=0,954 мин.

Стадия 4: Синтез (2R,5S)-5-метил-2-(3-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)метокси)фенил)пиперидина

трет-Бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-[[(*3R*)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]фенил]пиперидин-1-карбоксилат (0,21 г, 540,48 мкмоль) растворяли в смеси MeOH (7 мл) и диоксан/HCl (7 мл). Полученный прозрачный раствор перемешивали в течение 4 ч при 20 °C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. (*2R,5S*)-5-Метил-2-[3-[[(*3R*)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]фенил]пиперидин (0,2 г, неочищенный, 2HCl) получали в виде светло-желтой смолы.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 288,2; найдено 289,2; Rt=0,601 мин.

Стадия 5: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(3-(((R)-

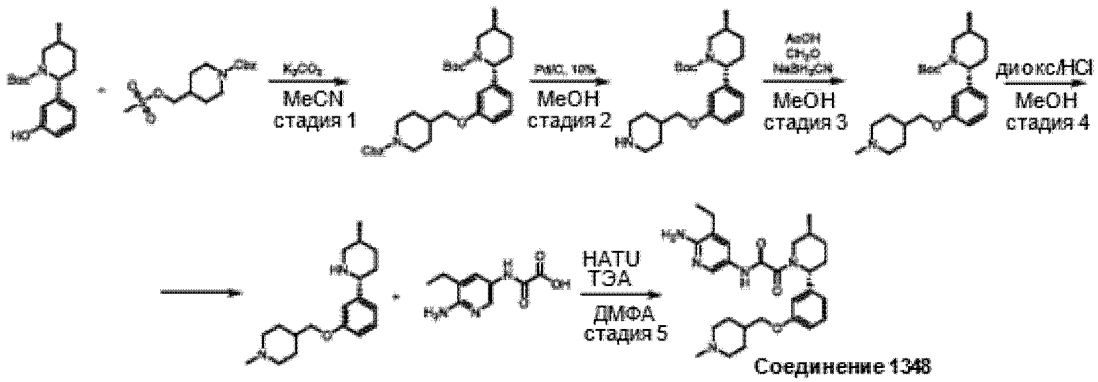
1-метилпирролидин-3-ил)метокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1178)

(*2R,5S*)-5-Метил-2-[3-[[(*3R*)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]фенил]пиперидин (0,2 г, 553,48 мкмоль, 2HCl), TEA (392,05 мг, 3,87 ммоль, 540,01 мкл) и 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (115,79 мг, 553,48 мкмоль) растворяли в ДМФА (5 мл) и одной порцией добавляли HATU (231,50 мг, 608,83 мкмоль), полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 20 °C. Реакционную смесь подвергли ВЭЖХ (2-10 мин 60-85% MeOH+NH_3, скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeOH), колонка: SunFire C18). *N*-(6-Амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-[[(*3R*)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]фенил]-1-пиперидил]ацетамид (0,099 г, 206,42 мкмоль, выход 37,29%) получали в виде светло-желтого твердого вещества.

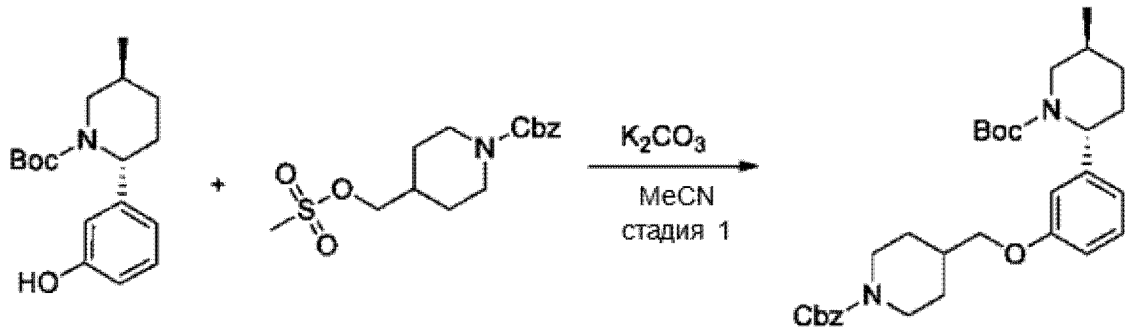
^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,71-1,04 (м, 3H), 1,07-1,16 (м, 3H), 1,24-1,37 (м, 1H), 1,42-1,52 (м, 1H), 1,61-1,73 (м, 1H), 1,80-1,96 (м, 2H), 1,97-2,14 (м, 1H), 2,14-2,20 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,29-2,45 (м, 5H), 2,51-2,52 (м, 2H), 2,73-3,24 (м, 1H), 3,42-3,47 (м, 0,7H), 3,78-3,87 (м, 2H), 3,99-4,05 (м, 0,3H), 5,03-5,57 (м, 1H), 5,57-5,69 (м, 2H), 6,77-6,94 (м, 3H), 7,23-7,32 (м, 1H), 7,42-7,55 (м, 1H), 7,98-8,10 (м, 1H), 10,47 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 479,2; найдено 480,2; Rt=0,754 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(3-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1348)



Стадия 1: Синтез (2R,5S)-трет-бутил-2-(3-((1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата



трет-Бутил-(*2R,5S*)-2-(3-гидроксифенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (0,9 г, 3,09 ммоль), бензил-4-(метилсульфонилоксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (1,52 г, 4,63 ммоль) и карбонат калия, безводный, 99% (853,75 мг, 6,18 ммоль, 372,82 мкл) смешивали вместе в MeCN (20 мл) и нагревали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток растворяли в EtOAc/H_2O, EtOAc слой отделяли, а водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали FCC (МТБЭ в смеси гексанов от 0% до 100%). *трет*-Бутил-(*2R,5S*)-2-[3-[(1-бензилоксикарбонил-4-пиперидил)метокси]фенил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (0,75 г, 1,43 ммоль, выход 46,46%) получали в виде светло-желтой смолы.

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 422,2; найдено 423,2; Rt=1,863 мин.

Стадия 2: Синтез (2R,5S)-трет-бутил-5-метил-2-(3-(пиперидин-4-илметокси)фенил)пиперидин-1-карбоксилата

Раствор *трет*-бутил-(*2R,5S*)-2-[3-[(1-бензилоксикарбонил-4-пиперидил)метокси]фенил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (0,75 г, 1,43 ммоль) в MeOH (10 мл) гидрировали на Pd/C (10%) (0,1 г, 1,43 ммоль) в атмосфере H_2 (1 атм.) при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, фильтр-прессную лепешку промывали MeOH, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. *трет*-Бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-(4-пиперидилметокси)фенил]пиперидин-1-карбоксилат (0,61 г, неочищенный) получали в виде светло-желтой смолы.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,2; Rt=1,269 мин.

Стадия 3: Синтез (2R,5S)-трет-бутил-5-метил-2-(3-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)фенил)пиперидин-1-карбоксилата

трет-Бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-(4-пиперидилметокси)фенил]пиперидин-1-карбоксилат (0,61 г, 1,57 ммоль), формальдегид, 37% масс./масс. водн. раств., стаб. 7-8% MeOH (70,71 мг, 2,35 ммоль, 65,29 мкл) и уксусную кислоту (188,56 мг, 3,14 ммоль, 179,75 мкл) растворяли в MeOH (10 мл) и перемешивали в течение 1 ч, затем порциями добавляли цианоборгидрид натрия (295,98 мг, 4,71 ммоль) при охлаждении лед+вода, а реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. Растворитель упаривали, полученный

остаток растворяли в Na_2CO_3(водн.) и экстрагировали ДХМ (3 * 50 мл), ДХМ слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. *трет*-Бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]фенил]пиперидин-1-карбоксилат (0,41 г, 1,02 ммоль, выход 64,87%) получали в виде светло-желтой смолы.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 402,2; найдено 403,2; Rt=0,967 мин.

Стадия 4. Синтез 1-метил-4-((3-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)фенокси)метил)пиперидина

трет-Бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-[(1-метил-4-пиперидил)метокси]фенил]пиперидин-1-карбоксилат (0,41 г, 1,02 ммоль) растворяли в смеси MeOH (7 мл) и диоксана (HCl) (7 мл). Полученный прозрачный раствор перемешивали в течение 4 ч при 20 °C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. 1-Метил-4-[[3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенокси]метил]пиперидин (0,3 г, 799,20 мкмоль, выход 78,47%, 2HCl) получали в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 302,2; найдено 303,2; Rt=0,631 мин.

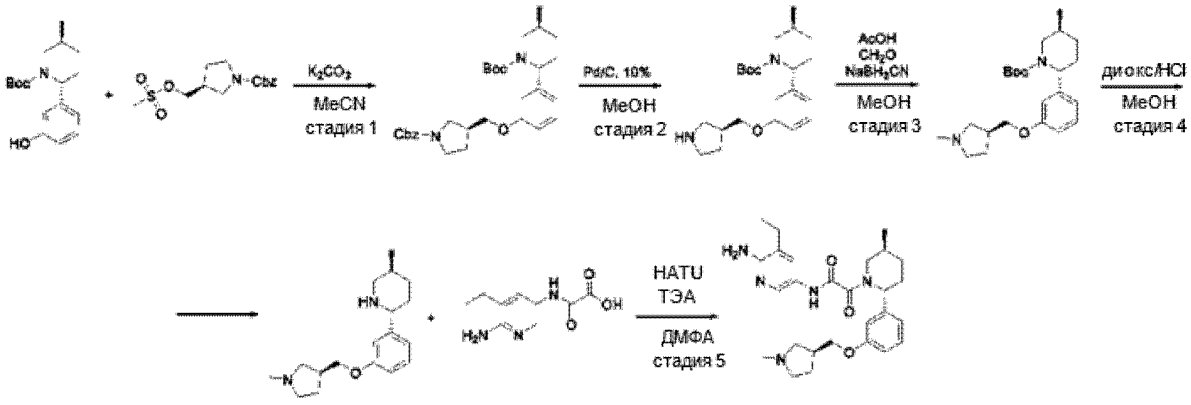
Стадия 5: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(3-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1348)

1-Метил-4-[[3-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]фенокси]метил]пиперидин (0,3 г, 799,20 мкмоль, 2HCl), TEA (566,10 мг, 5,59 ммоль, 779,75 мкл) и 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (167,19 мг, 799,20 мкмоль) растворяли в ДМФА (5 мл) и одной порцией добавляли HATU (334,27 мг, 879,12 мкмоль), полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 20 °C. Реакционную смесь подвергли ВЭЖХ (2-10 мин 60-80% MeOH+NH_3, скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeOH), колонка: SunFire C18). *N*-(6-Амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-[(1-метил-4-пиперидил)метокси] фенил]-1-пиперидил]ацетамид (0,153 г, 309,94 мкмоль, выход 38,78%) получали в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,76-1,03 (м, 3H), 1,06-1,14 (м, 3H), 1,22-1,37 (м, 3H), 1,62-1,75 (м, 4H), 1,80-1,85 (м, 2H), 1,86-2,11 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 2,14-2,26 (м, 1H), 2,37-2,44 (м, 2H), 2,73-2,80 (м, 2,3H), 3,21-3,25 (м, 0,7H), 3,43-3,48 (м, 0,7H), 3,76-3,84 (м, 2H), 3,99-4,06 (м, 0,3H), 5,08-5,57 (м, 1H), 5,58-5,68 (м, 2H), 6,76-6,91 (м, 3H), 7,22-7,32 (м, 1H), 7,43-7,54 (м, 1H), 7,97-8,12 (м, 1H), 10,21 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 493,2; найдено 494,2; Rt=0,773 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(3-(((*S*)-1-метилпирролидин-3-ил)метокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1179)



Стадия 1: Синтез (2R,5S)-трет-бутил-2-(3-(((S)-1-((бензилокси)карбонил)пирролидин-3-ил)метокси)фенил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата

трет-Бутил-(*2R,5S*)-2-(3-гидроксифенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (0,9 г, 3,09 ммоль), бензил-(*3S*)-3-(метилсульфонилоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (1,26 г, 4,02 ммоль) и карбонат калия, безводный, 99% (853,78 мг, 6,18 ммоль, 372,83 мкл) смешивали вместе в MeCN (19,92 мл) и нагревали при 81°C в течение 36 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток растворяли в EtOAc/H_2O, EtOAc слой отделяли, а водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали FCC (МТБЭ в смеси гексанов от 0% до 100%). *трет*-Бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-[[(*3S*)-1-бензилоксикарбонилпирролидин-3-ил]метокси]фенил]пиперидин-1-карбоксилат (0,25 г, 491,50 мкмоль, выход 15,91%) получали в виде светло-желтой смолы.

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 408,2; найдено 409,2; Rt=1,814 мин.

Стадия 2: Синтез (2R,5S)-трет-бутил-5-метил-2-(3-((S)-пирролидин-3-илметокси)фенил)пиперидин-1-карбоксилата

Раствор *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-[[(*3S*)-1-бензилоксикарбонилпирролидин-3-ил]метокси]фенил]пиперидин-1-карбоксилата (0,25 г, 491,50 мкмоль) в MeOH (10 мл) гидрировали на Pd/C (10%) (0,075 г, 491,50 мкмоль) в атмосфере H_2 (1 атм.) при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, фильтр-прессную лепешку промывали MeOH, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. *трет*-Бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-[[(*3S*)-пирролидин-3-ил]метокси]фенил]пиперидин-1-карбоксилат (0,21 г, неочищенный) получали в виде светло-желтой смолы.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 374,2; найдено 375,2; Rt=1,249 мин.

Стадия 3: Синтез (2R,5S)-трет-бутил-5-метил-2-(3-(((S)-1-метилпирролидин-3-ил)метокси)фенил)пиперидин-1-карбоксилата

трет-Бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-[[(*3S*)-пирролидин-3-ил]метокси]фенил]пиперидин-1-карбоксилат (0,21 г, 560,72 мкмоль), формальдегид, 37% масс./масс. водн. раств., стаб. 7-8% MeOH (25,25 мг, 841,09 мкмоль, 23,32 мкл) и уксусную кислоту (67,35 мг, 1,12 ммоль, 64,20 мкл) растворяли в MeOH (5 мл) и перемешивали в течение 1 ч, затем порциями добавляли цианоборгидрид натрия (105,71 мг, 1,68 ммоль) при охлаждении лед+вода, а реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. Растворитель упаривали, полученный остаток растворяли в Na_2CO_3(водн.) и экстрагировали ДХМ (3 * 50 мл), ДХМ слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. *трет*-Бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-[[(*3S*)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]фенил]пиперидин-1-карбоксилат (0,21 г, 540,48 мкмоль, выход 96,39%) получали в виде светло-желтой смолы.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,2; Rt=0,956 мин.

Стадия 4: Синтез (2R,5S)-5-метил-2-(3-(((S)-1-метилпирролидин-3-ил)метокси)фенил)пиперидина

трет-Бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-[[(*3S*)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]фенил]пиперидин-1-карбоксилат (0,21 г, 540,48 мкмоль) растворяли в смеси MeOH (7 мл) и диоксана (HCl) (7 мл). Полученный прозрачный раствор перемешивали в течение 12 ч при 20 °C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. (*2R,5S*)-5-Метил-2-[3-[[(*3S*)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]фенил]пиперидин (0,18 г, 498,13 мкмоль, выход 92,16%, 2HCl) получали в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 288,2; найдено 289,2; Rt=0,604 мин.

Стадия 5: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(3-(((S)-1-метилпирролидин-3-ил)метокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1179)

(*2R,5S*)-5-Метил-2-[3-[[(*3S*)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]фенил]пиперидин (0,18 г, 498,13 мкмоль, 2HCl), TEA (352,84 мг, 3,49 ммоль, 486,01 мкл) и 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (104,21 мг, 498,13 мкмоль) растворяли в ДМФА (5 мл) и одной порцией добавляли HATU (208,35 мг, 547,95 мкмоль), полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 20 °C. Реакционную смесь подвергли ВЭЖХ (2-10 мин 60-85% MeOH+NH_3, скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeOH), колонка: SunFire C18). *N*-(6-Амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-[[(*3S*)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]фенил]-1-пиперидил]ацетамид (0,078 г, 162,63 мкмоль, выход 32,65%) получали в виде светло-желтого твердого вещества.

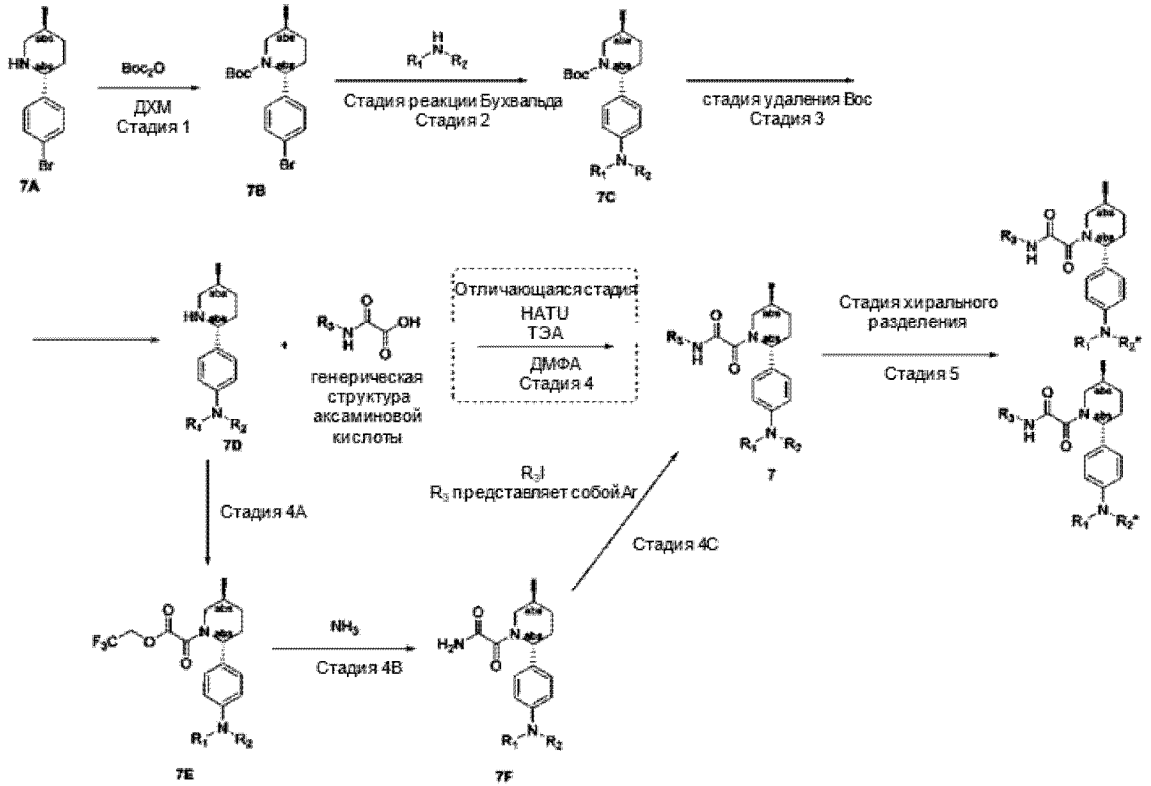
^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,75-1,02 (м, 3H), 1,07-1,15 (м, 3H), 1,26-1,38 (м, 1H), 1,42-1,55 (м, 1H), 1,58-1,73 (м, 1H), 1,80-1,95 (м, 2H), 1,98-2,11 (м, 1H), 2,11-2,20 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,29-2,43 (м, 5H), 2,50-2,52 (м, 2H), 2,72-2,77 (м, 0,3H), 3,20-3,26 (м, 0,7H), 3,42-3,50 (м, 0,7H), 3,76-3,86 (м, 2H), 3,97-4,05 (м, 0,3H), 5,07-5,59 (м, 1H), 5,59-5,69 (м, 2H), 6,75-6,95 (м, 3H), 7,23-7,34 (м, 1H), 7,41-7,55 (м, 1H), 7,96-8,13 (м, 1H), 10,45 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 479,2; найдено 480,2; Rt=2,217 мин.

[0060] *Схема G - Синтез соединений формулы 7*

Соединения формулы 7 представляют собой соединения Формулы (I), где R^1, R^2, R^3, R^4, R^6 R^7 и R^8 являются такими, как описано в данном документе.

Общая методика 7



Стадия 1. Синтез 7B

7A (1,0 экв.) растворяли в ДХМ (280 мл) и раствор ди-*трет*-бутилдикарбонат (1,02 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли по каплям (интенсивное выделение газа!). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении, получая неочищенный продукт, который очищали FCC ($CHCl_3$-MeCN от 100%-0% до 0%-100%) с получением *трет*-бутил-(2R,5S)-2-(4-бромфенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата **(7B)**.

Стадия 2: Синтез 7C

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(2R,5S)-2-(4-бромфенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (**7B**; 1,0 экв.) и соответствующего амина (1,0 экв.) в растворителе (5 мл) добавляли основание (2,5 экв.). Полученную суспензию дегазировали аргоном. Добавляли лиганд (0,05 экв.) и Pd кат. (0,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 65…100°C в течение 15…48 ч. После завершения реакции (за ходом реакции следили с помощью ЖХМС), полученную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, фильтровали через тонкий слой SiO_2 и промывали растворителем (2 мл). Летучие вещества удаляли *в вакууме*, а остаток подвергли очистке с получением **7C**.

Стадия реакции Бухвальда:

Метод:	**Pd кат.**	**Основание**	**Лиганд**	**Инертная атмосфера**	**Растворитель**	**Температура**	**Время**	**Условия очистки**
A	$Pd_2(dba)_3$	Cs_2CO_3	XanthPhos	Ar	диоксан	100 °C	16-48 ч	Колоночная хроматография (хлороформ-MeOH 10:1)
B	Pd G4 RuPhos	LiHMDS	RuPhos	Ar	ТГФ	65 °C	18 ч.	Продукт непосредственно использовали на следующей стадии
C	$Pd_2(dba)_3$	LiHMDS	RuPhos	Ar	ТГФ	65 °C	18 ч.	ВЭЖХ (60-60-100% 0-1-6 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH)
D	$Pd_2(dba)_3$	т-бутоксид Na	BrettPhos	Ar	диоксан	100 °C	16 ч.	Колоночная хроматография ($CHCl_3$-MeOH, 10:1) или FCC (MeOH в МТБЭ от 0% до 100%)
E	$Pd(OAc)_2$	Cs_2CO_3	RuPhos	Ar	диоксан	100 °C	15 ч.	Продукт непосредственно использовали на следующей стадии

F	$Pd_2(dba)_3$	Cs_2CO_3	BrettPhos	Ar	диоксан	100 °C	16 ч.	ВЭЖХ хроматография (65-65-80% 0-1-6 мин H_2O/MeCN/0,1% NH_4OH)

Стадия 3: Синтез 7D

7C растворяли в растворителе (2…10 мл) и добавляли кислоту (50,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1…4 ч. Растворитель удаляли *в вакууме* с получением **7D**.

Стадия удаления Boc:

Способ	**Кислота**	**Растворитель**	**Температура**	**Время**	**Обработка и очистка**
A	HCl (4,0M раствор в диоксане)	MeOH	комн. темп.	4 ч.	Остаток растирали со смесью МТБЭ-MeCN, фильтровали, а растворители удаляли при пониженном давлении.
B	ТФУ	ДХМ	комн. темп.	1 ч.	Реакционную смесь осторожно выливали в раствор K_2CO_3 (10 г из K_2CO_3 в 30 мл воды), а полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 * 40 мл). Объединенные органические слои промывали водой (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме.

Стадия 4: Синтез 7

7D (1,0 экв.), оксамовую кислоту (1,0 экв.) и TEA (2,5 экв. + 1,0 экв. на каждый экв. кислоты, если используется соль амина) смешивали вместе в ДМФА. HATU (1,5 экв.) добавляли к ним, а полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*, а остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением **7**.

Стадия 4A: Синтез 7E

7D (1,0 экв.) и TEA (1,2 экв.) растворяли в ТГФ и охлаждали до 0 °C, затем добавляли по каплям 2,2,2-трифторэтил-2-хлор-2-оксо-ацетат (1,1 экв.), а реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °C. Смесь (**7E**) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

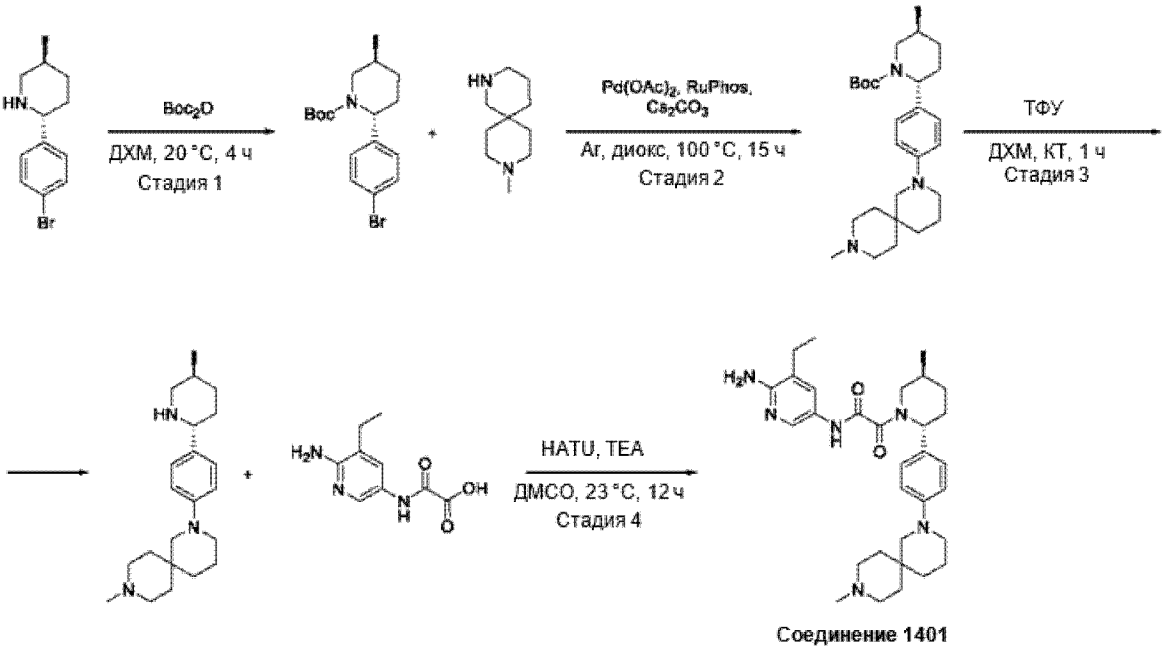
Стадия 4B: Синтез 7E

Через раствор **7E** (1,0 экв.) в ТГФ (50 мл) барботировали аммиак (50,0 экв.) при 20°C в течение 10 мин. Смесь перемешивали в течение 2 ч, упаривали в вакууме и растирали с МТБЭ - MeCN. Осадок фильтровали и сушили с получением **7F.**

Стадия 4C: Синтез 7

7F (1,0 экв.), R_3I (1,0 экв.), CuI (0,2 экв.), CuI (0,2 экв.), N^1,N^2-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,2 экв.) и Cs_2CO_3 смешивали вместе в диоксане (6 мл) в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 48 ч. Затем смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и отфильтровали. Фильтрат подвергли очистке ВЭЖХ с получением **7.**

Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(9-метил-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-2-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1401)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(5S)-2-(4-бромфенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

Получали по общей методике 7.

Выход: 14 г (87,34%)

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 254,0; найдено 254,0; Rt=1,539 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-(2R,5S)-5-метил-2-[4-(9-метил-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-2-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата

Получали по общей методике 7

Выход: 105,0 мг (неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 442,4; найдено 442,4; Rt=1,159 мин.

Стадия 3: Синтез 9-метил-2-[4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенил]-2,9-диазаспиро[5.5]ундекана

Получали по общей методике Схемы 7

Выход: 96,0 мг (неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 342,2; найдено 342,2; Rt=0,754 мин.

Стадия 4: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-(9-метил-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-2-ил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1401)

Получали по общей методике Схемы G стадии 4

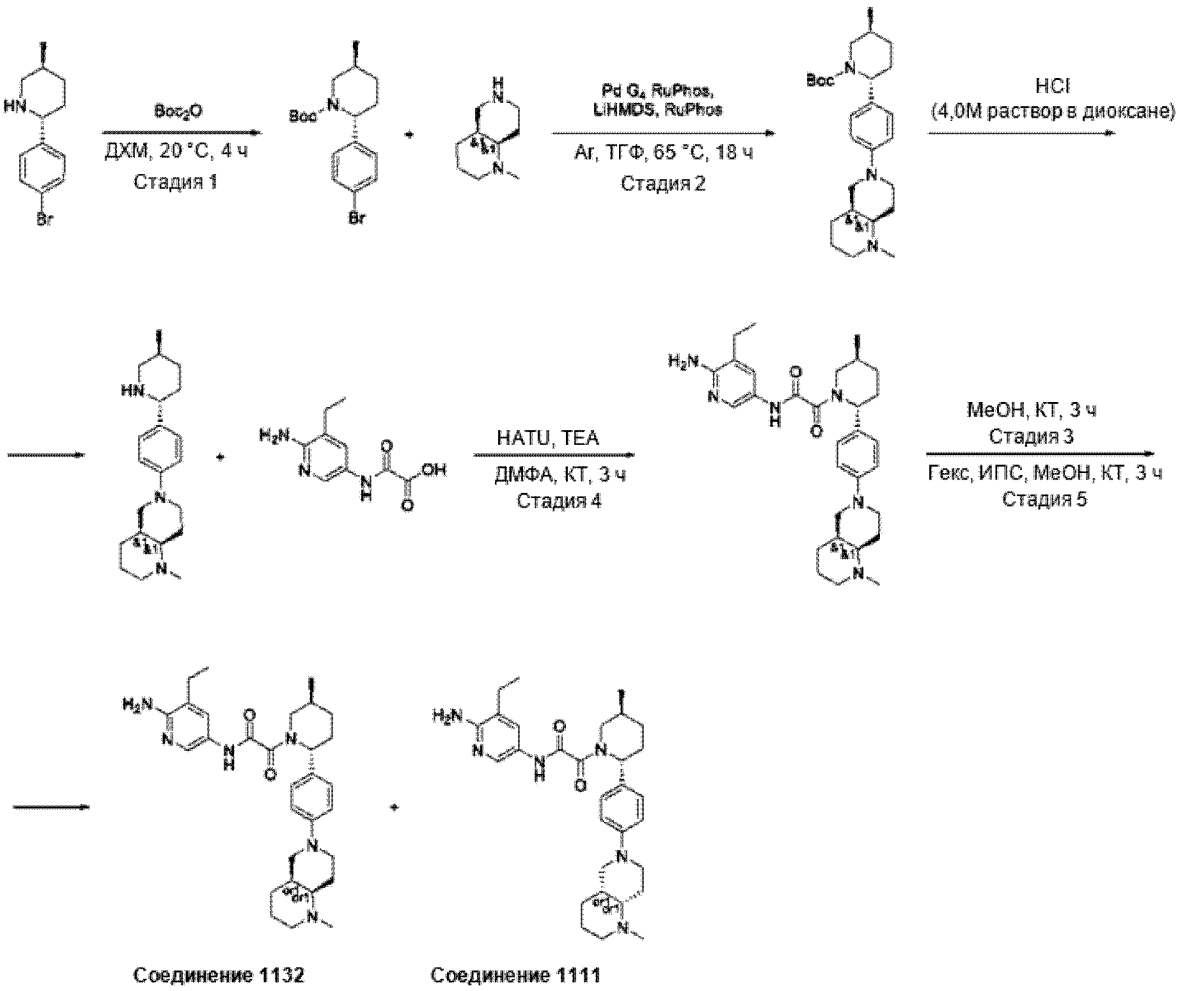
Выход: 10,5 мг (7,01%).

Условия ВЭЖХ: 2-10 мин 40-65% вода-MeOH-0,1% NH_4OH; 30 мл/мин; загрузочный насос MeOH-0,1% NH_4OH 4 мл/мин; колонка SunFire 19 * 100 мм, 5 мкм

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,88-1,03 (м, 3H), 1,04-1,15 (м, 4H), 1,26-1,35 (м, 1H), 1,36-1,44 (м, 4H), 1,48-1,54 (м, 2H), 1,59-1,64 (м, 2H), 1,64-1,76 (м, 1H), 1,77-1,91 (м, 1H), 1,92-2,10 (м, 1H), 2,11-2,19 (м, 4H), 2,20-2,26 (м, 2H), 2,26-2,33 (м, 2H), 2,39-2,42 (м, 1H), 2,70-2,74 (м, 0,4H), 2,89-2,94 (м, 2H), 3,01-3,08 (м, 2H), 3,16-3,22 (м, 0,6H), 3,50-3,98 (м, 1H), 5,02-5,59 (м, 1H), 5,59-5,69 (м, 2H), 6,85-6,93 (м, 2H), 7,08-7,21 (м, 2H), 7,40-7,55 (м, 1H), 7,97-8,10 (м, 1H), 10,42-10,51 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 533,4; найдено 533,4; Rt=1,961 мин.

Синтез отн-2-[(2R,5S)-2-[4-[(4aR,8aS)-1-метил-2,3,4,4a,5,7,8,8a-октагидро-1,6-нафтиридин-6-ил]фенил]-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 1111) и отн-2-[(2R,5S)-2-[4-[(4aS,8aR)-1-метил-2,3,4,4a,5,7,8,8a-октагидро-1,6-нафтиридин-6-ил]фенил]-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 1132)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(5S)-2-(4-бромфенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат Получали по общей методике Схемы G стадии 1 Выход: 14 г (87,34%)

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 254,0; найдено 254,0; Rt=1,539 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-(2R,5S)-2-[4-[(4aS,8aR)-1-метил-2,3,4,4a,5,7,8,8a-октагидро-1,6-нафтиридин-6-ил]фенил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы G стадии 2 (Способ B)

Выход: 0,8 г (неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 428,4; найдено 428,4; Rt=1,268 мин.

Стадия 3: Синтез (4aS,8aR)-1-метил-6-[4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенил]-2,3,4,4a,5,7,8,8a-октагидро-1,6-нафтиридина

Получали по общей методике Схемы G стадии 3 (Способ A)

Выход: 0,7 г (85,64%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 328,4; найдено 328,4; Rt=0,666 мин.

Стадия 4: Синтез 2-[(2R,5S)-2-[4-[(4aS,8aR)-1-метил-2,3,4,4a,5,7,8,8a-октагидро-1,6-нафтиридин-6-ил]фенил]-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида Получали по общей методике 7 стадии 4

Выход: 340,0 мг (40,91%)

Условия ВЭЖХ: 40-40-90% 0-1-6 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока:

30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол); YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 519,2; найдено 519,2; Rt=2,452 мин.

Стадия 5: Синтез отн-2-[(2R,5S)-2-[4-[(4aR,8aS)-1-метил-2,3,4,4a,5,7,8,8a-октагидро-1,6-нафтиридин-6-ил]фенил]-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 1111) и отн-2-[(2R,5S)-2-[4-[(4aS,8aR)-1-метил-2,3,4,4a,5,7,8,8a-октагидро-1,6-нафтиридин-6-ил]фенил]-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 1132)

Получали по общей методике 7 стадии 5

Соединение 1132: Выход: 103 мг (60,59%).

Соединение 1111: Выход: 94 мг (55,29%).

Условия хирального разделения: Колонка: Chiralpak IB (250 * 20 мм, 5 мкм) подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25 скорость потока: 12 мл/мин; m=0,25 г, вводимая проба 37, 6,75 мг/вводимая проба, V=11,1l, 15,4 ч.

Соединение 1111:

RT (Chiralpak IB (250 * 4,6, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=16,35 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,97-1,04 (м, 3H), 1,07-1,14 (м, 3H), 1,27-1,35 (м, 1H), 1,40-1,73 (м, 7H), 1,80-2,33 (м, 10H), 2,37-2,42 (м, 2H), 2,64-3,24 (м, 5H), 3,38-4,00 (м, 1H), 5,02-5,54 (м, 1H), 5,58-5,66 (м, 2H), 6,87-6,94 (м, 2H), 7,07-7,18 (м, 2H), 7,44-7,52 (м, 1H), 8,00-8,09 (м, 1H), 10,40-10,55 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 518,0; найдено 518,0; Rt=2,214 мин.

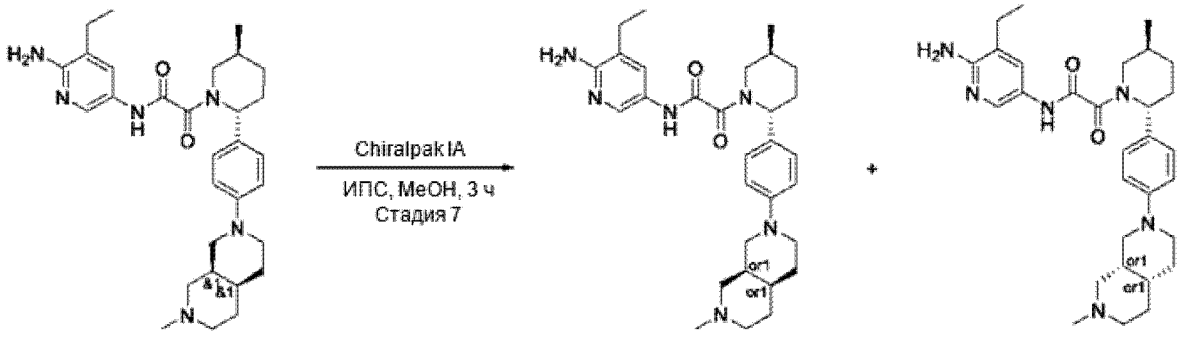
Соединение 1132:

RT (Chiralpak IB (250 * 4,6, 5 мкм), гексан - ИПС - MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=19,69 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,97-1,03 (м, 3H), 1,07-1,13 (м, 3H), 1,27-1,73 (м, 8H), 1,80-2,26 (м, 9H), 2,37-2,43 (м, 2H), 2,61-3,26 (м, 6H), 3,37-4,00 (м, 1H), 5,01-5,54 (м, 1H), 5,57-5,66 (м, 2H), 6,87-6,94 (м, 2H), 7,06-7,17 (м, 2H), 7,44-7,52 (м, 1H), 7,99-8,09 (м, 1H), 10,40-10,53 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 519,4; найдено 519,4; Rt=2,216 мин.

Синтез отн-2-[(2R,5S)-2-[4-[(4aR,8aS)-7-метил-1,3,4,4a,5,6,8,8a-октагидро-2,7-нафтиридин-2-ил]фенил]-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 1204) и отн-2-[(2R,5S)-2-[4-[(4aS,8aR)-7-метил-1,3,4,4a,5,6,8,8a-октагидро-2,7-нафтиридин-2-ил]фенил]-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 1144)



Соединение 1204 **Соединение 1144**

Получали по общей методике Схемы G стадии 5.

Соединение 1204: Выход: 49,0 мг (46,65%).

Соединение 1144: Выход: 39,0 мг (37,15%).

Условия ВЭЖХ: 15-15-65% 0-1-6 мин H_2O/MeCN/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин ацетонитрил); колонка: XBridge BEH C18 5 мкм 130 A

Условия хирального разделения: колонка: ChiralART YMC (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: ИПС-MeOH, 50-50. Скорость потока: 12 мл/мин; температура колонки: 24 °C; длина волны: 205 нм

Соединение 1204:

1H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,94-1,05 (м, 3H), 1,06-1,13 (м, 3H), 1,26-1,36 (м, 1H), 1,37-1,78 (м, 7H), 1,80-1,91 (м, 2H), 1,93-2,10 (м, 5H), 2,12-2,21 (м, 2H), 2,32-2,42 (м, 3H), 2,70-3,26 (м, 5H), 3,36-4,00 (м, 1H), 4,99-5,54 (м, 1H), 5,54-5,65 (м, 2H), 6,86-6,94 (м, 2H), 7,07-7,17 (м, 2H), 7,43-7,53 (м, 1H), 7,97-8,10 (м, 1H), 10,47 (с, 1H).

RT (Chiralpak IA (250 * 4,6, 5 мкм), ИПС - MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин)=26,19 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 519,2; найдено 519,2; Rt=1,704 мин.

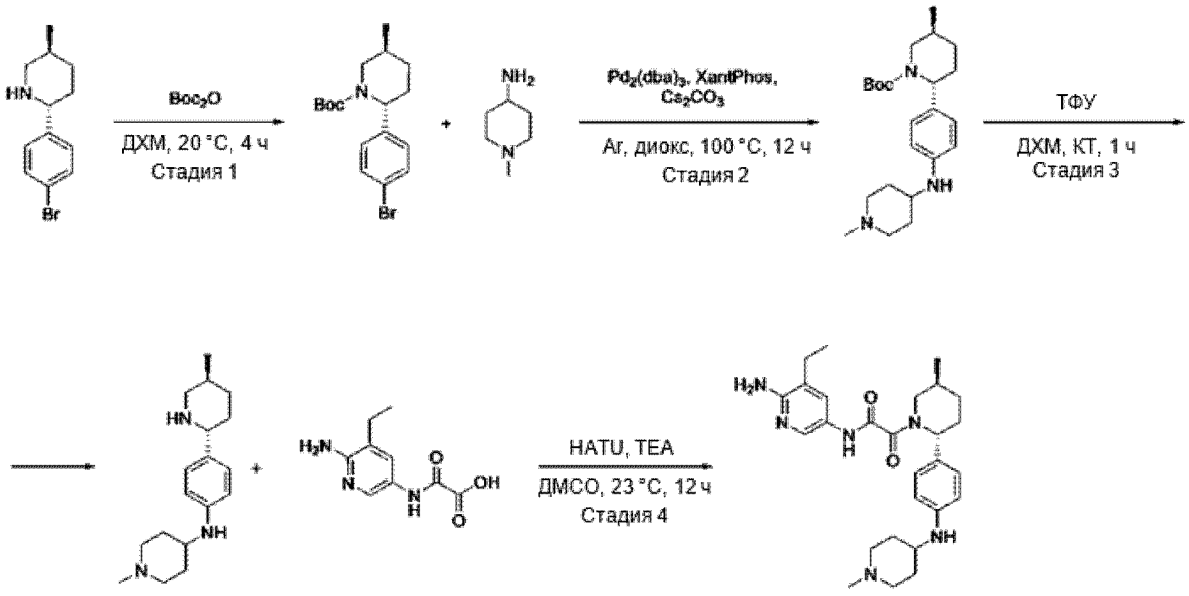
Соединение 1144:

1H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,97-1,03 (м, 3H), 1,07-1,13 (м, 3H), 1,27-1,35 (м, 1H), 1,40-1,75 (м, 7H), 1,81-1,97 (м, 3H), 2,02-2,22 (м, 7H), 2,33-2,42 (м, 2H), 2,69-3,25 (м, 5H), 3,38-3,99 (м, 1H), 5,00-5,54 (м, 1H), 5,56-5,65 (м, 2H), 6,85-6,92 (м, 2H), 7,06-7,18 (м, 2H), 7,42-7,54 (м, 1H), 7,98-8,09 (м, 1H), 10,39-10,55 (м, 1H).

RT (Chiralpak IA (250 * 4,6, 5 мкм), ИПС - MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин)=20,31 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 519,2; найдено 519,2; Rt=1,703 мин.

Пример 26. **Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-[(1-метил-4-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1112)**



Стадия 2. Синтез трет-бутил-(2R,5S)-5-метил-2-[4-[(1-метил-4-пиперидил)амино]фенил]пиперидин-1-карбоксилата

[130] Получали по общей методике Схемы G стадии 2. Выход: 94,0 мг (9,55%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 388,2; Rt=1,075 мин.

Стадия 3. Синтез 1-метил-N-[4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенил]пиперидин-4-амина

[131] Получали по общей методике Схемы G стадии 3 (Способ B). Выход: 150,0 мг (неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 288,2; найдено 288,2; Rt=0,583 мин.

Стадия 4: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-[(1-метил-4-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1112)

[132] Получали по общей методике Схемы G стадии 4. Выход: 42,5 мг (35,56%).

Условия ВЭЖХ: 2-10 мин 30-45% вода-MeOH-0,1% NH_4OH; 30 мл/мин; загрузочный насос MeOH-0,1% NH_4OH; 4 мл/мин; колонка SunFire 19 * 100 мм, 5 мкм

^{1}H ЯМР (ДМСО, 600 МГц): δ (м. д.) 0,71-0,78 (м, 1H), 0,98-1,13 (м, 5H), 1,27-1,36 (м, 3H), 1,59-1,99 (м, 7H), 2,14 (с, 3H), 2,35-2,41 (м, 2H), 2,68-2,70 (м, 2H), 3,12-3,19 (м, 1H), 3,36-4,14 (м, 3H), 5,37-5,62 (м, 4H), 6,54-6,57 (м, 2H), 6,96-7,03 (м, 2H), 7,46-7,51 (м, 1H), 7,99-8,07 (м, 1H), 10,27 (м, 1H).

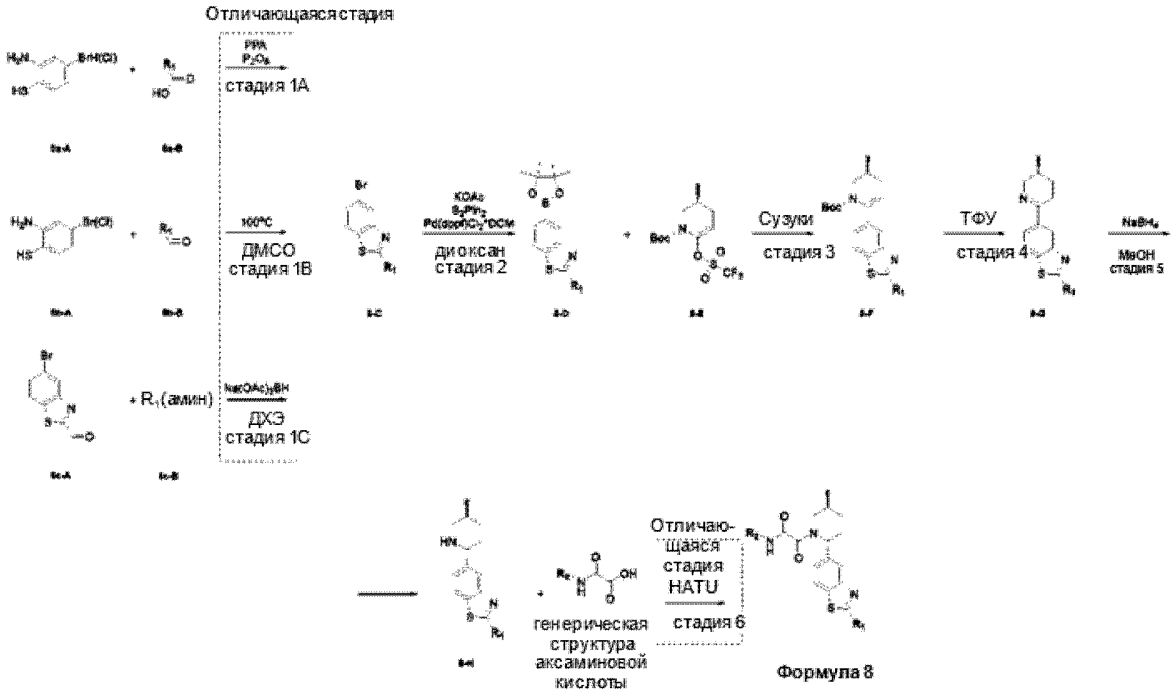
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 479,2; найдено 479,2; Rt=0,841 мин.

[0061] *Схема H - Синтез соединений формулы 8*

Соединения формулы 8 представляют собой соединения Формулы (I), где R^1, R^2, R^3, R^4, R^6 R^7 и R^8 являются такими, как описано в данном документе.

Общая методика 8

Схема H



Стадия 1A: Синтез 8-C

Фосфорную кислоту (4 экв.) и пентоксид фосфора (4 экв.) смешивали вместе. Реакционную суспензию перемешивали при комн. темп. в течение 10 мин, затем добавляли 8a-A (1 экв.) с последующим добавлением 8a-B (1,2 экв.) в атмосфере Ar. Раствор перемешивали при 110°C в течение 18 ч, затем растирали с водой, подщелачивали (NaOH, 10% водн.) до pH=10, дважды экстрагировали ДХМ, сушили и упаривали в вакууме с получением 8-C.

Стадия 1B: Синтез 8-C

К перемешиваемому раствору 8b-A (1 экв.) в ДМСО добавляли 8b-B (1 экв.). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 14 ч. Реакционную смесь выливали в холодную вода и дважды экстрагировали МТБЭ. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4. МТБЭ упаривали в вакууме с получением 8-C.

Стадия 1C: Синтез 8-C

К перемешиваемому раствору 8c-A (1 экв.) в 1,2-дихлорэтане добавляли 8c-B (2 экв.) и оставляли перемешиваться при 25°C в течение 2 ч, добавляли (трисацетокси)боргидрид натрия (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь упаривали, гасили водой и нейтрализовали K_2CO_3 до pH=10. Водную фазу дважды экстрагировали $CHCl_3$. Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением 8-C. (TEA 1,5 экв. на каждый экв. кислоты, если использовали соль амина, добавляли к раствору соответствующего амина)

Стадия 2. Синтез 8-D

8-C (1 экв.), B_2Pin_2 (1,1 экв.) и KOAc (2 экв.) смешивали в диоксане. Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли Pd(dppf)Cl_2*ДХМ (0,05 экв.) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 90°C в течение 14 ч, затем охлаждали и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали диоксан дважды. Растворитель упаривали с получением 8-D.

Стадия 3. Синтез 8-F

8-D (1 экв.), *трет*-бутил-(*3S*)-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (1,2 экв.), карбонат натрия (3 экв.) смешивали вместе в смеси диоксан-вода (3:1). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном. Данную операцию повторяли дважды, затем добавляли Pd(dppf)Cl_2*ДХМ (819,86 мг, 1,00 ммоль), а реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 90°C в течение ночи, затем охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли МТБЭ и перемешивали в течение 0,5 ч. После того, как большую часть остатка растворяли, добавляли безводный сульфат натрия, а полученную смесь фильтровали. Фильтр-прессную лепешку дополнительно промывали МТБЭ (5 * 50 мл) и отбрасывали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 8-F.

Стадия 4. Синтез 8-G

Раствор 8-F (1 экв.) в ТФУ (15 экв.) перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, а затем концентрировали в вакууме. Охлажденную воду добавляли к остатку, а полученную смесь дважды экстрагировали ДХМ. ДХМ слой отбрасывали, а водный слой подщелачивали до pH 11. Полученную смесь дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 8-G.

Стадия 5. Синтез 8-H

8-G (1 экв.) растворяли в MeOH, а полученный раствор охлаждали до 0°C на ледяной бане. Боргидрид натрия (2 экв.) добавляли порциями к предыдущему раствору. После того, как добавление закончили реакционную смесь оставляли нагреваться до комн. темп. и перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду, а полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой, а полученную смесь дважды экстрагировали ДХМ, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением 8-H.

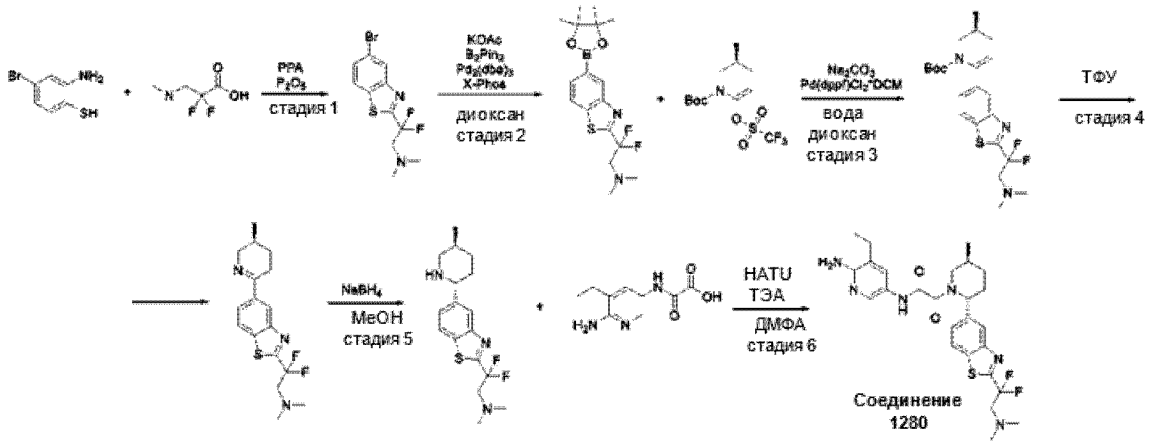
Стадия 6A. Синтез формулы 8

8-H (1 экв.), оксамовую кислоту (1 экв.) и TEA (2,5 экв. + 1,0 экв. на каждый экв. кислоты, если используется соль амина) смешивали вместе в ДМФА. HATU (1,5 экв.) добавляли к ним, а полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением соединения формулы 8.

Стадия 6B: Синтез промежуточного соединения формулы 8.

DIPEA (2,5 экв. + 1,0 экв. на каждый экв. кислоты, если используется соль амина) добавляли к раствору части амина или его соли (8-H) (1 экв.) и оксамовой кислоты (1 экв.) в ДМФА. Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением раствора HATU (1,1 экв.) в ДМФА. Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученный фильтрат подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters SunFire C18 19 * 100 5 мкм и H_2O-MeOH в качестве подвижной фазы) с получением чистого продукта (Формула 8).

Пример 27. **Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(1-метил-*1H*-имидазол-4-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1280)**



Стадия 1: Синтез 2-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)-2,2-дифтор-N, N-диметилэтанамина

Получали по общей методике Схемы H стадии 1A. Выход: 8,3 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 321,2; найдено 322,2; Rt=1,068 мин.

Стадия 2. Синтез 2,2-дифтор-N, N-диметил-2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)этанамина

2-(5-Бром-1,3-бензотиазол-2-ил)-2,2-дифтор-*N, N*-диметил-этанамин (8,3 г, 25,84 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (7,87 г, 31,01 ммоль) и ацетат калия (5,07 г, 51,68 ммоль, 3,23 мл) смешивали вместе в диоксане (100 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли XPhos (2,46 г, 5,17 ммоль) и *трис*(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (1,18 г, 1,29 ммоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Затем концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали градиентной колоночной хроматографией (SiO_2, $CHCl_3$/МТБЭ), получая 2,2-дифтор-*N, N*-диметил-2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]этанамин (8,8 г, 23,90 ммоль, выход 92,47%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 368,2; найдено 369,2; Rt=1,076 мин.

Стадия 3. Синтез (S)-трет-бутил-6-(2-(2-(диметиламино)-1,1-дифторэтил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 2,22 г (88,77%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 437,2; найдено 438,2; Rt=1,299 мин.

Стадия 4. Синтез (S)-2,2-дифтор-N, N-диметил-2-(5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)этанамина

[133] Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 1,14 г (66,59%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 337,2; найдено 338,2; Rt=0,586 мин.

Стадия 5. Синтез 2,2-дифтор-N, N-диметил-2-(5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)этанамина

[134] Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 1,04 г (90,69%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 339,2; найдено 340,2; Rt=0,771 мин.

Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1280)

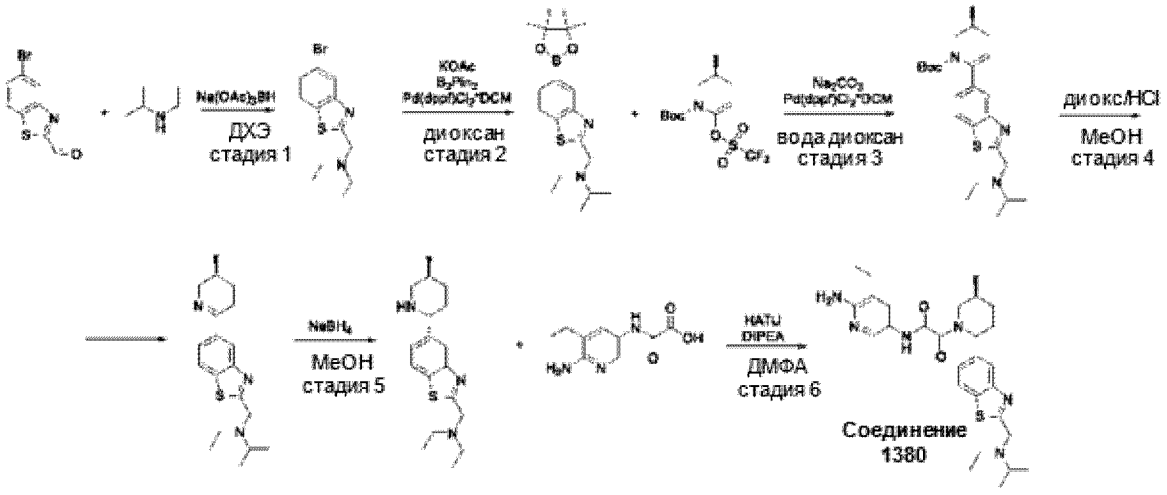
[135] Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 133 мг (56,72%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-5 мин 40-100% вода-MeOH+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02-1,07 (т, 3H), 1,11-1,14 (м, 3H), 1,32-1,41 (м, 1H), 1,67-1,71 (м, 2H), 1,86-1,90 (м, 1H), 2,06-2,13 (м, 1H), 2,17-2,23 (м, 6H), 2,34-2,41 (м, 3H), 2,78-2,81 (м, 1H), 3,49-4,07 (м, 2H), 5,32-5,72 (м, 3H), 7,43-7,60 (м, 2H), 7,99-8,11 (м, 2H), 8,22-8,26 (м, 1H), 10,54-10,59 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 530,2; найдено 531,2; Rt=2,162 мин.

Пример 28. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-2-(2-((этил(*изопропил*)амино)метил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1380)**



Стадия 1: Синтез N-((5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)метил)-N-этилпропан-2-амина

Получали по общей методике Схемы H стадии 1C. Выход: 1,2 г (92,74%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 313,2; найдено 314,2; Rt=1,016 мин.

Стадия 2. Синтез N-этил-N-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)метил)пропан-2-амина

[136] Получали по общей методике Схемы H стадии 2. Выход: 1,3 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 360,2; найдено 361,2; Rt=1,192 мин.

Стадия 3: Синтез (S)-трет-бутил-6-(2-((этил(изопропил)амино)метил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 0,65 г (41,94%).

Условия CC: Неочищенный продукт очищали силикагелем с $CHCl_3$/EtOAc в качестве элюирующей смеси.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 429,2; найдено 430,2; Rt=1,340 мин.

Стадия 4. Синтез (S)-N-этил-N-((5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)метил)пропан-2-амина

[137] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(*3S*)-6-[2-[[этил(*изопропил*)амино]метил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (650,00 мг, 1,51 ммоль) в MeOH (10 мл) и диоксан/HCl (5 мл), оставляли перемешиваться при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь упаривали, неочищенный продукт гасили водой (20 мл) и нейтрализовали $NaHCO_3$ до pH=8. Водную фазу экстрагировали $CHCl_3$ (2 * 20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Выделяли желаемый продукт *N*-этил-*N*-[[5-[(*3S*)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метил]пропан-2-амин (0,49 г, 1,49 ммоль, выход 98,29%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 329,2; найдено 330,2; Rt=0,483 мин.

Стадия 5. Синтез N-этил-N-((5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)метил)пропан-2-амина

[138] Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 0,49 г (99,39%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 331,2; найдено 332,2; Rt=0,777 мин.

Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(2-((этил(изопропил)амино)метил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1380)

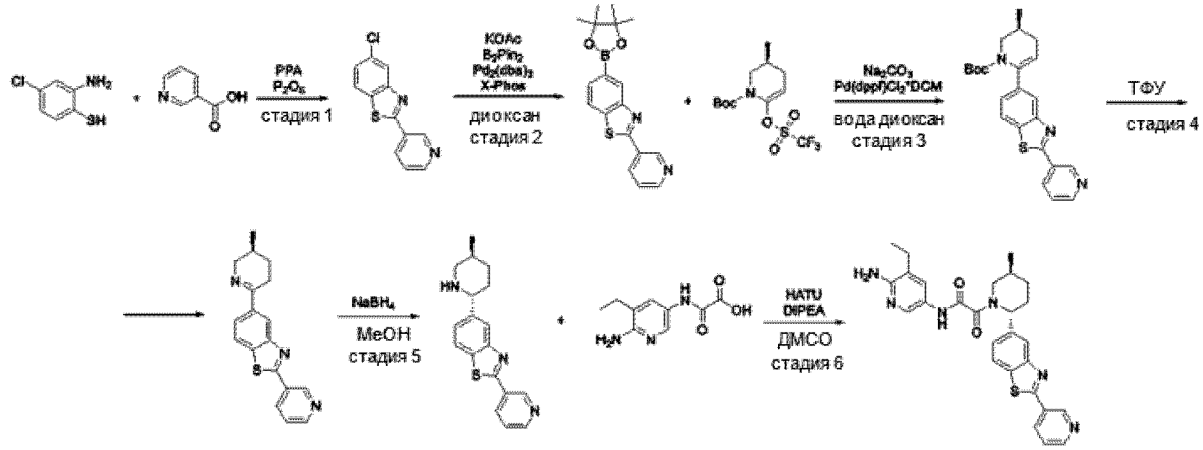
[139] Получали по общей методике Схемы H стадии 6B. Выход: 48 мг (30,44%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-5 мин 60-80% вода-MeOH+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02-1,06 (м, 10H), 1,11-1,13 (т, 3H), 1,32-1,39 (м, 1H), 1,69-1,71 (м, 2H), 1,85-1,89 (м, 1H), 2,06-2,20 (м, 2H), 2,27-2,41 (м, 3H), 2,56-2,79 (м, 3H), 2,98-3,02 (м, 1H), 3,47-4,05 (м, 3H), 5,27-5,69 (м, 3H), 7,31-7,51 (м, 2H), 7,80-7,83 (д, 1H), 7,99-8,07 (м, 2H), 10,55 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 522,2; найдено 523,2; Rt=1,999 мин.

Пример 29. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(пиридин-3-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1200)**



Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(пиридин-3-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1200)

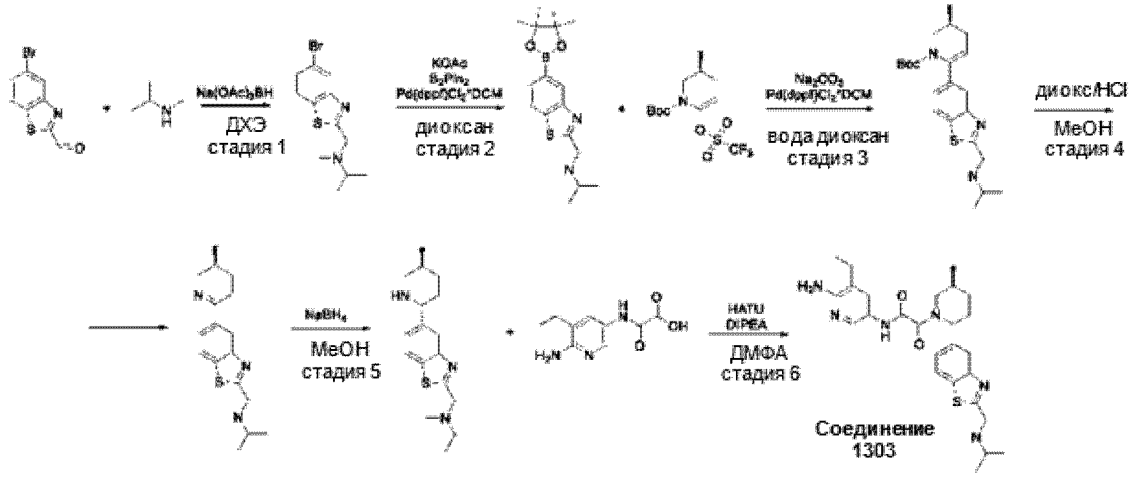
[140] Получали по общей методике Схемы H стадии 6B. Выход: 18,9 мг (12,37%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: SunFire C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 2-10 мин 50-75% MeOH+NH_3, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,03-1,06 (т, 3H), 1,12-1,14 (м, 3H), 1,34-1,42 (м, 1H), 1,70-1,75 (м, 1H), 1,88-1,96 (м, 1H), 2,11-2,29 (м, 1H), 2,30-2,35 (м, 1H), 2,40-2,48 (м, 1H), 2,81-2,8 (м, 1H), 3,50-4,08 (м, 2H), 5,33-5,73 (м, 3H), 7,36-7,62 (м, 3H), 8,00-8,08 (м, 2H), 8,21-8,22 (м, 1H), 8,43-8,46 (м, 1H), 8,74-8,75 (д, 1H), 9,25-9,27 (м, 1H), 10,57 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 500,2; найдено 501,2; Rt=2,793 мин.

Пример 30. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-2-(2-((изопропил(метил)амино)метил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1303)**



Стадия 1: Синтез N-((5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)метил)-N-метилпропан-2-амина

[141] Получали по общей методике Схемы H стадии 1C. Выход: 1,2 г (97,09%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 299,2; найдено 300,2; Rt=0,789 мин.

Стадия 2. Синтез N-метил-N-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)метил)пропан-2-амина

[142] Получали по общей методике Схемы H стадии 2. Выход: 1,3 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 346,2; найдено 347,2; Rt=0,917 мин.

Стадия 3: Синтез (S)-трет-бутил-6-(2-((изопропил(метил)амино)метил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

[143] Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 0,6 г (38,46%).

Условия CC: Неочищенный продукт очищали силикагелем с $CHCl_3$/EtOAc в качестве элюирующей смеси.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 415,2; найдено 416,2; Rt=1,292 мин.

Стадия 4. Синтез (S)-N-метил-N-((5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)метил)пропан-2-амина

[144] Перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(*3S*)-6-[2-[[изопропил(метил)амино]метил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (600,00 мг, 1,44 ммоль) в MeOH (10 мл) и диоксан/HCl (5 мл) оставляли перемешиваться при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь упаривали, неочищенный продукт гасили водой (20 мл) и нейтрализовали $NaHCO_3$ до pH=8. Водную фазу экстрагировали $CHCl_3$ (2 * 20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Выделяли желаемый продукт *N*-метил-*N*-[[5-[(*3S*)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метил]пропан-2-амин (0,45 г, 1,43 ммоль, выход 98,80%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 315,2; найдено 316,2; Rt=0,395 мин.

Стадия 5: Синтез N-метил-N-((5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазол-

2-ил)метил)пропан-2-амина

Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 0,45 г (99,37%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 317,2; найдено 318,2; Rt=0,744 мин.

Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(2-((изопропил(метил)амино)метил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1303)

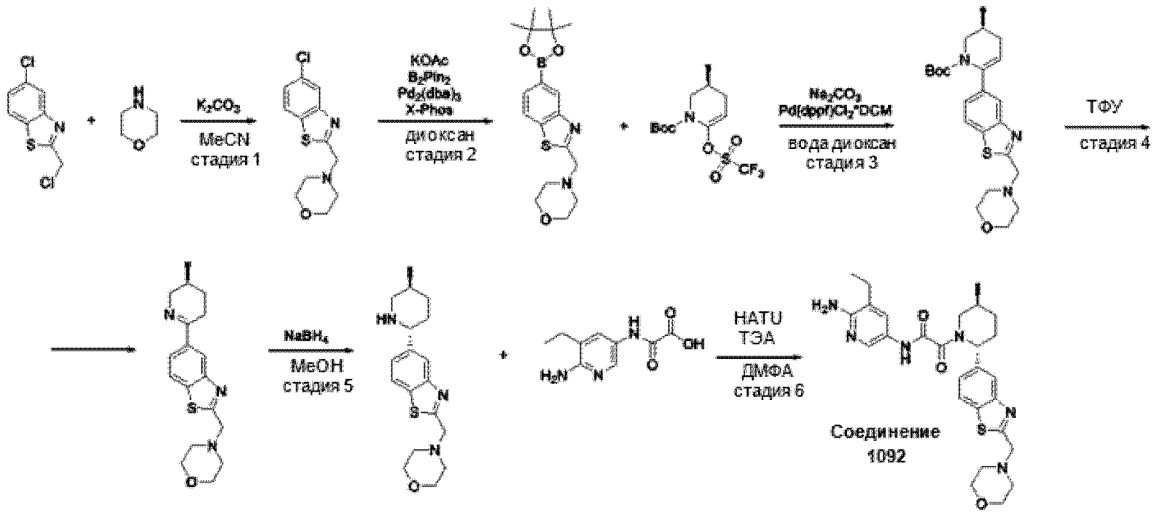
[145] Получали по общей методике Схемы H стадии 6B. Выход: 62 мг (38,70%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-5 мин 50-80% вода-MeOH+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,03-1,14 (м, 12H), 1,32-1,40 (м, 1H), 1,67-1,71 (м, 1H), 1,85-1,89 (м, 1H), 2,08 (м, 1H), 2,18-2,26 (м, 4H), 2,34-2,41 (м, 2H), 2,77-2,95 (м, 2H), 3,47-4,05 (м, 3H), 5,28-5,69 (м, 3H), 7,32-7,51 (м, 2H), 7,82-7,86 (д, 1H), 7,99-8,07 (м, 2H), 10,52-10,57 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 508,2; найдено 509,2; Rt=1,915 мин.

Пример 31. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(морфолинометил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1092)**



Стадия 1: Синтез 4-((5-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)метил)морфолина

К раствору 5-хлор-2-(хлорметил)-1,3-бензотиазола (5 г, 22,92 ммоль) и морфолина (2,00 г, 22,92 ммоль, 2,01 мл) в MeCN (50 мл) добавляли карбонат калия (6,34 г, 45,85 ммоль, 2,77 мл). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 24 ч при 70 °C, затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (2 * 50 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 4-[(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)метил]морфолина (6 г, 22,32 ммоль, выход 97,38%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 268,2; найдено 269,2; Rt=0,918 мин.

Стадия 2. Синтез 4-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)бензо[d]тиазол-2-ил)метил)морфолина

Ацетат калия (4,38 г, 44,65 ммоль, 2,79 мл) добавляли к раствору 4-[(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)метил]морфолина (6 г, 22,32 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (6,24 г, 24,56 ммоль) в диоксане (100 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли *трис*(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (1,02 г, 1,12 ммоль) и XPhos (2,13 г, 4,46 ммоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 18 ч в инертной атмосфере. Затем охлаждали, разбавляли EtOAc (100 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 100 процентов $CHCl_3$-MeCN, с получением 4-[[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метил]морфолина (8 г, 22,21 ммоль, выход 99,46%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 360,2; найдено 361,2; Rt=1,128 мин.

Стадия 3: Синтез (S)-трет-бутил-3-метил-6-(2-(морфолинометил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

[146] Получали по общей методике 8. Выход: 12 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 429,2; найдено 430,2; Rt=1,299 мин.

Стадия 4. Синтез (S)-4-((5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)метил)морфолина

[147] Получали по общей методике Схемы 8. Выход: 5 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 329,2; найдено 330,2; Rt=0,774 мин.

Стадия 5. Синтез 4-((5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)метил)морфолина

Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 4 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 331,2; найдено 332,2; Rt=0,798 мин.

Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(морфолинометил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1092)

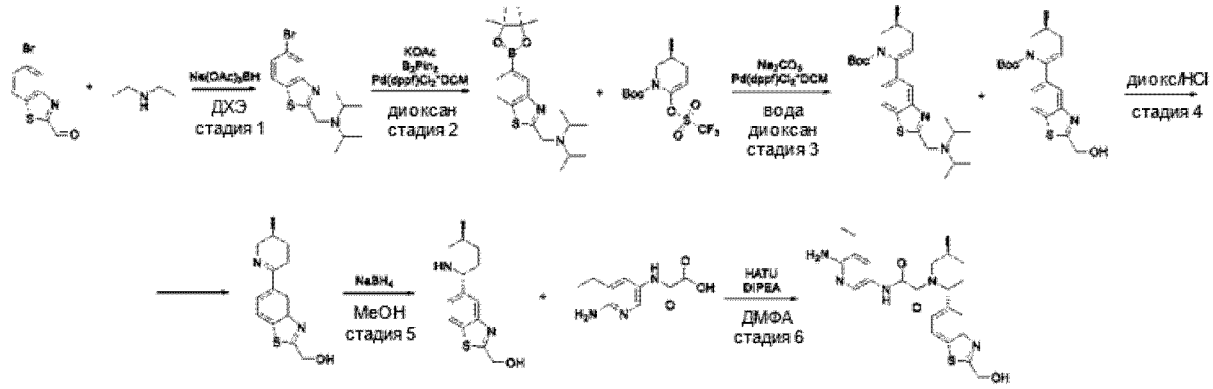
[148] Получали по общей методике Схемы 8. Выход: 90 мг (31,20%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 35 мм, 5 мкм; 0-1-5 мин 20-35-60% вода-MeCN+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02-1,06 (т, 3H), 1,11-1,13 (м, 3H), 1,32-1,39 (м, 2H), 1,69-1,89 (м, 3H), 2,05-2,20 (м, 2H), 2,27-2,41 (м, 3H), 2,52-2,54 (м, 2H), 2,77-2,79 (м, 1H), 3,47-3,61 (м, 4H), 3,91-4,05 (м, 2H), 5,28-5,69 (м, 3H), 7,35-7,51 (м, 2H), 7,86-8,07 (м, 3H), 10,55 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 522,2; найдено 523,2; Rt=2,102 мин.

Пример 32. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(гидроксиметил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1152)**



Стадия 1: Синтез N-((5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)метил)-N-изопропилпропан-2-амина

[149] Получали по общей методике Схемы H стадии 1C. Выход: 0,8 г (59,18%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 327,2; найдено 328,2; Rt=1,122 мин.

Стадия 2. Синтез N-изопропил-N-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)метил)пропан-2-амина

Получали по общей методике Схемы H стадии 2. Выход: 1,1 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 374,2; найдено 375,2; Rt=1,196 мин.

Стадия 3: Синтез (S)-трет-бутил-6-(2-(гидроксиметил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

[150] *N-Изопропил-N*-[[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метил]пропан-2-амин (1,1 г, 2,94 ммоль) и *трет*-бутил-(*3S*)-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (1,12 г, 3,23 ммоль) смешивали в диоксане (30 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли карбонат натрия (934,33 мг, 8,82 ммоль, 369,01 мкл) в воде (10 мл) и $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (119,98 мг, 146,92 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 90°C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь охлаждали и упаривали в вакууме, выливали в воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2 * 10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией в системе $CHCl_3$/MeOH (1:1) с получением двух фракций: *трет*-бутил-(*3S*)-6-[2-[(ди*изопропил*амино)метил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (0,95 г, 2,14 ммоль, выход 72,87%) и *трет*-бутил-(*3S*)-6-[2-(гидроксиметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (0,1 г, 277,42 мкмоль, выход 9,44%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 360,2; найдено 361,2; Rt=1,423 мин.

Стадия 4. Синтез (S)-(5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)метанола

трет-Бутил-(*3S*)-6-[2-(гидроксиметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (0,1 г, 277,42 мкмоль) растворяли в диоксан/HCl (50 мл), а полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Затем растворитель упаривали досуха, остаток разбавляли водой (20 мл), а полученную водную фазу промывали ДХМ (3 * 20 мл). Затем $NaHCO_3$ добавляли к щелочному раствору, а водную фазу экстрагировали ДХМ (3 * 30 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением чистого [5-[(*3S*)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-ил]-1,3-бензотиазол-2-ил]метанола (0,04 г, 153,64 мкмоль, выход 55,38%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 260,2; найдено 261,2; Rt=0,514 мин.

Стадия 5. Синтез (5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)метанола

[151] Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 40 мг неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 262,2; найдено 263,2; Rt=0,813 мин.

Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(2-(гидроксиметил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1152)

[152] Получали по общей методике Схемы H стадии 6B. Выход: 28,8 мг (41,65%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-5 мин 25-75% вода-MeOH+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

[153] Затем продукт N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[2-(гидроксиметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (0,0288 г, 63,50 мкмоль, выход 41,65%) очищали хиральной хроматографией с получением более чистого продукта N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[2-(гидроксиметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (13,81 мг, 30,45 мкмоль, выход 19,97%) в виде $2^{-й}$ фракции - **соединения 1152**.

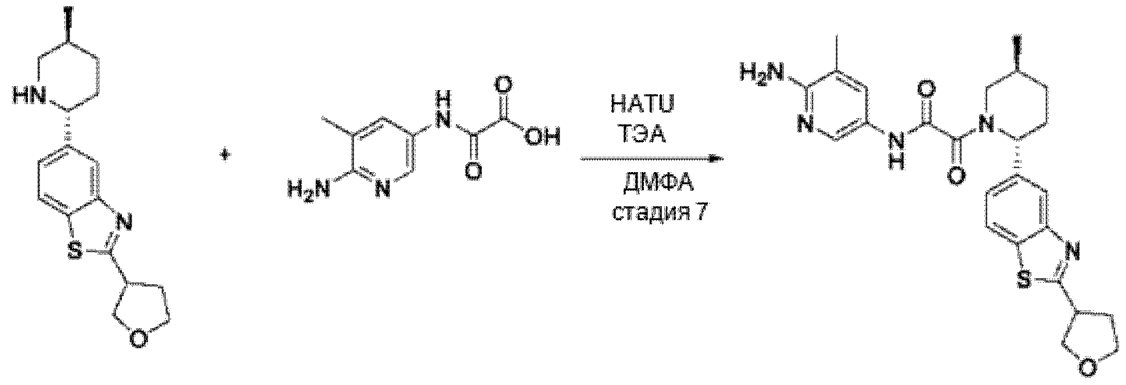
[154] Условия хиральной хроматографии:

Chirailcel OD-H (250 * 20 мм, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 80-10-10, 10 мл/мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,75-1,05 (м, 3H), 1,06-1,14 (м, 3H), 1,28-1,44 (м, 1H), 1,67-1,75 (м, 1H), 1,82-1,94 (м, 1H), 2,03-2,22 (м, 1H), 2,25-2,37 (м, 2H), 2,39-2,44 (м, 1H), 2,75-3,28 (м, 1H), 3,47 - F1 (м, 1H), 4,82-4,87 (м, 2H), 5,26-5,61 (м, 1H), 5,61-5,75 (м, 2H), 6,29 (уш. с, 1H), 7,32-7,43 (м, 1H), 7,43-7,55 (м, 1H), 7,83-7,90 (м, 1H), 7,97-8,12 (м, 2H), 10,55 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 453,2; найдено 454,2; Rt=2,154 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(тетрагидрофуран-3-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1145**)**



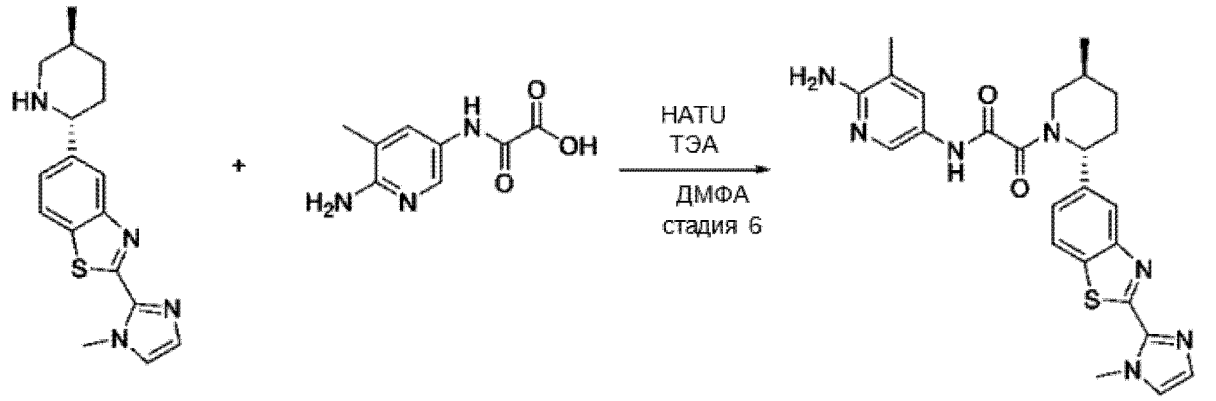
Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 200 мг (50,45%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-1-6 мин 40-40-75% вода-MeOH+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,03 (м, 3H), 1,36 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,99 (м, 3H), 2,25 (м, 2H), 2,42 (м, 2H), 2,96 (дд, 1H), 3,64 (м, 2H), 4,03 (м, 4H), 5,63 (м, 3H), 7,41 (м, 2H), 7,91 (м, 1H), 8,04 (м, 2H), 10,54 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 479,2; найдено 480,2; Rt=1,254 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1186)



Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 199 мг (50,80%).

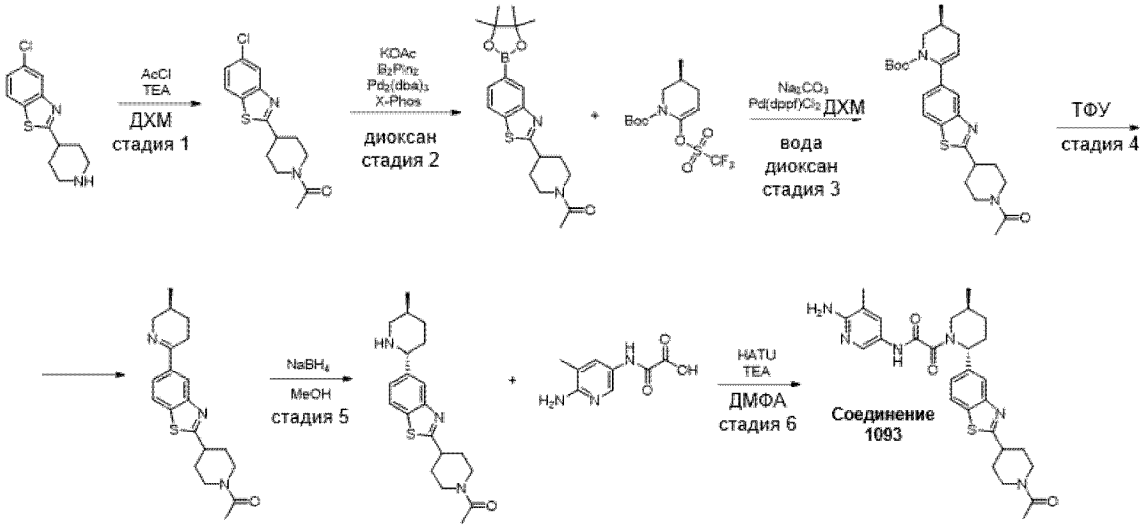
Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-1-5 мин 20-20-45% вода-MeCN+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,03-1,05 (м, 3H), 1,34-1,40 (м, 1H), 1,73 (м, 1H), 1,87-2,19 (м, 5H), 2,30-2,33 (м, 1H), 3,40-3,52 (м, 2H), 4,05-4,33 (м, 4H), 5,58-5,71 (м, 2H), 7,13 (с, 1H), 7,41-7,50 (м, 3H), 7,92-8,13 (м, 3H), 10,53-10,58 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 489,2; найдено 490,2; Rt=2,879 мин.

Синтез 2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-ацетилпиперидин-4-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-*N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида

(Соединение 1093)



Стадия 1. *Синтез 1-(4-(5-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)этанона*

Ацетилхлорид (931,68 мг, 11,87 ммоль, 722,23 мкл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 5-хлор-2-(4-пиперидил)-1,3-бензотиазола (2,5 г, 9,89 ммоль) и TEA (1,50 г, 14,84 ммоль, 2,07 мл) в ДХМ (75 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем промывали водой (25 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 1-[4-(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)-1-пиперидил]этанона (2,8 г, 9,50 ммоль, выход 96,03%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 294,2; найдено 295,2; Rt=1,357 мин.

Стадия 2. Синтез 1-(4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)этанона

Смесь 1-[4-(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)-1-пиперидил]этанона (2,3 г, 7,80 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2,18 г, 8,58 ммоль) и ацетата калия (1,53 г, 15,60 ммоль, 975,39 мкл) в диоксане (100 мл) вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном. Данную операцию повторяли дважды, затем *трис*(1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он)дипалладий (357,22 мг, 390,10 мкмоль) и дициклогексил[2',4',6'-трис(пропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-ил]фосфан (743,87 мг, 1,56 ммоль) добавляли в атмосфере аргона, а реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент хлороформ/этилацетат (0-100% этилацетат), с получением 1-[4-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]-1-пиперидил]этанона (2,3 г, 5,95 ммоль, выход 76,31%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 386,2; найдено 387,2; Rt=1,347 мин.

Стадия 3: Синтез (S)-трет-бутил-6-(2-(1-ацетилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы 8. Выход: 2,2 мг (81,10%).

Условия СС: Неочищенный продукт очищали силикагелем с $CHCl_3$/EtOAc в качестве элюирующей смеси.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 455,2; найдено 456,2; Rt=1,546 мин.

Стадия 4. Синтез (S)-1-(4-(5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)этанона

Получали по общей методике 8. Выход: 1,2 г (69,91%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 355,2; найдено 356,2; Rt=0,730 мин.

Стадия 5. Синтез 1-(4-(5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)этанона

Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 0,7 г (58%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 357,2; найдено 358,2; Rt=0,750 мин.

Стадия 6: Синтез 2-((2R,5S)-2-(2-(1-ацетилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1093)

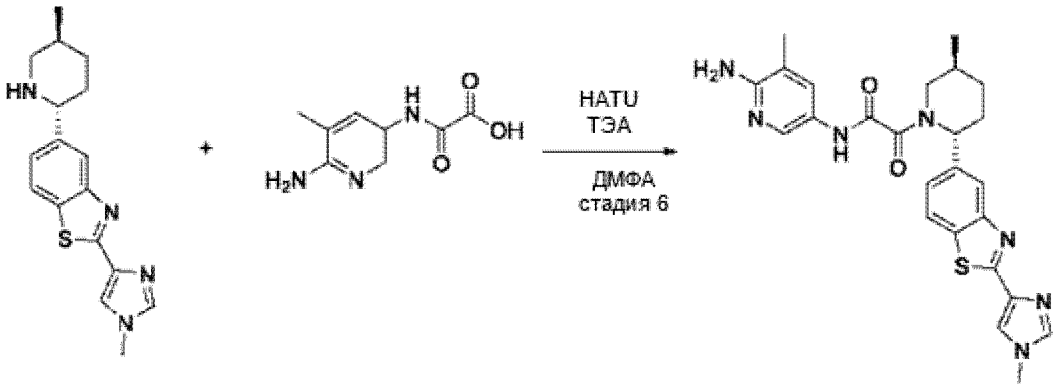
Получали по общей методике 8. Выход: 48 мг (8,02%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-1-6 мин 30-30-50% вода-MeCN+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,03 (м, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,59 (м, 1H), 1,73 (м, 2H), 1,87 (м, 1H), 2,03 (м, 6H), 2,11 (м, 3H), 2,31 (м, 1H), 2,76 (м, 1H), 3,19 (м, 2H), 3,40 (м, 2H), 3,68 (дд, 1H), 4,22 (дд, 1H), 5,56 (м, 3H), 7,43 (м, 2H), 7,88 (м, 1H), 8,00 (м, 1H), 8,09 (м, 1H), 10,56 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 534,2; найдено 535,2; Rt=2,699 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1214)



Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 267 мг (57,10%).

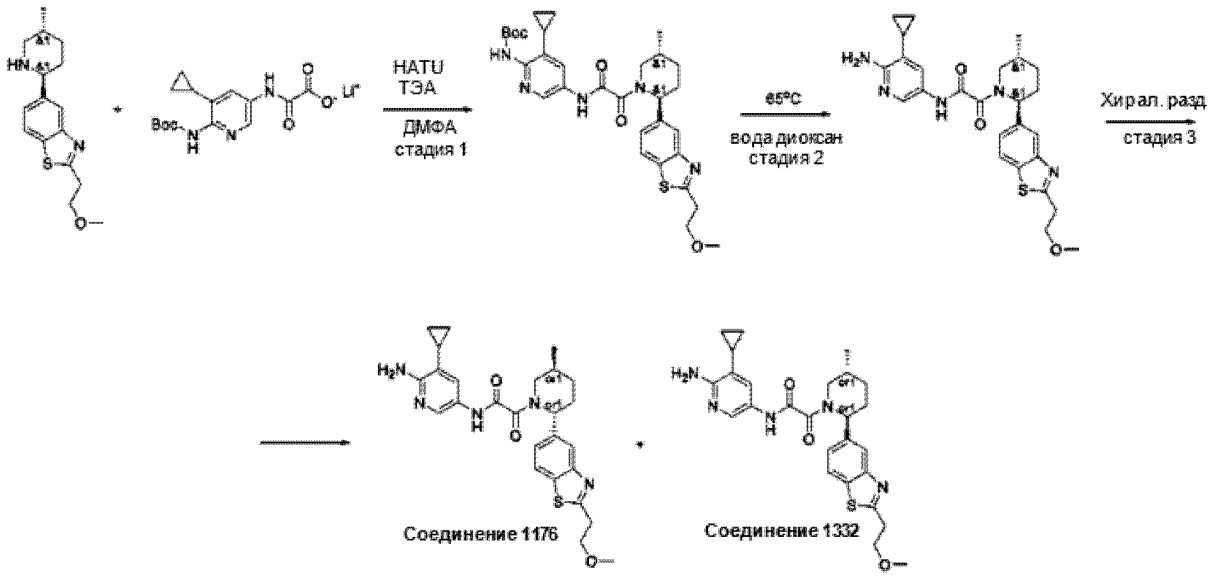
Условия ВЭЖХ: Колонка: Chromatorex C18 100 * 19 мм, 5 мкМ; 0-5 мин 20-70% вода-MeOH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02-1,05 (м, 3H), 1,69-2,37 (м, 8H), 2,79-2,81

(м, 1H), 3,47-4,06 (м, 4H), 5,27-5,70 (м, 3H), 7,31-7,55 (м, 2H), 7,78-8,06 (м, 5H), 10,52-10,62 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 489,2; найдено 490,2; Rt=2,455 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-циклопропилпиридин-3-ил)-2-(2-(2-(2-метоксиэтил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 1176 и соединение 1332)



Стадия 1. Синтез рац-трет-бутил-(3-циклопропил-5-(2-((2R,5S)-2-(2-(2-метоксиэтил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)пиридин-2-ил)карбамата

Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 0,7 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 534,2; найдено 535,2; Rt=2,624 мин.

Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(2-(2-метоксиэтил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

Раствор *трет*-бутил-N-[3-циклопропил-5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[2-(2-метоксиэтил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,7 г, 1,18 ммоль) в диоксане (6 мл) и воде (3 мл) перемешивали в течение 64 ч при 65 °C, а растворители упаривали в вакууме. Остаток подвергали ОФ-ВЭЖХ (колонка: XBridge BEH C18 5 мкм 130 A; 45-45-80% 0-1-6 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением *N*-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-(2-метоксиэтил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (158 мг, 320,08 мкмоль, выход 27,15%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 493,2; найдено 494,2; Rt=2,452 мин.

Стадия 3: Хиральное разделение (соединение 1176 и соединение 1332)

Рацемический *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(2-(2-метоксиэтил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамид (158 мг,

320,08 мкмоль) разделяли хирально (Колонка: Chiralpak IC-III (250 * 20, 5 мкм), ИПС-MeOH, 50-50, 10 мл/мин) с получением *N*-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-(2-метоксиэтил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (60 мг, 121,55 мкмоль, выход 75,95%) (RT=24,22) и *N*-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-2-[2-(2-метоксиэтил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (57 мг, 115,47 мкмоль, выход 72,15%) (RT=38,03).

Время удерживания для соединения 1176 в аналитических условиях (колонка: IC, ИПС-MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 18,91 мин и для соединения 1332 29,26 мин.

Соединение 1176:

Время удерживания: 18,91 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,36-0,53 (м, 2H), 0,82-0,91 (м, 2H), 0,99-1,07 (м, 3H), 1,30-1,42 (м, 1H), 1,57-1,75 (м, 2H), 1,82-1,91 (м, 1H), 2,06-2,23 (м, 1H), 2,26-2,36 (м, 1H), 2,75-3,26 (м, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,31-3,34 (м, 2H), 3,44-3,52 (м, 0,6H), 3,72-3,79 (м, 2H), 4,02-4,07 (м, 0,4H), 5,25-5,70 (м, 1H), 5,70-5,82 (м, 2H), 7,24-7,46 (м, 2H), 7,83-7,90 (м, 1H), 7,96-8,10 (м, 2H), 10,46-10,66 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 493,2; найдено 494,2; Rt=2,609 мин

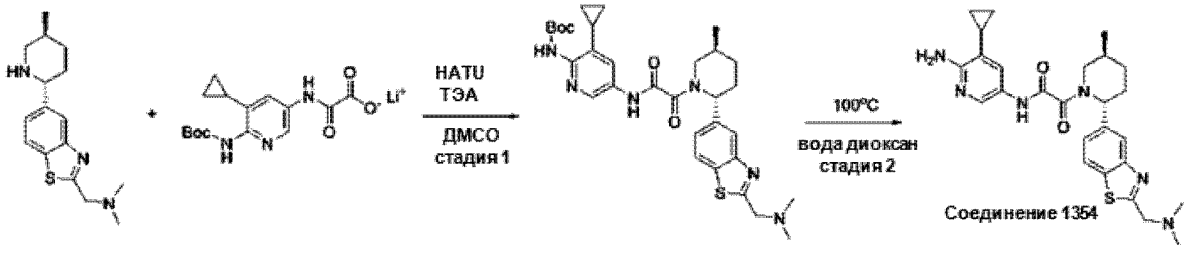
Соединение 1332:

Время удерживания: 29,26 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,38-0,52 (м, 2H), 0,81-0,91 (м, 2H), 1,00-1,07 (м, 3H), 1,31-1,42 (м, 1H), 1,59-1,75 (м, 2H), 1,79-1,95 (м, 1H), 2,06-2,22 (м, 1H), 2,26-2,35 (м, 1H), 2,76-3,26 (м, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,31-3,34 (м, 2H), 3,44-3,53 (м, 0,6H), 3,71-3,80 (м, 2H), 4,02-4,06 (м, 0,4H), 5,25-5,70 (м, 1H), 5,70-5,84 (м, 2H), 7,27-7,43 (м, 2H), 7,82-7,92 (м, 1H), 7,96-8,10 (м, 2H), 10,46-10,57 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 493,2; найдено 494,2; Rt=2,605 мин.

Синтез 2-((2R,5S)-2-(2-((диметиламино)метил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксо-N-(5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-ил)ацетамида (Соединение 1354)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(3-циклопропил-5-(2-((2R,5S)-2-(2-((диметиламино)метил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)пиридин-2-ил)карбамата

Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 268 мг неочищенного вещества.

Условия ВЭЖХ: Колонка: SunFire C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 2-10 мин 50-80% MeOH+NH_3; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH+NH_3).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 592,2; найдено 593,2; Rt=1,029 мин.

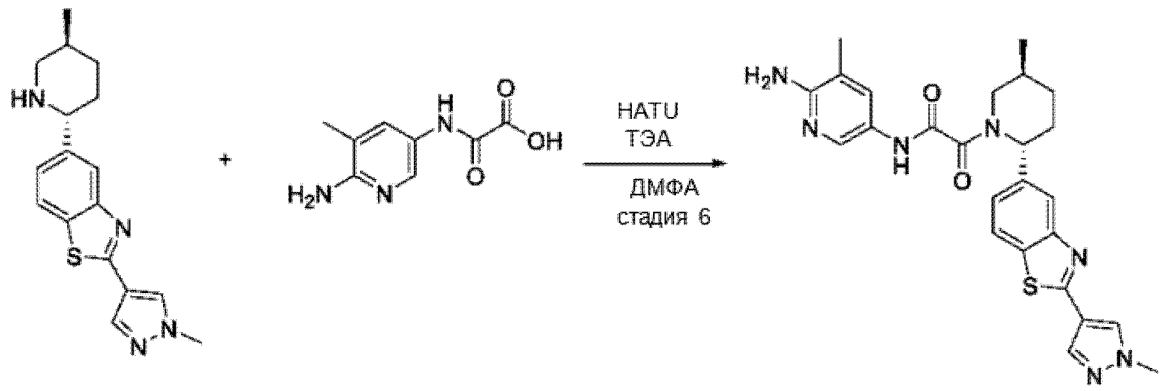
Стадия 2: Синтез 2-((2R,5S)-2-(2-((диметиламино)метил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксо-N-(5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-ил)ацетамида (Соединение 1354)

трет-Бутил-*N*-[3-циклопропил-5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[2-[(диметиламино)метил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (73 мг, 87,44 мкмоль) растворяли в смеси воды (1 мл) и диоксана (1 мл) и нагревали при перемешивании при 100°C в течение 12 ч. Неочищенный продукт растворяли в ДМСО и подвергли ВЭЖХ (SYSTEM 2-10 мин 30-55% MeCN+NH_3 скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин), колонка Sun Fire C18 100 * 19 мм). Получали *N*-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[(диметиламино)метил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (19,8 мг, 40,19 мкмоль, выход 45,97%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,38-0,51 (м, 2H), 0,82-0,91 (м, 2H), 0,98-1,06 (м, 3H), 1,28-1,41 (м, 1H), 1,58-1,73 (м, 2H), 1,81-1,93 (м, 1H), 2,04-2,20 (м, 1H), 2,25-2,32 (м, 7H), 2,75-3,26 (м, 1H), 3,45-4,09 (м, 3H), 5,26-5,70 (м, 1H), 5,72-5,82 (м, 2H), 7,26-7,46 (м, 2H), 7,82-7,90 (м, 1H), 7,96-8,08 (м, 2H), 10,43-10,60 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 492,2; найдено 493,2; Rt=1,651 мин.

Синтез рац-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1104**)**



Получали по общей методике 8 стадии 6A. Выход: 88,4 мг (20,15%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-5 мин 30-70% вода-MeCN+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

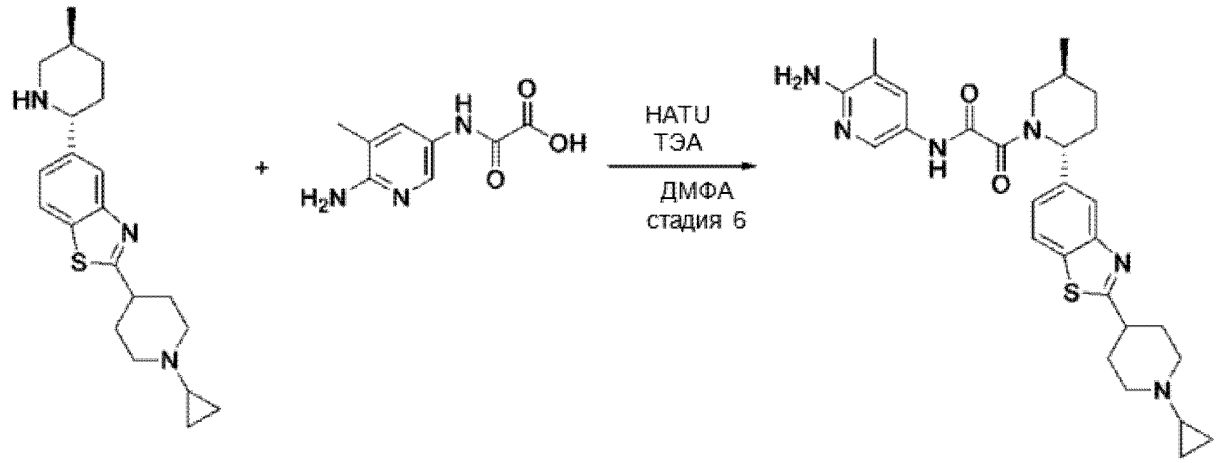
Соединение 1104:

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,03 (м, 3H), 1,38 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,86

(м, 1H), 2,00 (м, 3H), 2,26 (м, 2H), 3,92 (м, 5H), 5,64 (м, 3H), 7,40 (м, 2H), 7,95 (м, 4H), 8,48 (м, 1H), 10,58 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 489,2; найдено 490,2; Rt=2,469 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1181)



Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 53 мг (12,63%).

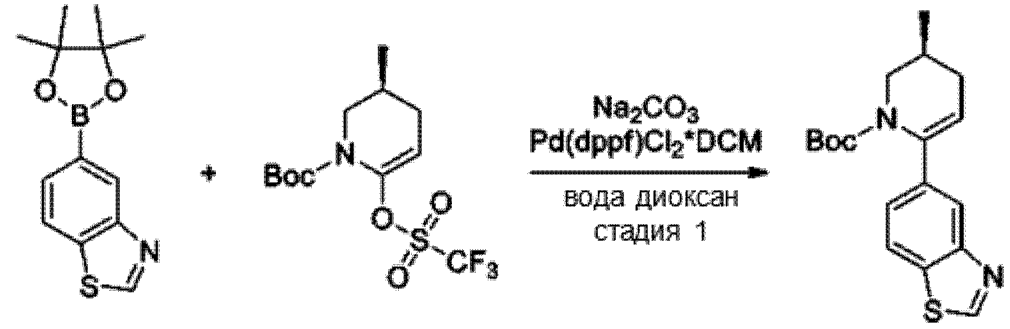
Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-5 мин 50-100% вода-MeOH+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,30 (м, 2H), 0,41 (м, 2H), 1,03 (м, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 1,70 (м, 3H), 1,87 (м, 1H), 2,05 (м, 5H), 2,32 (м, 3H), 2,89 (м, 3H), 3,09 (м, 1H), 3,75 (дд, 1H), 5,63 (м, 3H), 7,34 (д, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,98 (м, 3H), 10,55 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 532,2; найдено 533,2; Rt=2,114 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1158)

Стадия 1: Синтез (S)-трет-бутил-6-(бензо[d]тиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

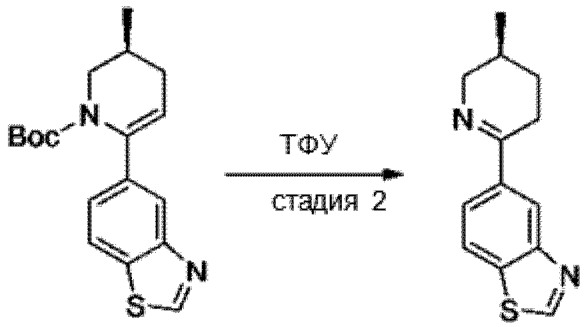


Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 3 г (45,56%).

Условия СС: Неочищенный продукт очищали силикагелем с гексан/МТБЭ в качестве элюирующей смеси.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 329,2; найдено 330,2; Rt=1,635 мин.

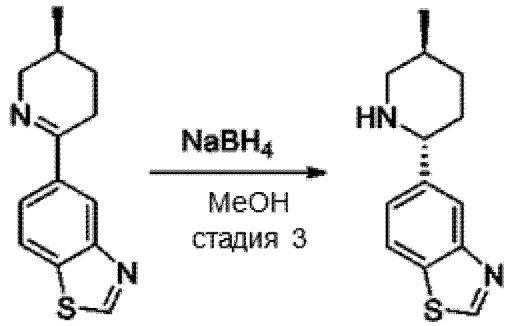
Стадия 2. Синтез (S)-5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазола



Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 2 г (95,77%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 229,2; найдено 230,2; Rt=0,783 мин.

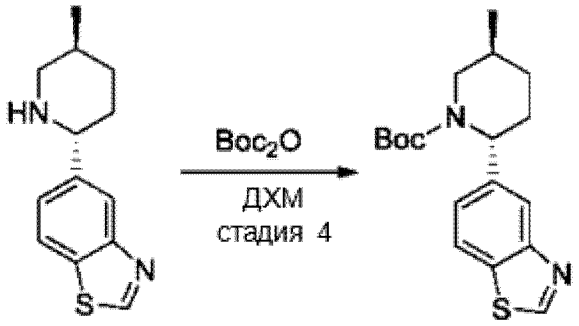
Стадия 3. Синтез 5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазола



Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 2 г (99,13%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 231,2; найдено 232,2; Rt=0,795 мин.

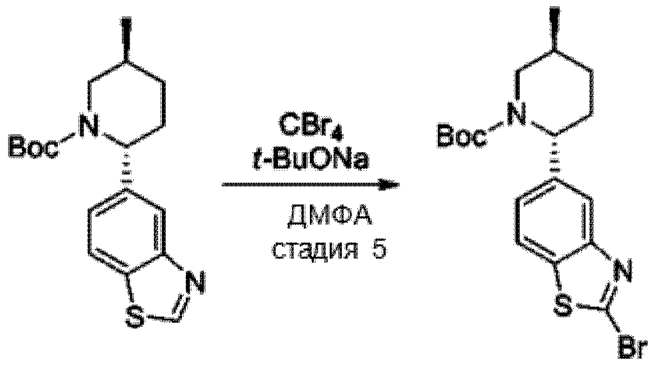
Стадия 4: Синтез (2R,5S)-трет-бутил-2-(бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата



Ди-*трет*-бутилдикарбонат (493,15 мг, 2,26 ммоль, 518,56 мкл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 5-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола (0,5 г, 2,15 ммоль) в ДХМ (15 мл) при 25 °С. Полученную смесь перемешивали при 25°С в течение 1 ч, а затем концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-(*2R,5S*)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (800 мг, неочищенный) в виде коричневой смолы, которая кристаллизовалась при стоянии с получением коричневого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 332,2; найдено 333,2; Rt=3,995 мин.

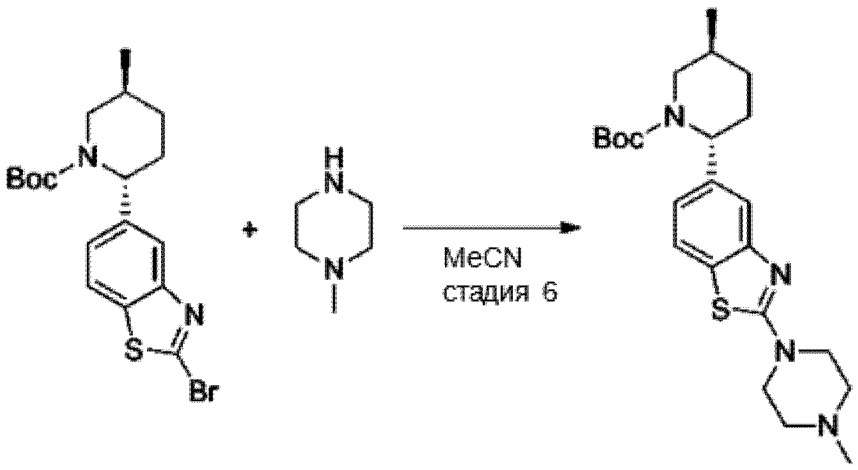
Стадия 5: Синтез (2R,5S)-трет-бутил-2-(2-бромбензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата



трет-бутоксид натрия (563,68 мг, 5,87 ммоль) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(*2R,5S*)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (650 мг, 1,96 ммоль) и тетрабромида углерода (778,05 мг, 2,35 ммоль, 227,50 мкл) в ДМФА (10 мл) при 25 °С (небольшая экзотермическая реакция!). Полученную смесь перемешивали при 25°С в течение 12 ч, затем разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали МТБЭ (3 * 15 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2 * 5 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-(*2R,5S*)-2-(2-бром-1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (750 мг, 1,82 ммоль, выход 93,25%) в виде коричневого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 411,2; найдено 412,2; Rt=4,734 мин.

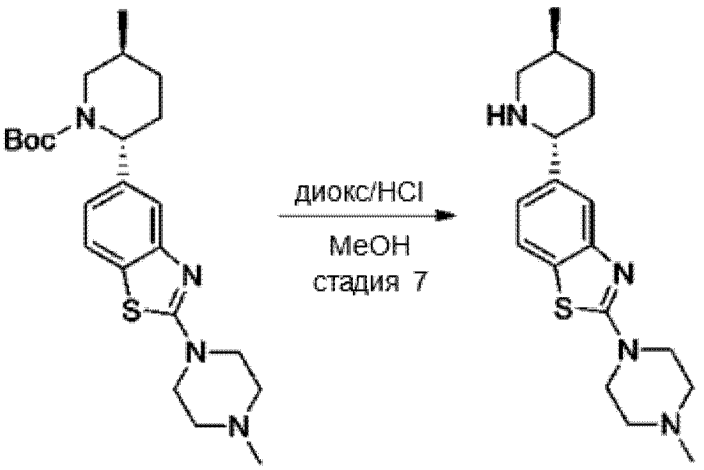
Стадия 6. Синтез (2R,5S)-трет-бутил-5-метил-2-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата



1-Метилпиперазин (852,22 мг, 8,51 ммоль, 943,77 мкл) одной порцией добавляли при 25°C к раствору *трет*-бутил-(*2R,5S*)-2-(2-бром-1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (700 мг, 1,70 ммоль) в MeCN (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 8 ч, затем охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток подщелачивали до pH 11 с помощью 10% водного раствора гидроксида натрия и экстрагировали ДХМ (2 * 25 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (750 мг, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 430,2; найдено 431,2; Rt=3,638 мин.

Стадия 7: Синтез 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазола

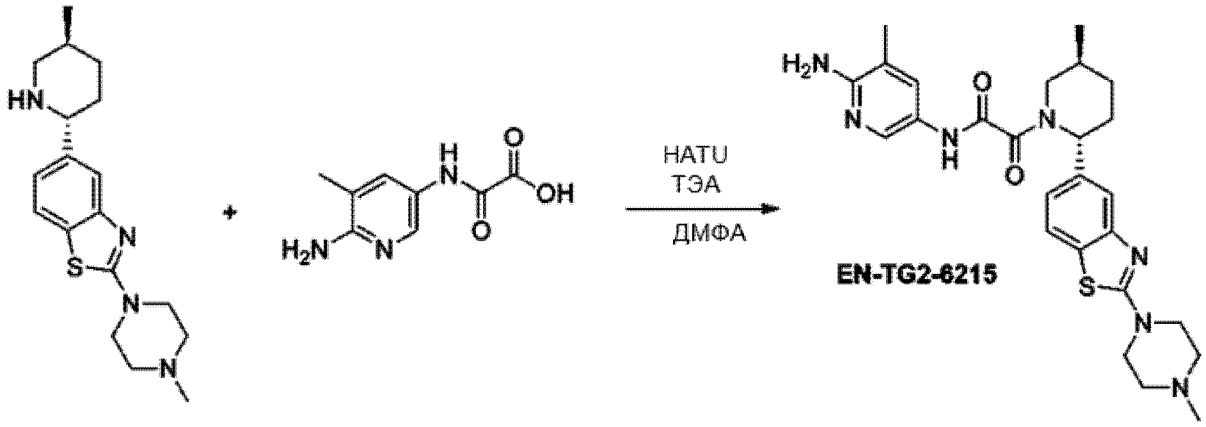


Раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (31,50 г, 120,09 ммоль, 39,38 мл, 13,9% чистота) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (775,25 мг, 1,80 ммоль) в MeOH (25,01 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, а затем упаривали досуха в вакууме с получением неочищенного 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-

бензотиазола (900 мг, неочищенный, 3HCl) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 330,2; найдено 331,2; Rt=0,544 мин.

Стадия 8: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1158)



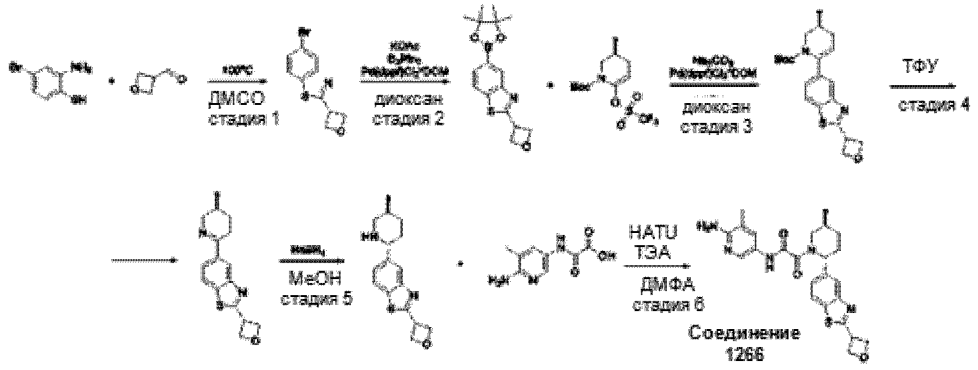
Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 83 мг (18,01%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-1-5 мин 30-30-65% вода-MeCN+0,1% NH_4OH; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02 (м, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 2,03 (м, 3H), 2,13 (м, 1H), 2,21 (с, 4H), 2,42 (т, 4H), 3,01 (дд, 1H), 3,52 (м, 5H), 5,60 (м, 3H), 7,04 (дд, 1H), 7,43 (м, 2H), 7,75 (м, 1H), 8,01 (м, 1H), 10,52 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 507,2; найдено 508,2; Rt=1,998 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(оксетан-3-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1266)



Стадия 1. Синтез 5-бром-2-(оксетан-3-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 1B. Выход: 2,7 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 270,2; найдено 271,2; Rt=1,154 мин.

Стадия 2: Синтез 2-(оксетан-3-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 2. Выход: 1,6 г (50,47%).

Условия СС: Неочищенный продукт очищали силикагелем с циклогексан/МТБЭ в качестве элюирующей смеси.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 317,2; найдено 318,2; Rt=1,507 мин.

Стадия 3: Синтез (S)-трет-бутил-3-метил-6-(2-(оксетан-3-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 1,2 г (61,55%).

Условия СС: Неочищенный продукт очищали силикагелем с гексан/МТБЭ в качестве элюирующей смеси.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 386,2; найдено 387,2; Rt=1,534 мин.

Стадия 4: Синтез (S)-5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)-2-(оксетан-3-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 0,33 г (89,07%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 286,2; найдено 287,2; Rt=0,853 мин.

Стадия 5. Синтез 5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)-2-(оксетан-3-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 0,21 г (63,19%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 288,2; найдено 289,2; Rt=0,904 мин.

Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(оксетан-3-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1266)

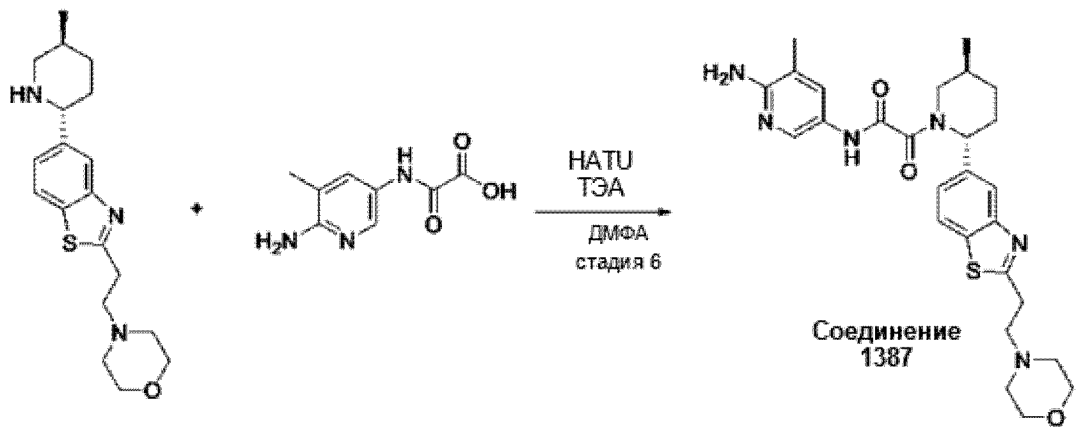
Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 101 мг (29,79%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: Chromatorex C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-1-6 мин 25-25-50% вода-MeCN, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,03 (м, 3H), 1,36 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 2,00 (м, 3H), 2,14 (м, 1H), 2,31 (м, 1H), 2,79 (м, 1H), 3,76 (дд, 1H), 4,75 (м, 1H), 4,83 (м, 2H), 5,00 (м, 2H), 5,64 (м, 3H), 7,43 (м, 2H), 7,98 (м, 2H), 8,10 (м, 1H), 10,56 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 465,2; найдено 466,2; Rt=2,604 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(2-морфолиноэтил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1387)



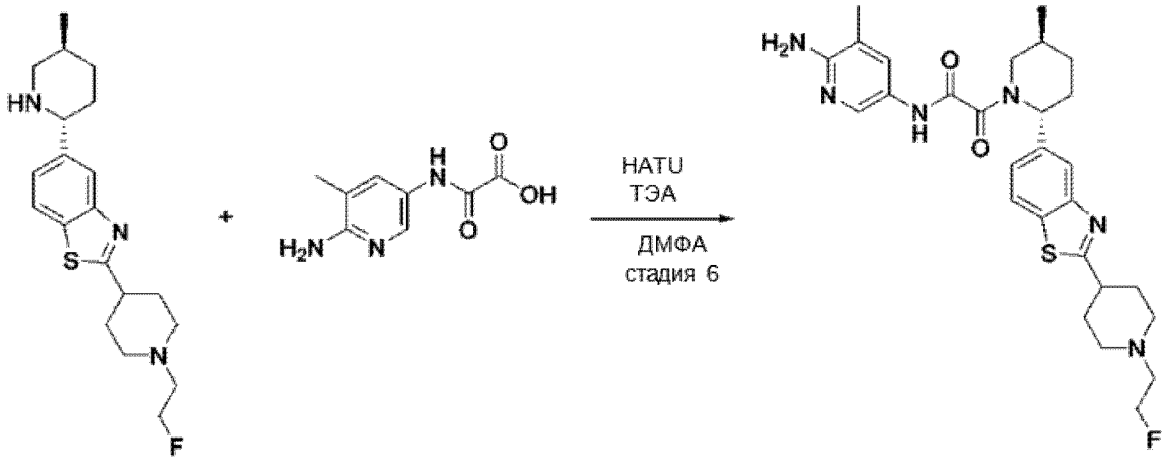
Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 211 мг (42,27%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-5 мин 35-35-70% вода-MeOH+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02 (м, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 2,00 (м, 3H), 2,13 (м, 1H), 2,30 (м, 2H), 2,46 (м, 4H), 2,75 (т, 2H), 3,25 (т, 2H), 3,55 (м, 5H), 5,63 (м, 3H), 7,40 (м, 2H), 7,95 (м, 3H), 10,54 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 522,2; найдено 523,2; Rt=2,140 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(2-(1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1114)



Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 109 мг (33,25%).

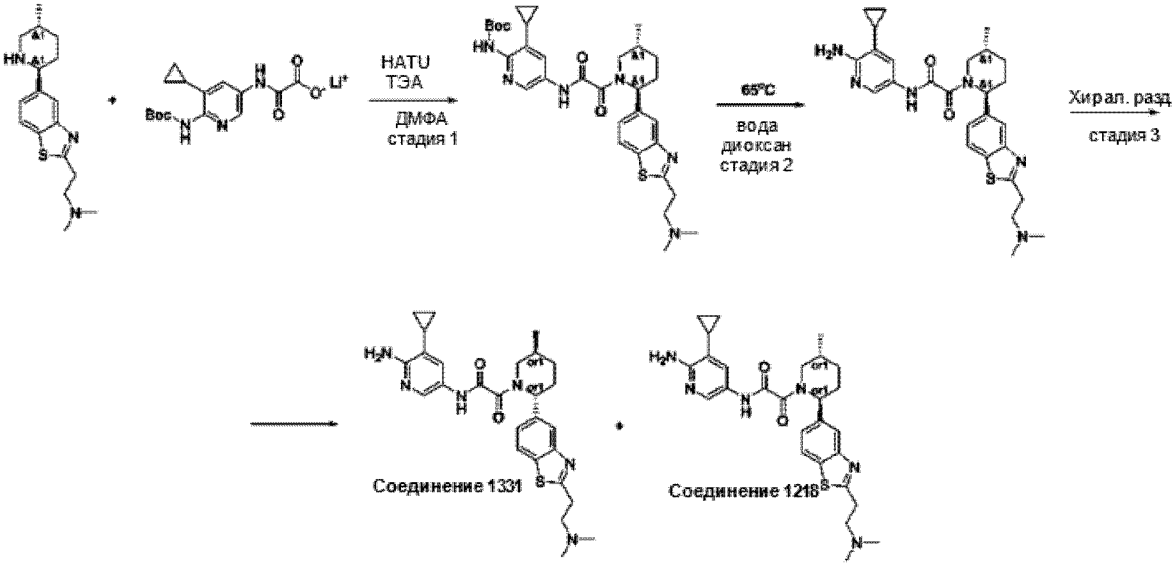
Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-1-5 мин 30-30-45% вода-MeCN+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,03 (м, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,81 (м, 4H), 2,00 (м, 3H), 2,08 (м, 2H), 2,20 (т, 2H), 2,31 (м, 1H), 2,64 (м, 2H), 3,02 (м, 4H), 3,75

(дд, 1H), 4,49 (т, 1H), 4,57 (т, 1H), 5,63 (м, 3H), 7,40 (м, 2H), 7,98 (м, 3H), 10,54 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 538,2; найдено 539,2; Rt=2,191 мин.

Синтез N-(6-амино-5-циклопропилпиридин-3-ил)-2-(2-(2-(2-(диметиламино)этил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 1331 и соединение 1218)



Стадия 1: Синтез рац-трет-бутил-(3-циклопропил-5-(2-((2R,5S)-2-(2-(2-(диметиламино)этил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)пиридин-2-ил)карбамата

Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 223 г (33,29%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 50 мм, 5 мкм; 0-2-5 мин 20-50-85% вода-MeCN+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

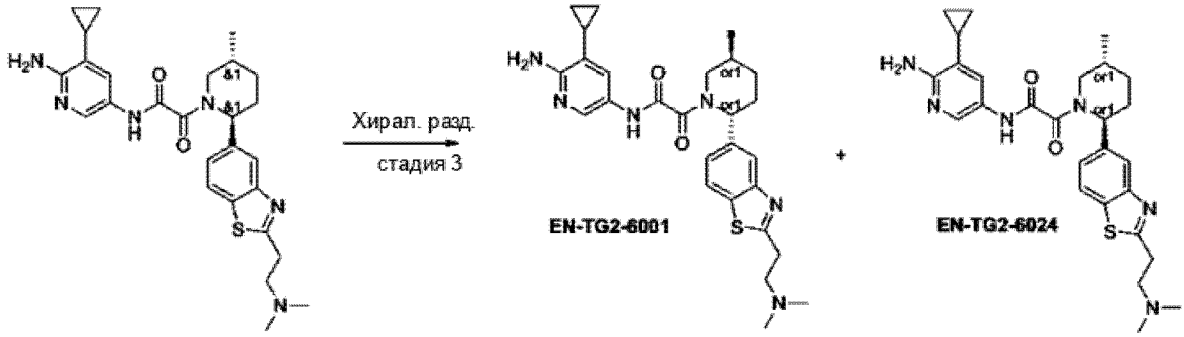
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 606,2; найдено 607,2; Rt=2,835 мин.

Стадия 2. Синтез N-(6-амино-5-циклопропилпиридин-3-ил)-2-(2-(2-(2-(диметиламино)этил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

Раствор *трет*-бутил-N-[3-циклопропил-5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[2-[2-(диметиламино)этил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (223 мг, 367,52 мкмоль) в диоксане (2 мл) и воде (1 мл) перемешивали в течение 48 ч при 65 °C, а растворители упаривали в вакууме. Остаток очищали ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; 35-65% 0-5 мин H_2O/MeCN/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин, скорость потока: 30 мл/мин) с получением *N*-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[2-(диметиламино)этил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (84 мг, 165,79 мкмоль, выход 45,11%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 506,2; найдено 507,2; Rt=1,869 мин.

Стадия 3: Хиральное разделение (соединение 1331 и соединение 1218)



Рацемический *N*-(6-амино-5-циклопропилпиридин-3-ил)-2-(2-(2-(2-(диметиламино)этил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамид (84 мг, 165,79 мкмоль) разделяли хирально (Колонка: Chiralpak AS-H (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-МеОН, 70-15-15, 12 мл/мин, затем другая колонка для первого: Chiralcel OJ-H (250 * 30, 5 мкм), гексан-ИПС-МеОН, 70-15-15, 12 мл/мин) с получением *N*-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[2-(диметиламино)этил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (31 мг, 61,18 мкмоль, выход 73,81%) (RT=27,27) и *N*-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-2-[2-[2-(диметиламино)этил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (27 мг, 53,29 мкмоль, выход 64,29%) (RT=15,45).

Время удерживания для соединения 1331 в аналитических условиях (колонка: AS-H, гексан-ИПС-МеОН, 70-15-15, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 21,46 мин и для соединения 1218 13,49 мин.

Соединение 1331:

Время удерживания: 21,46 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,36-0,49 (м, 2H), 0,82-0,90 (м, 2H), 0,99-1,06 (м, 3H), 1,31-1,43 (м, 1H), 1,60-1,72 (м, 2H), 1,81-1,90 (м, 1H), 2,03-2,17 (м, 1H), 2,21 (с, 6H), 2,27-2,34 (м, 1H), 2,66-2,72 (м, 2H), 2,76-3,20 (м, 1H), 3,21-3,26 (м, 2H), 3,34-4,08 (м, 1H), 5,25-5,70 (м, 1H), 5,71-5,83 (м, 2H), 7,27-7,35 (м, 1H), 7,36-7,41 (м, 1H), 7,80-7,89 (м, 1H), 7,98-8,02 (м, 1H), 8,03-8,08 (м, 1H), 10,45-10,64 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 506,2; найдено 507,2; Rt=1,812 мин.

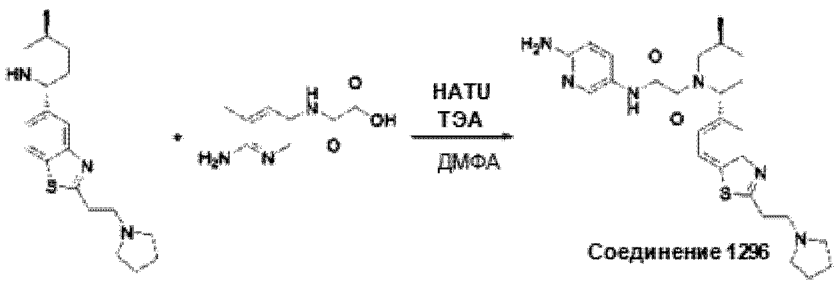
Соединение 1218:

Время удерживания: 13,49 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,38-0,49 (м, 2H), 0,80-0,92 (м, 2H), 0,98-1,06 (м, 3H), 1,29-1,40 (м, 1H), 1,60-1,75 (м, 2H), 1,79-1,91 (м, 1H), 2,03-2,17 (м, 1H), 2,20 (с, 6H), 2,26-2,34 (м, 1H), 2,66-2,74 (м, 2H), 2,74-3,19 (м, 1H), 3,19-3,23 (м, 2H), 3,37-4,08 (м, 1H), 5,26-5,70 (м, 1H), 5,70-5,82 (м, 2H), 7,22-7,36 (м, 1H), 7,36-7,42 (м, 1H), 7,81-7,89 (м, 1H), 7,96-8,14 (м, 2H), 10,45-10,57 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 506,2; найдено 507,2; Rt=1,806 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1296)



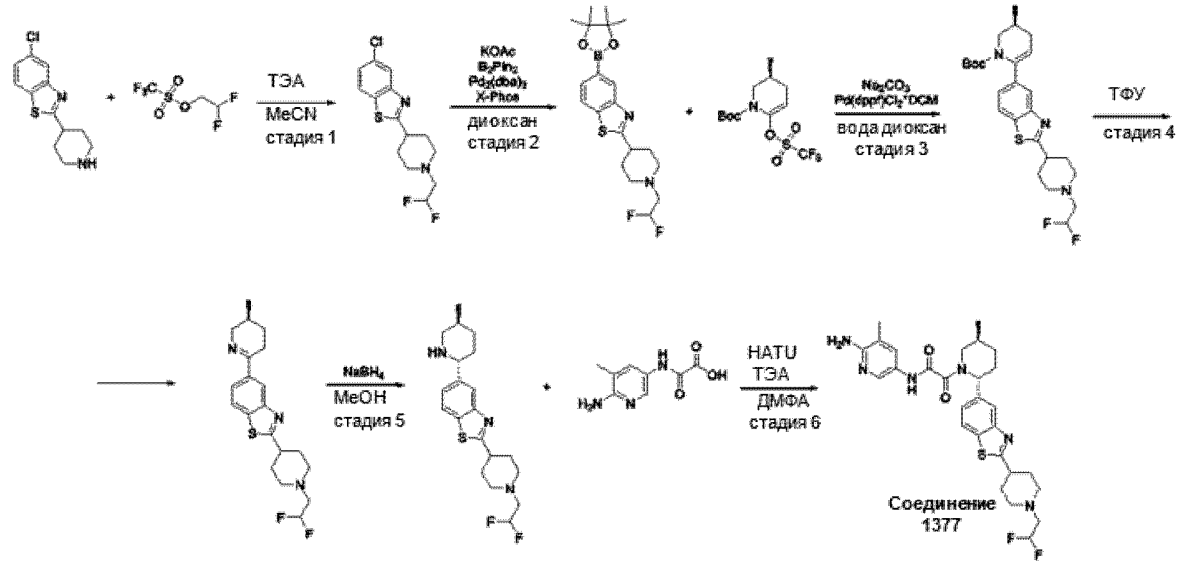
Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 100 мг (40,02%).

Условия ВЭЖХ: колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-5 мин 30-55% вода-MeCN+0,1% NH_4OH; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,07 (м, 3H), 1,29-1,41 (м, 1H), 1,64-1,75 (м, 5H), 1,79-1,93 (м, 1H), 1,95-2,04 (м, 3H), 2,07-2,22 (м, 1H), 2,25-2,36 (м, 1H), 2,50-2,53 (м, 4H), 2,75-2,80 (м, 0,3H), 2,81-2,90 (м, 2H), 3,20-3,28 (м, 2,7H), 3,43-4,07 (м, 1H), 5,22-5,59 (м, 1H), 5,59-5,73 (м, 2H), 7,31-7,41 (м, 1H), 7,42-7,53 (м, 1H), 7,79-7,91 (м, 1H), 7,94-8,07 (м, 2H), 10,45-10,67 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 506,2; найдено 507,2; Rt=2,173 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(2-(1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1377)



Стадия 1. Синтез 5-хлор-2-(1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола

Смесь 5-хлор-2-(4-пиперидил)-1,3-бензотиазола (3,6 г, 11,05 ммоль, 2HCl), 2,2-дифторэтил-трифторметансульфоната (2,84 г, 13,26 ммоль) и ТЕА (5,59 г, 55,27 ммоль, 7,70 мл) в MeCN (100 мл) перемешивали при 60°C в течение 72 ч, затем охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (50 мл) и подщелачивали до pH 11

10% водным раствором гидроксида натрия. Полученную смесь экстрагировали МТБЭ (250 мл). Органический слой промывали водой (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 5-хлор-2-[1-(2,2-дифторэтил)-4-пиперидил]-1,3-бензотиазола (3 г, 9,47 ммоль, выход 85,67%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 316,2; найдено 317,2; Rt=2,015 мин.

Стадия 2: Синтез 2-(1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола

Смесь 5-хлор-2-[1-(2,2-дифторэтил)-4-пиперидил]-1,3-бензотиазола (3 г, 9,47 ммоль) , 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2,65 г, 10,42 ммоль) и ацетата калия (1,86 г, 18,94 ммоль, 1,18 мл) в диоксане (100 мл) вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном. Данную операцию повторяли дважды, затем *трис*(1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он)дипалладий (433,58 мг, 473,49 мкмоль) и дициклогексил[2',4',6'-трис(пропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-ил]фосфан (902,89 мг, 1,89 ммоль) добавляли в атмосфере аргона, а реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент гексан/этилацетат (0-100% этилацетат) с получением 2-[1-(2,2-дифторэтил)-4-пиперидил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (1,5 г, 3,67 ммоль, выход 38,79%) в виде бежевого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 408,2; найдено 409,2; Rt=0,989 мин.

Стадия 3: Синтез (S)-трет-бутил-6-(2-(1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 0,9 г (51,29%).

Условия СС: Неочищенный продукт очищали силикагелем с гексан/МТБЭ в качестве элюирующей смеси.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 477,2; найдено 478,2; Rt=1,120 мин.

Стадия 4: Синтез (S)-2-(1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил)-5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 0,67 г (9F9%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 377,2; найдено 378,2; Rt=0,707 мин.

Стадия 5: Синтез 2-(1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил)-5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 0,55 г (81,65%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 379,2; найдено 380,2; Rt=0,744 мин.

Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(2-(1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1377)

Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 109 мг (29,72%).

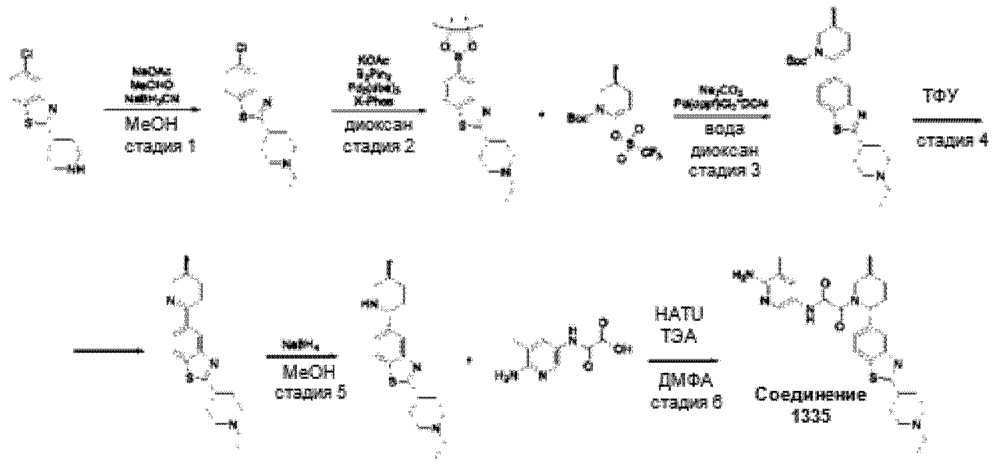
Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-1-6 мин 30-30-50%

вода-MeCN+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,06 (м, 3H), 1,26-1,41 (м, 1H), 1,63-1,94 (м, 5H), 1,96-2,04 (м, 3H), 2,05-2,11 (м, 3H), 2,13-2,29 (м, 1H), 2,33-2,37 (м, 2H), 2,72-2,78 (м, 2H), 2,96-3,00 (м, 2H), 3,07-3,14 (м, 1H), 3,35-4,10 (м, 1H), 5,26-5,62 (м, 1H), 5,62-5,72 (м, 2H), 6,14 (тт, 1H), 7,34-7,53 (м, 2H), 7,85-7,93 (м, 1H), 7,95-8,08 (м, 2H), 10,50-10,58 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 556,2; найдено 557,2; Rt=2,426 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(2-(1-этилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1335)



Стадия 1. Синтез 5-хлор-2-(пиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола

Пентоксид фосфора (V) (50 г, 352,25 ммоль) добавляли порциями при перемешивании к фосфорной кислоте (60 г, 612,27 ммоль, 35,29 мл). Полученную смесь перемешивали при 80-90°C до тех пор, пока не образовался прозрачный раствор, затем пиперидин-4-карбоновую кислоту (15 г, 116,14 ммоль) и 2-амино-4-хлор-бензолтиол (18,54 г, 116,14 ммоль) одной порцией добавляли в атмосфере аргона, а полученную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 160°C в течение 15 ч, затем охлаждали и разбавляли водой (500 мл). Полученный осадок фильтровали, переносили в химический стакан и подщелачивали до pH 11 10% водным раствором гидроксида натрия. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 * 250 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия, затем раствор хлористого водорода 4,0M в диоксане (157,50 г, 600,44 ммоль, 150 мл, 13,9% чистота) осторожно добавляли в сухой раствор продукта в дихлорметане. Полученный осадок фильтровали, промывали ДХМ (3 * 50 мл) и сушили в вакууме с получением 5-хлор-2-(4-пиперидил)-1,3-бензотиазола (22 г, 67,55 ммоль, выход 58,16%, 2HCl) в виде зеленого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 252,2; найдено 253,2; Rt=0,963 мин.

Стадия 1: Синтез 5-хлор-2-(1-этилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола

Ацетальдегид (973,88 мг, 22,11 ммоль, 790,23 мкл) одной порцией добавляли при 25°C к перемешиваемой смеси 5-хлор-2-(4-пиперидил)-1,3-бензотиазола (4 г, 12,28 ммоль, 2HCl) и ацетата натрия, безводного (2,52 г, 30,70 ммоль, 1,65 мл) в MeOH (100 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, затем одной порцией добавляли цианоборгидрид натрия (1,54 г, 24,56 ммоль) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, ЖХМС показала только наличие исходного материала. Добавляли больше ацетальдегида (1,08 г, 24,56 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч, а затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (40 мл) и подщелачивали до pH 10-11 10% водным раствором гидроксида натрия. Полученную смесь экстрагировали МТБЭ (2 * 150 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 5-хлор-2-(1-этил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазола (2,4 г, 8,55 ммоль, выход 69,59%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 280,2; найдено 281,2; Rt=2,381 мин.

Стадия 2: Синтез 2-(1-этилпиперидин-4-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола

Смесь 5-хлор-2-(1-этил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазола (2,4 г, 8,55 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2,39 г, 9,40 ммоль) и ацетата калия (1,68 г, 17,09 ммоль, 1,07 мл) в диоксане (100 мл) вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном. Данную операцию повторяли дважды, затем *трис*(1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он) дипалладий (391,31 мг, 427,33 мкмоль) и дициклогексил[2',4',6'-трис(пропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-ил]фосфан (814,86 мг, 1,71 ммоль) добавляли в атмосфере аргона, а реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент МТБЭ/MeOH (0-100% MeOH) с получением 2-(1-этил-4-пиперидил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (1,2 г, 3,22 ммоль, выход 37,71%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 372,2; найдено 373,2; Rt=1,181 мин.

Стадия 3: Синтез (S)-трет-бутил-6-(2-(1-этилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 1,4 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 441,2; найдено 442,2; Rt=2,481 мин.

Стадия 4: Синтез (S)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)-5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 250 мг неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 341,2; найдено 342,2; Rt=0,567 мин.

Стадия 5: Синтез 2-(1-этилпиперидин-4-ил)-5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 130 мг (51,69%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 343,2; найдено 344,2; Rt=0,610 мин.

Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(2-(1-этилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1335)

Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 13 мг (6,60%).

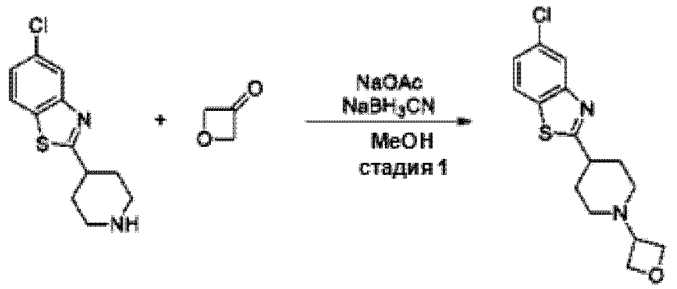
Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-5 мин 30-80% вода-MeCN+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,03 (м, 5H), 1,32-1,39 (м, 2H), 1,69-2,09 (м, 10H), 2,28-2,37 (м, 3H), 2,77-3,10 (м, 5H), 3,46-3,48 (м, 1H), 4,03-4,05 (м, 1H), 5,27-5,69 (м, 3H), 7,34-7,50 (м, 2H), 7,86-8,06 (м, 3H), 10,52-10,57 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 520,2; найдено 521,2; Rt=1,879 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1268)

Стадия 1. Синтез 5-хлор-2-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола



Оксетан-3-он (1,33 г, 18,42 ммоль, 1,19 мл) одной порцией добавляли при 25°C к перемешиваемой смеси 5-хлор-2-(4-пиперидил)-1,3-бензотиазола (4 г, 12,28 ммоль, 2HCl) и ацетат натрия, безводный (2,52 г, 30,70 ммоль, 1,65 мл) в MeOH (100 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, затем одной порцией добавляли цианоборгидрид натрия (1,54 г, 24,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч, затем концентрировали досуха в вакууме. Остаток разбавляли водой (40 мл) и подщелачивали до pH 10-11 10% водным раствором гидроксида натрия. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 * 75 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 5-хлор-2-[1-(оксетан-3-ил)-4-пиперидил]-1,3-бензотиазола (3,5 г, 11,33 ммоль, выход 92,28%) в виде зеленого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 308,2; найдено 309,2; Rt=1,776 мин.

Стадия 2: Синтез 2-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-

1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола

Смесь 5-хлор-2-[1-(оксетан-3-ил)-4-пиперидил]-1,3-бензотиазола (3,5 г, 11,33 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (3,17 г, 12,47 ммоль) и ацетата калия (2,22 г, 22,67 ммоль, 1,42 мл) в диоксане (100 мл) вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном. Данную операцию повторяли дважды, затем добавляли *трис*(1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он)дипалладий (518,90 мг, 566,66 мкмоль) и дициклогексил[2',4',6'-трис(пропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-ил]фосфан (1,08 г, 2,27 ммоль) в атмосфере аргона, а реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 36 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент хлороформ/MeCN (0-100% MeCN) с получением 2-[1-(оксетан-3-ил)-4-пиперидил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (2,6 г, 6,49 ммоль, выход 57,30%) в виде зеленого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 400,2; найдено 401,2; Rt=1,113 мин.

Стадия 3: Синтез (S)-трет-бутил-3-метил-6-(2-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 2,7 г (88,52%).

Условия СС: Неочищенный продукт очищали силикагелем с градиентом $CHCl_3$/MeCN (0-100% MeCN) в качестве элюирующей смеси.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 469,2; найдено 470,2; Rt=1,233 мин.

Стадия 4: Синтез (S)-5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)-2-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 900 мг неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 369,2; найдено 370,2; Rt=0,484 мин.

Стадия 5: Синтез 5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)-2-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 650 мг (71,83%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 371,2; найдено 372,2; Rt=0,625 мин.

Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1268)

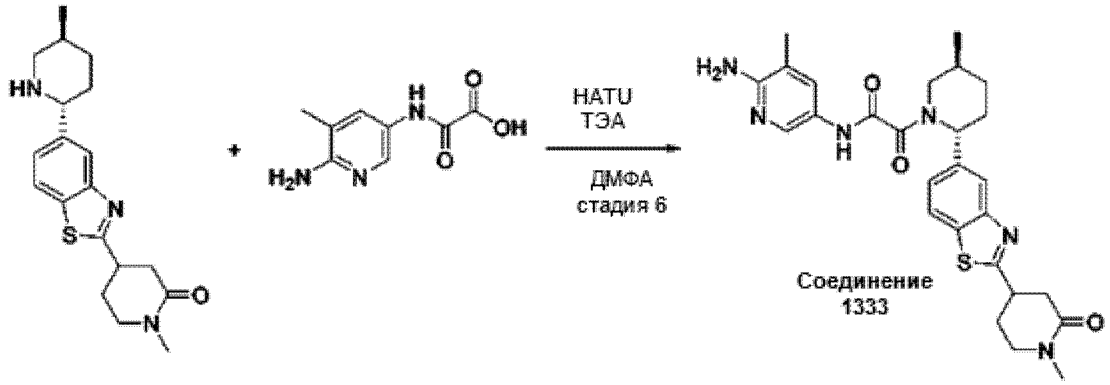
Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 117 мг (31,69%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-1-5 мин 20-20-45% вода-MeCN+0,1% NH_4OH; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02-1,04 (м, 3H), 1,32-1,39 (м, 1H), 1,66-1,70 (м, 3H), 1,79 -2,31 (м, 8H), 2,76-2,78 (м, 3H), 3,10-3,14 (м, 1H), 3,40-3,48 (м, 2H), 4,040 (м, 1H), 4,42-4,54 (дт, 4H), 5,27 (м, 1H), 5,58-5,69 (м, 3H), 7,34-7,50 (м, 2H), 7,86-8,07 (м, 3H), 10,52-10,57 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 548,2; найдено 549,2; Rt=2,201 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(1-метил-2-оксопиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1333)



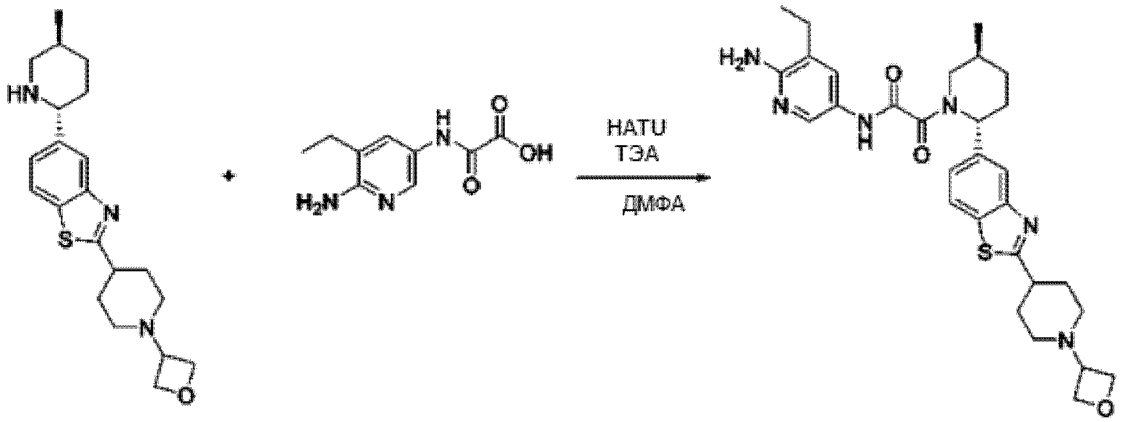
Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 63,4 мг (11,95%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-1-6 мин 40-40-65% вода-MeOH+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02-1,04 (м, 3H), 1,31-1,39 (м, 1H), 1,69-1,71 (м, 1H), 1,84-2,31 (м, 9H), 2,60-2,82 (м, 5H), 3,39-4,05 (м, 4H), 5,27-5,69 (м, 3H), 7,36-7,50 (м, 2H), 7,88-8,09 (м, 3H), 10,52-10,56 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 520,2; найдено 521,2; Rt=2,359 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1224)



Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 96 мг (42,26%).

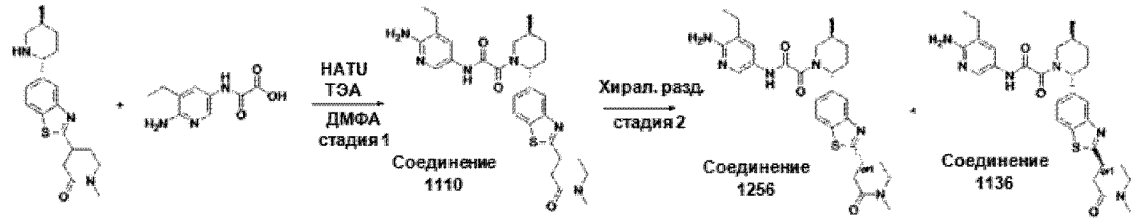
Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-5 мин 20-45% вода-MeCN+0,1% NH_4OH; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02-1,14 (м, 6H), 1,32-1,39 (м, 1H), 1,69-1,97 (м, 6H), 2,09-2,11 (м, 3H), 2,28-2,40 (м, 3H), 2,76-2,77 (м, 2H), 3,12 (м, 1H), 3,40-4,06 (м,

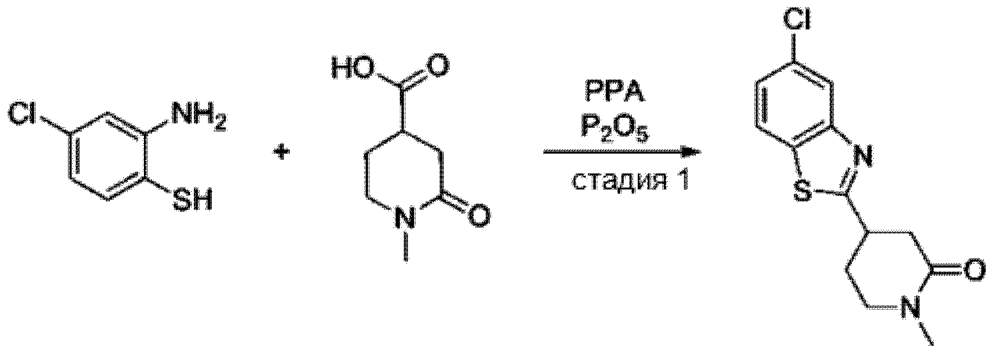
3H), 4,42-4,54 (м, 4H), 5,28-5,69 (м, 3H), 7,34-7,51 (м, 2H), 7,86-8,07 (м, 3H), 10,52-10,58 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 562,2; найдено 563,2; Rt=1,926 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(1-метил-2-оксопиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 1110, соединение 1256 и соединение 1136**)**



Стадия 1. Синтез 4-(5-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)-1-метилпиперидин-2-она

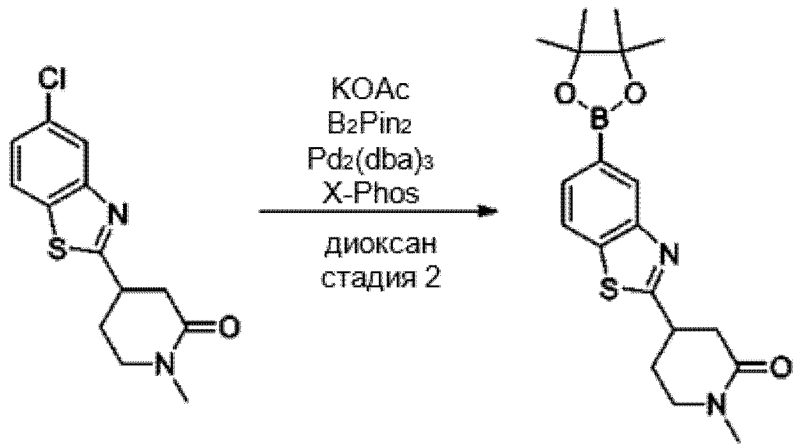


Получали по общей методике Схемы H стадии 1A. Выход: 3,1 г (35,25%).

Условия CC: Неочищенный продукт очищали силикагелем с $CHCl_3$/МТБЭ (градиент 10-100% МТБЭ) в качестве элюирующей смеси.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 280,2; найдено 281,2; Rt=1,118 мин.

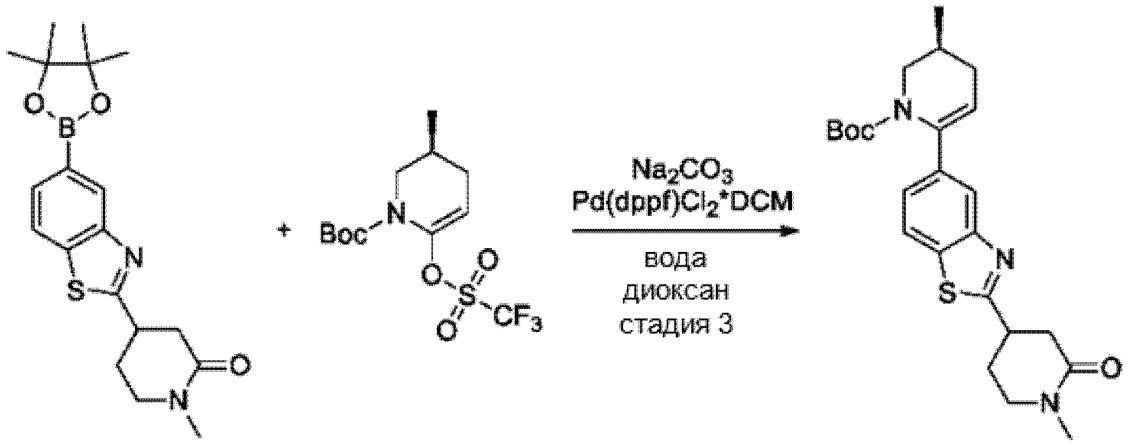
Стадия 2: Синтез 1-метил-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-2-она



трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (303,31 мг, 331,23 мкмоль) и XPhos (631,61 мг, 1,32 ммоль) добавляли к раствору 4-(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)-1-метил-пиперидин-2-она (3,1 г, 11,04 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (3,64 г, 14,35 ммоль) в диоксане (100 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли ацетат калия (2,17 г, 22,08 ммоль, 1,38 мл) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч в инертной атмосфере, затем охлаждали и упаривали в вакууме выливали в воду (200 мл) и экстрагировали ДХМ (2×100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 5 г неочищенного продукта, 5 г из которых очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент $CHCl_3$/MeCN (10-100% MeCN) с получением 1-метил-4-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-2-она (3 г, 8,06 ммоль, выход 72,99%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 372,2; найдено 373,2; Rt=1,299 мин.

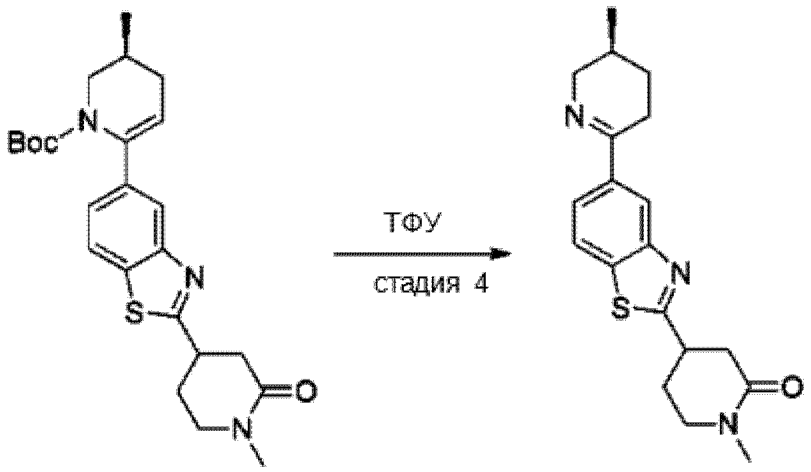
Стадия 3. Синтез (3S)-трет-бутил-3-метил-6-(2-(1-метил-2-оксопиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата



Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 3 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 441,2; найдено 442,2; Rt=4,017 мин.

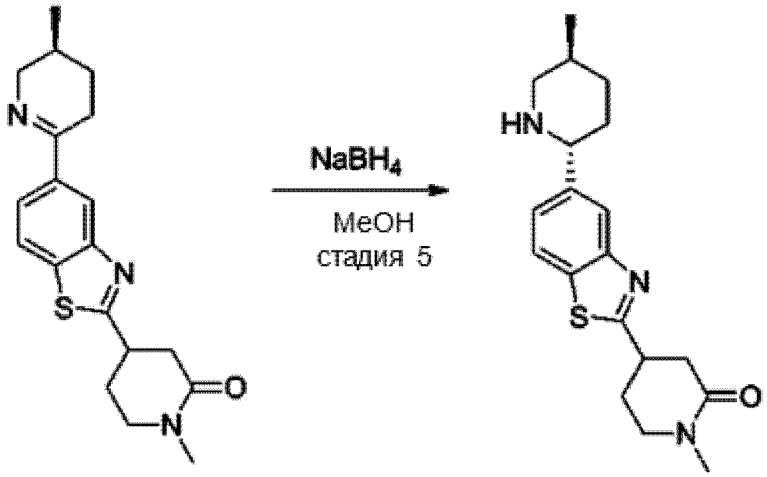
Стадия 4: Синтез 1-метил-4-(5-((S)-5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-2-она



Получали по общей методике 8 стадии 4. Выход: 1,1 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 341,2; найдено 342,2; Rt=0,860 мин.

Стадия 5: Синтез 1-метил-4-(5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-2-она



Получали по общей методике 8 стадии 5. Выход: 0,7 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 343,2; найдено 344,2; Rt=0,706 мин.

Стадия 6. Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(1-метил-2-оксопиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 48 мг (15,42%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-1-6 мин 30-30-75% вода-MeOH+0,1% NH_4OH; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

Соединение 1110:

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02-1,13 (м, 6H), 1,32-1,39 (м, 1H), 1,69-1,90 (м, 2H), 2,08-2,19 (м, 2H), 2,31-2,40 (м, 3H), 2,59-2,82 (м, 5H), 3,40-4,06 (м, 4H), 5,27-5,69 (м, 3H), 7,36-7,51 (м, 2H), 7,88-8,16 (м, 3H), 10,53-10,59 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 534,2; найдено 535,2; Rt=2,632 мин.

Стадия 7: Хиральное разделение (соединение 1256 и соединение 1136)

Рацемический *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[2-(1-метил-2-оксо-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (0,068 г, 127,18 мкмоль) разделяли хирально (Колонка: Chiralpak OJ-H (250-20 мм - 5 м); подвижная фаза : гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15 скорость потока: 15 мл/мин) с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[2-(1-метил-2-оксо-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,02603 г, 48,68 мкмоль, выход 38,28%) и *N*-(6-амино-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-[2-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,05775 г, 124,60 мкмоль, выход 50,22%).

Время удерживания для соединения 1256 в аналитических условиях (колонка: OJ-H, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 31,50 мин и для соединения 1136 38,37 мин.

Соединение 1256:

Время удерживания: 31,50 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01-1,14 (м, 6H), 1,32-1,40 (м, 1H), 1,65-1,74 (м, 1H), 1,84-1,92 (м, 1H), 2,05-2,18 (м, 2H), 2,28-2,43 (м, 5H), 2,58-2,81 (м, 3H), 2,82 (с, 3H), 3,36-3,44 (м, 1H), 3,46-4,07 (м, 2H), 5,25-5,73 (м, 3H), 7,34-7,53 (м, 2H), 7,87-7,95 (м, 1H), 7,96-8,12 (м, 2H), 10,50-10,61 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 534,2; найдено 535,2; Rt=2,624 мин.

Соединение 1136:

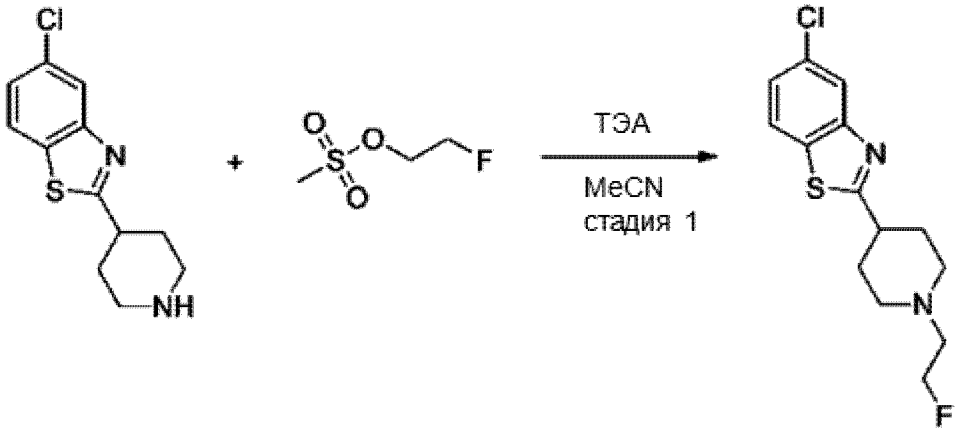
Время удерживания: 38,37 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.)

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 534,2; найдено 535,2; Rt=2,627 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1174)

Стадия 1. Синтез 5-хлор-2-(1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола

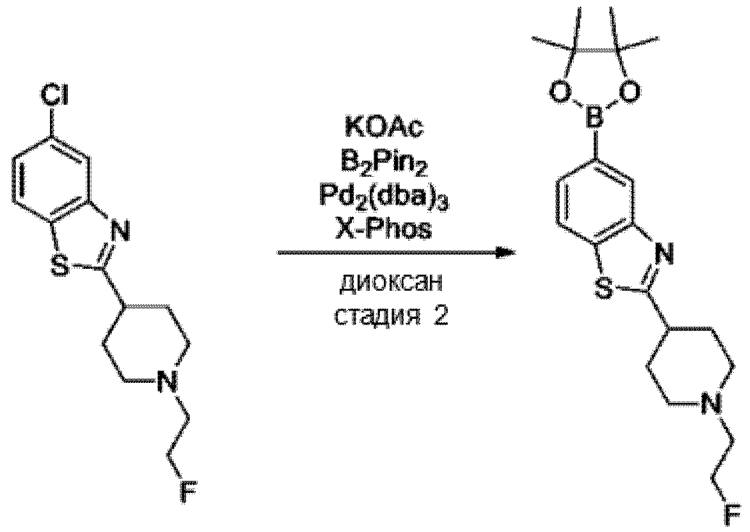


Смесь 5-хлор-2-(4-пиперидил)-1,3-бензотиазола (5 г, 15,35 ммоль, 2HCl), 2-фторэтил-метансульфоната (2,29 г, 16,12 ммоль) и ТЕА (6,21 г, 61,41 ммоль, 8,56 мл) в

MeCN (100 мл) перемешивали при 50°C в течение 24 ч. ЖХМС аликвоты показала превращение 61%. 2-Фторэтилметансульфонат (2,18 г, 15,35 ммоль) и TEA (4,66 г, 46,06 ммоль, 6,42 мл) добавляли к реакционной смеси и перемешивали при 60°C в течение 72 ч, затем охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (50 мл) и подщелачивали до pH 11 10% водным раствором гидроксида натрия. Полученную смесь экстрагировали МТБЭ (250 мл). Органический слой промывали водой (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 5-хлор-2-[1-(2-фторэтил)-4-пиперидил]-1,3-бензотиазола (3,3 г, 11,04 ммоль, выход 71,94%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 298,2; найдено 299,2; Rt=1,812 мин.

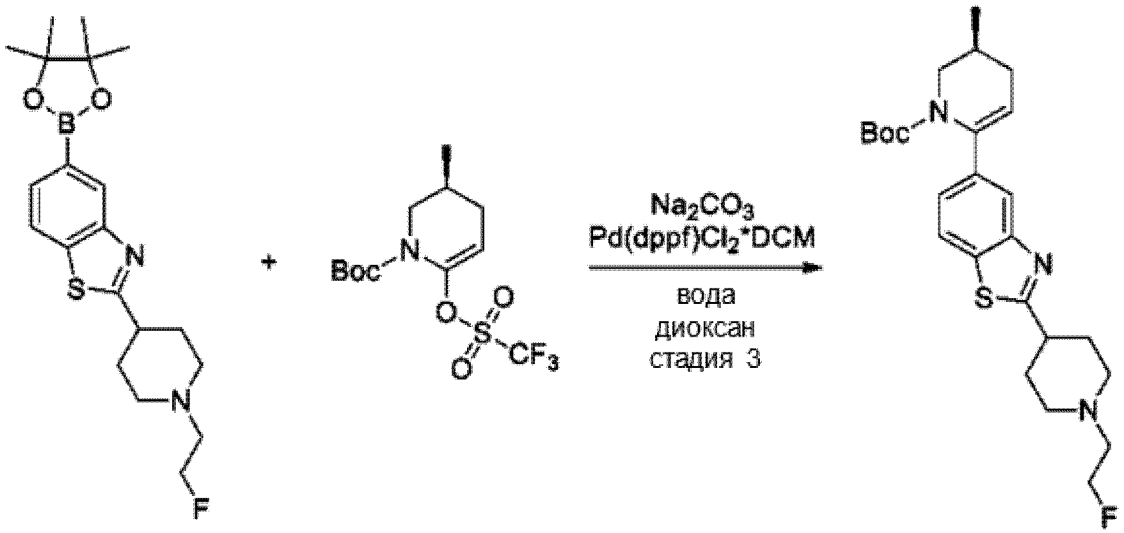
Стадия 2: Синтез 2-(1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола



Смесь 5-хлор-2-[1-(2-фторэтил)-4-пиперидил]-1,3-бензотиазола (3,3 г, 11,04 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (3,08 г, 12,15 ммоль) и ацетата калия (2,17 г, 22,09 ммоль, 1,38 мл) в диоксане (100 мл) вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном. Данную операцию повторяли дважды, затем *трис*(1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он)дипалладий (505,66 мг, 552,20 мкмоль) и дициклогексил[2',4',6'-трис(пропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-ил]фосфан (1,05 г, 2,21 ммоль) добавляли в атмосфере аргона, а реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя MeCN/MeOH (0-100% MeOH), с получением 2-[1-(2-фторэтил)-4-пиперидил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (2,8 г, 7,17 ммоль, выход 64,95%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 390,2; найдено 391,2; Rt=1,011 мин.

Стадия 3: Синтез (S)-трет-бутил-6-(2-(1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

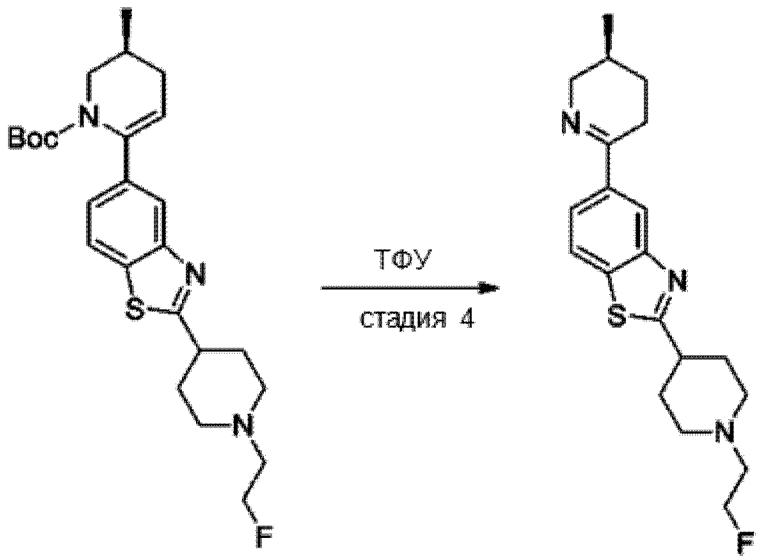


Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 2 г (60,66%).

Условия СС: Неочищенный продукт очищали силикагелем с $CHCl_3$/MeCN в качестве элюирующей смеси.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 459,2; найдено 460,2; Rt=1,248 мин.

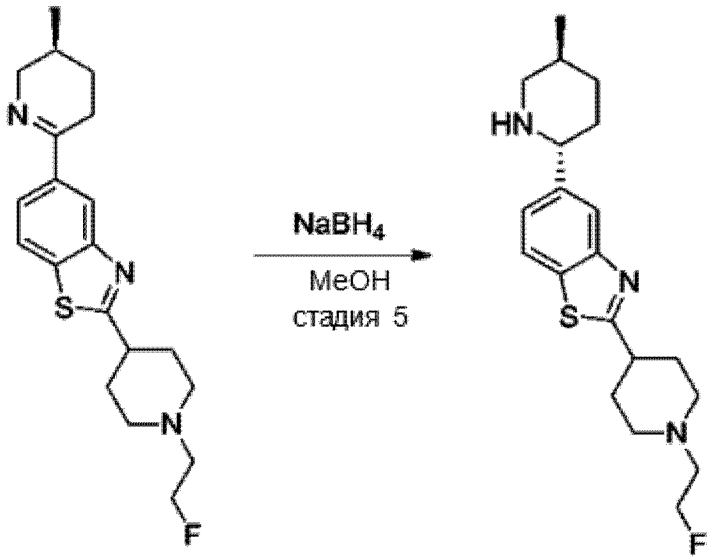
Стадия 4: Синтез (S)-2-(1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)-5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазола



Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 760 мг (48,58%).

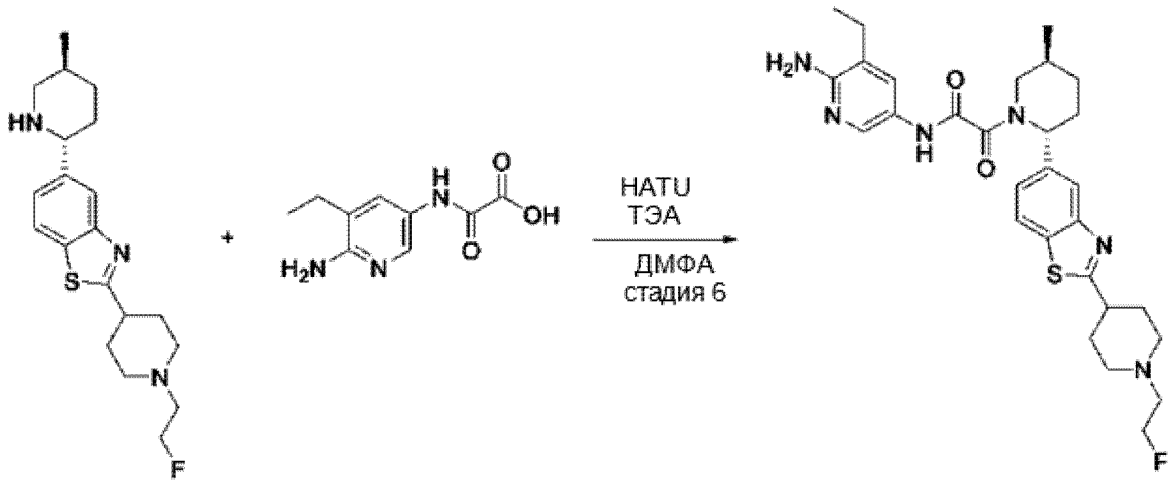
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 359,2; найдено 360,2; Rt=0,574 мин.

Стадия 5: Синтез 2-(1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)-5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазола



Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 620 мг (81,12%). ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 361,2; найдено 362,2; Rt=0,724 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(2-(1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1174)



Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 70,6 мг (30,79%).

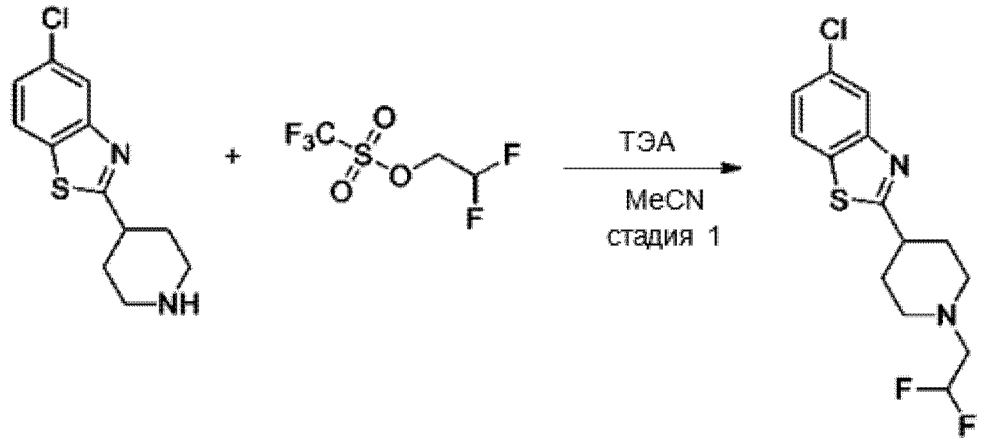
Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-1-5 мин 50-50-60% вода-MeOH+0,1% NH_4OH; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02-1,13 (м, 6H), 1,32-1,39 (м, 1H), 1,69-1,89 (м, 4H), 2,07-2,22 (м, 5H), 2,28-2,41 (м, 3H), 2,60-2,67 (м, 2H), 2,77-2,97 (м, 3H), 3,07-3,11 (м, 1H), 3,46-4,05 (м, 1H), 4,48-4,58 (дт, 2 H), 5,27-5,69 (м, 3H), 7,34-7,51 (м, 2H), 7,86-7,90 (д, 1H), 7,99-8,07 (м, 2H), 10,53-10,58 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 552,2; найдено 553,2; Rt=2,212 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1304)

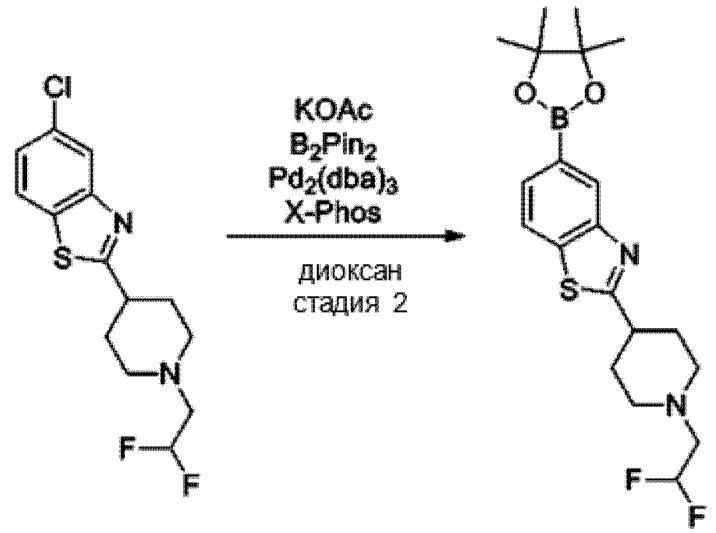
Стадия 1: Синтез 5-хлор-2-(1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола



Смесь 5-хлор-2-(4-пиперидил)-1,3-бензотиазола (3,6 г, 11,05 ммоль, 2HCl), 2,2-дифторэтил-трифторметансульфоната (2,84 г, 13,26 ммоль) и ТЕА (5,59 г, 55,27 ммоль, 7,70 мл) в MeCN (100 мл) перемешивали при 60°C в течение 72 ч, затем охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (50 мл) и подщелачивали до pH 11 10% водным раствором гидроксида натрия. Полученную смесь экстрагировали МТБЭ (250 мл). Органический слой промывали водой (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 5-хлор-2-[1-(2,2-дифторэтил)-4-пиперидил]-1,3-бензотиазола (3 г, 9,47 ммоль, выход 85,67%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 316,2; найдено 317,2; Rt=2,015 мин.

Стадия 2: Синтез 2-(1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола

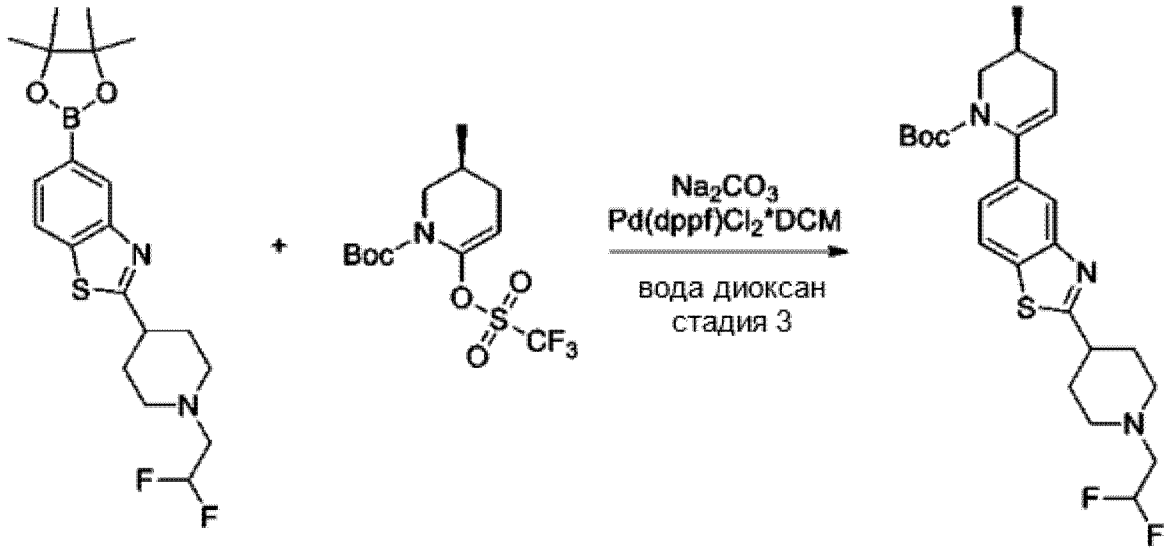


Смесь 5-хлор-2-[1-(2,2-дифторэтил)-4-пиперидил]-1,3-бензотиазола (3 г, 9,47 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2,65 г, 10,42 ммоль) и ацетата калия (1,86 г, 18,94 ммоль, 1,18 мл) в

диоксане (100 мл) вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном. Данную операцию повторяли дважды, затем *трис*(1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он)дипалладий (433,58 мг, 473,49 мкмоль) и дициклогексил[2',4',6'-трис(пропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-ил]фосфан (902,89 мг, 1,89 ммоль) добавляли в атмосфере аргона, а реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент гексан/этилацетат (0-100% этилацетат) с получением 2-[1-(2,2-дифторэтил)-4-пиперидил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (1,5 г, 3,67 ммоль, выход 38,79%) в виде бежевого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 408,2; найдено 409,2; Rt=0,989 мин.

Стадия 3: Синтез (S)-трет-бутил-6-(2-(1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

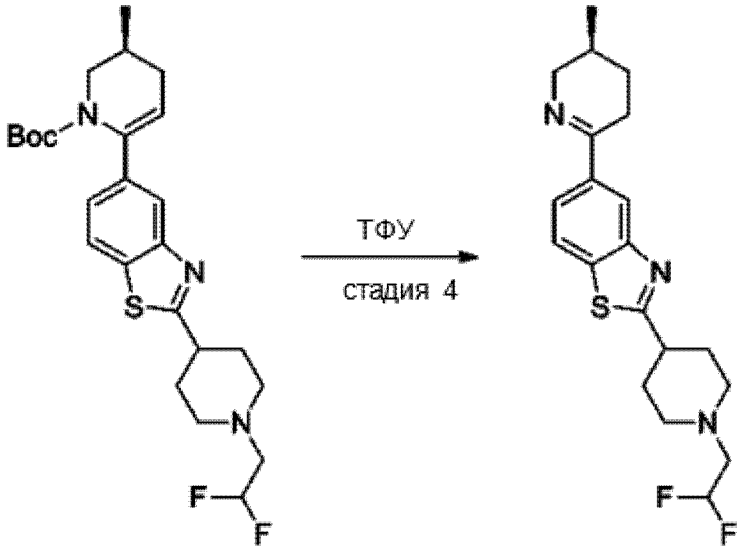


Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 0,9 г (51,29%).

Условия СС: Неочищенный продукт очищали силикагелем с гексан/МТБЭ в качестве элюирующей смеси.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 477,2; найдено 478,2; Rt=1,120 мин.

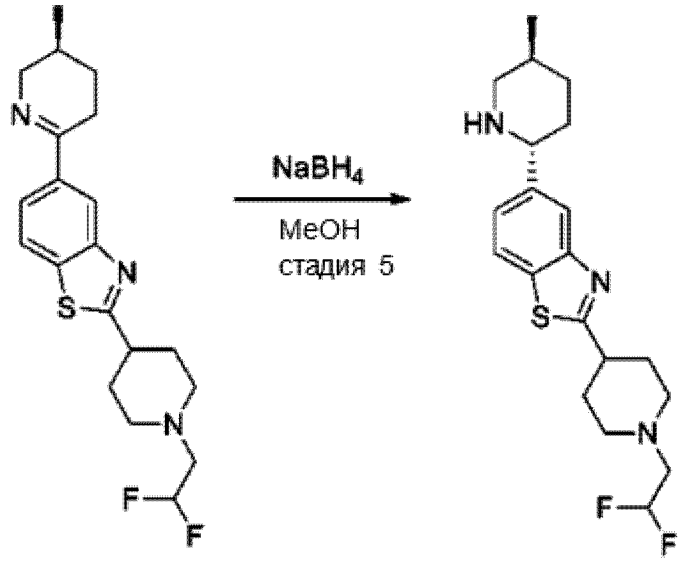
Стадия 4: Синтез (S)-2-(1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил)-5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазола



Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 0,67 г (94,19%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 377,2; найдено 378,2; Rt=0,707 мин.

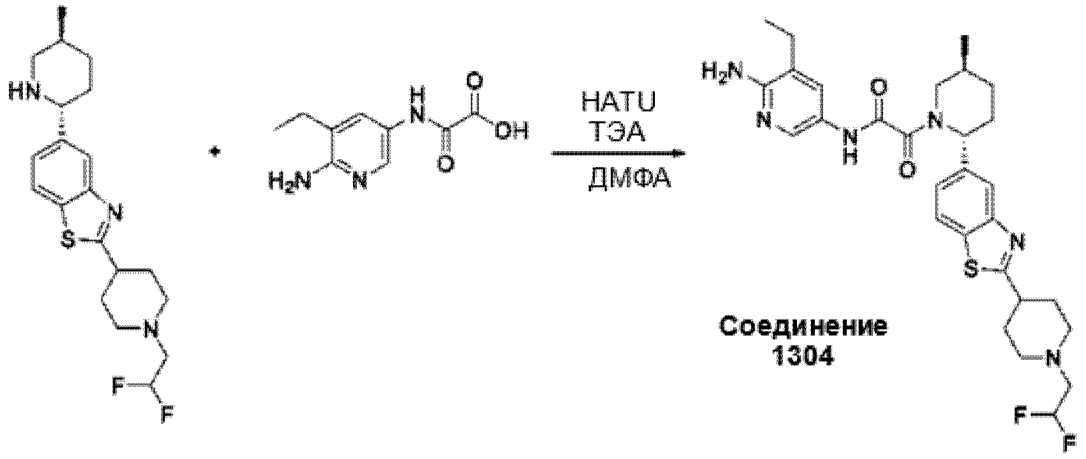
Стадия 5: Синтез 2-(1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил)-5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазола



Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 0,55 г (81,65%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 379,2; найдено 380,2; Rt=0,744 мин.

Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(2-(1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1304)



Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 26 мг (11,53%).

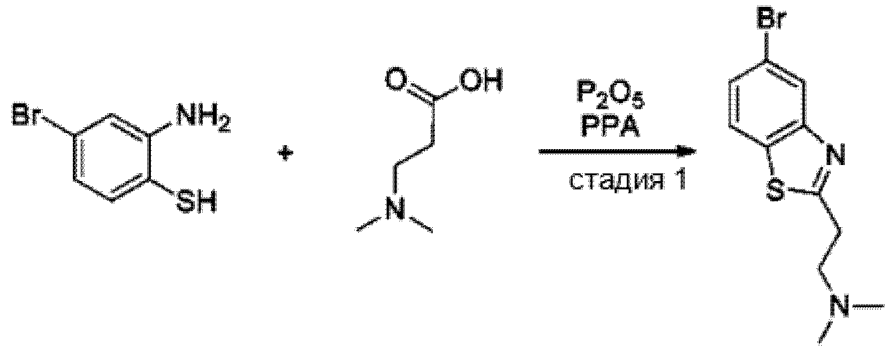
Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-5 мин 30-55% вода-MeCN+0,1% NH_4OH; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02-1,13 (м, 6H), 1,32-1,39 (м, 1H), 1,69-1,90 (м, 4H), 2,06-2,18 (м, 3H), 2,28-2,40 (м, 4H), 2,72-2,78 (м, 3H), 2,97-3,10 (м, 3H), 3,47-4,05 (м, 2H), 5,28-5,69 (м, 3H), 6,04-6,23 (м, 1H), 7,34-7,51 (м, 2H), 7,86-8,07 (м, 3H), 10,53-10,58 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 570,2; найдено 571,2; Rt=2,104 мин.

Синтез *рац-N, N*-диметил-2-(5-((*2R,5S*)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[*d*]тиазол-2-ил)этанамина

Стадия 1: Синтез 2-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)-N, N-диметилэтанамина

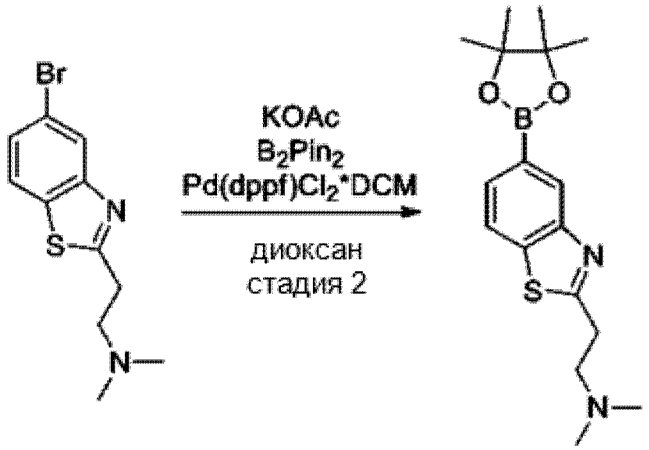


Получали по общей методике Схемы J стадии 1A. Выход: 1 г (11,18%).

Условия СС: Неочищенный продукт очищали силикагелем с $CHCl_3$/MeOH в качестве элюирующей смеси.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 285,2; найдено 286,2; Rt=0,824 мин.

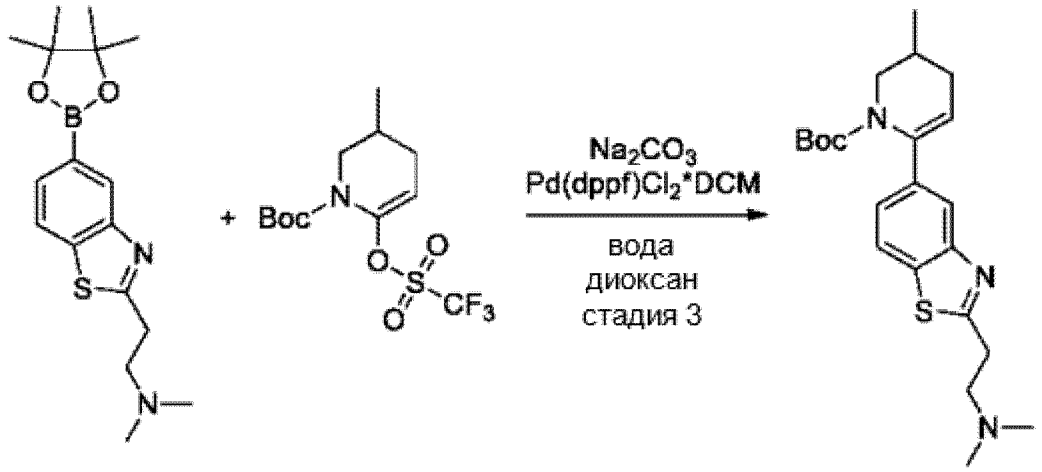
Стадия 2. Синтез N, N-диметил-2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)этанамина



Получали по общей методике Схемы J стадии 2. Выход: 1,1 г неочищенного

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 332,2; найдено 333,2; Rt=1,004 мин.

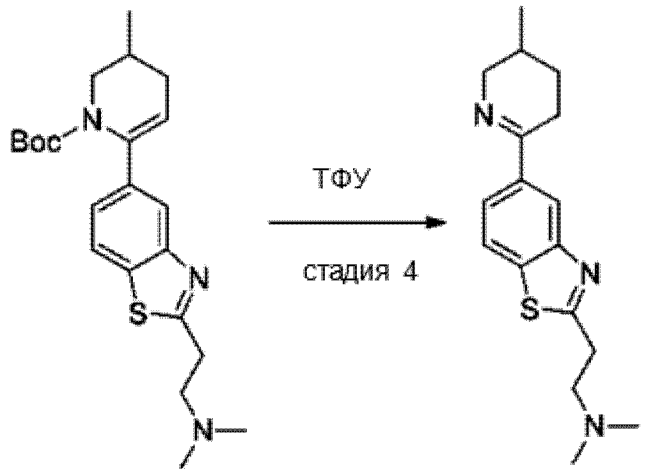
Стадия 3: Синтез трет-бутил-6-(2-(2-(диметиламино)этил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата



Получали по общей методике Схемы J стадии 3. Выход: 1,5 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 401,2; найдено 402,2; Rt=1,064 мин.

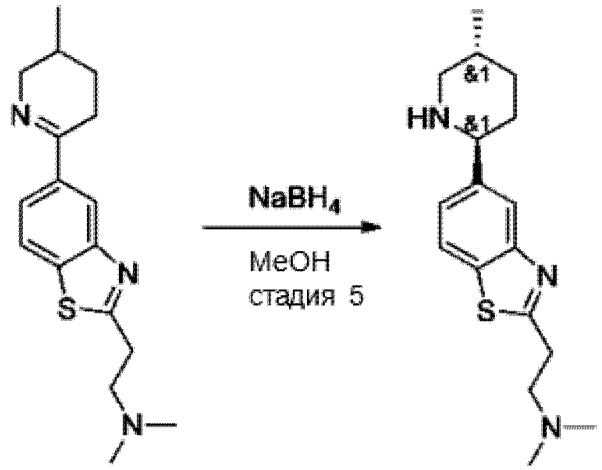
Стадия 4. Синтез N, N-диметил-2-(5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)этанамина



Получали по общей методике Схемы J стадии 4. Выход: 1,3 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 301,2; найдено 302,2; Rt=0,641 мин.

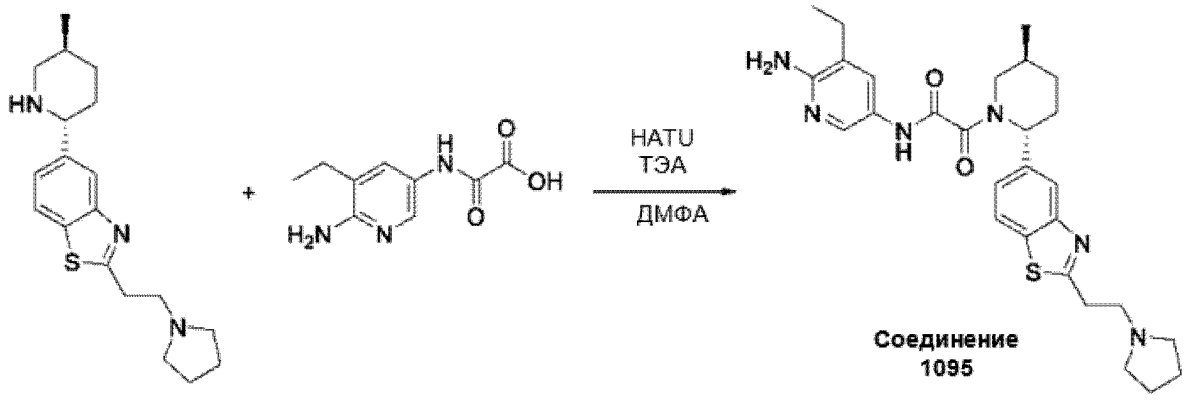
Стадия 5: Синтез рац-N, N-диметил-2-(5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)этанамина



Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 1,2 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 303,2; найдено 304,2; Rt=0,486 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1095)



Получали по общей методике 8. Выход: 33 мг (21,42%).

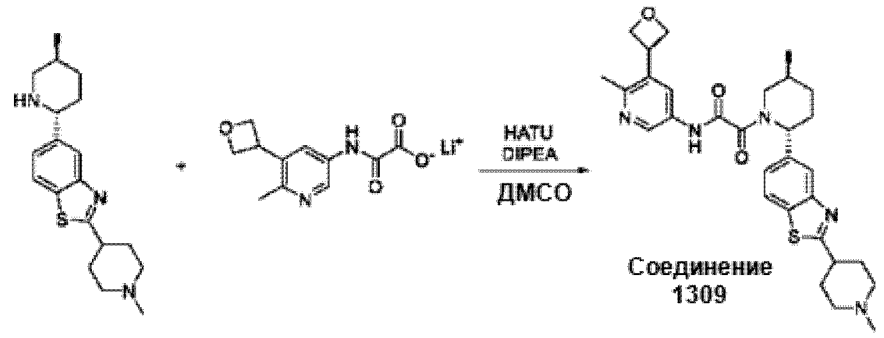
Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-1-5 мин 30-30-65% вода-MeCN+0,1% NH_4OH; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

Соединение 1095:

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02-1,14 (м, 6H), 1,32-1,40 (м, 2H), 1,68 (м, 5H), 1,85-1,90 (м, 2H), 2,06-2,37 (м, 5H), 2,76-2,86 (м, 3H), 3,24 (м, 2H), 3,47-4,05 (м, 2H), 5,28-5,69 (м, 3H), 7,32-7,51 (м, 2H), 7,84-7,88 (д, 1H), 8,00-8,07 (м, 2H), 10,51-10,56 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 520,2; найдено 521,2; Rt=1,944 мин.

Синтез 2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-*N*-(6-метил-5-(оксетан-3-ил)пиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1309)



Получали по общей методике Схемы H стадии 6B. Выход: 9 мг (5,31%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: SunFire C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 2-10 мин 50-100% MeOH; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

2-[(*2R,5S*)-5-Метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-*N*-[6-метил-5-(оксетан-3-ил)-3-пиридил]-2-оксо-ацетамид очищали хиральной ВЭЖХ: (Колонка: Chiralcel OD-H (250 * 20 мм, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 12 мл/мин) с получением 2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-*N*-[6-метил-5-(оксетан-3-ил)-3-пиридил]-2-оксо-ацетамида (0,009 г, 16,43 мкмоль, выход 5,31%).

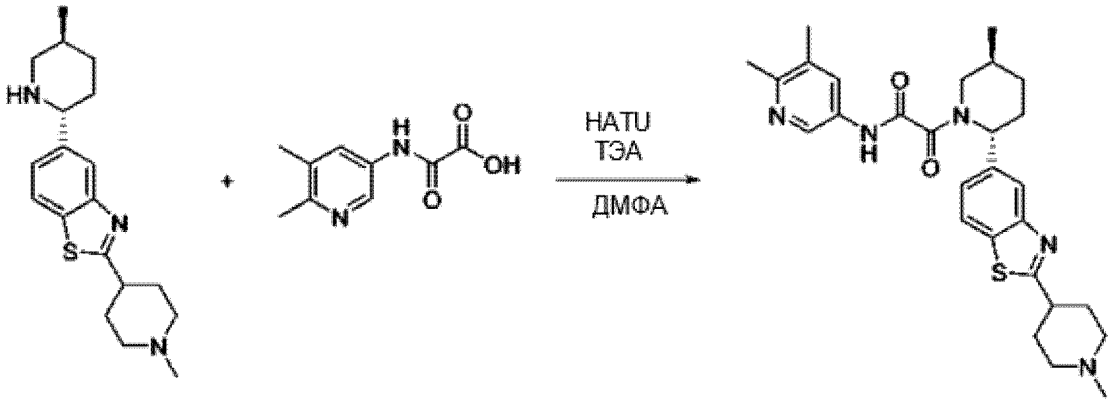
Время удерживания для соединения 1309 в аналитических условиях (колонка: OD-

H, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 17,78 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,08 (м, 3H), 1,27-1,42 (м, 1H), 1,66-1,77 (м, 1H), 1,77-2,00 (м, 3H), 2,08-2,21 (м, 3H), 2,22-2,28 (м, 3H), 2,28-2,36 (м, 3H), 2,45-2,46 (м, 3H), 2,82-3,09 (м, 3H), 3,09-3,22 (м, 1H), 3,54-4,07 (м, 1H), 4,36-4,50 (м, 1H), 4,52-4,67 (м, 2H), 4,86-4,99 (м, 2H), 5,27-5,75 (м, 1H), 7,34-7,46 (м, 1H), 7,85-7,97 (м, 1H), 7,98-8,12 (м, 2H), 8,52-8,67 (м, 1H), 10,84-11,29 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 547,2; найдено 548,2; Rt=2,313 мин.

Синтез *N*-(5,6-диметилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1137)



Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 47 мг (27,84%).

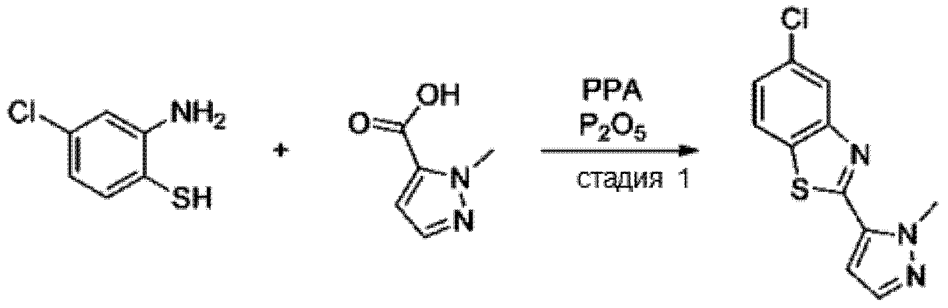
Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-1-6 мин 10-10-60% вода-MeCN+0,1% NH_4OH; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,00-1,07 (м, 3H), 1,29-1,42 (м, 1H), 1,64-1,75 (м, 1H), 1,76-1,92 (м, 3H), 1,99-2,13 (м, 5H), 2,17-2,25 (м, 6H), 2,31-2,39 (м, 4H), 2,50-2,51 (м, 1H), 2,80-2,85 (м, 2H), 3,00-3,10 (м, 1H), 3,43-4,06 (м, 1H), 5,22-5,76 (м, 1H), 7,32-7,44 (м, 1H), 7,72-7,85 (м, 1H), 7,85-7,94 (м, 1H), 8,02-8,09 (м, 1H), 8,39-8,55 (м, 1H), 10,79-11,14 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 505,2; найдено 506,2; Rt=1,873 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(1-метил-*1H*-пиразол-5-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1389)

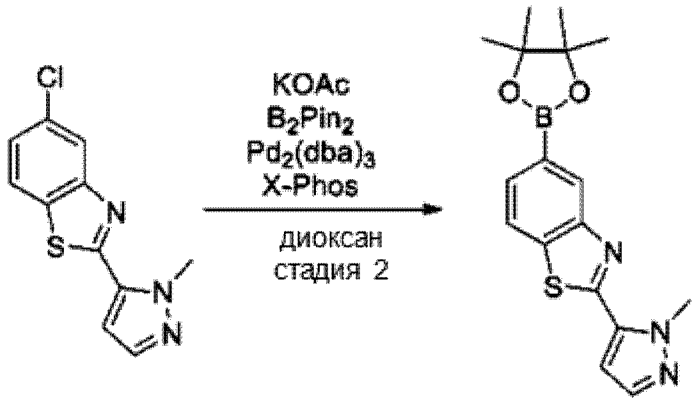
Стадия 1. Синтез 5-хлор-2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)бензо[d]тиазола



Получали по общей методике Схемы H стадии 1A. Выход: 8 г (96,96%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 249,2; найдено 250,2; Rt=1,539 мин.

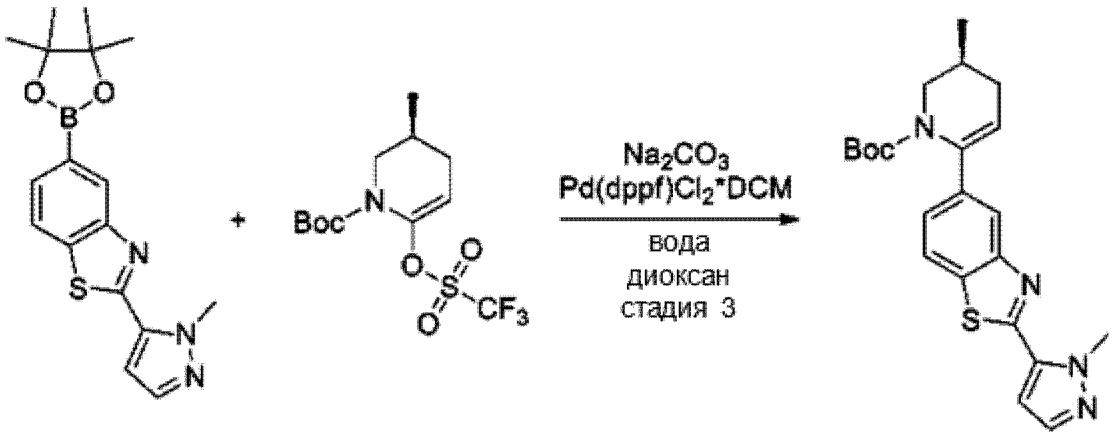
Стадия 2: Синтез 2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола



Ацетат калия (6,29 г, 64,07 ммоль, 4,01 мл) добавляли к раствору 5-хлор-2-(2-метилпиразол-3-ил)-1,3-бензотиазола (8,00 г, 32,04 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (8,95 г, 35,24 ммоль) в диоксане (100 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли *трис*(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (1,47 г, 1,60 ммоль) и X-Phos (3,05 г, 6,41 ммоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 18 ч в инертной атмосфере. Затем охлаждали, разбавляли EtOAc (200 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 100 процентов хлороформ-МТБЭ, с получением 2-(2-метилпиразол-3-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (6,7 г, 19,63 ммоль, выход 61,29%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 341,2; найдено 342,2; Rt=1,600 мин.

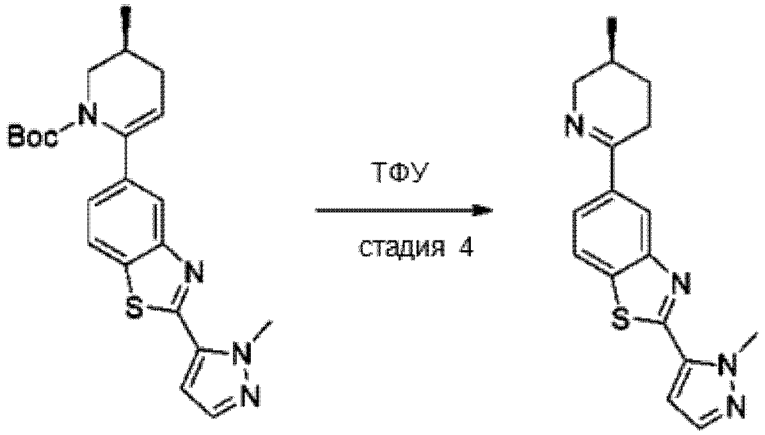
Стадия 3: Синтез (S)-трет-бутил-3-метил-6-(2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата



Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 12 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 410,2; найдено 411,2; Rt=1,654 мин.

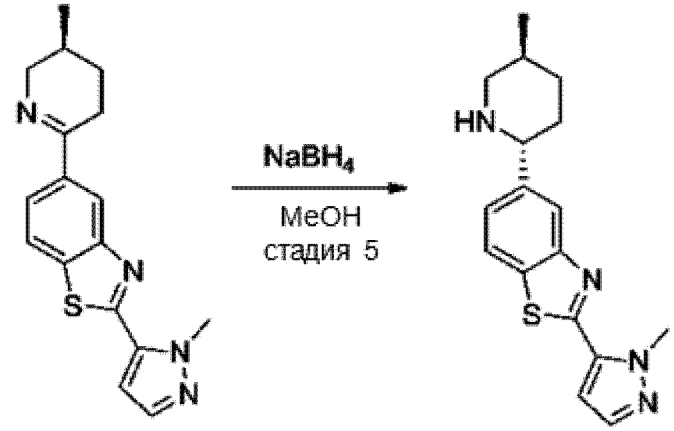
Стадия 4: Синтез (S)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазола



Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 8 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 310,2; найдено 311,2; Rt=0,983 мин.

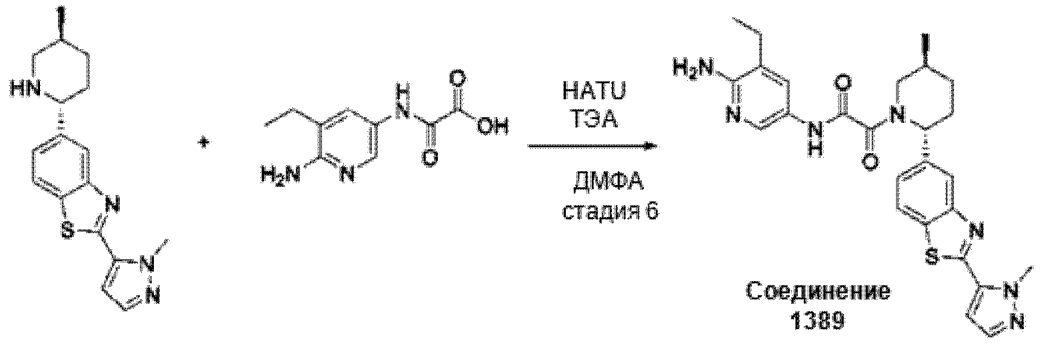
Стадия 5. Синтез 2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазола



Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 8 г (99,35%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 312,2; найдено 313,2; Rt=0,967 мин.

Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1389)



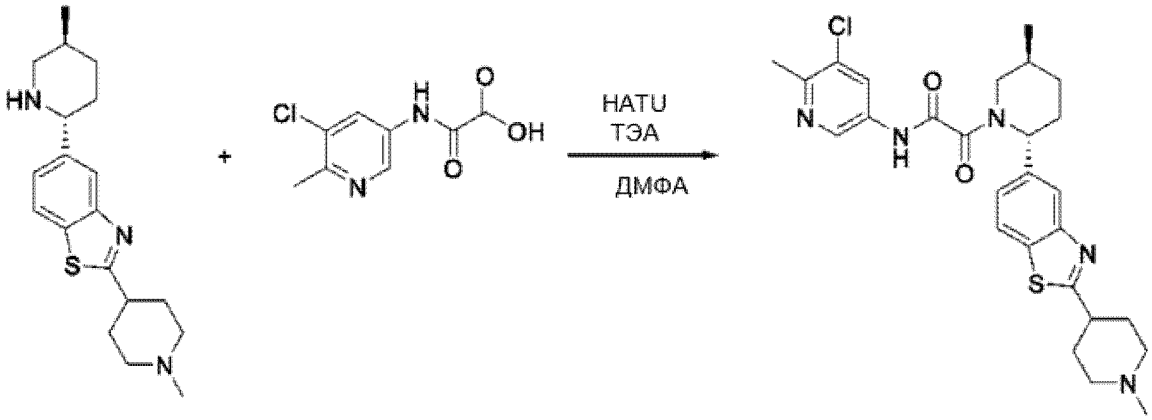
Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 28 мг (4,34%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-1-6 мин 10-10-65% вода-MeCN+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,04-1,19 (м, 6H), 1,29-1,50 (м, 1H), 1,67-1,81 (м, 1H), 1,84-2,00 (м, 1H), 2,07-2,28 (м, 1H), 2,34-2,47 (м, 3H), 2,82-3,26 (м, 1H), 3,51-4,15 (м, 1H), 4,30 (с, 3H), 5,31-5,61 (м, 1H), 5,60-5,79 (м, 2H), 6,96-7,03 (м, 1H), 7,43-7,50 (м, 1H), 7,50-7,56 (м, 1H), 7,57-7,65 (м, 1H), 7,98-8,11 (м, 2H), 8,13-8,24 (м, 1H), 10,49-10,66 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 503,2; найдено 504,2; Rt=2,867 мин.

Синтез N-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1102)



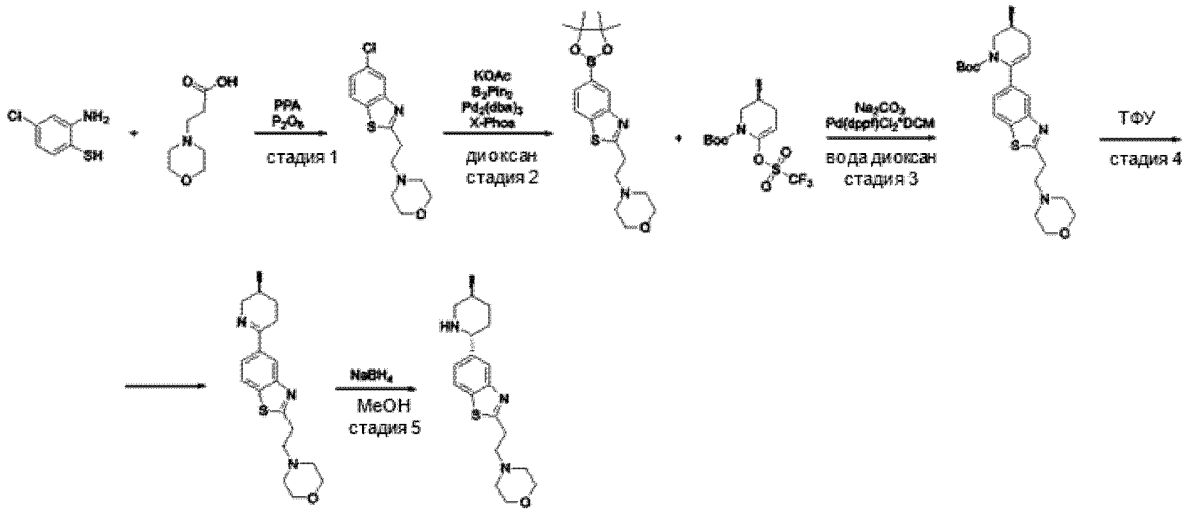
Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 113 мг (39,32%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-1-6 мин 60-90% вода-MeOH+0,1% NH_4OH; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,07 (м, 3H), 1,30-1,40 (м, 1H), 1,69-1,92 (м, 4H), 2,00-2,13 (м, 5H), 2,18 (с, 3H), 2,28-2,35 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,80-3,09 (м, 4H), 3,48-4,04 (м, 1H), 5,28-5,73 (м, 1H), 7,32-7,42 (м, 1H), 7,86-7,92 (м, 1H), 8,00-8,25 (м, 2H), 8,52-8,69 (м, 1H), 11,14-11,34 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 526,2; найдено 527,2; Rt=3,173 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(2-морфолиноэтил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1248)



Стадия 1. Синтез 4-(2-(5-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)этил)морфолина

Получали по общей методике Схемы H стадии 1A. Выход: 3,5 г (39,52%).

Условия СС: Неочищенный продукт очищали силикагелем с $CHCl_3$/MeCN в качестве элюирующей смеси.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 282,2; найдено 283,2; Rt=0,916 мин.

Стадия 2. Синтез 4-(2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)этил)морфолина

Ацетат калия (2,43 г, 24,75 ммоль, 1,55 мл) добавляли к раствору 4-[2-(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)этил]морфолина (3,5 г, 12,38 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (3,46 г, 13,61 ммоль) в диоксане (40 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли *трис*(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (566,68 мг, 618,84 мкмоль) и XPhos (1,18 г, 2,48 ммоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 18 ч в инертной атмосфере. Затем охлаждали, разбавляли EtOAc (200 мл) и промывали Na_2CO_3 (50 мл, насыщ. водн.). Органический слой сушили над Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 100 процентов хлороформ-MeCN, с получением продукта 4-[2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]этил]морфолина (2,1 г, 5,61 ммоль, выход 45,33%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 374,2; найдено 375,2; Rt=0,889 мин.

Стадия 3: Синтез (S)-трет-бутил-3-метил-6-(2-(2-морфолиноэтил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 3,5 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 443,2; найдено 444,2; Rt=1,080 мин.

Стадия 4. Синтез (S)-4-(2-(5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)этил)морфолина

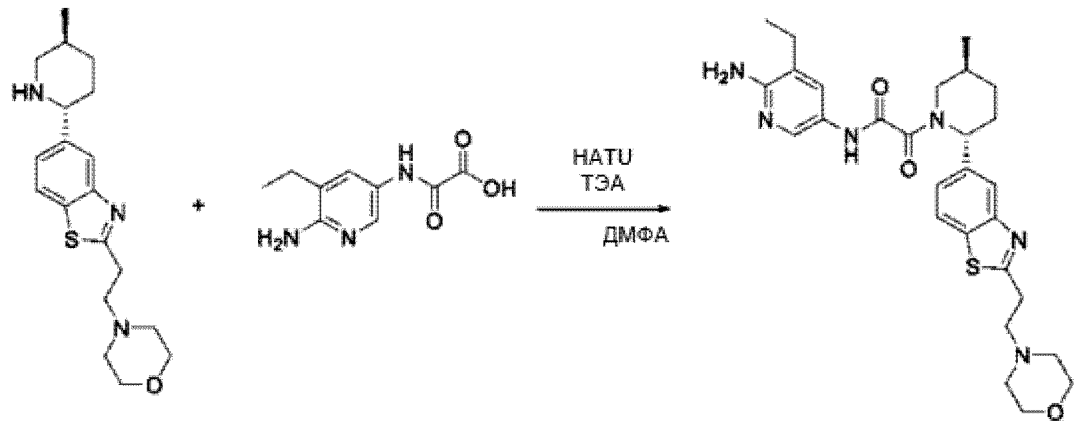
Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 3,5 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 343,2; найдено 344,2; Rt=0,501 мин.

Стадия 5. Синтез 4-(2-(5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)этил)морфолина

Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 2 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 345,2; найдено 346,2; Rt=0,551 мин.



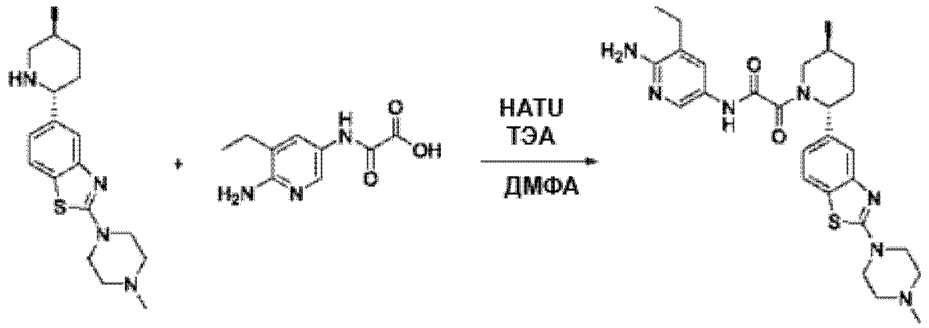
Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 92 мг (39,48%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-5 мин 15-65% вода-MeCN+0,1% NH_4OH; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02-1,14 (м, 6H), 1,32-1,41 (м, 1H), 1,65-1,73 (м, 1H), 1,82-1,91 (м, 1H), 2,05-2,46 (м, 8H), 2,73-2,76 (м, 2H), 3,24-3,27 (м, 2H), 3,45-4,06 (м, 6H), 5,28-5,71 (м, 3H), 7,30-7,42 (м, 1H), 7,43-7,54 (м, 1H), 7,82-7,90 (м, 1H), 7,97-8,09 (м, 2H), 10,46-10,64 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 536,2; найдено 537,2; Rt=2,116 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1244)



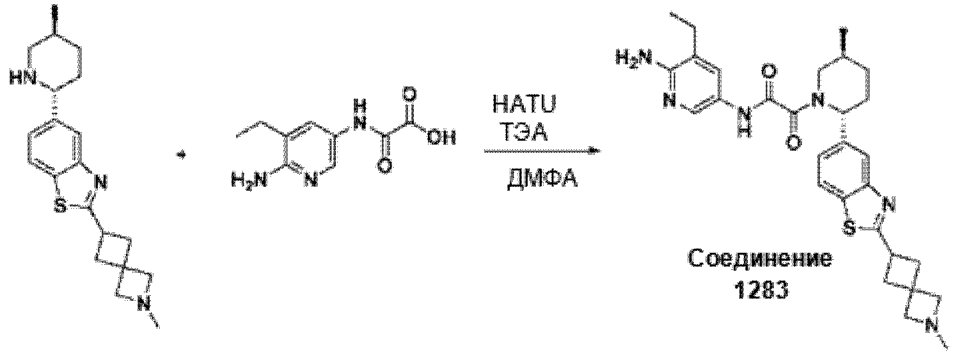
Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 42,6 мг (17,96%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-1-6 мин 10-10-60% вода-MeCN+0,1% NH_4OH; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,05 (м, 3H), 1,06-1,13 (м, 3H), 1,29-1,40 (м, 1H), 1,65-1,74 (м, 1H), 1,81-1,91 (м, 1H), 2,01-2,15 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,23-2,31 (м, 1H), 2,33-2,40 (м, 2H), 2,41-2,43 (м, 4H), 2,73-3,27 (м, 1H), 3,46-4,01 (м, 5H), 5,18-5,66 (м, 3H), 7,00-7,09 (м, 1H), 7,36-7,52 (м, 2H), 7,72-7,78 (м, 1H), 7,99-8,08 (м, 1H), 10,48-10,60 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 521,2; найдено 522,2; Rt=2,333 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(2-метил-2-азаспиро[*3.3*]гептан-6-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1283)



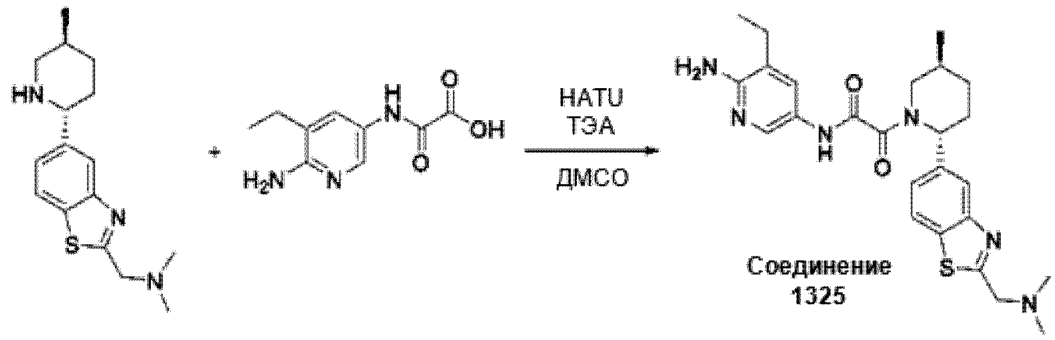
Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 83 мг (26,61%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-1-5 мин 20-20-60% вода-MeCN+0,1% NH_4OH; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,00-1,14 (м, 6H), 1,31-1,41 (м, 1H), 1,65-1,74 (м, 1H), 1,82-1,91 (м, 1H), 2,00-2,25 (м, 5H), 2,27-2,35 (м, 2H), 2,39-2,43 (м, 2H), 2,55-2,60 (м, 2H), 3,04 (с, 2H), 3,20 (с, 2H), 3,38-4,06 (м, 3H), 5,26-5,70 (м, 3H), 7,31-7,41 (м, 1H), 7,42-7,54 (м, 1H), 7,83-7,91 (м, 1H), 7,96-8,10 (м, 2H), 10,44-10,71 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 532,2; найдено 533,2; Rt=2,002 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-2-(2-((диметиламино)метил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1325)



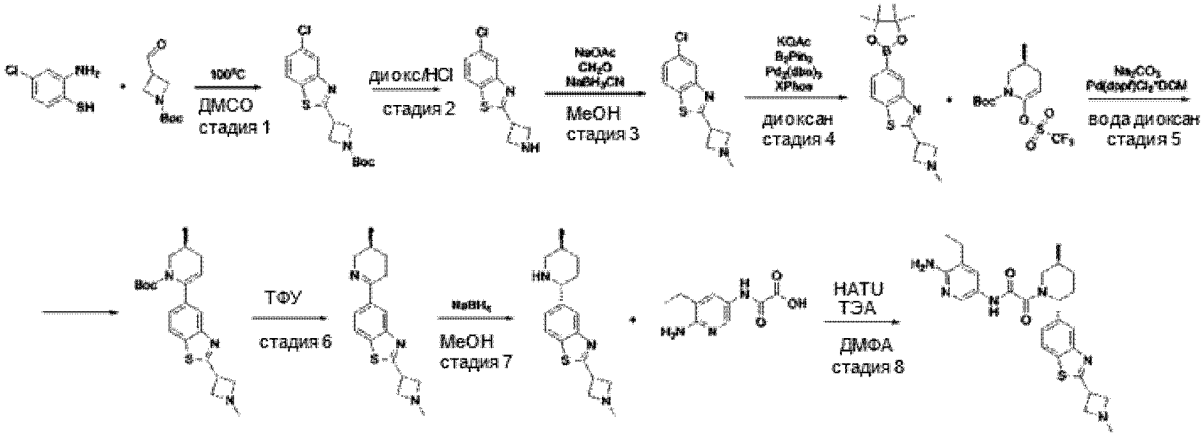
Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 54,9 мг (17,20%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: SunFire C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 2-10 мин 10-50% MeCN+FA; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01-1,14 (м, 6H), 1,31-1,41 (м, 1H), 1,65-1,74 (м, 1H), 1,83-1,93 (м, 1H), 2,05-2,22 (м, 1H), 2,25-2,36 (м, 8H), 2,39-2,42 (м, 1H), 2,77-3,27 (м, 1H), 3,47-4,05 (м, 3H), 5,24-5,62 (м, 1H), 5,62-5,72 (м, 2H), 7,32-7,55 (м, 2H), 7,82-7,92 (м, 1H), 7,97-8,12 (м, 2H), 10,49-10,62 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 480,2; найдено 481,2; Rt=1,782 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(1-метилазетидин-3-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1151**)**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-3-(5-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)азетидин-1-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы H стадии 1B. Выход: 1,5 г (14,74%).

Условия CC: Неочищенный продукт очищали силикагелем с гексан/МТБЭ в качестве элюирующей смеси.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 324,2; найдено 325,2; Rt=1,591 мин.

Стадия 2: Синтез 2-(азетидин-3-ил)-5-хлорбензо[d]тиазола

трет-Бутил-3-(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)азетидин-1-карбоксилат (2 г, 6,16 ммоль) обрабатывали раствором хлористого водорода 4,0M в диоксане (10,67 г, 292,55 ммоль, 13,33 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Осадок фильтровали и дополнительно промывали МТБЭ. Затем сушили в вакууме с получением 2-(азетидин-3-ил)-5-хлор-1,3-бензотиазола (2 г, неочищенный, HCl).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 224,2; найдено 225,2; Rt=0,570 мин.

Стадия 3: Синтез 5-хлор-2-(1-метилазетидин-3-ил)бензо[d]тиазола

К перемешиваемому раствору 2-(азетидин-3-ил)-5-хлор-1,3-бензотиазола (3 г, 11,49 ммоль, HCl) в MeOH (24,06 мл) добавляли формальдегид, 37% масс./масс. водн. раств., стаб. 7-8% MeOH (1,40 г, 17,23 ммоль, 1,29 мл, 37% чистота) и ацетат натрий, безводный (2,36 г, 28,72 ммоль, 1,54 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 25 °C.

Затем добавляли цианоборгидрид натрия (1,44 г, 22,97 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Метанол упаривали. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3 * 25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4. ДХМ упаривали в вакууме с получением 5-хлор-2-(1-метилазетидин-3-ил)-1,3-бензотиазола (2,3 г, 9,63 ммоль, выход 83,87%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 238,2; найдено 239,2; Rt=1,608 мин.

Стадия 4: Синтез 2-(1-метилазетидин-3-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола

5-Хлор-2-(1-метилазетидин-3-ил)-1,3-бензотиазол (2,3 г, 9,63 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (2,69 г, 10,60 ммоль) и ацетат калия (1,89 г, 19,27 ммоль, 1,20 мл) смешивали в диоксане (40 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли *трис*(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (441,11 мг, 481,70 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 90°C в течение 14 ч, затем охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением 2-(1-метилазетидин-3-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (0,6 г, 1,82 ммоль, выход 18,86%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 330,2; найдено 331,2; Rt=0,942 мин.

Стадия 5: Синтез (S)-трет-бутил-3-метил-6-(2-(1-метилазетидин-3-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 0,8 г неочищенного

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 399,2; найдено 400,2; Rt=1,232 мин.

Стадия 6. Синтез (S)-5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)-2-(1-метилазетидин-3-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 0,5 г (83,4%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 299,2; найдено 300,2; Rt=0,497 мин.

Стадия 7: Синтез 2-(1-метилазетидин-3-ил)-5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 0,35 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 301,2; найдено 302,2; Rt=0,556 мин.

Стадия 8: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(1-метилазетидин-3-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1151)

Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 29 мг (12,68%).

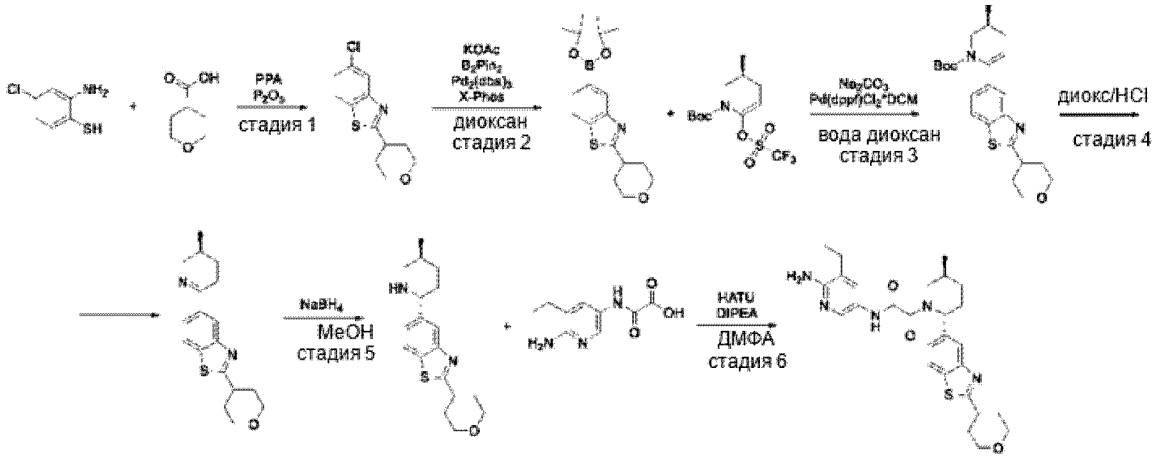
Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-1-6 мин 10-10-50% вода-MeCN+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01-1,15 (м, 6H), 1,30-1,41 (м, 1H), 1,64-1,75

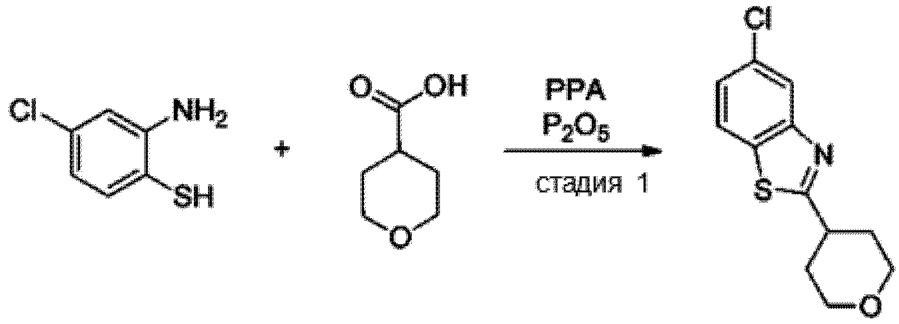
(м, 1H), 1,81-1,91 (м, 1H), 2,05-2,21 (м, 1H), 2,22-2,32 (м, 4H), 2,32-2,36 (м, 1H), 2,39-2,42 (м, 1H), 2,76-3,27 (м, 1H), 3,32-3,36 (м, 2H), 3,46-4,09 (м, 4H), 5,24-5,72 (м, 3H), 7,33-7,55 (м, 2H), 7,84-7,92 (м, 1H), 7,96-8,11 (м, 2H), 10,50-10,65 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 492,2; найдено 493,2; Rt=2,240 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1231)



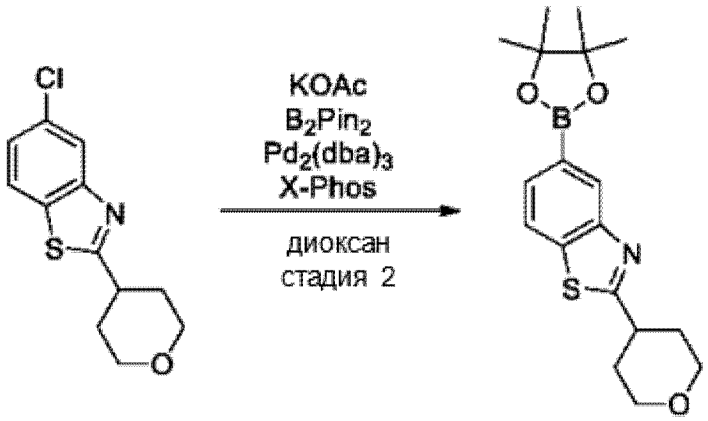
Стадия 1. Синтез 5-хлор-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензо[d]тиазола



Получали по общей методике Схемы H стадии 1A. Выход: 1,3 г (81,78%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 253,2; найдено 254,2; Rt=1,258 мин.

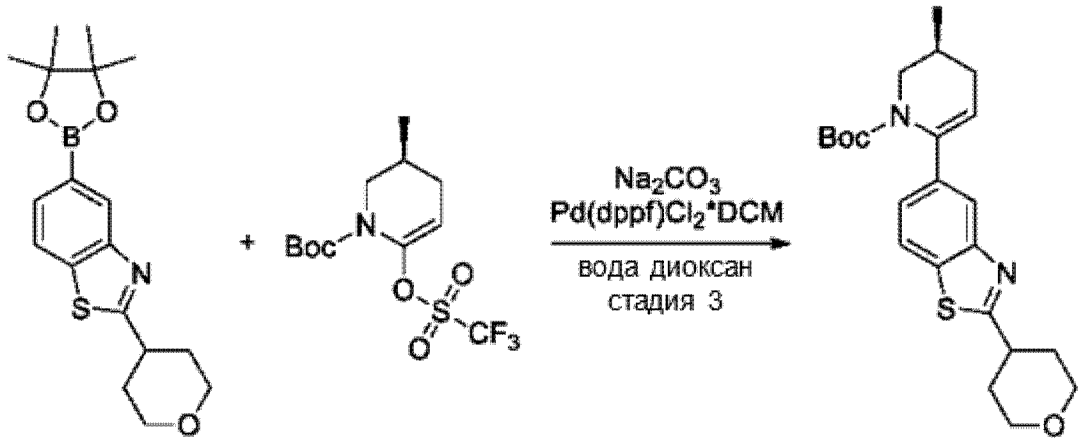
Стадия 2. Синтез 2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола



5-Хлор-2-тетрагидропиран-4-ил-1,3-бензотиазол (1,3 г, 5,12 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (1,30 г, 5,12 ммоль), *трис*(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (703,71 мг, 768,48 мкмоль) и дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан (293,08 мг, 614,78 мкмоль) смешивали в диоксане (40 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды. Добавляли ацетат калия (1,01 г, 10,25 ммоль, 640,51 мкл), а реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 100°C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь охлаждали и фильтровали через тонкий слой силикагеля. Фильтр-прессную лепешку промывали диоксаном (2 * 10 мл) и отбрасывали. Полученный неочищенный 2-тетрагидропиран-4-ил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол (1,72 г, 4,98 ммоль, выход 97,24%) использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 345,2; найдено 346,2; Rt=1,607 мин.

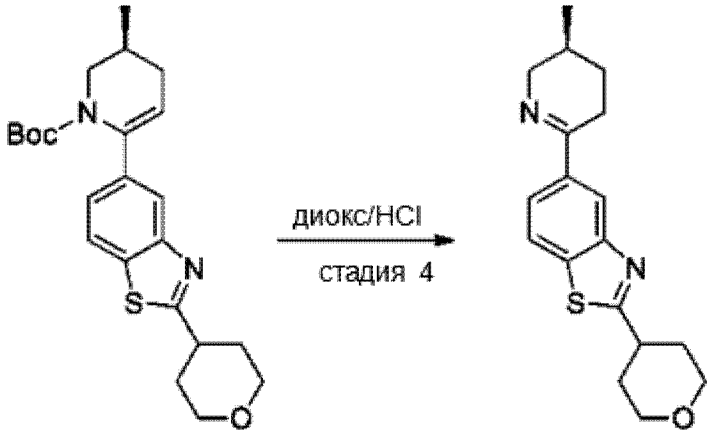
Стадия 3: Синтез (S)-трет-бутил-3-метил-6-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата



Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 1,14 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 414,2; найдено 415,2; Rt=1,540 мин.

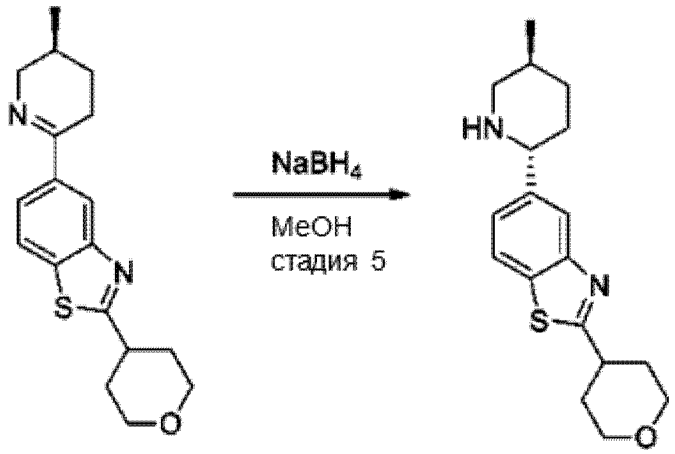
Стадия 4. Синтез (S)-5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензо[d]тиазола



трет-Бутил-(*3S*)-3-метил-6-(2-тетрагидропиран-4-ил-1,3-бензотиазол-5-ил)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (1,14 г, 2,75 ммоль) растворяли в диоксан/HCl (10 мл), а реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакции растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в 10 мл воды, водный раствор промывали ДХМ (3 * 20 мл). $NaHCO_3$ добавляли к щелочному раствору и данный раствор экстрагировали ДХМ (3 * 30 мл). Данную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного 5-[(*3S*)-3-метил-2,3, 4,5-тетрагидропиридин-6-ил]-2-тетрагидропиран-4-ил-1,3-бензотиазола (0,07 г, 222,62 мкмоль, выход 8,11%), который использовали на следующей стадии.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 314,2; найдено 315,2; Rt=0,969 мин.

Стадия 5. Синтез 5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензо[d]тиазола



Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 50 мг (67,81%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 316,2; найдено 317,2; Rt=0,895 мин.

Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-

(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1231)

Получали по общей методике Схемы H стадии 6B. Выход: 20,95 мг (7,26%).

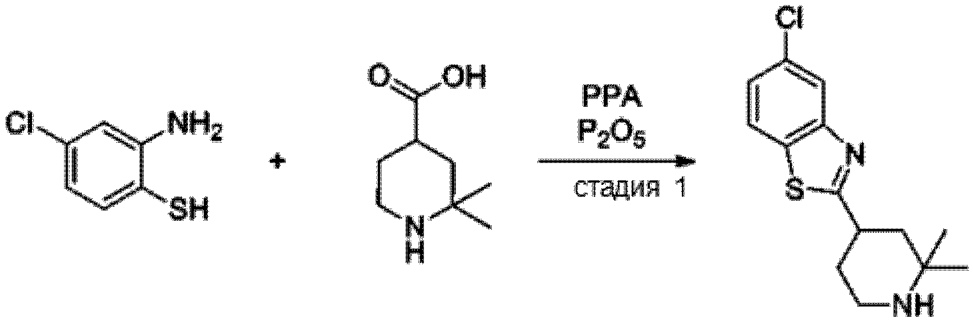
Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-5 мин 50-50-65% вода-MeOH+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01-1,05 (м, 3H), 1,06-1,15 (м, 3H), 1,29-1,41 (м, 1H), 1,66-1,75 (м, 1H), 1,79-1,91 (м, 3H), 1,96-2,12 (м, 3H), 2,17-2,36 (м, 2H), 2,39-2,42 (м, 1H), 2,76-3,22 (м, 1H), 3,36-3,42 (м, 1H), 3,46-4,06 (м, 5H), 5,26-5,71 (м, 3H), 7,34-7,53 (м, 2H), 7,86-7,93 (м, 1H), 7,97-8,09 (м, 2H), 10,55 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 507,2; найдено 508,2; Rt=2,996 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(1,2,2-триметилпиперидин-4-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1125)

Стадия 1. Синтез 5-хлор-2-(2,2-диметилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола

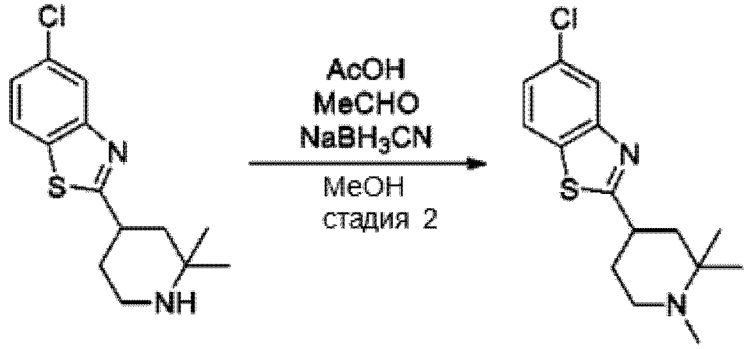


Получали по общей методике Схемы H стадии 1A. Выход: 6,8 г (77,52%).

Условия CC: Неочищенный продукт очищали силикагелем с МТБЭ/MeOH в качестве элюирующей смеси.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 280,2; найдено 281,2; Rt=0,859 мин.

Стадия 2: Синтез 5-хлор-2-(1,2,2-триметилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола

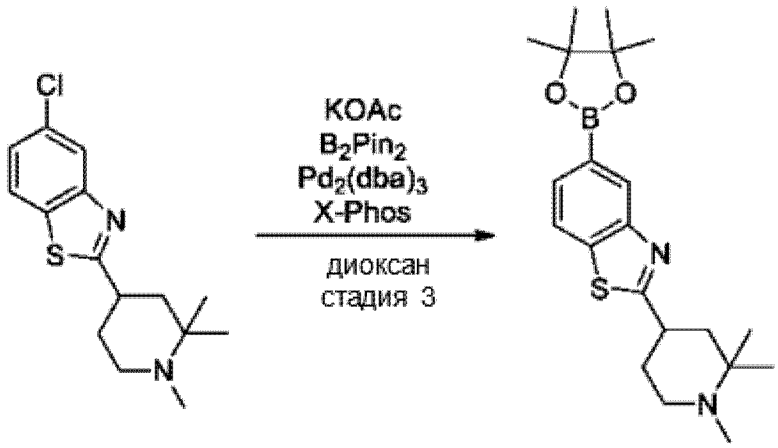


Формальдегид, 37% масс./масс. водн. раств., стаб. 7-8% MeOH (577,47 мг, 19,23 ммоль, 533,21 мкл) и уксусную кислоту (1,15 г, 19,23 ммоль, 1,10 мл) добавляли к раствору 5-хлор-2-(2,2-диметил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазола (2,7 г, 9,61 ммоль) в

MeOH (60 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч перед тем, как добавляли к ней цианоборгидрид натрия (1,21 г, 19,23 ммоль). После этого перемешивание продолжали в течение 16 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток разделяли между 10% водн. раствором K_2CO_3 (20 мл) и ДХМ (40 мл). Органический слой отделяли, сушили над твердым K_2CO_3 и концентрировали при пониженном давлении, получая 5-хлор-2-(1,2,2-триметил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол (2,7 г, 9,16 ммоль, выход 95,24%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 294,2; найдено 295,2; Rt=1,019 мин.

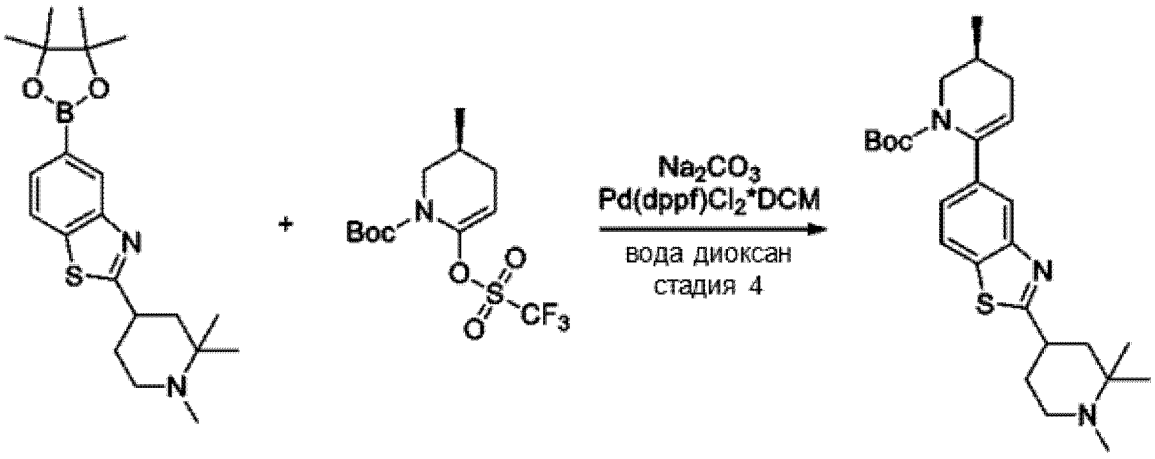
Стадия 3: Синтез 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(1,2,2-триметилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола



5-Хлор-2-(1,2,2-триметил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол (2,7 г, 9,16 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (2,67 г, 10,53 ммоль) и ацетат калия (1,80 г, 18,31 ммоль, 1,14 мл) смешивали вместе в диоксане (50 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли XPhos (873,10 мг, 1,83 ммоль) и *трис*(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (419,28 мг, 457,87 мкмоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Затем концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали градиентной колоночной хроматографией (SiO_2, МТБЭ/MeOH), получая 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(1,2,2-триметил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол (1,96 г, 5,07 ммоль, выход 55,40%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 386,2; найдено 387,2; Rt=1,101 мин.

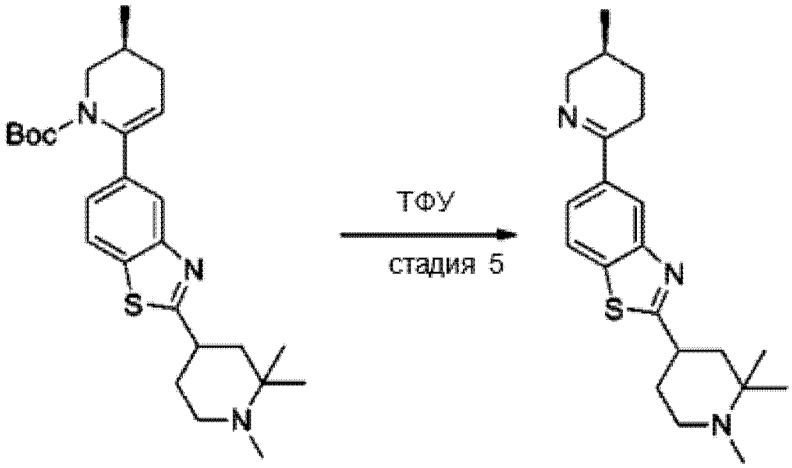
Стадия 4: Синтез (3S)-трет-бутил-3-метил-6-(2-(1,2,2-триметилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата



Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 2,5 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 455,2; найдено 456,2; Rt=1,357 мин.

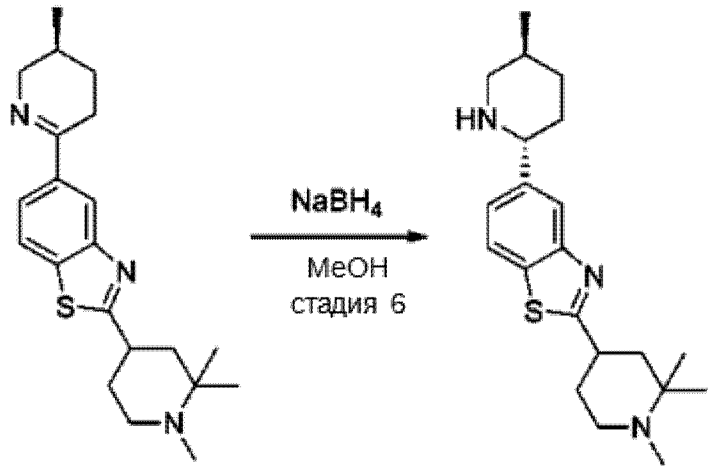
Стадия 5. Синтез 5-((S)-5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)-2-(1,2,2-триметилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола



Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 1,6 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 355,2; найдено 356,2; Rt=0,716 мин.

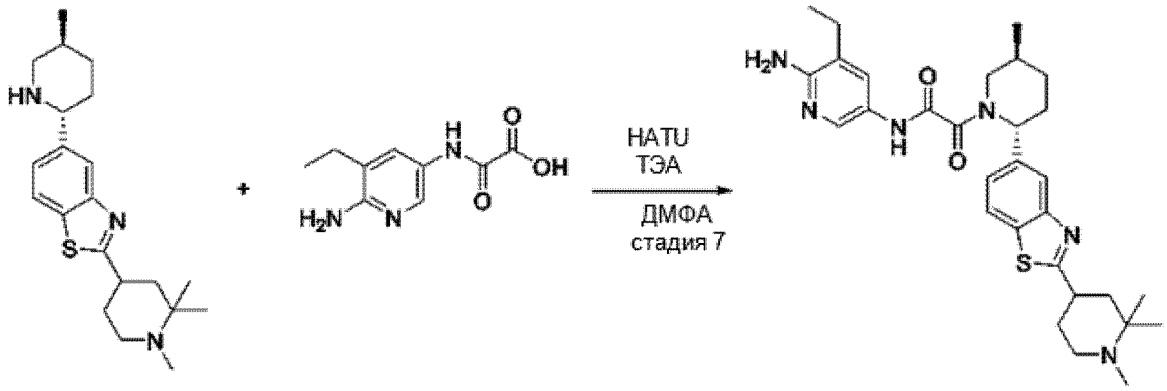
Стадия 6. Синтез 5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)-2-(1,2,2-триметилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола



Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 1,2 г (74,58%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 357,2; найдено 358,2; Rt=0,715 мин.

Стадия 7: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(1,2,2-триметилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1125)



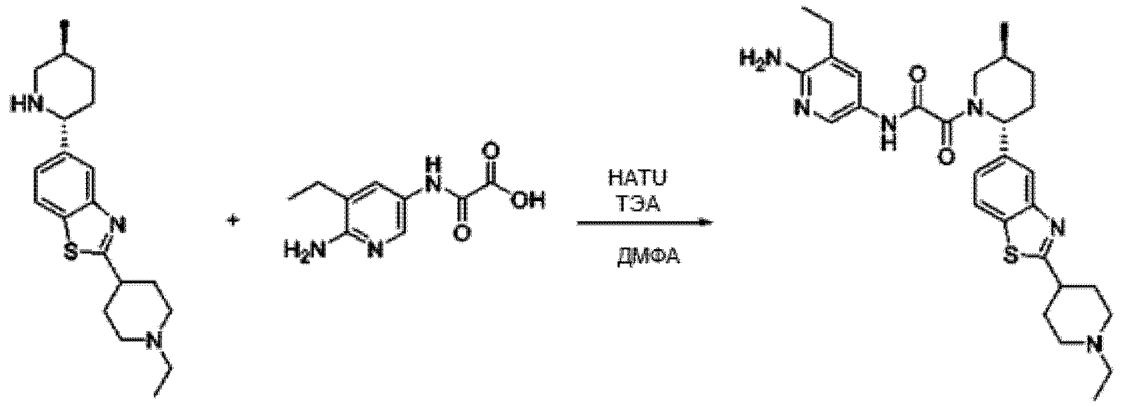
Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 94 мг (24,65%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 *20 мм, 5 мкм; 0-1-5 мин 50-50-90% вода-MeOH+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,88-1,00 (м, 4H), 1,00-1,08 (м, 4H), 1,09-1,14 (м, 5H), 1,29-1,42 (м, 1H), 1,62 (т, 1H), 1,67-1,76 (м, 2H), 1,82-1,90 (м, 2H), 1,99-2,13 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 2,17-2,36 (м, 2H), 2,39-2,42 (м, 1H), 2,54-2,63 (м, 2H), 2,74-3,27 (м, 1H), 3,46-4,07 (м, 1H), 5,23-5,71 (м, 3H), 7,31-7,42 (м, 1H), 7,42-7,52 (м, 1H), 7,83-7,89 (м, 1H), 7,95-8,11 (м, 2H), 10,43-10,66 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 548,2; найдено 549,2; Rt=2,034 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-этилпиперидин-4-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1252)



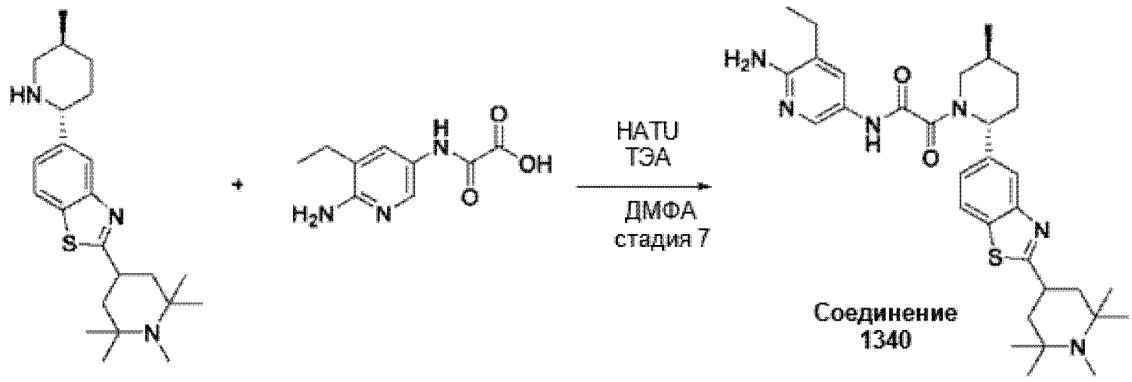
Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 93 мг (49,79%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-5 мин 45-90% вода-MeOH+0,1% NH_4OH; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,13 (м, 9H), 1,31-1,41 (м, 1H), 1,66-1,80 (м, 3H), 1,82-1,92 (м, 1H), 2,00-2,10 (м, 5H), 2,31-2,36 (м, 3H), 2,41 (к, 1H), 2,74-3,28 (м, 5H), 3,43-4,09 (м, 1H), 5,21-5,72 (м, 3H), 7,31-7,43 (м, 1H), 7,43-7,56 (м, 1H), 7,82-7,95 (м, 1H), 7,98-8,10 (м, 2H), 10,50-10,64 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 534,2; найдено 535,2; Rt=1,967 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1340)



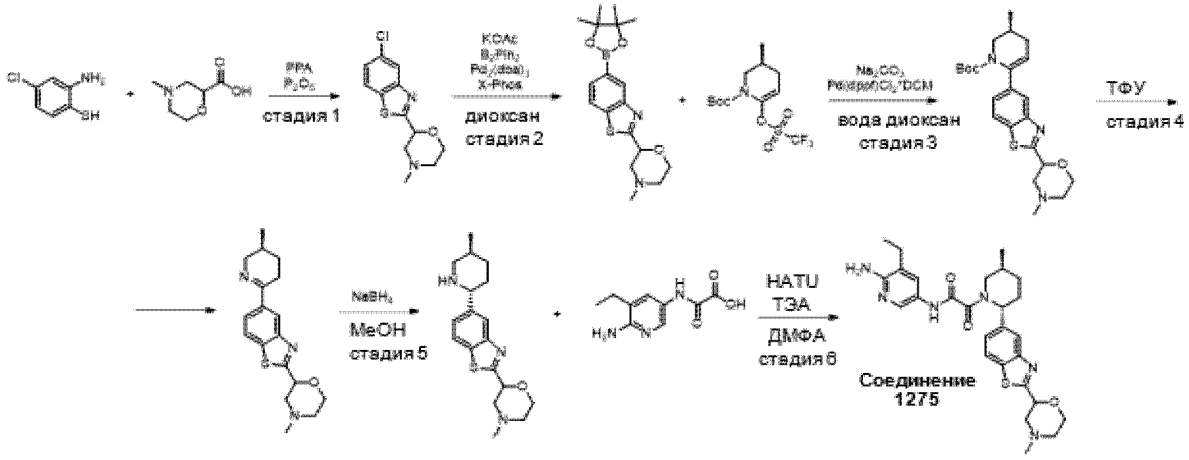
Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 83 мг (28,75%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-1-6 мин 50-50-90% вода-MeOH+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,10 (м, 11H), 1,11-1,15 (м, 8H), 1,28-1,40 (м, 1H), 1,60-1,75 (м, 3H), 1,81-1,92 (м, 1H), 1,92-1,97 (м, 2H), 2,05-2,19 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,28-2,35 (м, 1H), 2,39-2,43 (м, 1H), 2,76-3,28 (м, 1H), 3,46-4,07 (м, 2H), 5,23-5,73 (м, 3H), 7,32-7,43 (м, 1H), 7,43-7,53 (м, 1H), 7,85-7,93 (м, 1H), 7,98-8,09 (м, 2H), 10,51-10,63 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 576,2; найдено 577,2; Rt=2,156 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(4-метилморфолин-2-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1275)



Стадия 1: Синтез 2-(5-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)-4-метилморфолина

Получали по общей методике Схемы H стадии 1A. Выход: 11,5 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 268,2; найдено 269,2; Rt=0,966 мин.

Стадия 2. Синтез 4-метил-2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)морфолина

2-(5-Хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)-4-метил-морфолин (11,5 г, 42,79 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (11,95 г, 47,07 ммоль) и ацетат калия (8,40 г, 85,58 ммоль, 5,35 мл) смешивали в диоксане (150 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли *трис*(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (1,57 г, 1,71 ммоль) и XPhos (3,26 г, 6,85 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 95°C в течение 18 ч, затем охлаждали, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали градиентной хроматографией (МТБЭ-МеОН) с получением 4-метил-2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]морфолина (11 г, 30,53 ммоль, выход 71,36%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 360,2; найдено 361,2; Rt=1,012 мин.

Стадия 3: Синтез (3S)-трет-бутил-2-метил-6-(2-(4-метилморфолин-3-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 3 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 429,2; найдено 430,2; Rt=1,232 мин.

Стадия 4. Синтез 4-метил-2-(5-((S)-5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)морфолина

Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 1,3 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 329,2; найдено 330,2; Rt=0,673 мин.

Стадия 5. Синтез 4-метил-2-(5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)морфолина

Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 0,9 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 331,2; найдено 332,2; Rt=0,695 мин.

Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(4-метилморфолин-2-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1275)

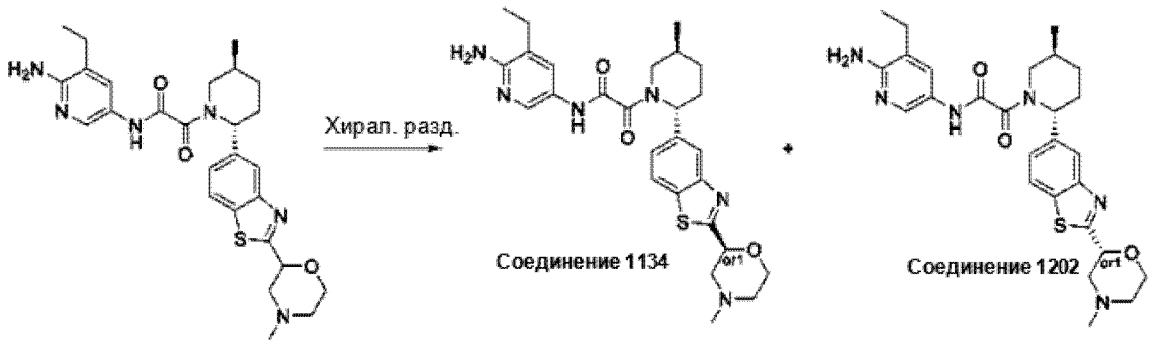
Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 35 мг (8,88%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-1-6 мин 10-10-60% вода-MeCN+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,00-1,05 (м, 3H), 1,06-1,16 (м, 3H), 1,66-1,76 (м, 1H), 1,81-1,89 (м, 1H), 2,01-2,22 (м, 4H), 2,24 (с, 3H), 2,27-2,35 (м, 2H), 2,38-2,42 (м, 2H), 2,67-2,78 (м, 1H), 3,15-3,27 (м, 1H), 3,43-3,52 (м, 0,6H), 3,75-3,82 (м, 1H), 3,94-4,10 (м, 1,4H), 4,86-4,96 (м, 1H), 5,27-5,62 (м, 1H), 5,64-5,73 (м, 2H), 7,36-7,44 (м, 1H), 7,45-7,54 (м, 1H), 7,87-7,95 (м, 1H), 7,96-8,08 (м, 1H), 8,08-8,16 (м, 1H), 10,46-10,62 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 522,2; найдено 523,2; Rt=1,536 мин.

Пример 33. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(4-метилморфолин-2-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 1134 и соединение 1203)**



[155] Рацемический *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[2-(4-метилморфолин-2-ил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (74 мг, 141,58 мкмоль) разделяли хирально (Колонка: Chiralpak IC 50 * 20, 5-III подвижная фаза: ИПС-MeOH,50-50 скорость потока: 10 мл/мин) с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[2-[(*2S*)-4-метилморфолин-2-ил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-

пиперидил]ацетамида (16 мг, 30,61 мкмоль, выход 43,24%) (RT=30,24 мин) и *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[2-[(*2R*)-4-метилморфолин-2-ил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетамида (19 мг, 36,35 мкмоль, выход 51,35%) (RT=41,35 мин).

[156] Время удерживания для соединения 1134 в аналитических условиях (колонка: IC, ИПС-MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 22,27 мин и для соединения 1202 29,82 мин.

Соединение 1134: время удерживания: 22,27 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01-1,14 (м, 6H), 1,30-1,42 (м, 1H), 1,64-1,74 (м, 1H), 1,78-2,05 (м, 2H), 2,06-2,23 (м, 2H), 2,23-2,39 (м, 7H), 2,39-2,43 (м, 2H), 2,73-2,88 (м, 1H), 3,34-3,52 (м, 1H), 3,75-3,88 (м, 1H), 4,02-4,12 (м, 1H), 4,93-5,29 (м, 1H), 5,69-5,82 (м, 2H), 7,38-7,46 (м, 1H), 7,46-7,55 (м, 1H), 7,86-7,95 (м, 1H), 7,99-8,09 (м, 1H), 8,09-8,15 (м, 1H), 10,47-10,70 (м, 1H).

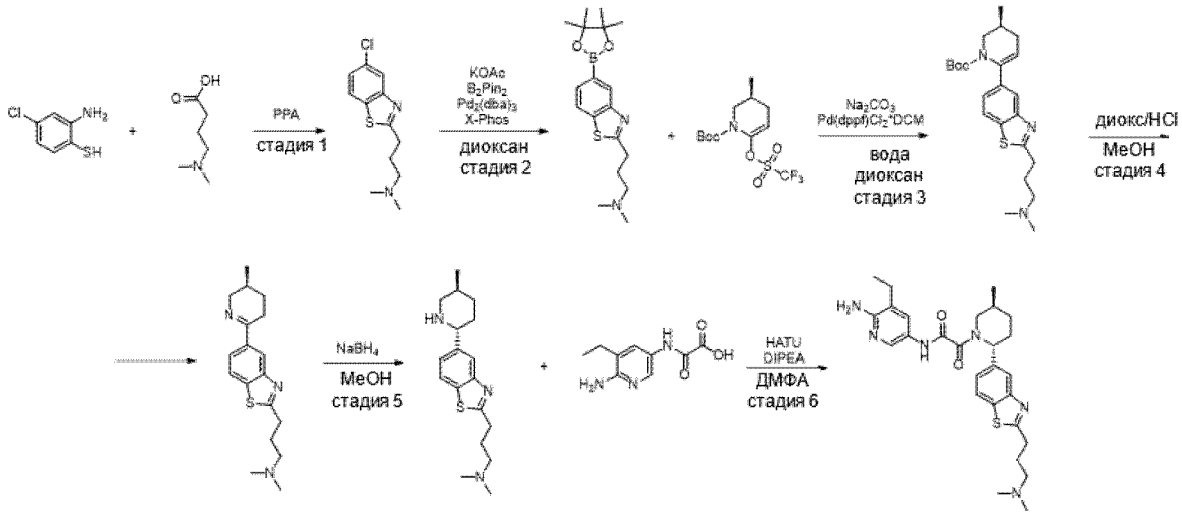
ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 522,2; найдено 523,2; Rt=1,949 мин.

Соединение 1202: время удерживания: 29,82 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01-1,14 (м, 6H), 1,30-1,42 (м, 1H), 1,64-1,74 (м, 1H), 1,78-2,05 (м, 2H), 2,06-2,23 (м, 2H), 2,23-2,39 (м, 7H), 2,39-2,43 (м, 2H), 2,73-2,88 (м, 1H), 3,34-3,52 (м, 1H), 3,75-3,88 (м, 1H), 4,02-4,12 (м, 1H), 4,93-5,29 (м, 1H), 5,69-5,82 (м, 2H), 7,38-7,46 (м, 1H), 7,46-7,55 (м, 1H), 7,86-7,95 (м, 1H), 7,99-8,09 (м, 1H), 8,09-8,15 (м, 1H), 10,47-10,70 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 522,2; найдено 523,2; Rt=1,951 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(3-(диметиламино)пропил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1262)



Стадия 1: Синтез 3-(5-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)-N, N-диметилпропан-1-амина

Перемешиваемый раствор 2-амино-4-хлор-бензолтиола (1 г, 6,26 ммоль) и 4-(диметиламино)бутановой кислоты (1,3 г, 7,76 ммоль, HCl) в PPA (5 мл) оставляли перемешиваться при 120°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (100 мл) и нейтрализовали NaOH до pH=8. Водную фазу экстрагировали

EtOAc (2 * 20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Выделяли желаемый продукт 3-(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N, N*-диметил-пропан-1-амин (1,2 г, 4,71 ммоль, выход 75,19%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 254,2; найдено 255,2; Rt=0,909 мин.

Стадия 2. Синтез N, N-диметил-3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)пропан-1-амина

К перемешиваемому раствору 3-(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N, N*-диметил-пропан-1-амина (0,6 г, 2,35 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (0,6 г, 2,36 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли Pd_2dba_3 (0,4 г, 436,82 мкмоль) и XPhos (0,4 г, 839,10 мкмоль). Полученную суспензию дегазировали аргоном при 50°C в течение 0,5 ч. Добавляли ацетат калия (0,5 г, 5,09 ммоль, 318,47 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, гасили водой (20 мл), водную фазу экстрагировали $CHCl_3$ (2 * 20 мл). Органическую фазу экстрагировали 10% HCl (2 * 40 мл). Водную фазу нейтрализовали $NaHCO_3$ до pH=8, экстрагировали $CHCl_3$ (2 * 20 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Выделяли желаемый продукт *N, N*-диметил-3-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]пропан-1-амин (0,8 г, 2,31 ммоль, выход 98,10%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 346,2; найдено 347,2; Rt=0,940 мин.

Стадия 3: Синтез (S)-трет-бутил-6-(2-(3-(диметиламино)пропил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 0,4 г неочищенного вещества.

Условия CC: Неочищенный продукт очищали силикагелем с EtOAc/MeOH в качестве элюирующей смеси.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 415,2; найдено 416,2; Rt=1,033 мин.

Стадия 4. Синтез (S)-N, N-диметил-3-(5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)пропан-1-амина

Перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(*3S*)-6-[2-[3-(диметиламино)пропил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (400,00 мг, 962,49 мкмоль) в MeOH (10 мл) и диоксан/HCl (10 мл) оставляли перемешиваться при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь упаривали, неочищенный продукт гасили водой (20 мл) и нейтрализовали $NaHCO_3$ до pH=8. Водную фазу экстрагировали $CHCl_3$ (2 * 20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Выделяли желаемый продукт *N, N*-диметил-3-[5-[(*3S*)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]-1,3-бензотиазол-2-ил]пропан-1-амина (0,3 г, 950,95 мкмоль, выход 98,80%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 315,2; найдено 316,2; Rt=0,671 мин.

Стадия 5: Синтез N, N-диметил-3-(5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-

ил)бензо[d]тиазол-2-ил)пропан-1-амина

Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 0,3 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 317,2; найдено 318,2; Rt=0,754 мин.

Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(2-(3-(диметиламино)пропил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1262)

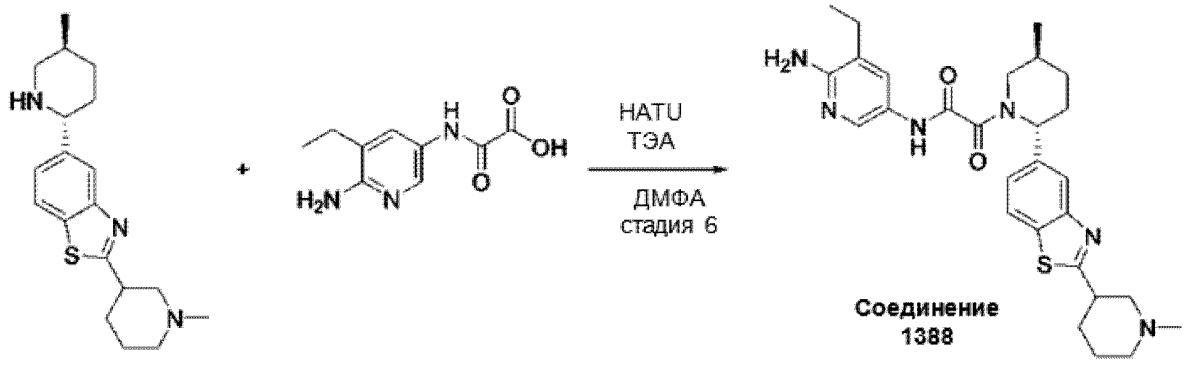
Получали по общей методике Схемы H стадии 6B. Выход: 27 мг (5,62%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-1-6 мин 30-30-80% вода-MeOH+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01-1,17 (м, 6H), 1,28-1,42 (м, 1H), 1,66-1,76 (м, 1H), 1,83-1,95 (м, 3H), 2,06-2,19 (м, 7H), 2,21-2,33 (м, 3H), 2,33-2,45 (м, 2H), 2,77-3,27 (м, 3H), 3,45-4,07 (м, 1H), 5,23-5,72 (м, 3H), 7,33-7,42 (м, 1H), 7,42-7,54 (м, 1H), 7,82-7,93 (м, 1H), 7,96-8,11 (м, 2H), 10,49-10,63 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 508,2; найдено 509,2; Rt=2,054 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(1-метилпиперидин-3-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1388)



Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 32 мг (6,75%).

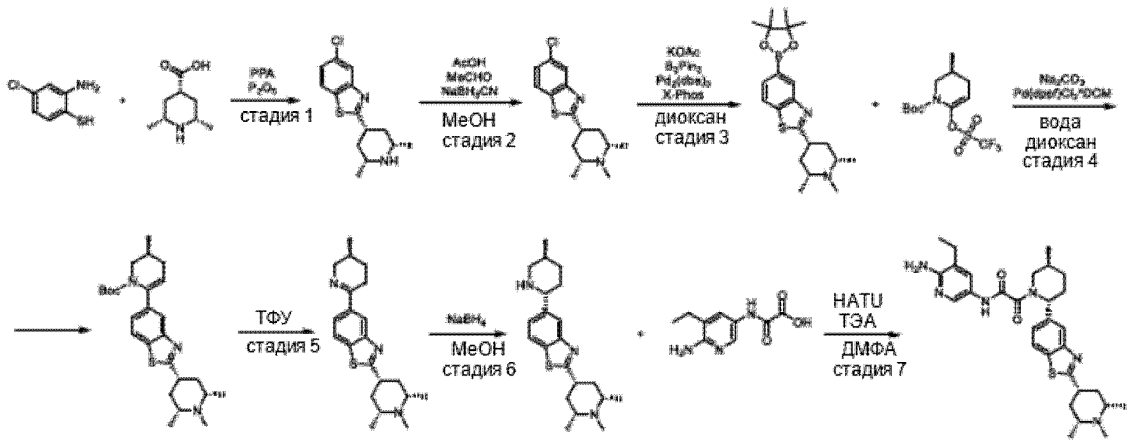
Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-1-6 мин 45-45-80% вода-MeOH+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01-1,14 (м, 6H), 1,29-1,40 (м, 1H), 1,55-1,65 (м, 2H), 1,67-1,76 (м, 2H), 1,83-1,92 (м, 1H), 2,00-2,19 (м, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,23-2,33 (м, 2H), 2,34-2,44 (м, 2H), 2,61-3,07 (м, 4H), 3,44-4,07 (м, 1H), 5,24-5,73 (м, 3H), 7,33-7,54 (м, 2H), 7,84-7,92 (м, 1H), 7,97-8,18 (м, 2H), 10,49-10,60 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 520,2; найдено 521,2; Rt=2,114 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-((*2R,4r,6S*)-1,2,6-триметилпиперидин-4-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-

оксоацетамида (Соединение 1261)



Стадия 1. Синтез 5-хлор-2-((2R,4r,6S)-2,6-диметилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 1A. Выход: 5,5 г (91,96%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 280,2; найдено 281,2; Rt=1,025 мин.

Стадия 2: Синтез 5-хлор-2-((2R,4r,6S)-1,2,6-триметилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола

Формальдегид, 37% масс./масс. водн. раств., стаб. 7-8% MeOH (1,18 г, 39,17 ммоль, 1,09 мл) и уксусную кислоту (2,35 г, 39,17 ммоль, 2,24 мл) добавляли к раствору 5-хлор-2-[(*2R,6S*)-2,6-диметил-4-пиперидил]-1,3-бензотиазола (5,5 г, 19,59 ммоль) в MeOH (80 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч перед тем, как добавляли к ней цианоборгидрид натрия (2,46 г, 39,17 ммоль). После этого перемешивание продолжали в течение 16 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток разделяли между 10% водн. раствором K_2CO_3 (40 мл) и ДХМ (60 мл). Органический слой отделяли, сушили над твердым K_2CO_3 и концентрировали при пониженном давлении, получая 5-хлор-2-[(*2R,6S*)-1,2,6-триметил-4-пиперидил]-1,3-бензотиазол (5,8 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 294,2; найдено 295,2; Rt=1,020 мин.

Стадия 3: Синтез 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-((2R,4r,6S)-1,2,6-триметилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола

5-Хлор-2-[(*2R,6S*)-1,2,6-триметил-4-пиперидил]-1,3-бензотиазол (5,8 г, 19,67 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (5,74 г, 22,62 ммоль) и ацетат калия (3,86 г, 39,34 ммоль, 2,46 мл) смешивали вместе в диоксане (80 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли XPhos (1,88 г, 3,93 ммоль) и *трис*(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (900,68 мг, 983,58 мкмоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Затем концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали градиентной колоночной хроматографией (SiO_2, МТБЭ/MeOH), получая 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[(*2R,6S*)-1,2,6-триметил-4-пиперидил]-1,3-бензотиазол (4,95 г, 12,81 ммоль, выход 65,13%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 386,2; найдено 387,2; Rt=1,060 мин.

Стадия 4: Синтез (S)-трет-бутил-3-метил-6-(2-((2R,4r,6S)-1,2,6-триметилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 3,7 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 455,2; найдено 456,2; Rt=3,417 мин.

Стадия 5. Синтез 5-((S)-5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)-2-((2R,4r,6S)-1,2,6-триметилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 1,27 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 355,2; найдено 356,2; Rt=0,696 мин.

Стадия 6: Синтез 5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)-2-((2R,4r,6S)-1,2,6-триметилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 0,93 г (72,82%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 357,2; найдено 358,2; Rt=0,762 мин.

Стадия 7: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-((2R,4r,6S)-1,2,6-триметилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1261)

Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 42 мг (12,77%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 *20 мм, 5 мкм; 0-1-5 мин 50-50-90% вода-MeOH+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

N-(6-Амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-((*2R,4r,6S*)-1,2,6-триметилпиперидин-4-ил) бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамид очищали хиральной ВЭЖХ: (Колонка: Chiralpak IC-III (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: ИПС-MeOH, 50-50. Скорость потока: 12 мл/мин) с получением *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-((*2R,4r,6S*)-1,2,6-триметилпиперидин-4-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (42 мг, 78,55 мкмоль, выход 12,77%).

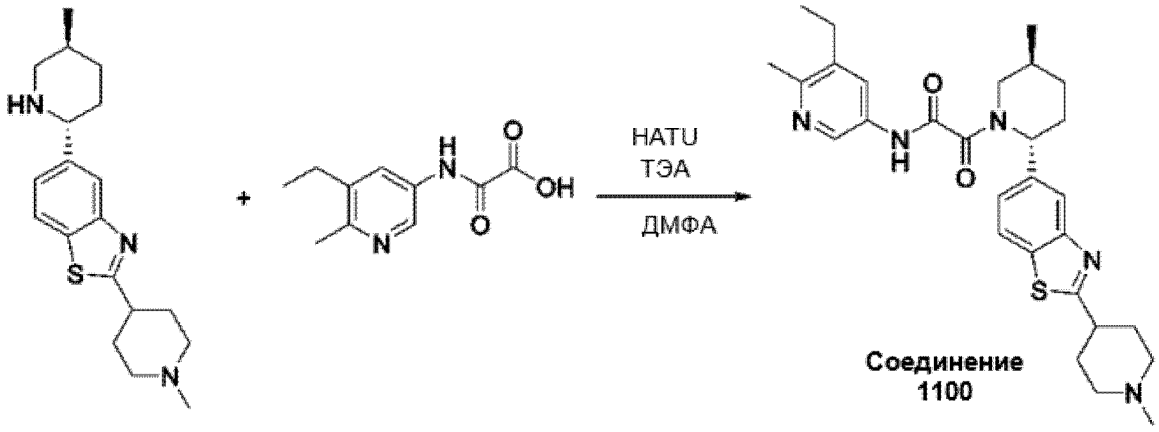
Время удерживания для соединения 1261 в аналитических условиях (колонка: IC, ИПС-MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 31,03 мин.

Время удерживания: 31,03 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,03 (т, 3H), 1,05-1,14 (м, 9H), 1,29-1,40 (м, 1H), 1,52 (к, 2H), 1,65-1,74 (м, 1H), 1,82-1,91 (м, 1H), 2,00-2,12 (м, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,18-2,21 (м, 2H), 2,27-2,43 (м, 3H), 2,75-3,28 (м, 2H), 3,44-4,07 (м, 1H), 5,26-5,75 (м, 3H), 7,31-7,54 (м, 2H), 7,84-7,93 (м, 1H), 7,97-8,11 (м, 2H), 10,48-10,61 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 548,2; найдено 549,2; Rt=2,176 мин.

Синтез *N*-(5-этил-6-метилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1100)



Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 51 мг (16,17%).

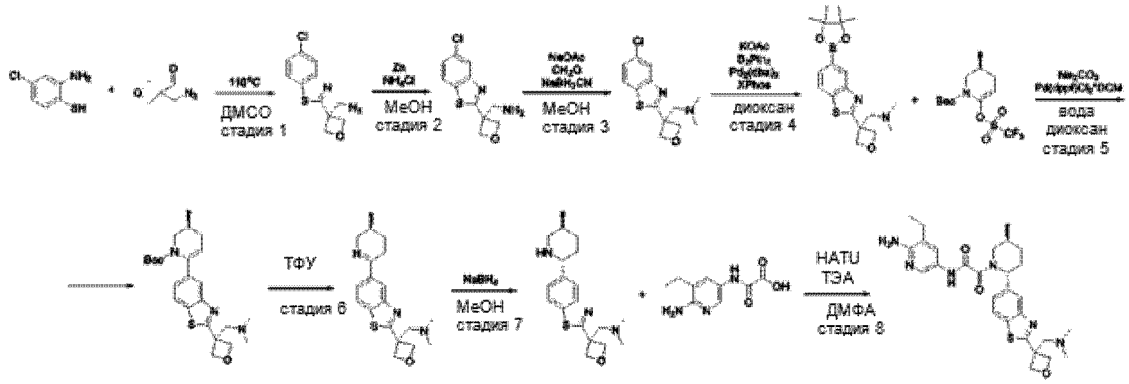
Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-6 мин 50-85% вода-MeOH+0,1% NH_4OH; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

Соединение 1100:

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,08 (м, 3H), 1,08-1,19 (м, 3H), 1,30-1,41 (м, 1H), 1,64-1,88 (м, 4H), 1,90-2,10 (м, 5H), 2,18 (с, 3H), 2,26-2,35 (м, 1H), 2,36-2,42 (м, 3H), 2,52-2,62 (м, 3H), 2,81-2,85 (м, 2H), 3,00-3,10 (м, 1H), 3,44-4,08 (м, 1H), 5,25-5,82 (м, 1H), 7,32-7,43 (м, 1H), 7,76-7,91 (м, 2H), 8,01-8,10 (м, 1H), 8,43-8,59 (м, 1H), 10,91-11,08 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 519,2; найдено 520,2; Rt=2,263 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(3-((диметиламино)метил)оксетан-3-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1165)



Стадия 1: Синтез 2-(3-(азидометил)оксетан-3-ил)-5-хлорбензо[d]тиазола

[157] Получали по общей методике Схемы H стадии 1B. Выход: 11 г неочищенного

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 280,2; найдено 281,2; Rt=3,578 мин.

Стадия 2: Синтез (3-(5-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)оксетан-3-ил)метанамина

[158] Неочищенный МТБЭ раствор 2-[3-(азидометил)оксетан-3-ил]-5-хлор-1,3-бензотиазола (11 г, 39,18 ммоль) (приблизительно 50 мл) разбавляли метанолом (100 мл) и

добавляли хлорид аммония (12,58 г, 235,10 ммоль, 8,22 мл). Цинковую пыль (7,69 г, 117,55 ммоль) порциями добавляли при перемешивании при 25°C к указанной выше смеси. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, а затем фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали MeOH (2 * 25 мл) и отбрасывали. Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли МТБЭ (100 мл) и экстрагировали 5% водным раствором гидросульфата натрия (100 мл). Полученный водный раствор гидросульфата амина затем подщелачивали до pH 11 10% водным раствором гидроксида натрия и экстрагировали ДХМ (2 * 50 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного [3-(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)оксетан-3-ил]метанамин (1,2 г, 4,71 ммоль, выход 12,02%) в виде светло-желтой смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 254,2; найдено 255,2; Rt=1,985 мин.

Стадия 3: Синтез 1-(3-(5-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)оксетан-3-ил)-N, N-диметилметанамина

[159] Формальдегид, 37% масс./масс. водн. раств., стаб. 7-8% MeOH (946,16 мг, 11,66 ммоль, 873,64 мкл, 37% чистота) и уксусную кислоту (518,63 мг, 8,64 ммоль, 494,41 мкл) добавляли к перемешиваемому раствору [3-(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)оксетан-3-ил]метанамина (1,1 г, 4,32 ммоль) в MeOH (30,49 мл) при 25 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем одной порцией добавляли цианоборгидрид натрия (542,73 мг, 8,64 ммоль) при 25 °C (пенообразование!) Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, а затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли 10% водным раствором гидроксида натрия (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2 * 20 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 1-[3-(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)оксетан-3-ил]-*N, N*-диметил-метанамина (1,3 г, неочищенный) в виде светло-желтой смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 282,2; найдено 283,2; Rt=1,530 мин.

Стадия 4: Синтез N, N-диметил-1-(3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)оксетан-3-ил)метанамина

[160] Смесь 1-[3-(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)оксетан-3-ил]-*N, N-ди*метил-метанамина (1,4 г, 4,95 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,38 г, 5,45 ммоль) и ацетата калия (971,72 мг, 9,90 ммоль, 618,93 мкл) в диоксане (35 мл) вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном. Данную операцию повторяли дважды, затем *трис*(1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он)дипалладий (226,67 мг, 247,53 мкмоль) и дициклогексил[2',4',6'-трис(пропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-ил]фосфан (472,02 мг, 990,14 мкмоль) добавляли в атмосфере аргона, а реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали диоксаном (2 * 10 мл) и отбрасывали. Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли

ДХМ (30 мл) и экстрагировали раствором гидросульфата натрия (1,19 г, 9,90 ммоль) в воде (20 мл) (повторяли дважды). Объединенный водный слой подщелачивали до pH 10 10% водным раствором гидроксида натрия и повторно экстрагировали ДХМ (3 * 25 мл). Упаривание обоих ДХМ не показало присутствия желаемого продукта. Казалось, что эфир бороновой кислоты гидролизуется в водной среде и остается в водной фазе в виде борной кислоты. Объединенный водный слой (приблизительно 100 мл) содержал *N, N*-диметил-1-[3-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]оксетан-3-ил]метанамин (1,85 г, 4,94 ммоль, выход 100,00%) (теоретическое количество продукта, наиболее вероятно в форме бороновой кислоты), который непосредственно использовали на следующей стадии.

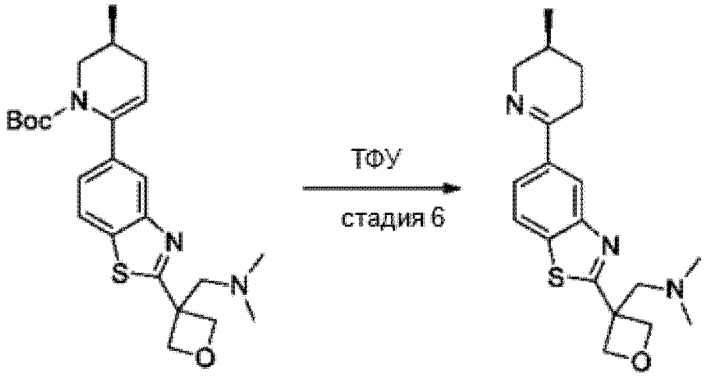
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 374,2; найдено 375,2; Rt=2,586 мин.

Стадия 5: Синтез (S)-трет-бутил-6-(2-(3-((диметиламино)метил)оксетан-3-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 1,3 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 443,2; найдено 444,2; Rt=1,279 мин.

Стадия 6. Синтез (S)-N, N-диметил-1-(3-(5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)оксетан-3-ил)метанамина



[161] Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 450 мг неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 343,2; найдено 344,2; Rt=0,624 мин.

Стадия 7. Синтез N, N-диметил-1-(3-(5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)оксетан-3-ил)метанамина

[162] Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 330 мг (72,91%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 345,2; найдено 346,2; Rt=0,574 мин.

Стадия 8: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(2-(3-((диметиламино)метил)оксетан-3-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1165)

[163] Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 47 мг (23,27%).

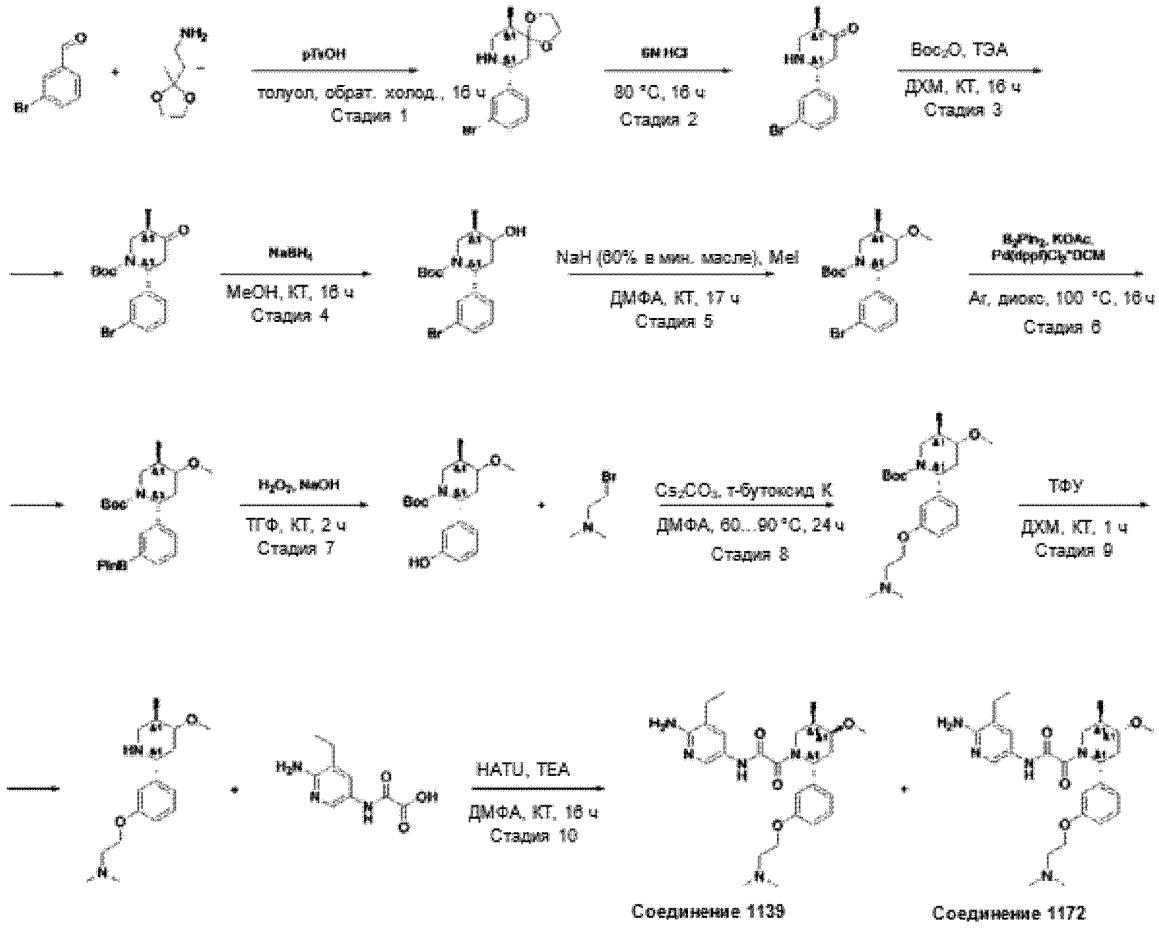
Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 30 мм, 5 мкм; 0-1-6 мин 30-30-

60% вода-MeCN+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02-1,14 (м, 6H), 1,31-1,43 (м, 1H), 1,67-1,77 (м, 1H), 1,85-1,93 (м, 1H), 2,04-2,31 (м, 8H), 2,33-2,43 (м, 2H), 2,78-3,26 (м, 3H), 3,47-4,09 (м, 1H), 4,74 (д, 2H), 4,95 (д, 2H), 5,28-5,74 (м, 3H), 7,36-7,44 (м, 1H), 7,45-7,54 (м, 1H), 7,92-8,10 (м, 3H), 10,37 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 536,2; найдено 537,2; Rt=1,983 мин.

Пример 34. **Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,4S,5R)-2-[3-[2-(диметиламино)этокси]фенил]-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1139) и N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,4R,5R)-2-[3-[2-(диметиламино)этокси]фенил]-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1172)**



Стадия 1. Синтез рац-(6R,9R)-9-(3-бромфенил)-6-метил-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана

3-Бромбензальдегид (2,80 г, 15,15 ммоль, 1,77 мл) и 2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)пропан-1-амин (2,2 г, 15,15 ммоль) растворяли в толуоле (35 мл) и добавляли моногидрат п-толуолсульфоновую кислоту (8,65 г, 45,45 ммоль, 6,97 мл). Полученную смесь кипятили с насадкой Дина-Старка в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и подщелачивали водн. раствор K_2CO_3 (10 г в 60 мл воды). Полученную смесь

экстрагировали EtOAc (2 * 75 мл), а объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в $CHCl_3$ (75 мл) и полученный раствор экстрагировали водн. Раствор $NaHSO_4$ (2,5 г в 25 мл, дважды). Объединенные водные слои промывали $CHCl_3$ (2 * 45 мл) и подщелачивали водн. раствором K_2CO_3 (10 г в 30 мл воды). Полученную смесь экстрагировали CHCl3 (2 * 50 мл), а объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением рац-(6R,9R)-9-(3-бромфенил)-6-метил-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана (2,5 г, 8,01 ммоль, выход 52,85%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 312,0; найдено 312,0; Rt=0,804 мин.

Стадия 2. Синтез рац-(2R,5R)-2-(3-бромфенил)-5-метил-пиперидин-4-она

[164] рац-(6R,9R)-9-(3-Бромфенил)-6-метил-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан (2,5 г, 8,01 ммоль) растворяли в 6N HCl (40 мл), а полученную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, переносили в делительную воронку и промывали EtOAc (2 * 40 мл). Водный слой нейтрализовали K_2CO_3. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 * 50 мл), а объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением рац-(2R,5R)-2-(3-бромфенил)-5-метил-пиперидин-4-она (1,56 г, 5,83 ммоль, выход 72,84%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 268,0; найдено 268,0; Rt=0,668 мин.

Стадия 3: Синтез трет-бутил-рац-(2R,5R)-2-(3-бромфенил)-5-метил-4-оксо-пиперидин-1-карбоксилата

[165] рац-(2R,5R)-2-(3-Бромфенил)-5-метил-пиперидин-4-он (1,56 г, 5,83 ммоль) и триэтиламин (885,30 мг, 8,75 ммоль, 1,22 мл) растворяли в ДХМ (20 мл) и добавляли по каплям раствор ди-трет-бутилдикарбонат (1,46 г, 6,71 ммоль, 1,54 мл) в ДХМ (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток растворяли в ДХМ (50 мл). Полученный раствор промывали водн. раствор $NaHSO_4$ (45 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (градиент EtOAc в гексане, от 0 до 50%) с получением трет-бутил-рац-(2R,5R)-2-(3-бромфенил)-5-метил-4-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (377 мг, 1,02 ммоль, выход 17,55%) и трет-бутил-рац-(2R,5R)-2-(3-бромфенил)-5-метил-4-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (1,14 г, 3,09 ммоль, выход 52,98%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,16 (д, 3H), 1,45 (с, 9H), 2,45 (м, 1H), 2,84-2,92 (м, 2H), 3,64 (м, 1H), 3,77 (м, 1H), 5,48 (м, 1H), 7,14-7,18 (м, 2H), 7,36 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M-tBu]^+$ m/z: рассчит. 314,2; найдено 314,2; Rt=1,536 мин.

Стадия 4: Синтез трет-бутил-рац-(2R,5R)-2-(3-бромфенил)-4-гидрокси-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

[166] трет-Бутил-рац-(2R,5R)-2-(3-бромфенил)-5-метил-4-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (1,14 г, 3,09 ммоль) растворяли в MeOH (15 мл), а полученный раствор охлаждали до 0°C на ледяной бане. Боргидрид натрия (175,36 мг, 4,64 ммоль, 163,28 мкл)

добавляли к предыдущему раствору, а полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли воду (10 мл), а полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 * 35 мл), а объединенные органические слои промывали водой (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-рац-(2R,5R)-2-(3-бромфенил)-4-гидрокси-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (1,15 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 272,0; найдено 272,0; Rt=1,416 мин.

Стадия 5: Синтез трет-бутил-рац-(2R,5R)-2-(3-бромфенил)-4-метокси-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

[167] трет-Бутил-рац-(2R,5R)-2-(3-бромфенил)-4-гидрокси-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (1,15 г, 3,09 ммоль) растворяли в ДМФА (10 мл) и порциями добавляли гидрид натрия (дисперсия в масле) 60% дисперсия в минеральном масле (355,45 мг, 9,28 ммоль, 60% чистота). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч и одной порцией добавляли метилиодид (1,32 г, 9,28 ммоль, 577,51 мкл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл), а полученную смесь экстрагировали МТБЭ (2 * 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 * 50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-рац-(2R,5R)-2-(3-бромфенил)-4-метокси-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (1,26 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-tBu}]^+$ m/z: рассчит. 328,2; найдено 328,2; Rt=1,667 мин.

Стадия 6: Синтез трет-бутил-рац-(2R,5R)-4-метокси-5-метил-2-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата трет-Бутил-рац-(2R,5R)-2-(3-бромфенил)-4-метокси-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (1,26 г, 3,27 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (871,42 мг, 3,43 ммоль) смешивали в диоксане (16 мл) и к ним добавляли ацетат калия (801,88 мг, 8,17 ммоль, 510,75 мкл). Полученную смесь вакуумировали и повторно заполняли трижды аргоном и добавляли $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (133,45 мг, 163,41 мкмоль). Полученную смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а вода (35 мл) добавляли к остатку. Полученную смесь экстрагировали МТБЭ (2 * 50 мл), а объединенные органические слои промывали водой (25 мл), солевым раствором (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-рац-(2R,5R)-4-метокси-5-метил-2-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (1,79 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 377,2; найдено 377,2; Rt=4,523 мин.

Стадия 7. Синтез трет-бутил-рац-(2R,5R)-2-(3-гидроксифенил)-4-метокси-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

трет-Бутил-рац-(2R,5R)-4-метокси-5-метил-2-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилат (1,79 г, 4,14 ммоль) растворяли в

ТГФ (16 мл) и к нему осторожно добавляли пероксид водорода 35% (603,56 мг, 6,21 ммоль, 548,69 мкл, 35% чистота). После того, как добавление закончили полученную смесь перемешивали в течение 1 ч и добавляли водн. раствор гидроксида натрия, гранулы (264,96 мг, 6,62 ммоль, 124,39 мкл). После того, как добавление закончили полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли лимонной кислотой, а полученную смесь переносили в делительную воронку. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали МТБЭ (2 * 50 мл). Объединенные органические слои промывали водн. сульфитом натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-рац-(2R,5R)-2-(3-гидроксифенил)-4-метокси-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (1,51 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 222,2; найдено 222,2; Rt=1,362 мин.

Стадия 8: Синтез трет-бутил-рац-(2R,5R)-2-[3-[2-(диметиламино)этокси]фенил]-4-метокси-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

[168] трет-Бутил-рац-(2R,5R)-2-(3-гидроксифенил)-4-метокси-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (1,51 г, 4,71 ммоль), 2-бром-N, N-диметил-этанамин (5,49 г, 23,55 ммоль, HBr) и карбонат цезия (7,67 г, 23,55 ммоль) смешивали вместе в ДМФА (15 мл), а полученную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл), а полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 * 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 * 50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток (1,109 г) повторно растворяли в ДМФА (15 мл) и к нему добавляли трет-бутоксид калия (2,38 г, 21,20 ммоль) с последующим добавлением 2-бром-N, N-диметил-этанамина; HBr (2,19 г, 9,42 ммоль). Полученную смесь нагревали при 90°C в течение ночи. 5% исходного материала оставалось по ЖХМС аликвоты. 1,1 г 2-бром-N, N-диметил-этанамина (HBr) и 1,2 г трет-бутоксид калия добавляли к реакционной смеси, а полученную смесь нагревали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл), а полученную смесь экстрагировали МТБЭ (3 * 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3*50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-рац-(2R,5R)-2-[3-[2-(диметиламино)этокси]фенил]-4-метокси-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (1,05 г, 2,67 ммоль, выход 56,79%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 393,2; найдено 393,2; Rt=1,015 мин.

Стадия 9. Синтез N, N-диметил-2-[3-[рац-(2R,5R)-4-метокси-5-метил-2-пиперидил]феноксиэтанамина

[169] трет-Бутил-рац-(2R,5R)-2-[3-[2-(диметиламино)этокси]фенил]-4-метокси-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (1,05 г, 2,67 ммоль) растворяли в ДХМ (4 мл) и добавляли ТФУ (4 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в водн. Раствор K_2CO_3 (10 г в 45 мл воды), а полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 * 45 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4,

фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N, N-диметил-2-[3-[рац-(2R,5R)-4-метокси-5-метил-2-пиперидил]фенокси]этанамина (851 мг, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 293,2; найдено 293,2; Rt=0,474 мин.

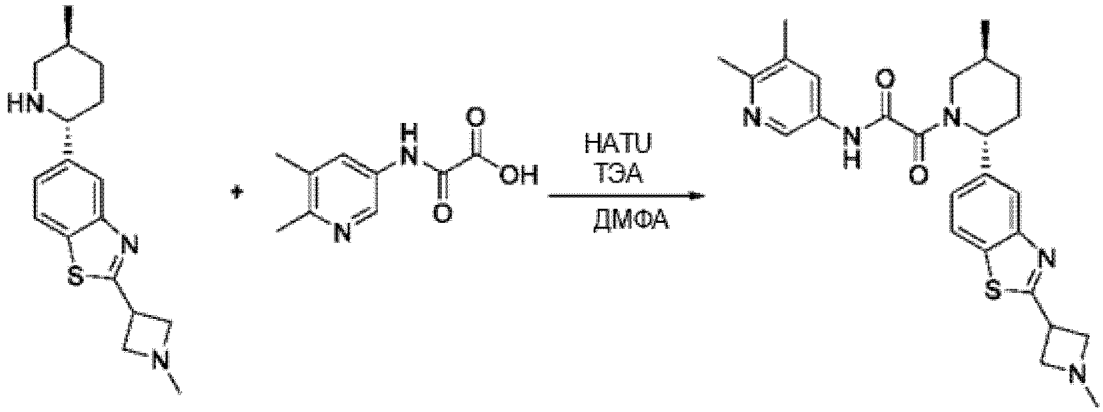
Стадия 10: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,4S,5R)-2-[3-[2-(диметиламино)этокси]фенил]-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1139) и N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,4R,5R)-2-[3-[2-(диметиламино)этокси]фенил]-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1172)

[170] N, N-Диметил-2-[3-[рац-(2R,5R)-4-метокси-5-метил-2-пиперидил]фенокси]этанамин (334 мг, 1,14 ммоль), 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (238,95 мг, 1,14 ммоль) и триэтиламин (577,90 мг, 5,71 ммоль, 796,01 мкл) смешивали вместе в ДМФА (3 мл) и добавляли к ним HATU (521,16 мг, 1,37 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь подвергли ВЭЖХ и очищали (2-10 мин; 0-25% вода/MeOH+NH_3 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин MeOH+NH_3; колонка SunFire 19 * 100 мм, 5 мкм) с получением N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,4S,5R)-2-[3-[2-(диметиламино)этокси]фенил]-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (101,7 мг, 210,30 мкмоль, выход 18,41%) и N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,4R,5R)-2-[3-[2-(диметиламино)этокси]фенил]-4-метокси-5-метил-1-пиперидил]ацетамида (54 мг, 111,66 мкмоль, выход 9,78%).

Соединение 1139: Выход: 101,7 мг (18,41%) ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 485,2; найдено 485,2; Rt=1,806 мин.

Соединение 1172: выход: 54,0 мг (9,78%) ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 485,2; найдено 485,2; Rt=1,813 мин.

Пример 35. **Синтез *N*-(5,6-диметилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(1-метилазетидин-3-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1123)**



[171] Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 47,5 мг (13,63%).

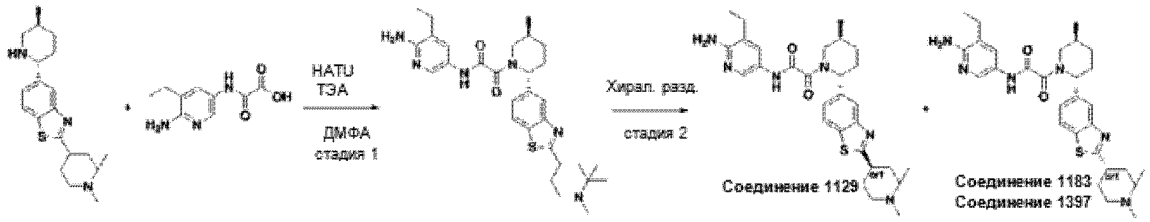
Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-5 мин 30-80% вода-MeOH+0,1% NH_4OH; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 1,01-1,06 (м, 3H), 1,30-1,41 (м, 1H), 1,66-1,76 (м, 1H),

1,81-1,92 (м, 1H), 2,04-2,14 (м, 1H), 2,15-2,32 (м, 8H), 2,34-2,39 (м, 3H), 2,78-3,06 (м, 1H), 3,44-4,06 (м, 5H), 5,24-5,76 (м, 1H), 7,34-7,45 (м, 1H), 7,72-7,85 (м, 1H), 7,87-7,94 (м, 1H), 8,02-8,10 (м, 1H), 8,40-8,54 (м, 1H), 10,81-11,10 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 477,2; найдено 478,2; Rt=2,209 мин.

Пример 36. **Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(1,2,2-триметилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидов (соединение 1183, соединение 1397 и соединение 1129)**



Стадия 1: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(1,2,2-триметилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

[172] Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 94 мг (24,65%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-1-5 мин 50-50-90% вода-MeOH+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 548,2; найдено 549,2; Rt=1,860 мин.

Стадия 2. Хиральное разделение (соединение 1183, соединение 1397 и соединение 1129)

[173] Рацемический N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(1,2,2-триметилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамид (0,079 г, 147,74 мкмоль) разделяли хирально (Колонка: Chiralpak IA (250×20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 40-30-30, скорость потока: 12 мл/мин) с получением N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(отн-(S)-1,2,2-триметилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (0,0364 г, 68,07 мкмоль, выход 92,15%) (RT=45,37) и N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(отн-(R)-1,2,2-триметилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (0,0389 г, 72,75 мкмоль, выход 98,48%) (RT=34,77).

[174] Время удерживания для соединения 1183 в аналитических условиях (колонка: IA, гексан-ИПС-MeOH, 40-30-30, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 46,41 мин и для соединения 1129 35,14 мин.

[175] 30 мг соединения 1183 дополнительно очищали хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralcel OD-H (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH 70-15-15; скорость потока: 12 мл/мин), получая *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-2-(2-((*S*)-2,2-диметилпиперидин-4-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамид (19 мг, 35,53 мкмоль, выход 48,10%) (RT=17,56).

[176] Время удерживания для соединения 1397 в аналитических условиях (колонка: OD-H, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 13,69 мин.

Соединение 1183: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 0,98-1,05 (м, 6H), 1,06-1,16 (м, 6H), 1,30-1,41 (м, 1H), 1,62-1,77 (м, 3H), 1,82-1,94 (м, 2H), 1,99-2,11 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,25-2,35 (м, 2H), 2,38-2,43 (м, 2H), 2,56-2,71 (м, 2H), 2,75-3,20 (м, 1H), 3,45-4,07 (м, 1H), 5,25-5,60 (м, 1H), 5,62-5,74 (м, 2H), 7,31-7,42 (м, 1H), 7,42-7,56 (м, 1H), 7,83-7,92 (м, 1H), 7,95-8,12 (м, 2H), 10,51-10,63 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 548,2; найдено 549,2; Rt=0,755 мин.

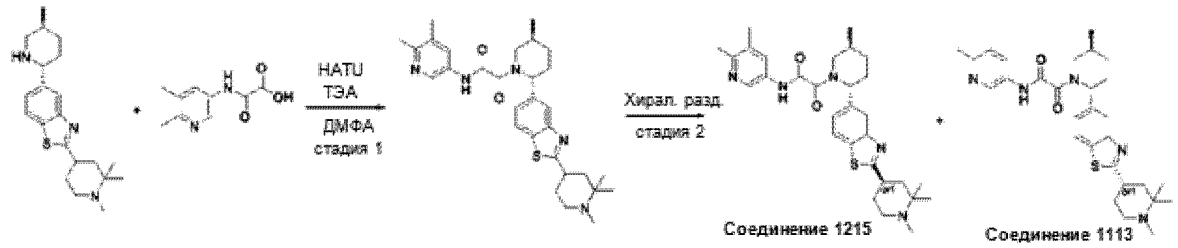
Соединение 1397: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 0,98-1,05 (м, 6H), 1,06-1,16 (м, 6H), 1,30-1,41 (м, 1H), 1,62-1,77 (м, 3H), 1,82-1,94 (м, 2H), 1,99-2,11 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,25-2,35 (м, 2H), 2,38-2,43 (м, 2H), 2,56-2,71 (м, 2H), 2,75-3,20 (м, 1H), 3,45-4,07 (м, 1H), 5,25-5,60 (м, 1H), 5,62-5,74 (м, 2H), 7,31-7,42 (м, 1H), 7,42-7,56 (м, 1H), 7,83-7,92 (м, 1H), 7,95-8,12 (м, 2H), 10,51-10,63 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 548,2; найдено 549,2; Rt=2,426 мин.

Соединение 1129: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,97-1,00 (м, 3H), 1,02-1,09 (м, 4H), 1,09-1,15 (м, 5H), 1,29-1,42 (м, 1H), 1,60-1,78 (м, 3H), 1,83-1,93 (м, 2H), 1,99-2,16 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,21-2,37 (м, 2H), 2,39-2,43 (м, 1H), 2,52-2,58 (м, 2H), 2,60-2,67 (м, 1H), 2,77-3,24 (м, 1H), 3,48-4,07 (м, 1H), 5,19-5,62 (м, 1H), 5,61-5,72 (м, 2H), 7,31-7,43 (м, 1H), 7,42-7,57 (м, 1H), 7,84-7,92 (м, 1H), 7,97-8,11 (м, 2H), 10,48-10,66 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 548,2; найдено 549,2; Rt=2,257 мин.

Пример 37. **Синтез *N*-(5,6-диметилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(1,2,2-триметилпиперидин-4-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 1215 и соединение 1113)**



Стадия 1: Синтез N-(5,6-диметилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(1,2,2-триметилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

[177] Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 81 мг (36,18%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-6 мин 60-75% вода-MeOH+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 533,2; найдено 534,2; Rt=1,881 мин.

Стадия 2. Хиральное разделение (соединение 1215 и соединение 1113)

[178] Рацемический *N*-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-оксо-2-[*рац*-(*2R,5S*)-5-метил-2-[2-(1,2,2-триметил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетамида (0,081 г,

151,76 мкмоль) разделяли хирально (Колонка: Chiralpak IA-III (250-20 мм - 5 м); подвижная фаза : ИПС-MeOH, 50-50 скорость потока: 12 мл/мин) с получением *N*-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[2-[(*4R*)-1,2,2-триметил-4-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетамида (0,031 г, 58,08 мкмоль, выход 38,27%) и *N*-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[2-[(*4S*)-1,2,2-триметил-4-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетамида (0,05775 г, 124,60 мкмоль, выход 50,22%).

[179] Время удерживания для **соединения 1215** в аналитических условиях (колонка: IA, ИПС-MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 61,75 мин и для соединения 1113 27,05 мин.

Соединение 1215: время удерживания: 61,75 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98 (с, 3H), 1,00-1,06 (м, 3H), 1,10 (с, 3H), 1,30-1,41 (м, 1H), 1,59-1,65 (м, 1H), 1,66-1,77 (м, 2H), 1,83-1,92 (м, 2H), 1,98-2,13 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 2,16-2,25 (м, 3H), 2,28-2,38 (м, 4H), 2,52-2,62 (м, 3H), 2,80-3,26 (м, 1H), 3,44-4,05 (м, 1H), 5,23-5,74 (м, 1H), 7,32-7,44 (м, 1H), 7,71-7,84 (м, 1H), 7,85-7,92 (м, 1H), 8,00-8,08 (м, 1H), 8,39-8,53 (м, 1H), 10,72-11,13 (м, 1H).

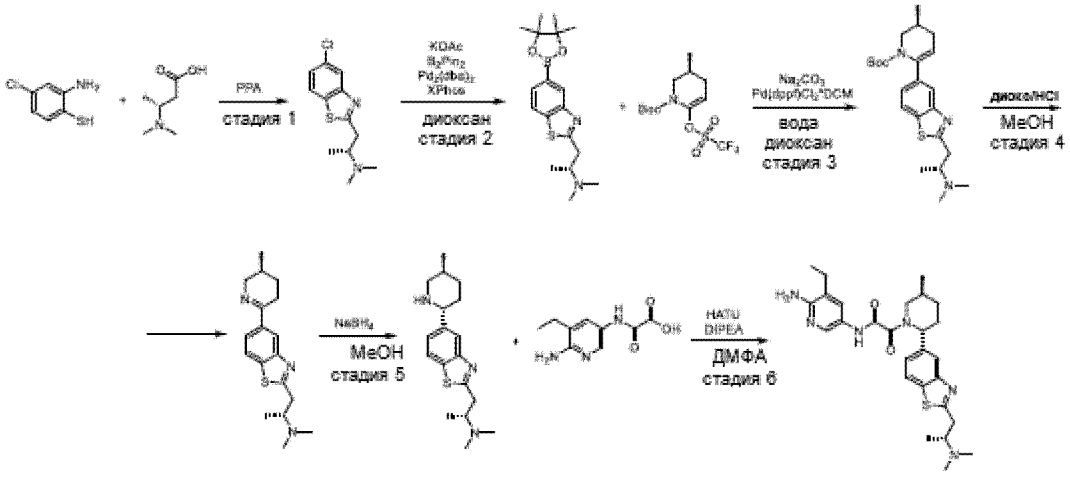
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 533,2; найдено 534,2; Rt=2,106 мин.

Соединение 1113: Время удерживания: 27,05 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98 (с, 3H), 1,00-1,07 (м, 3H), 1,11 (с, 3H), 1,30-1,41 (м, 1H), 1,58-1,65 (м, 1H), 1,65-1,76 (м, 2H), 1,81-1,93 (м, 2H), 1,98-2,13 (м, 2H), 2,14-2,19 (м, 4H), 2,24 (с, 2H), 2,29-2,38 (м, 4H), 2,52-2,62 (м, 3H), 2,81-3,27 (м, 1H), 3,43-4,05 (м, 1H), 5,23-5,73 (м, 1H), 7,33-7,43 (м, 1H), 7,72-7,84 (м, 1H), 7,86-7,92 (м, 1H), 8,01-8,08 (м, 1H), 8,39-8,55 (м, 1H), 10,69-11,19 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 533,2; найдено 534,2; Rt=2,108 мин.

Пример 38. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-2-(2-((*R*)-2-(диметиламино)пропил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1198)**



Стадия 1: Синтез (R)-1-(5-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)-N, N-диметилпропан-2-амина

Перемешиваемый раствор (*3R*)-3-(диметиламино)бутановой кислоты (1 г, 7,62 ммоль) и 2-амино-4-хлор-бензолтиола (1 г, 6,26 ммоль) в PPA (5 мл) оставляли перемешиваться при 120°C в течение 24 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (50 мл) и нейтрализовали NaOH до pH=8. Водную фазу экстрагировали EtOAc (2 * 20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя MeOH/EtOAc (1:5, об.:об.) в качестве элюента (Rt=0,2) с получением (*2R*)-1-(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N, N-ди*метил-пропан-2-амина (0,7 г, 2,75 ммоль, выход 43,86%). Выделяли желаемый продукт (*2R*)-1-(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N, N*-диметил-пропан-2-амин (0,7 г, 2,75 ммоль, выход 43,86%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 254,2; найдено 255,2; Rt=0,934 мин.

Стадия 2. Синтез (R)-N, N-диметил-1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)пропан-2-амина

[180] К перемешиваемому раствору (*2R*)-1-(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N, N*-диметил-пропан-2-амина (0,7 г, 2,75 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (0,7 г, 2,76 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли $Pd_2(dba)_3$ (0,5 г, 546,03 мкмоль) и XPhos (0,5 г, 1,05 ммоль). Полученную суспензию дегазировали аргоном при 50°C в течение 0,5 ч. Добавляли ацетат калия (0,55 г, 5,60 ммоль, 350,32 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, гасили водой (50 мл), водную фазу экстрагировали $CHCl_3$ (2 * 50 мл). Органическую фазу экстрагировали 10% HCl (2 * 50 мл). Водную фазу нейтрализовали $NaHCO_3$ до pH=8, экстрагировали $CHCl_3$ (2 * 50 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Выделяли желаемый продукт (*2R*)-*N, N*-диметил-1-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]пропан-2-амин (0,4 г, 1,16 ммоль, выход 42,04%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 346,2; найдено 347,2; Rt=1,182 мин.

Стадия 3: Синтез (S)-трет-бутил-6-(2-((R)-2-(диметиламино)пропил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

[181] Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 0,48 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 415,2; найдено 416,2; Rt=1,151 мин.

Стадия 4. Синтез (R)-N, N-диметил-1-(5-((S)-5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)пропан-2-амина

[182] Перемешиваемый раствор *трет*-бутил-*рац*-(*3S*)-3-метил-6-[2-[*рац*-(*2R*)-2-(диметиламино)пропил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (0,48 г, 1,15 ммоль) в MeOH (10 мл) и диоксан/HCl (5 мл) оставляли перемешиваться при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь упаривали,

неочищенный продукт гасили водой (20 мл) и нейтрализовали $NaHCO_3$ до pH=8. Водную фазу экстрагировали $CHCl_3$ (2 * 20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Выделяли желаемый продукт *рац*-(*2R*)-*N,* *N*-диметил-1-[5-[*рац*-(*3S*)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]-1,3-бензотиазол-2-ил]пропан-2-амин (0,36 г, 1,14 ммоль, выход 98,80%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 315,2; найдено 316,2; Rt=0,478 мин.

Стадия 5: Синтез (R)-N, N-диметил-1-(5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)пропан-2-амина

Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 0,36 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 317,2; найдено 318,2; Rt=0,697 мин.

Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(2-((R)-2-(диметиламино)пропил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1198)

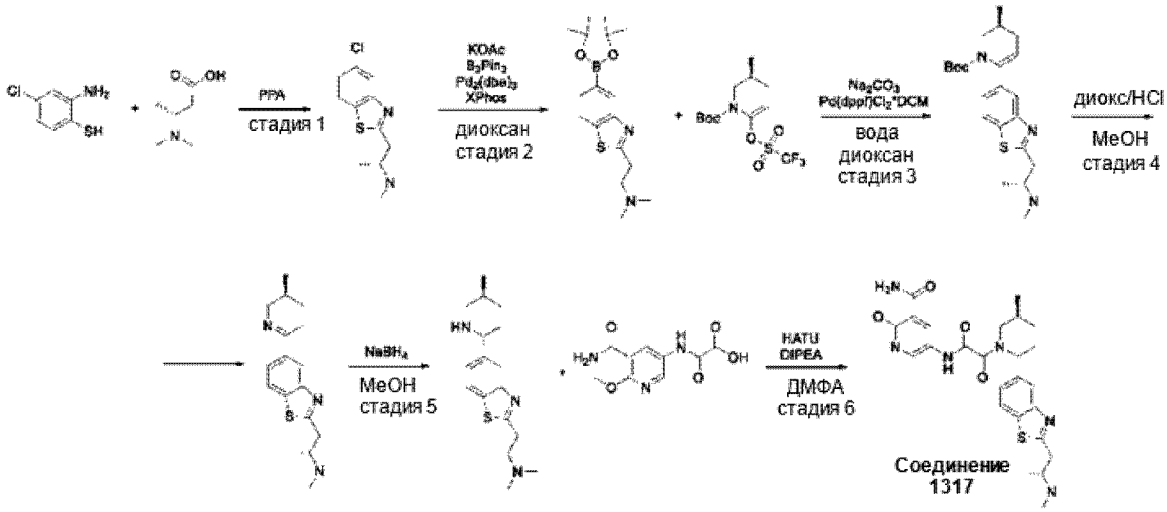
[183] Получали по общей методике Схемы H стадии 6B. Выход: 24 мг (8,32%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-5 мин 35-60% вода-MeCN+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,95-1,09 (м, 6H), 1,30-1,42 (м, 1H), 1,66-1,75 (м, 1H), 1,83-1,93 (м, 1H), 2,05-2,34 (м, 8H), 2,81-3,27 (м, 4H), 3,48-4,09 (м, 4H), 5,27-5,74 (м, 1H), 7,28-7,42 (м, 1H), 7,65-7,77 (м, 2H), 7,83-7,90 (м, 1H), 7,99-8,05 (м, 1H), 8,39-8,60 (м, 2H), 10,99-11,15 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 508,2; найдено 509,2; Rt=1,854 мин.

Пример 39. **Синтез 5-(2-((*2R,5S*)-2-(2-((*R*)-2-(диметиламино)пропил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-2-метоксиникотинамида (Соединение 1317)**



Стадия 6: Синтез 5-(2-((2R,5S)-2-(2-((R)-2-(диметиламино)пропил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-2-метоксиникотинамида (Соединение

1317)

[184] Получали по общей методике Схемы H стадии 6B. Выход: 22 мг (6,60%).

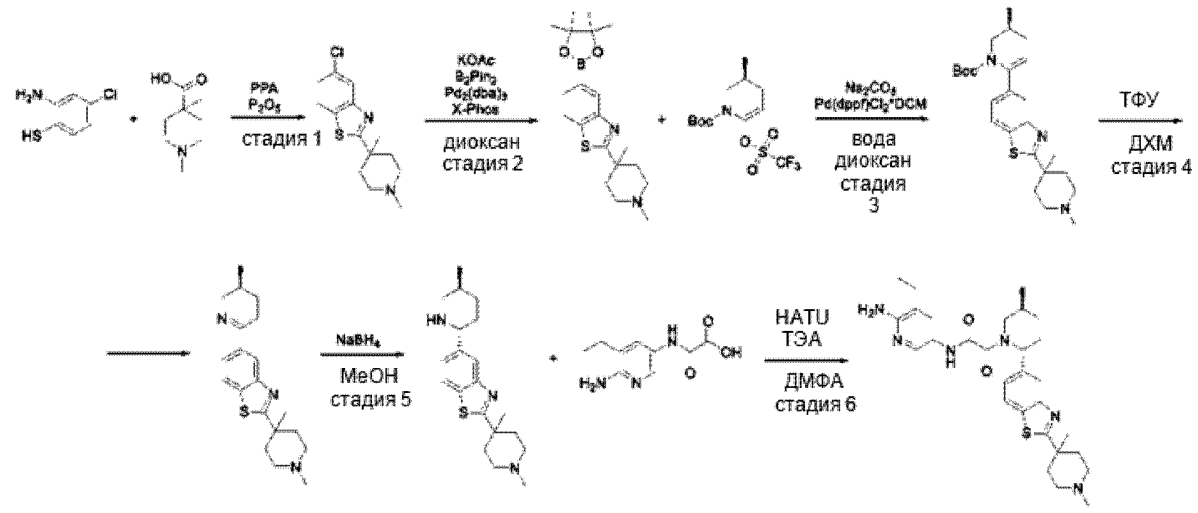
Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-5 мин 40-80% вода-MeOH+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

[185] Продукт очищали хиральной ВЭЖХ от цис-примеси (Колонка: Chiralpak IC (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: ИПС-MeOH, 50-50. скорость потока: 10 мл/мин) (RT=54,03 мин).

Соединение 1317: время удерживания: 39,98 мин

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 538,2; найдено 539,2; Rt=2,215 мин.

Пример 40. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(1,4-диметилпиперидин-4-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1171)**



Стадия 1. Синтез 5-хлор-2-(1,4-диметилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазоламина

[186] Получали по общей методике Схемы H стадии 1A. Выход: 3 г (41,38%).

[187] **Условия СС:** Неочищенный продукт очищали силикагелем с MeCN/MeOH (градиент 10-100% MeOH) в качестве элюирующей смеси.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 280,2; найдено 281,2; Rt=1,529 мин.

Стадия 2: Синтез 2-(1,4-диметилпиперидин-4-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола

[188] *Трис*(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (652,18 мг, 712,21 мкмоль) и XPhos (1,36 г, 2,85 ммоль) добавляли к раствору 5-хлор-2-(1,4-диметил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазола (4 г, 14,24 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (4,70 г, 18,52 ммоль) в диоксане (60,00 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли ацетат калия (2,80 г, 28,49 ммоль, 1,78 мл) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 ч в инертной атмосфере, затем охлаждали и упаривали в вакууме выливали в воду (120 мл) и экстрагировали ДХМ (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 2-(1,4-диметил-4-пиперидил)-

5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (0,9 г, 2,42 ммоль, выход 16,97%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 372,2; найдено 373,2; Rt=3,119 мин.

Стадия 3: Синтез (S)-трет-бутил-6-(2-(1,4-диметилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

[189] Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 1,3 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 441,2; найдено 442,2; Rt=1,289 мин.

Стадия 4: Синтез (S)-2-(1,4-диметилпиперидин-4-ил)-5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазола

[190] Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 0,7 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 341,2; найдено 342,2; Rt=0,724 мин.

Стадия 5: Синтез 2-(1,4-диметилпиперидин-4-ил)-5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазола

[191] Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 0,55 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 343,2; найдено 344,2; Rt=1,772 мин.

Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(2-(1,4-диметилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1171)

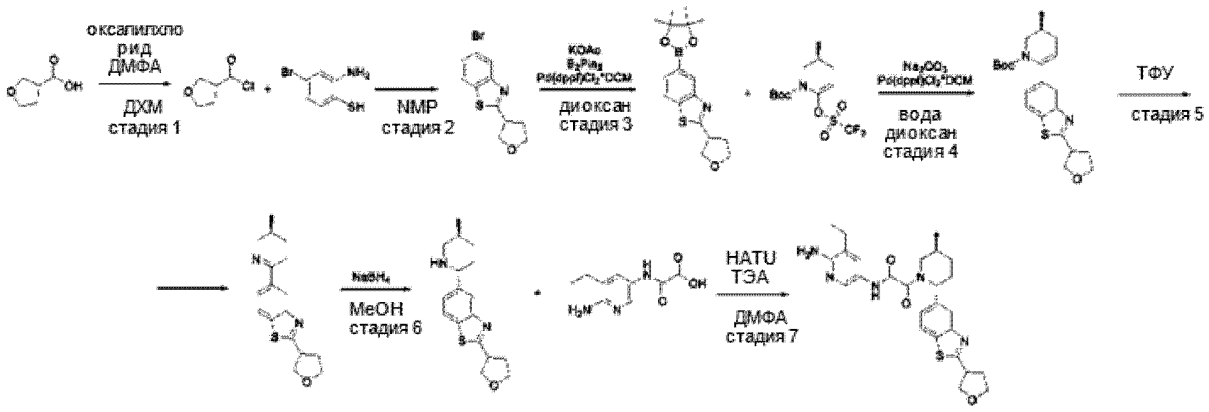
[192] Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 31,4 мг (13,45%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-6 мин 35-70% вода-MeCN+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,98-1,06 (м, 3H), 1,06-1,15 (м, 3H), 1,31-1,40 (м, 4H), 1,67-1,75 (м, 1H), 1,78-1,93 (м, 3H), 2,01-2,11 (м, 1H), 2,12-2,17 (м, 3H), 2,17-2,32 (м, 5H), 2,32-2,38 (м, 2H), 2,38-2,44 (м, 2H), 2,77-3,26 (м, 1H), 3,43-4,11 (м, 1H), 5,26-5,61 (м, 1H), 5,62-5,75 (м, 2H), 7,35-7,43 (м, 1H), 7,43-7,53 (м, 1H), 7,85-7,93 (м, 1H), 7,98-8,11 (м, 2H), 10,49-10,68 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 534,2; найдено 535,2; Rt=2,430 мин.

Пример 41. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(тетрагидрофуран-3-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1242)**



Стадия 1: Синтез тетрагидрофуран-3-карбонилхлорида

К перемешиваемому раствору тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты (3 г, 25,84 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли ДМФА (1,89 мг, 25,84 мкмоль, 2,00 мкл) с последующим добавлением оксалилхлорида (9,84 г, 77,51 ммоль, 6,74 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. ДХМ упаривали в вакууме с получением тетрагидрофуран-3-карбонилхлорида (3,2 г, 23,78 ммоль, выход 92,04%), который непосредственно использовали на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 2,22 (м, 1H), 2,31 (м, 1H), 3,54 (м, 1H), 3,82 (м, 1H), 3,95 (м, 2H), 4,09(м, 1H).

Стадия 2: Синтез 5-бром-2-(тетрагидрофуран-3-ил)бензо[d]тиазола

К перемешиваемому раствору тетрагидрофуран-3-карбонилхлорида (3,16 г, 23,52 ммоль) в NMP (15 мл) добавляли 2-амино-4-бром-бензолтиол (4 г, 19,60 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 14 ч. Анализ ЖХМС реакционной смеси показал полное превращение. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали МТБЭ (3 * 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4. МТБЭ упаривали в вакууме с получением неочищенного 5-бром-2-тетрагидрофуран-3-ил-1,3-бензотиазола (4,5 г, 15,84 ммоль, выход 80,80%), который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 284,2; найдено 285,2; Rt=1,408 мин.

Стадия 3: Синтез 2-(тетрагидрофуран-3-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 2. Выход: 4,8 г (91,51%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 331,2; найдено 332,2; Rt=1,566 мин.

Стадия 4. Синтез (3S)-трет-бутил-3-метил-6-(2-(тетрагидрофуран-3-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 0,5 г (8,61%).

Условия СС: Неочищенный продукт очищали силикагелем с гексан/МТБЭ в качестве элюирующей смеси.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 400,2; найдено 401,2; Rt=1,562 мин.

Стадия 5: Синтез 5-((S)-5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)-2-

(тетрагидрофуран-3-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 350 мг (93,33%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 300,2; найдено 301,2; Rt=0,774 мин.

Стадия 6. Синтез 5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 0,25 г (70,95%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 302,2; найдено 303,2; Rt=0,787 мин.

Стадия 7: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(тетрагидрофуран-3-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1242)

[193] Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 127 мг (38,91%).

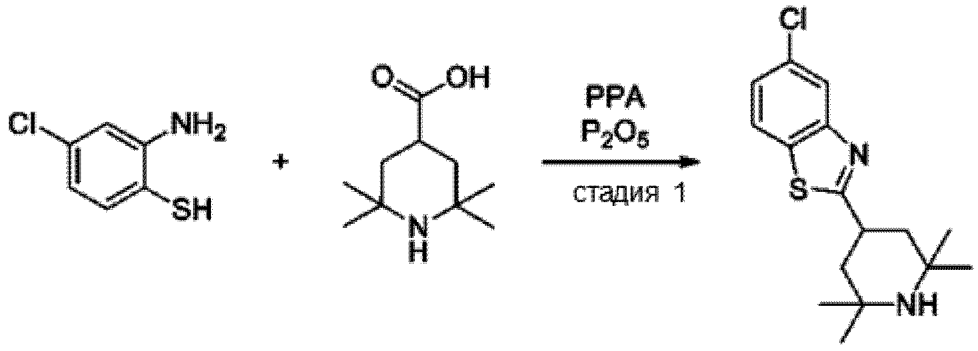
Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-5 мин 50-100% вода-MeOH+0,1% NH_4OH; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 1,00-1,05 (м, 3H), 1,06-1,15 (м, 3H), 1,30-1,41 (м, 1H), 1,65-1,75 (м, 1H), 1,81-1,93 (м, 1H), 2,04-2,18 (м, 1H), 2,20-2,32 (м, 2H), 2,32-2,36 (м, 1H), 2,39-2,44 (м, 2H), 2,76-3,27 (м, 1H), 3,34-3,51 (м, 1H), 3,80-3,85 (м, 1H), 3,90-3,98 (м, 3H), 4,07-4,13 (м, 1H), 5,26-5,61 (м, 1H), 5,61-5,75 (м, 2H), 7,33-7,43 (м, 1H), 7,43-7,55 (м, 1H), 7,84-7,92 (м, 1H), 7,97-8,09 (м, 2H), 10,49-10,71 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 493,2; найдено 494,2; Rt=2,640 мин.

Пример 42. **Синтез *N*-(5,6-диметилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1315)**

Стадия 1: Синтез 5-хлор-2-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола (Соединение 1315)

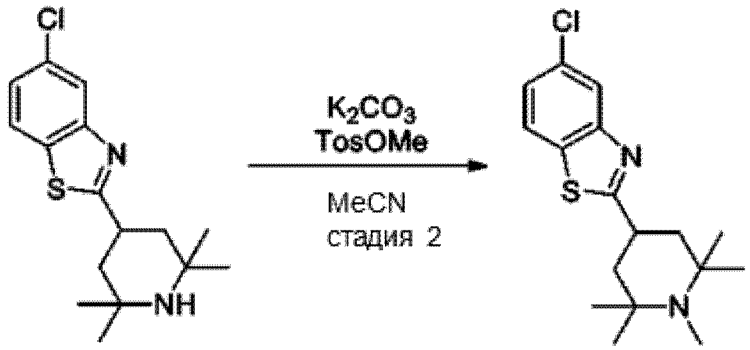


Получали по общей методике Схемы H стадии 1A. Выход: 3,75 г (40,80%).

Условия СС: Неочищенный продукт очищали силикагелем с МТБЭ/MeOH в качестве элюирующей смеси.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 308,2; найдено 309,2; Rt=1,063 мин.

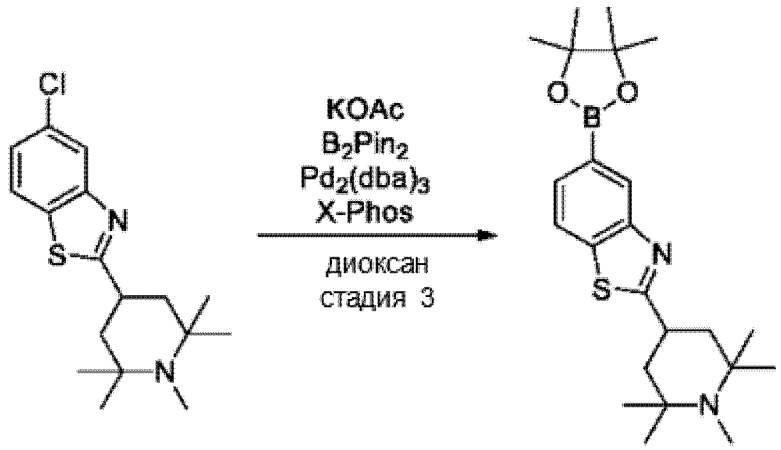
Стадия 2: Синтез 5-хлор-2-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола



Метилтозилат (2,35 г, 12,64 ммоль, 1,91 мл) и карбонат калия (3,18 г, 22,99 ммоль, 1,39 мл) добавляли к раствору 5-хлор-2-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазола (3,55 г, 11,49 ммоль) в MeCN (50 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 48 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток суспендировали в МТБЭ (60 мл), фильтровали и концентрировали в вакууме, получая 5-хлор-2-(1,2,2,6,6-пентаметил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол (3,89 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 322,2; найдено 323,2; Rt=1,071 мин.

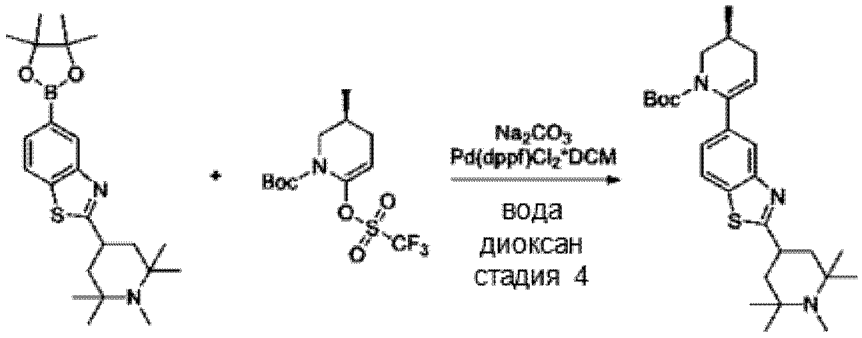
Стадия 3: Синтез 2-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола



5-Хлор-2-(1,2,2,6,6-пентаметил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол (3,89 г, 12,05 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (3,52 г, 13,85 ммоль) и ацетат калия (2,36 г, 24,09 ммоль, 1,51 мл) смешивали вместе в диоксане (60 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли XPhos (1,15 г, 2,41 ммоль) и *трис*(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (551,60 мг, 602,36 мкмоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Затем концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали градиентной колоночной хроматографией (SiO_2, МТБЭ/MeOH), получая 2-(1,2,2,6,6-пентаметил-4-пиперидил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол (3 г, 7,24 ммоль, выход 60,09%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 414,2; найдено 415,2; Rt=1,144 мин.

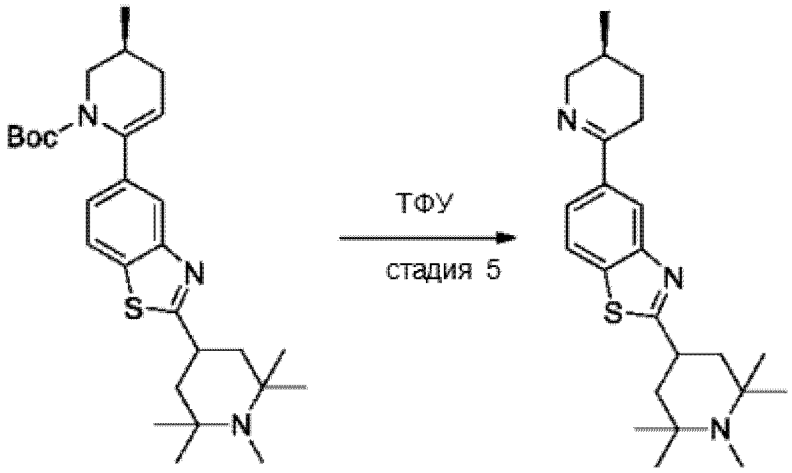
Стадия 4: Синтез (S)-трет-бутил-3-метил-6-(2-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата



Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 3,6 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 483,2; найдено 484,2; Rt=1,398 мин.

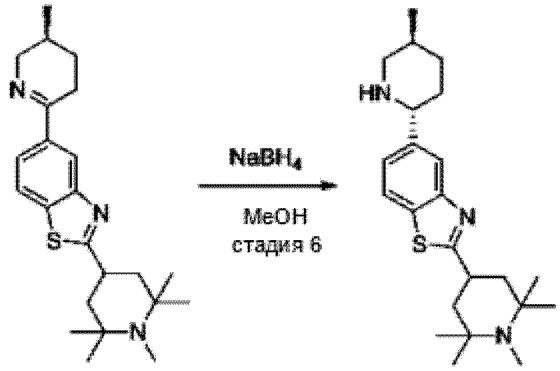
Стадия 5. Синтез (S)-5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)-2-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола



Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 1,2 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 383,2; найдено 384,2; Rt=0,753 мин.

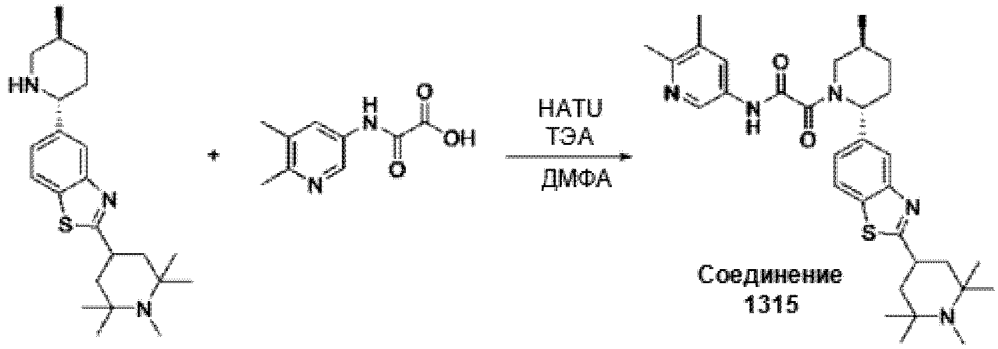
Стадия 6: Синтез 5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)-2-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола



Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 0,92 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 385,2; найдено 386,2; Rt=0,796 мин.

Синтез N-(5,6-диметилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1315)



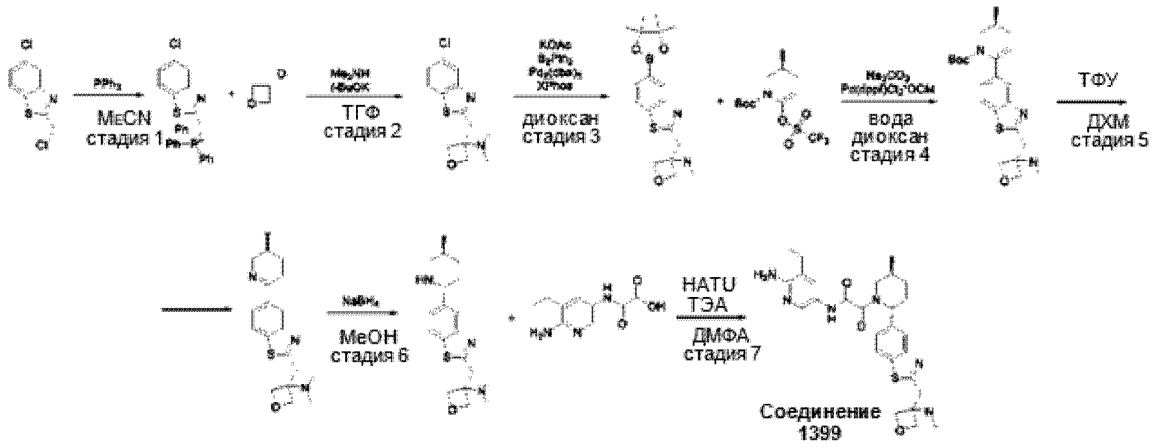
[194] Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 33,7 мг (14,30%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-1-6 мин 70-70-85% вода-MeOH+0,1% NH_4OH; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01-1,06 (м, 3H), 1,06-1,09 (м, 6H), 1,10-1,14 (м, 6H), 1,31-1,41 (м, 1H), 1,59-1,76 (м, 3H), 1,82-1,98 (м, 3H), 2,07-2,19 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,24 (с, 2H), 2,28-2,38 (м, 4H), 2,80-3,28 (м, 1H), 3,43-4,05 (м, 2H), 5,24-5,73 (м, 1H), 7,34-7,44 (м, 1H), 7,71-7,85 (м, 1H), 7,85-7,92 (м, 1H), 8,02-8,09 (м, 1H), 8,37-8,54 (м, 1H), 10,90-11,03 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 561,2; найдено 562,2; Rt=2,465 мин.

Пример 43. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-2-(2-((3-(диметиламино)оксетан-3-ил)метил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1399)**



Стадия 1: Синтез ((5-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)метил)трифенилфосфония

[195] Трифенилфосфан (4,01 г, 15,29 ммоль) добавляли к раствору 5-хлор-2-(хлорметил)-1,3-бензотиазола (2,9 г, 13,30 ммоль) в MeCN (50 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растирали с холодным МТБЭ (60 мл). Осажденное коричневое твердое вещество фильтровали и сушили, получая (5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)метил-трифенил-фосфоний (5,16 г, 10,74 ммоль, выход 80,78%, Cl^-).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 480,2; найдено 481,2; Rt=1,358 мин.

Стадия 2: Синтез 3-((5-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)метил)-N, N-диметилоксетан-3-амина

[196] *трет*-бутоксид калия (991,15 мг, 8,83 ммоль) добавляли к суспензии (5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)метил-трифенил-фосфония (4,16 г, 8,66 ммоль, Cl-) в ТГФ (80 мл). Через 2,5 ч перемешивания при 20°C к ней добавляли оксетан-3-он (686,44 мг, 9,53 ммоль, 610,71 мкл), а полученную смесь перемешивали в течение еще 2,5 ч. Затем добавляли 17% раствор диметиламина в ТГФ (9,19 г, 34,64 ммоль, 17% чистота), а полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. После этого растворитель удаляли при пониженном давлении, а твердый остаток основательно экстрагировали 5% водн. раствором $NaHSO_4$ (2×60 мл). Нерастворимый трифенилфосфиноксид отфильтровали, а фильтрат промывали ДХМ (20 мл). Водный слой отделяли и подщелачивали твердым K_2CO_3 до pH ≈ 10-11. Полученный мутный раствор экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над твердым K_2CO_3 и концентрировали при пониженном давлении, получая 3-[(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)метил]-*N, N*-диметил-оксетан-3-амин (2,6 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 282,2; найдено 283,2; Rt=0,962 мин.

Стадия 3: Синтез N, N-диметил-3-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)метил)оксетан-3-амина

[197] 3-[(5-Хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)метил]-*N, N*-диметил-оксетан-3-амин (2,6 г, 9,19 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (2,80 г, 11,03 ммоль) и ацетат калия (1,80 г, 18,39 ммоль, 1,15 мл)

смешивали вместе в диоксане (50 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли *трис*(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (420,96 мг, 459,71 мкмоль) и XPhos (876,60 мг, 1,84 ммоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Затем концентрировали при пониженном давлении, а остаток экстрагировали МТБЭ (2×30 мл). Полученный МТБЭ раствор экстрагировали раствором гидросульфата натрия (3,31 г, 27,58 ммоль) в воде (50 мл). Водный слой отделяли и фильтровали через бумажный фильтр для удаления мутности. Полученный прозрачный раствор использовали на следующей стадии как есть.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 374,2; найдено 375,2; Rt=1,172 мин.

Стадия 4: Синтез (S)-трет-бутил-6-(2-((3-(диметиламино)оксетан-3-ил)метил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

[198] Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 3,73 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 443,2; найдено 444,2; Rt=1,264 мин.

Стадия 5: Синтез (S)-N, N-диметил-3-((5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)метил)оксетан-3-амина

[199] Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 0,7 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 343,2; найдено 344,2; Rt=0,636 мин.

Стадия 6. Синтез N, N-диметил-3-((5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)метил)оксетан-3-амина

[200] Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 0,57 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 345,2; найдено 346,2; Rt=0,575 мин.

Стадия 7: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(2-((3-(диметиламино)оксетан-3-ил)метил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1399)

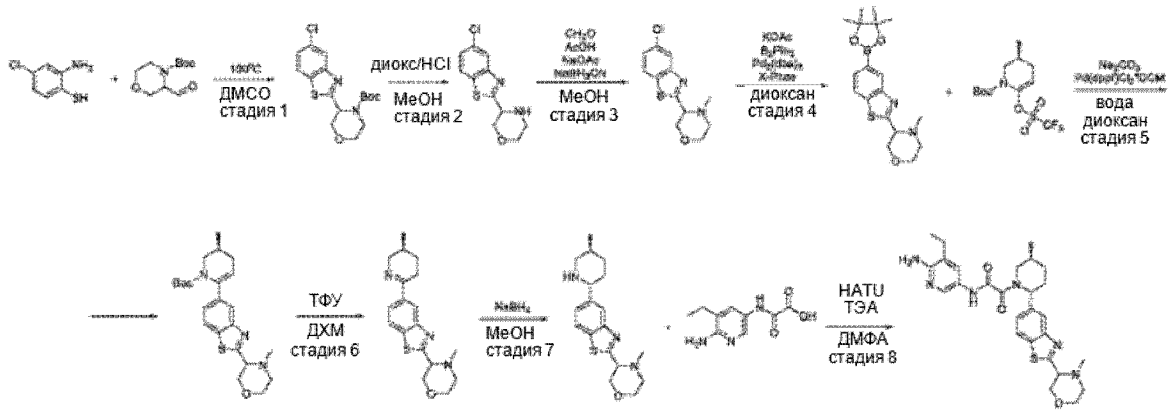
[201] Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 53,9 мг (30,44%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-1-5 мин 10-10-45% вода-MeCN+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,97-1,05 (м, 3H), 1,06-1,16 (м, 3H), 1,30-1,41 (м, 1H), 1,66-1,76 (м, 1H), 1,83-1,92 (м, 1H), 2,04-2,35 (м, 9H), 2,39-2,43 (м, 1H), 2,74-3,28 (м, 1H), 3,42-4,11 (м, 3H), 4,40-4,50 (м, 2H), 4,50-4,60 (м, 2H), 5,24-5,72 (м, 3H), 7,32-7,55 (м, 2H), 7,84-7,93 (м, 1H), 7,97-8,11 (м, 2H), 10,48-10,65 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 536,2; найдено 537,2; Rt=2,147 мин.

Пример 44. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(4-метилморфолин-3-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1245)**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-3-(5-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)морфолин-4-карбоксилата

[202] Получали по общей методике Схемы H стадии 1B. Выход: 2,2 г (14,14%).

Условия СС: Неочищенный продукт очищали силикагелем с гексан/МТБЭ (градиент 10-100% МТБЭ) в качестве элюирующей смеси.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 354,2; найдено 355,2; Rt=1,582 мин.

Стадия 2: Синтез 3-(5-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)морфолина

Раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (800,00 мг, 21,94 ммоль, 1 мл) добавляли к раствору *трет*-бутил-3-(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)морфолин-4-карбоксилата (0,2 г, 563,62 мкмоль) в MeOH (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 7 ч, затем упаривали и добавляли к МТБЭ (10 мл), полученный осадок отфильтровали, промывали МТБЭ (10 мл) и сушили с получением 3-(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)морфолина (0,1 г, 343,41 мкмоль, выход 60,93%, HCl).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 254,2; найдено 255,2; Rt=0,746 мин.

Стадия 3: Синтез 3-(5-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)-4-метилморфолина

[203] 3-(5-Хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)морфолин (1,3 г, 4,46 ммоль, HCl) растворяли в MeOH (29,00 мл) и ацетат натрия, безводный (439,47 мг, 5,36 ммоль, 287,61 мкл), формальдегид, 37% масс./масс. водн. раств., стаб. 7-8% MeOH (268,13 мг, 8,93 ммоль, 247,58 мкл) добавляли к ним AcOH (536,19 мг, 8,93 ммоль, 511,14 мкл), а реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (561,08 мг, 8,93 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 7 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли 100 мл NaOH (10%) и экстрагировали ДХМ (2 * 30 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением *трет*-бутил-4-фтор-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (5,6 г, 24,01 ммоль, выход 83,10%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 268,2; найдено 269,2; Rt=2,096 мин.

Стадия 4: Синтез 4-метил-3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)морфолина

[204] *Трис*(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (238,50 мг, 260,45 мкмоль) и XPhos (496,65 мг, 1,04 ммоль) добавляли к раствору 3-(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)-4-метил-

морфолина (1,4 г, 5,21 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,72 г, 6,77 ммоль) в диоксане (29,35 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли ацетат калия (1,53 г, 15,63 ммоль, 976,85 мкл) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч в инертной атмосфере, затем охлаждали и упаривали в вакууме выливали в воду (200 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 1,8 г неочищенного продукта, 1,8 г из которых очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент гексан/МТБЭ (10-100% МТБЭ), с получением 4-метил-3-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]морфолина (1,1 г, 3,05 ммоль, выход 58,61%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 360,2; найдено 361,2; Rt=2,608 мин.

Стадия 5: Синтез (3S)-трет-бутил-3-метил-6-(2-(4-метилморфолин-3-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

[205] Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 1,4 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 429,2; найдено 430,2; Rt=3,782 мин.

Стадия 6. Синтез 4-метил-3-(5-((S)-5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)морфолина

[206] Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 0,7 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 329,2; найдено 330,2; Rt=0,635 мин.

Стадия 7. Синтез 4-метил-3-(5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)морфолина

[207] Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 0,6 г (85,19%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 331,2; найдено 332,2; Rt=0,828 мин.

Стадия 8: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(4-метилморфолин-3-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1245)

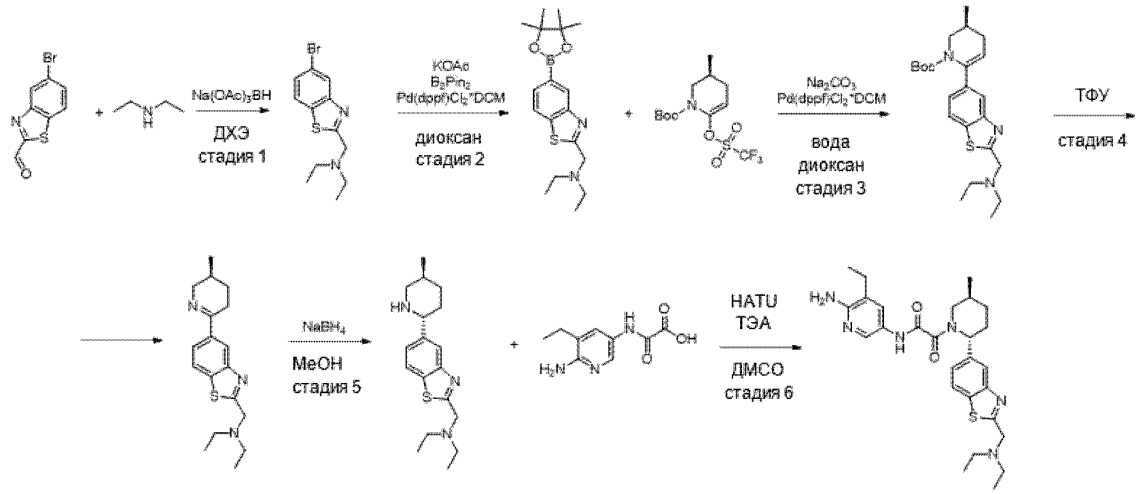
[208] Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 57,4 мг (18,20%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-6 мин 40-90% вода-MeOH+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 1,00-1,05 (м, 3H), 1,05-1,14 (м, 3H), 1,30-1,40 (м, 1H), 1,65-1,74 (м, 1H), 1,82-1,93 (м, 1H), 2,07-2,21 (м, 4H), 2,25-2,36 (м, 2H), 2,40-2,43 (м, 1H), 2,76-3,27 (м, 2H), 3,38-4,08 (м, 7H), 5,26-5,71 (м, 3H), 7,37-7,44 (м, 1H), 7,44-7,54 (м, 1H), 7,88-7,94 (м, 1H), 7,97-8,12 (м, 2H), 10,42-10,65 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 522,2; найдено 523,2; Rt=2,532 мин.

Пример 45. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1250)**



Стадия 1: Синтез N-((5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)метил)-N-этилэтанамина

[209] Получали по общей методике Схемы H стадии 1C. Выход: 4,1 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 299,2; найдено 300,2; Rt=0,785 мин.

Стадия 2. Синтез N-этил-N-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)метил)этанамина

[210] Получали по общей методике Схемы H стадии 2. Выход: 4,2 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 346,2; найдено 347,2; Rt=1,030 мин.

Стадия 3: Синтез (S)-трет-бутил-6-(2-((диэтиламино)метил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

[211] Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 1,2 г (36,07%).

[212] **Условия CC:** Неочищенный продукт очищали силикагелем с МТБЭ/MeOH в качестве элюирующей смеси.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 415,2; найдено 416,2; Rt=1,264 мин.

Стадия 4. Синтез (S)-N-этил-N-((5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)метил)этанамина

[213] Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 0,67 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 315,2; найдено 316,2; Rt=0,225 мин.

Стадия 5: Синтез N-этил-N-((5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)метил)этанамина

[214] Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 0,62 г (91,95%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 317,2; найдено 318,2; Rt=0,697 мин.

Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(2-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1250)

[215] Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 20,8 мг (11,91%).

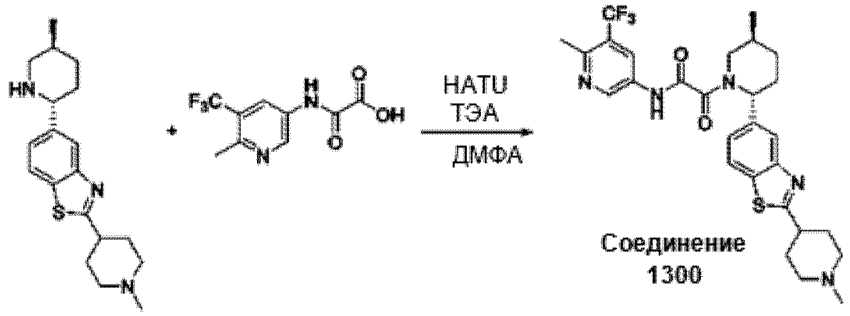
Условия ВЭЖХ: колонка: SunFire C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 2-10 мин 40-55% вода-

MeCN+FA, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,99-1,05 (м, 9H), 1,05-1,14 (м, 3H), 1,30-1,41 (м, 1H), 1,66-1,75 (м, 1H), 1,82-1,92 (м, 1H), 2,05-2,23 (м, 1H), 2,27-2,35 (м, 1H), 2,40 (к, 1H), 2,57-2,63 (м, 5H), 2,75-3,00 (м, 1H), 3,45-4,07 (м, 3H), 5,23-5,73 (м, 3H), 7,30-7,41 (м, 1H), 7,42-7,55 (м, 1H), 7,81-7,87 (м, 1H), 7,98-8,05 (м, 1H), 8,06-8,21 (м, 1H), 10,49-10,59 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 508,2; найдено 509,2; Rt=2,151 мин.

Пример 46. **Синтез 2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-*N*-(6-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1300)**



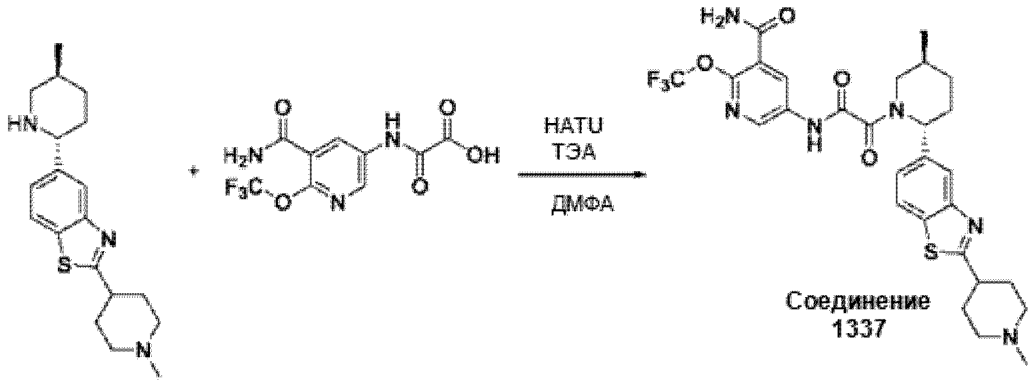
[216] Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 58 мг (20,85%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-5 мин 40-90% вода-MeOH+0,1% NH_4OH; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,07 (м, 3H), 1,31-1,40 (м, 1H), 1,68-1,76 (м, 1H), 1,77-1,84 (м, 2H), 1,84-1,95 (м, 1H), 1,98-2,11 (м, 5H), 2,18 (с, 3H), 2,29-2,34 (м, 1H), 2,54-2,60 (м, 3H), 2,78-3,12 (м, 4H), 3,51-4,04 (м, 1H), 5,28-5,75 (м, 1H), 7,32-7,42 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 8,00-8,11 (м, 1H), 8,31-8,51 (м, 1H), 8,82-8,98 (м, 1H), 11,24-11,49 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 559,2; найдено 560,2; Rt=3,137 мин.

Пример 47. **Синтез 5-(2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-2-(трифторметокси)никотинамида (Соединение 1337)**



[217] Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 78 мг (31,65%).

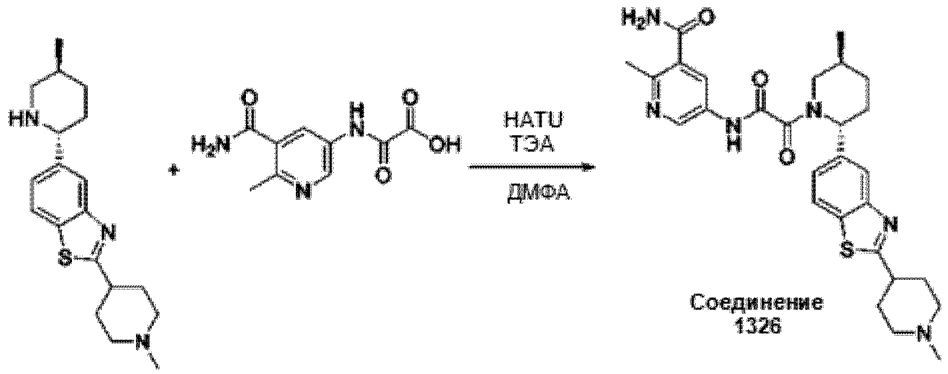
Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-5 мин 30-80% вода-

MeOH+0,1% NH_4OH; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,95-1,09 (м, 3H), 1,31-1,43 (м, 1H), 1,66-1,75 (м, 1H), 1,75-1,93 (м, 3H), 1,93-2,16 (м, 5H), 2,18 (с, 3H), 2,28-2,37 (м, 1H), 2,78-2,87 (м, 2,3H), 2,98-3,08 (м, 1H), 3,31-3,37 (м, 0,7H), 3,45-4,12 (м, 1H), 5,15-5,76 (м, 1H), 7,30-7,43 (м, 1H), 7,71-7,83 (м, 1H), 7,85-7,91 (м, 1H), 7,91-8,02 (м, 1H), 8,02-8,10 (м, 1H), 8,27-8,41 (м, 1H), 8,50-8,68 (м, 1H), 11,16-11,59 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 604,2; найдено 605,2; Rt=2,888 мин.

Пример 48. **Синтез 2-метил-5-(2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (Соединение 1326)**



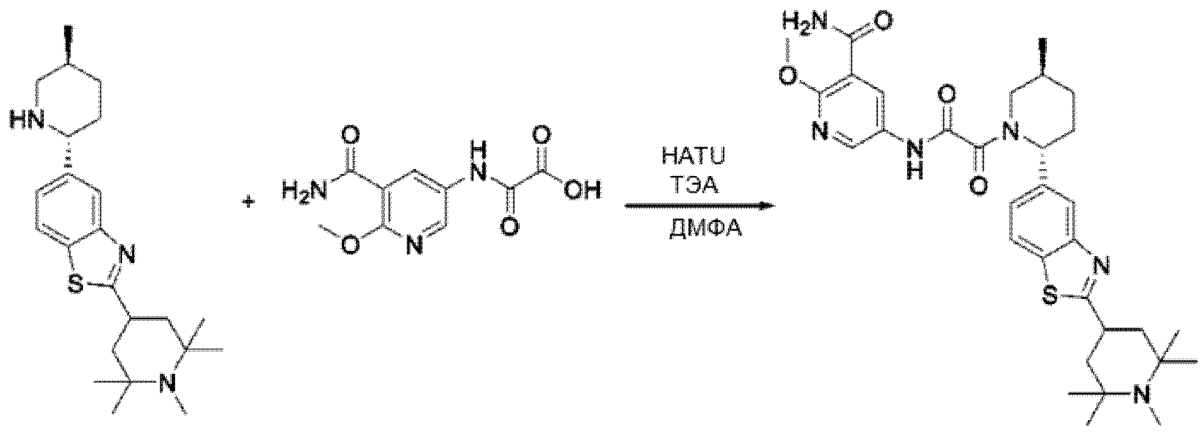
[218] Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 103 мг (47,27%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-5 мин 15-50% вода-MeCN+0,1% NH_4OH; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96-1,09 (м, 3H), 1,30-1,43 (м, 1H), 1,65-1,74 (м, 1H), 1,75-1,95 (м, 3H), 1,98-2,12 (м, 5H), 2,18 (с, 3H), 2,28-2,35 (м, 1H), 2,43-2,47 (м, 3H), 2,81-2,86 (м, 2H), 3,02-3,11 (м, 1H), 3,32-3,38 (м, 1H), 3,45-4,09 (м, 1H), 5,22-5,73 (м, 1H), 7,32-7,44 (м, 1H), 7,48-7,60 (м, 1H), 7,82-7,89 (м, 1H), 7,89-7,94 (м, 1H), 7,96-8,10 (м, 2H), 8,57-8,79 (м, 1H), 10,80 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 534,2; найдено 535,2; Rt=2,375 мин.

Пример 49. **Синтез 2-метокси-5-(2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (Соединение 1108)**



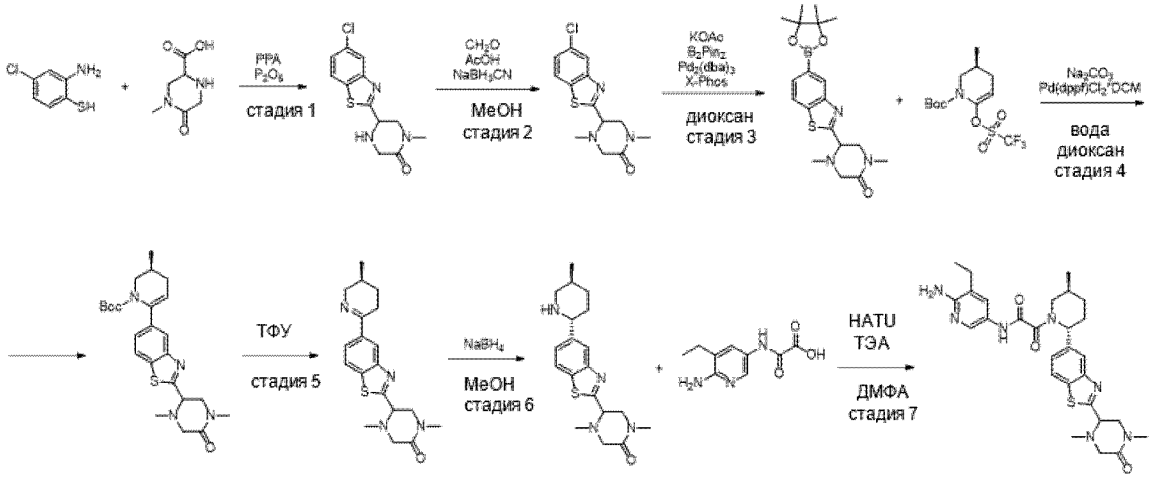
[219] Получали по общей методике 8 стадии 6A. Выход: 64,1 мг (27,16%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-1-6 мин 65-65-80% вода-MeOH+0,1% NH_4OH; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01-1,06 (м, 3H), 1,06-1,09 (м, 6H), 1,10-1,15 (м, 6H), 1,32-1,41 (м, 1H), 1,59-1,67 (м, 2H), 1,67-1,75 (м, 1H), 1,81-1,98 (м, 3H), 2,04-2,19 (м, 1H), 2,19-2,23 (м, 3H), 2,27-2,37 (м, 1H), 2,80-3,28 (м, 1H), 3,44-3,55 (м, 1,7H), 3,90-3,97 (м, 3H), 4,01-4,05 (м, 0,3H), 5,22-5,76 (м, 1H), 7,33-7,44 (м, 1H), 7,64-7,78 (м, 2H), 7,86-7,92 (м, 1H), 8,03-8,09 (м, 1H), 8,33-8,63 (м, 2H), 10,90-11,19 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 606,2; найдено 607,2; Rt=2,453 мин.

Пример 50. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(1,4-диметил-5-оксопиперазин-2-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1231)**



Стадия 1: Синтез 5-(5-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)-1-метилпиперазин-2-она

[220] Получали по общей методике Схемы H стадии 1A. Выход: 9,5 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 281,2; найдено 282,2; Rt=0,885 мин.

Стадия 2: Синтез 5-(5-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)-1,4-диметилпиперазин-2-она

[221] Смесь 5-(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)-1-метил-пиперазин-2-она (8,5 г, 30,17 ммоль), формальдегида (3,43 г, 42,23 ммоль, 3,16 мл) и уксусной кислоты (3,62 г, 60,33 ммоль, 3,45 мл) в MeOH (170 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. К смеси одной порцией добавляли цианоборгидрид натрия (3,79 г, 60,33 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток подщелачивали до pH=9 (K_2CO_3 10% водн.) и экстрагировали ДХМ (2 * 90 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 5-(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)-1,4-диметил-пиперазин-2-она (9 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 295,2; найдено 296,2; Rt=1,098 мин.

Стадия 3: Синтез 1,4-диметил-5-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)пиперазин-2-она

Ацетат калия (6,17 г, 62,88 ммоль, 3,93 мл) добавляли к раствору 5-(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)-1,4-диметил-пиперазин-2-она (9,3 г, 31,44 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (8,78 г, 34,59 ммоль) в диоксане (48,09 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли *трис*(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (1,44 г, 1,57 ммоль) и XPhos (3,00 г, 6,29 ммоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 18 ч в инертной атмосфере. Затем охлаждали, разбавляли EtOAc (200 мл) и промывали Na_2CO_3 (50 мл, насыщ. водн.). Органический слой сушили над Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 100 процентов $CHCl_3$-MeCN, с получением продукта 1,4-диметил-5-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперазин-2-она (8,8 г, 22,72 ммоль, выход 72,27%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 387,2; найдено 388,2; Rt=1,213 мин.

Стадия 4: Синтез (3S)-трет-бутил-6-(2-(1,4-диметил-5-оксопиперазин-2-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 17 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 456,2; найдено 457,2; Rt=1,371 мин.

Стадия 5: Синтез 1,4-диметил-5-(5-((S)-5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)пиперазин-2-она

Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 7 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 356,2; найдено 357,2; Rt=0,646 мин.

Стадия 6. Синтез 1,4-диметил-5-(5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)пиперазин-2-она

[222] Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 4 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 358,2; найдено 359,2; Rt=0,746 мин.

Стадия 7: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(2-(1,4-диметил-5-оксопиперазин-2-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1231)

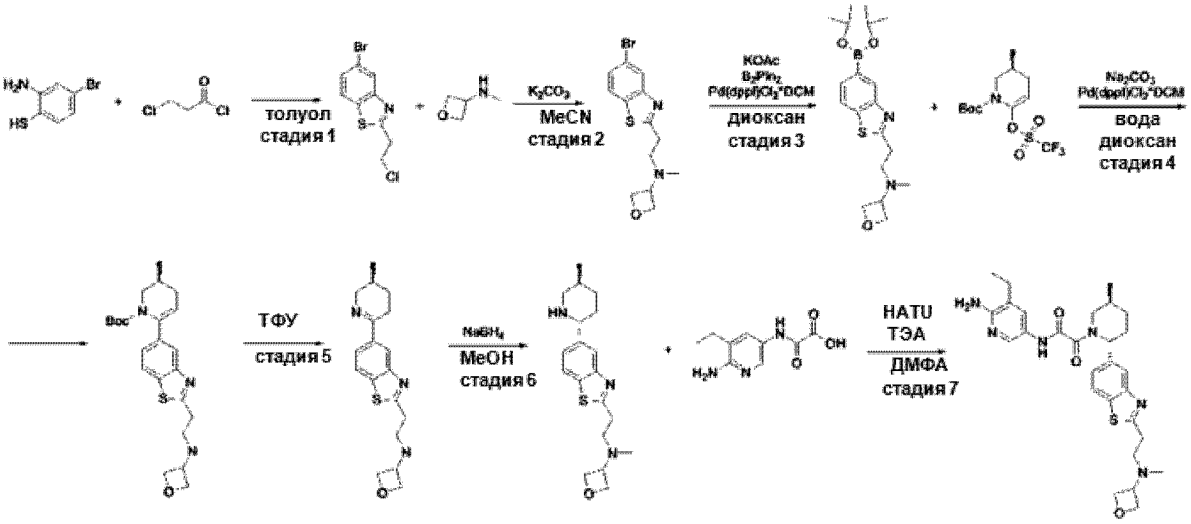
[223] Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 81 мг (26,41%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-5 мин 30-80% вода-MeOH+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 1,02-1,06 (м, 3H), 1,06-1,16 (м, 3H), 1,30-1,43 (м, 1H), 1,65-1,74 (м, 1H), 1,81-1,91 (м, 1H), 2,07-2,20 (м, 1H), 2,27-2,32 (м, 4H), 2,32-2,36 (м, 1H), 2,37-2,44 (м, 2H), 2,78-2,82 (м, 0,3H), 2,86-2,88 (м, 3H), 3,19-3,28 (м, 1,7H), 3,44-3,53 (м, 0,7H), 3,71-3,78 (м, 2H), 4,03-4,07 (м, 0,3H), 4,32-4,46 (м, 1H), 5,24-5,61 (м, 1H), 5,62-5,73 (м, 2H), 7,40-7,55 (м, 2H), 7,89-7,96 (м, 1H), 7,98-8,07 (м, 1H), 8,10-8,17 (м, 1H), 10,49-10,62 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 549,2; найдено 550,2; Rt=2,332 мин.

Пример 51. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(2-(метил(оксетан-3-ил)амино)этил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1195)**



Стадия 1: Синтез 5-бром-2-(2-хлорэтил)бензо[d]тиазола

[224] К раствору 2-амино-4-бром-бензолтиола (1 г, 4,90 ммоль, 170,94 мкл) в толуоле (15 мл) по каплям добавляли 3-хлорпропаноилхлорид (684,34 мг, 5,39 ммоль, 514,54 мкл) в течение периода 15 мин, во время чего образовывался белый осадок с металлическим оттенком. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 13 ч. Затем растирали с водой, нейтрализовали ($NaHCO_3$, 5% водн.) до pH7, экстрагировали ДХМ (2×50 мл), сушили и упаривали в вакууме с получением продукта 5-бром-2-(2-хлорэтил)-1,3-бензотиазола (1,3 г, 4,70 ммоль, выход 95,93%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 276,2; найдено 377,2; Rt=1,505 мин.

Стадия 2: Синтез N-(2-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)этил)-N-метилоксетан-3-амина

[225] К раствору 5-бром-2-(2-хлорэтил)-1,3-бензотиазола (4,9 г, 17,72 ммоль) и *N*-метилоксетан-3-амина (2,58 г, 19,49 ммоль) в MeCN (60 мл) добавляли карбонат калия-гранулярный (6,12 г, 44,29 ммоль, 2,67 мл). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 5 день при 40 °C, затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (2 * 50 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением *N*-[2-(5-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)этил]-*N*-метил-оксетан-3-амина (6 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 327,2; найдено 328,2; Rt=0,781 мин.

Стадия 3: Синтез N-метил-N-(2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)этил)оксетан-3-амина

Получали по общей методике Схемы H стадии 2. Выход: 16 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 374,2; найдено 375,2; Rt=1,006 мин.

Стадия 4: Синтез (S)-трет-бутил-3-метил-6-(2-(2-(метил(оксетан-3-ил)амино)этил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 22 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 443,2; найдено 444,2; Rt=1,083 мин.

Стадия 5: Синтез (S)-N-метил-N-(2-(5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)этил)оксетан-3-амина

[226] Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 5,5 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 343,2; найдено 344,2; Rt=0,640 мин.

Стадия 6: Синтез N-метил-N-(2-(5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)этил)оксетан-3-амина

[227] Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 4 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 345,2; найдено 346,2; Rt=0,707 мин.

Стадия 7: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(2-(метил(оксетан-3-ил)амино)этил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1195)

[228] Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 5,7 мг (1,83%).

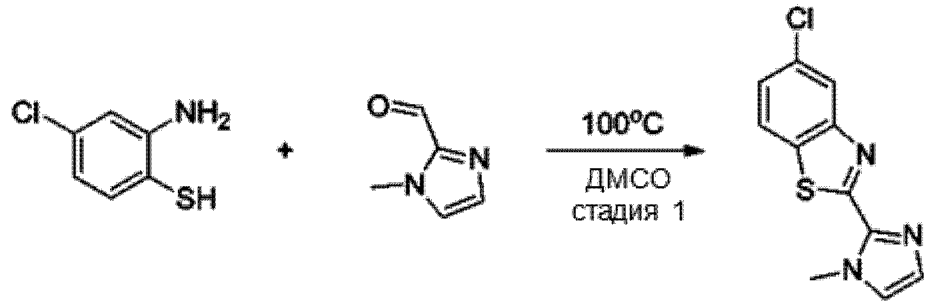
Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-6 мин 35-80% вода-MeOH+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H 1H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 1,02-1,06 (м, 3H), 1,06-1,15 (м, 3H), 1,31-1,41 (м, 1H), 1,66-1,75 (м, 1H), 1,83-1,93 (м, 1H), 2,14 (с, 3H), 2,15-2,36 (м, 2H), 2,37-2,43 (м, 2H), 2,65-2,69 (м, 2H), 2,76-3,08 (м, 1H), 3,20-3,24 (м, 2H), 3,46-3,50 (м, 0,7H), 3,57-3,61 (м, 1H), 4,02-4,07 (м, 0,3H), 4,40 (т, 2H), 4,50 (т, 2H), 5,26-5,61 (м, 1H), 5,61-5,73 (м, 2H), 7,33-7,42 (м, 1H), 7,42-7,54 (м, 1H), 7,83-7,92 (м, 1H), 7,97-8,09 (м, 2H), 9,33 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 536,2; найдено 537,2; Rt=2,164 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(1-метил-*1H*-имидазол-2-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1192)

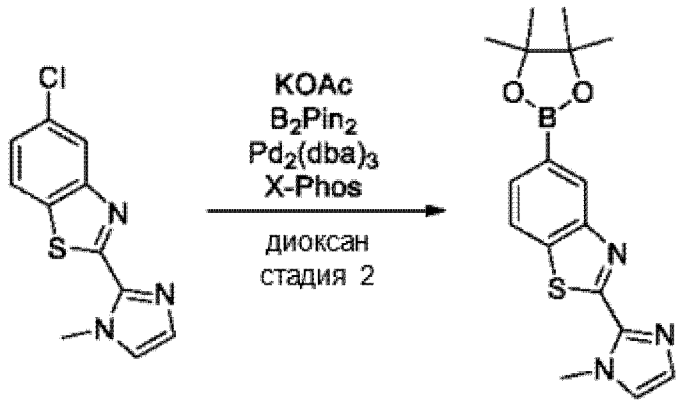
Стадия 1. Синтез 5-хлор-2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)бензо[d]тиазола



Получали по общей методике Схемы H стадии 1B. Выход: 13 г (95,54%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 249,2; найдено 250,2; Rt=3,165 мин.

Стадия 2: Синтез 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола

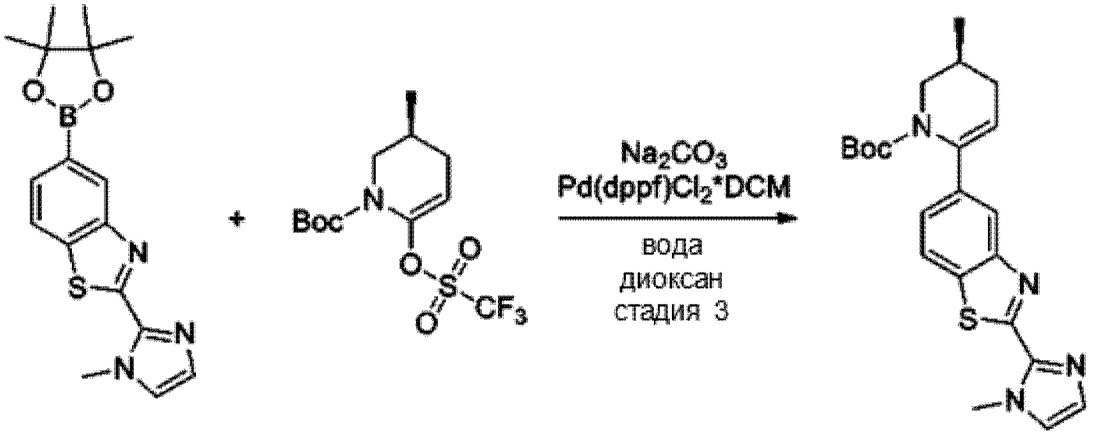


Смесь 5-хлор-2-(1-метилимидазол-2-ил)-1,3-бензотиазола (5 г, 20,02 ммоль) , 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (5,59 г, 22,02 ммоль) и ацетата калия (3,93 г, 40,05 ммоль, 2,50 мл) в диоксане (100 мл) вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном. Данную операцию повторяли дважды, затем добавляли *трис*(1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он)дипалладий (916,75 мг, 1,00 ммоль) и дициклогексил[*2',4',6'-трис*(пропан-2-ил)-[*1,1'*-бифенил]-2-ил]фосфан (1,91 г, 4,00 ммоль) в атмосфере аргона, а реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент гексан/МТБЭ (0-100% МТБЭ), с получением 2-(1-метилимидазол-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (7 г, неочищенный) в виде фиолетового твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 341,2; найдено 342,2; Rt=1,567 мин.

Стадия 3: Синтез (S)-трет-бутил-3-метил-6-(2-(1-метил-1H-имидазол-2-

ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

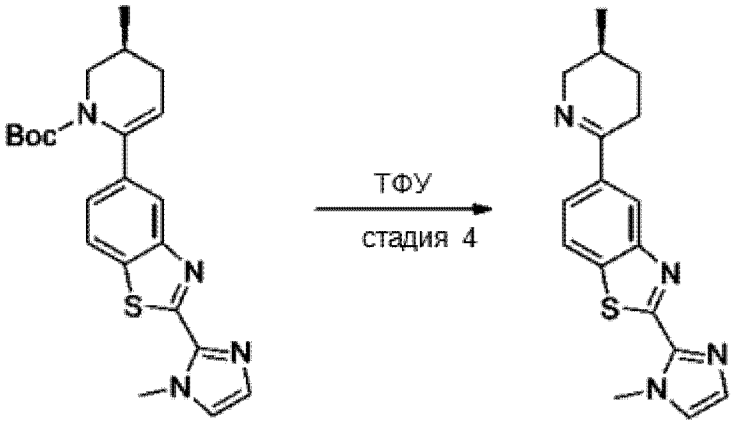


Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 1,6 г (53,20%).

Условия СС: Неочищенный продукт очищали силикагелем с гексан/МТБЭ (градиент 0-100% МТБЭ) в качестве элюирующей смеси.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 410,2; найдено 411,2; Rt=1,510 мин.

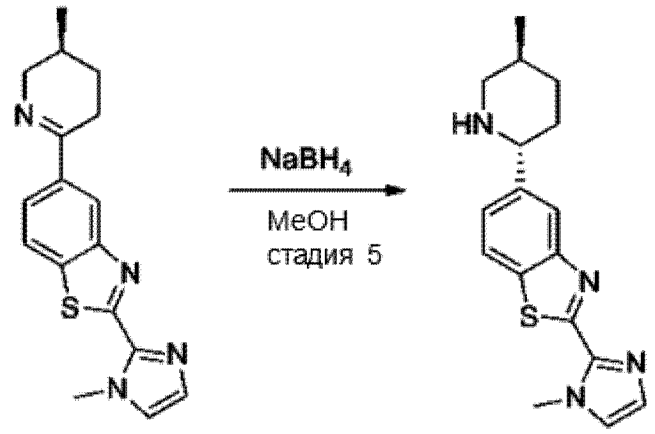
Стадия 4: Синтез (S)-2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазола



Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 1,1 г (90,92%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 310,2; найдено 311,2; Rt=0,916 мин.

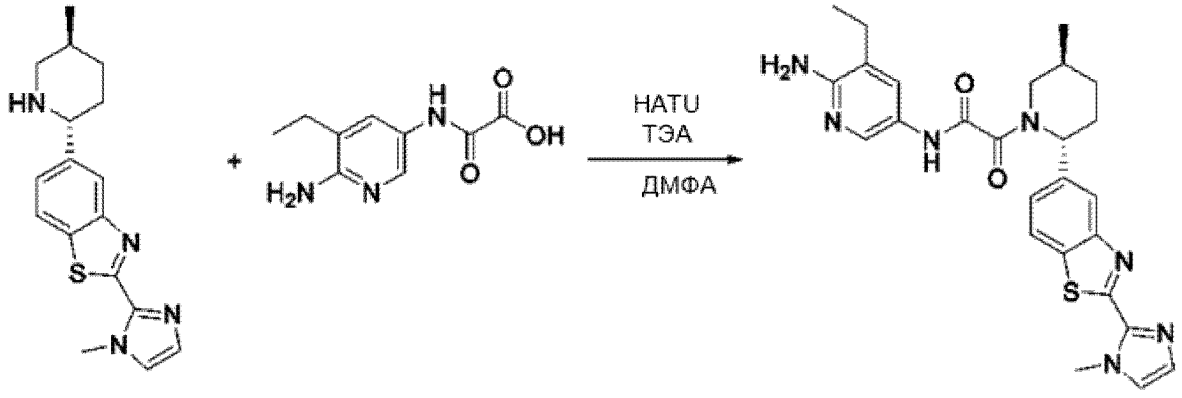
Стадия 5. Синтез 2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазола



Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 0,9 г (81,29%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 312,2; найдено 313,2; Rt=0,806 мин.

Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1192)



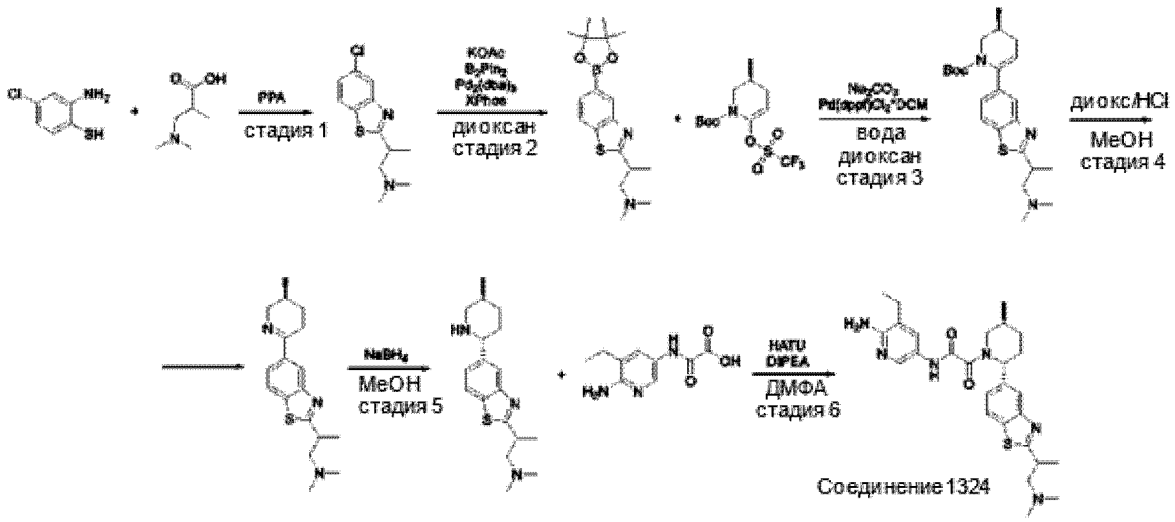
Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 93 мг (38,46%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-1-6 мин 10-10-60% вода-MeCN+0,1% NH_4OH; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,03-1,14 (м, 6H), 1,34-1,41 (м, 1H), 1,73 (м, 1H), 1,87-2,20 (м, 3H), 2,30-2,41 (м, 2H), 2,81-2,83 (м, 1H), 3,33-3,52 (м, 1H), 4,16 (с, 3H), 5,30-5,72 (м, 3H), 7,13 (с, 1H), 7,41-7,52 (м, 3H), 7,92-8,13 (м, 3H), 10,54-10,60 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 503,2; найдено 504,2; Rt=2,408 мин.

Пример 52. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-(диметиламино)пропан-2-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1324)**



Стадия 1: Синтез 2-(5-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)-N, N-диметилпропан-1-амина

Перемешиваемый раствор 2-амино-4-хлор-бензолтиола (1,5 г, 9,40 ммоль) и 2-амино-4-хлор-бензолтиола (1,5 г, 9,40 ммоль) в PPA (10 мл) оставляли перемешиваться при 140°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (200 мл) и нейтрализовали NaOH до pH=8. Водную фазу экстрагировали EtOAc (2 * 20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Выделяли желаемый продукт 2-(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N, N*-диметил-пропан-1-амина (1,5 г, 5,89 ммоль, выход 62,66%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 254,2; найдено 255,2; Rt=0,672 мин.

Стадия 2. Синтез N, N-диметил-2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)пропан-1-амина

[229] К перемешиваемому раствору 2-(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N, N*-диметил-пропан-1-амина (1,5 г, 5,89 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,50 г, 5,89 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли $Pd_2(dba)_3$ (1,08 г, 1,18 ммоль) и XPhos (1,12 г, 2,35 ммоль). Полученную суспензию дегазировали аргоном при 50°C в течение 0,5 ч. Добавляли ацетат калия (1,2 г, 12,23 ммоль, 764,33 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, гасили водой (50 мл), водную фазу экстрагировали $CHCl_3$ (2 * 50 мл). Органическую фазу экстрагировали 10% HCl (2 * 50 мл). Водную фазу нейтрализовали $NaHCO_3$ до pH=8, экстрагировали $CHCl_3$ (2 * 50 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Выделяли желаемый продукт *N, N*-диметил-2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]пропан-1-амин (1,4 г, 4,04 ммоль, выход 68,67%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 346,2; найдено 347,2; Rt=1,121 мин.

Стадия 3: Синтез (3S)-трет-бутил-6-(2-(1-(диметиламино)пропан-2-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 0,7 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 415,2; найдено 416,2; Rt=1,238 мин.

Стадия 4. Синтез N, N-диметил-2-(5-((S)-5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)пропан-1-амина

[230] Перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(*3S*)-6-[2-[2-(диметиламино)-1-метил-этил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (700,00 мг, 1,68 ммоль) в MeOH (10 мл) и диоксан/HCl (10 мл) оставляли перемешиваться при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь упаривали, неочищенный продукт гасили водой (20 мл) и нейтрализовали $NaHCO_3$ до pH=8. Водную фазу экстрагировали $CHCl_3$ (2 * 20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Выделяли желаемый продукт *N, N*-диметил-2-[5-[(*3S*)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]-1,3-бензотиазол-2-ил]пропан-1-амин (0,5 г, 1,58 ммоль, выход 94,10%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 315,2; найдено 316,2; Rt=0,666 мин.

Стадия 5: Синтез N, N-диметил-2-(5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)пропан-1-амина

[231] Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 0,5 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 317,2; найдено 318,2; Rt=0,471 мин.

Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(2-(1-(диметиламино)пропан-2-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1324)

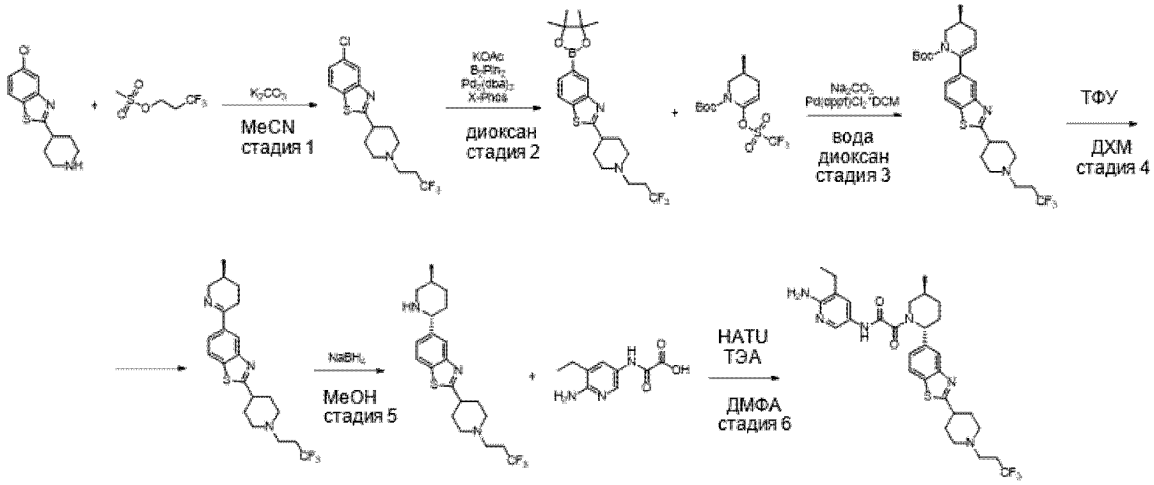
[232] Получали по общей методике Схемы H стадии 6B. Выход: 17 мг (10,61%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-5 мин 40-90% вода-MeOH+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,05 (м, 3H), 1,06-1,16 (м, 3H), 1,30-1,44 (м, 4H), 1,66-1,77 (м, 1H), 1,79-1,96 (м, 1H), 2,04-2,11 (м, 1H), 2,15-2,23 (м, 6H), 2,26-2,36 (м, 1H), 2,38-2,47 (м, 3H), 2,61-2,67 (м, 1H), 2,78-3,25 (м, 1H), 3,42-4,09 (м, 2H), 5,24-5,60 (м, 1H), 5,60-5,73 (м, 2H), 7,32-7,42 (м, 1H), 7,43-7,54 (м, 1H), 7,82-7,92 (м, 1H), 7,96-8,11 (м, 2H), 10,32-10,69 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 508,2; найдено 509,2; Rt=1,563 мин.

Пример 53. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1124)**



Стадия 1. Синтез 5-хлор-2-(1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола

[233] Карбонат калия (3,83 г, 27,69 ммоль, 1,67 мл) добавляли к раствору 5-хлор-2-(4-пиперидил)-1,3-бензотиазола (3,5 г, 13,85 ммоль) и 3,3,3-трифторпропилметансульфоната (3,73 г, 19,39 ммоль) в MeCN (80 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 72 ч. Затем концентрировали при пониженном давлении, а остаток разделяли между водой (30 мл) и МТБЭ (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме, получая 5-хлор-2-[1-(3,3,3-трифторпропил)-4-пиперидил]-1,3-бензотиазол (5,5 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 348,2; найдено 349,2; Rt=1,055 мин.

Стадия 2. Синтез 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола

[234] 5-Хлор-2-[1-(3,3,3-трифторпропил)-4-пиперидил]-1,3-бензотиазол (6,33 г, 18,13 ммоль) , 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (5,53 г, 21,76 ммоль) и ацетат калия (3,56 г, 36,27 ммоль, 2,27 мл) смешивали вместе в диоксане (100 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем *добавляли трис*(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (830,24 мг, 906,66 мкмоль) и XPhos (1,73 г, 3,63 ммоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Затем концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали градиентной колоночной хроматографией (SiO_2, $CHCl_3$/MeCN), получая 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[1-(3,3,3-трифторпропил)-4-пиперидил]-1,3-бензотиазол (1,7 г, 3,86 ммоль, выход 21,29%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 440,2; найдено 441,2; Rt=1,192 мин.

Стадия 3: Синтез (S)-трет-бутил-3-метил-6-(2-(1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

[235] Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 1,97 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 509,2; найдено 510,2; Rt=1,225 мин.

Стадия 4: Синтез (S)-5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)-2-(1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола

[236] Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 1,16 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 409,2; найдено 410,2; Rt=0,746 мин.

Стадия 5: Синтез 5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)-2-(1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола

[237] Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 830 мг неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 411,2; найдено 422,2; Rt=0,640 мин.

Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1124)

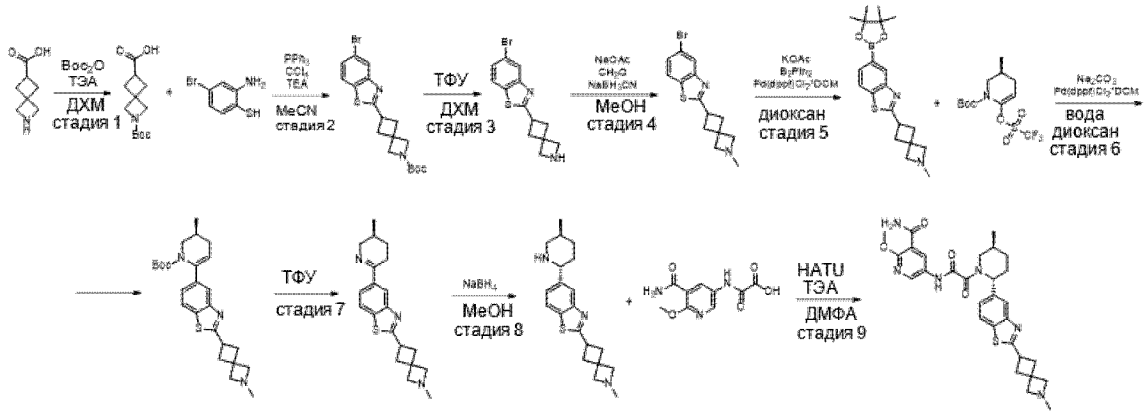
[238] Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 41 мг (26,66%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100*20 мм, 5 мкм; 0-6 мин 50-90% вода-MeOH+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,68-1,04 (м, 3H), 1,05-1,16 (м, 3H), 1,28-1,41 (м, 1H), 1,65-1,73 (м, 1H), 1,75-1,82 (м, 2H), 1,83-1,94 (м, 1H), 2,03-2,17 (м, 5H), 2,24-2,36 (м, 2H), 2,38-2,47 (м, 3H), 2,53-2,56 (м, 2H), 2,91-2,99 (м, 2H), 3,06-3,15 (м, 1H), 3,22-3,28 (м, 1H), 3,35-4,09 (м, 1H), 5,24-5,60 (м, 1H), 5,61-5,74 (м, 2H), 7,31-7,43 (м, 1H), 7,43-7,55 (м, 1H), 7,85-7,92 (м, 1H), 7,96-8,11 (м, 2H), 10,39-10,63 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 602,2; найдено 603,2; Rt=2,347 мин.

Пример 54. **Синтез 2-метокси-5-(2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(2-метил-2-азаспиро[*3,3*]гептан-6-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (Соединение 1236)**



Стадия 1: Синтез 2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоновой кислоты

[239] Ди-*трет*-бутилдикарбонат (7,88 г, 36,12 ммоль, 8,29 мл) добавляли по каплям к суспензии 2-азаспиро[*3.3*]гептан-6-карбоновой кислоты (6,11 г, 34,40 ммоль, HCl) в ДХМ (102,40 мл) и ТЕА (8,70 г, 85,99 ммоль, 11,99 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Затем добавляли 10% водн. добавляли раствор $NaHSO_4$ (80 мл) и перемешивание продолжали в течение 5 мин. После этого органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-*трет*-бутоксикарбонил-2-азаспиро[*3.3*]гептан-6-карбоновую кислоту (8,8 г, неочищенная).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,41 (с, 9H), 1,51 (м, 1H), 2,43 (м, 4H), 3,00 (м, 1H), 3,90 (м, 4H).

Стадия 2: Синтез трет-бутил-6-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата

[240] Трифенилфосфин (516,35 мг, 1,97 ммоль) одной порцией добавляли к раствору 2-*трет*-бутоксикарбонил-2-азаспиро[*3.3*]гептан-6-карбоновой кислоты (190 мг, 787,46 мкмоль), 2-амино-4-бром-бензолтиол (160,71 мг, 787,46 мкмоль), тетрахлорид углерода (795,00 мг, 5,17 ммоль, 0,5 мл) и ТЕА (398,41 мг, 3,94 ммоль, 548,78 мкл). Полученную реакционную смесь кратковременно нагревали приблизительно до 50-60°C благодаря экзотермической реакции. После этого перемешивали при 20°C в течение 18 ч. Затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении, а остаток растирали с МТБЭ (100 мл). Полученный светлый осадок отфильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали градиентной колоночной хроматографией (SiO_2, гексан/EtOAc), получая *трет*-бутил-6-(5-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-азаспиро[*3.3*]гептан-2-карбоксилат (4,6 г, 11,24 ммоль, выход 31,53%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 409,2; найдено 410,2; Rt=1,581 мин.

Стадия 3: Синтез 5-бром-2-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)бензо[d]тиазола

[241] Трифторуксусную кислоту (12,81 г, 112,38 ммоль, 8,66 мл) добавляли к раствору *трет*-бутил-6-(5-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-азаспиро[*3.3*]гептан-2-карбоксилата (4,6 г, 11,24 ммоль) в ДХМ (60 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 5 ч. Затем концентрировали при пониженном давлении, получая 2-(2-азаспиро[*3.3*]гептан-6-ил)-5-бром-1,3-бензотиазол (5 г, неочищенный, ТФУ).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 309,2; найдено 310,2; Rt=0,830 мин.

Стадия 4: Синтез 5-бром-2-(2-метил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)бензо[d]тиазола

[242] Формальдегид, 37% масс./масс. водн. раств., стаб. 7-8% MeOH (711,21 мг, 23,68 ммоль, 656,70 мкл) и ацетат натрия (1,94 г, 23,68 ммоль, 1,27 мл) добавляли к раствору 2-(2-азаспиро[*3.3*]гептан-6-ил)-5-бром-1,3-бензотиазола (5 г, 11,84 ммоль, ТФУ) в MeOH (60 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч перед тем, как добавляли к ней цианоборгидрид натрия (1,49 г, 23,68 ммоль). После этого перемешивание продолжали в течение 16 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток разделяли между 15% водн. раствором K_2CO_3 (30 мл) и ДХМ (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над твердым K_2CO_3 и концентрировали при

пониженном давлении, получая 5-бром-2-(2-метил-2-азаспиро[*3.3*]гептан-6-ил)-1,3-бензотиазол (3,8 г, 11,76 ммоль, выход 99,27%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 323,2; найдено 324,2; Rt=1,079 мин.

Стадия 5: Синтез 2-(2-метил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола

[243] Получали по общей методике Схемы H стадии 2. Выход: 1,5 г (34,46%).

[244] **Условия СС:** Неочищенный продукт очищали силикагелем с МТБЭ/MeOH в качестве элюирующей смеси.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 370,2; найдено 371,2; Rt=2,997 мин.

Стадия 6. Синтез (S)-трет-бутил-3-метил-6-(2-(2-метил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

[245] Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 1,2 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 439,2; найдено 440,2; Rt=1,166 мин.

Стадия 7. Синтез (S)-5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)-2-(2-метил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)бензо[d]тиазола

[246] Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 700 мг неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 339,2; найдено 340,2; Rt=0,774 мин.

Стадия 8. Синтез 2-(2-метил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазола

[247] Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 600 мг (72,91%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 341,2; найдено 342,2; Rt=0,770 мин.

Стадия 9: Синтез 2-метокси-5-(2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(2-метил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (Соединение 1236)

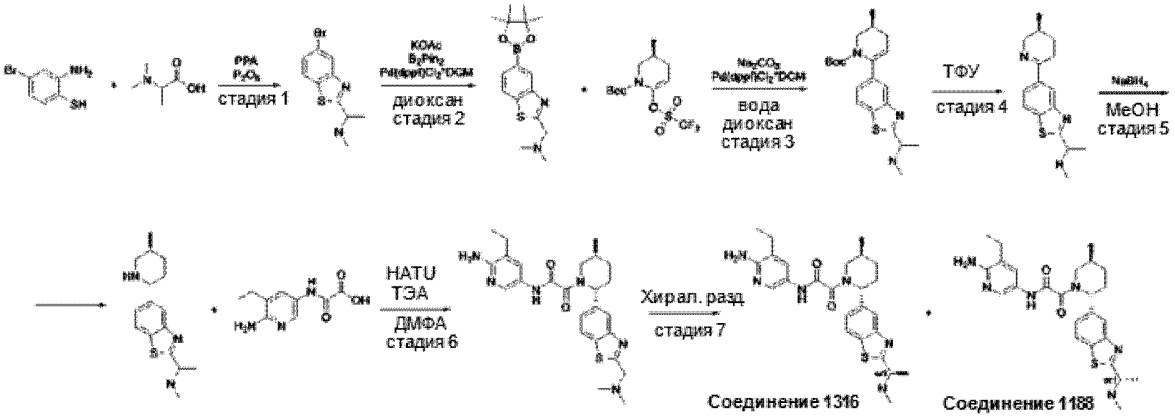
[248] Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 42 мг (16,99%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-5 мин 40-85% вода-MeOH+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,97-1,09 (м, 3H), 1,32-1,42 (м, 1H), 1,66-1,76 (м, 1H), 1,83-1,93 (м, 1H), 2,05-2,24 (м, 4H), 2,27-2,35 (м, 1H), 2,40-2,46 (м, 2H), 2,56-2,84 (м, 3H), 3,05 (с, 2H), 3,21 (с, 2H), 3,46-4,08 (м, 5H), 5,25-5,73 (м, 1H), 7,31-7,42 (м, 1H), 7,61-7,78 (м, 2H), 7,83-7,91 (м, 1H), 7,98-8,07 (м, 1H), 8,40-8,63 (м, 2H), 10,98-11,16 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 562,2; найдено 563,2; Rt=2,487 мин.

Пример 55. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-(диметиламино)этил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 1316 и соединение 1188)**



Стадия 1: Синтез 1-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)-N, N-диметилэтанамина

[249] Получали по общей методике Схемы H стадии 1A. Выход: 2,5 г (89,45%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 285,2; найдено 286,2; Rt=0,759 мин.

Стадия 2. Синтез N, N-диметил-1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)этанамина

[250] Получали по общей методике Схемы H стадии 2. Выход: 2,9 г (99,57%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 332,2; найдено 333,2; Rt=1,123 мин.

Стадия 3: Синтез (3S)-трет-бутил-6-(2-(1-(диметиламино)этил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

[251] Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 4 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 401,2; найдено 402,2; Rt=1,198 мин.

Стадия 4. Синтез N, N-диметил-1-(5-((S)-5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)этанамина

[252] Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 4 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 301,2; найдено 302,2; Rt=0,560 мин.

Стадия 5. Синтез N, N-диметил-1-(5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)этанамина

[253] Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 4 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 303,2; найдено 304,2; Rt=0,509 мин.

Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(2-(1-(диметиламино)этил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 81 мг (29,67%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-1-6 мин 15-15-65% вода-MeCN+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 494,2; найдено 495,2; Rt=2,099 мин.

Стадия 7: Хиральное разделение (соединение 1316 и соединение 1188)

[254] Рацемический *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[1-(диметиламино)этил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (81 мг, 163,75 мкмоль) разделяли хирально (Колонка: Chiralpak AD-H III (250 * 20 мм, 5 мкм); гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25. скорость потока: 10 мл/мин) с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[(*1R*)-1-(диметиламино)этил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (22,3 мг, 45,08 мкмоль, выход 55,06%) (RT=75,09 мин) и *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[(*1S*)-1-(диметиламино)этил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (25 мг, 50,54 мкмоль, выход 61,73%) (RT=91,19 мин).

[255] Время удерживания для соединения 1316 в аналитических условиях (колонка: AD-H, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 58,24 мин и для соединения 1188 72,96 мин.

Соединение 1316: время удерживания: 58,24 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02-1,14 (м, 6H), 1,31-1,38 (м, 1H), 1,39-1,42 (м, 3H), 1,66-1,75 (м, 1H), 1,83-1,92 (м, 1H), 2,04-2,21 (м, 1H), 2,27 (с, 6H), 2,29-2,35 (м, 1H), 2,38-2,42 (м, 1H), 2,76-3,29 (м, 2H), 3,47-4,06 (м, 2H), 5,25-5,72 (м, 3H), 7,32-7,43 (м, 1H), 7,43-7,53 (м, 1H), 7,84-7,91 (м, 1H), 7,97-8,11 (м, 2H), 10,50-10,62 (м, 1H).

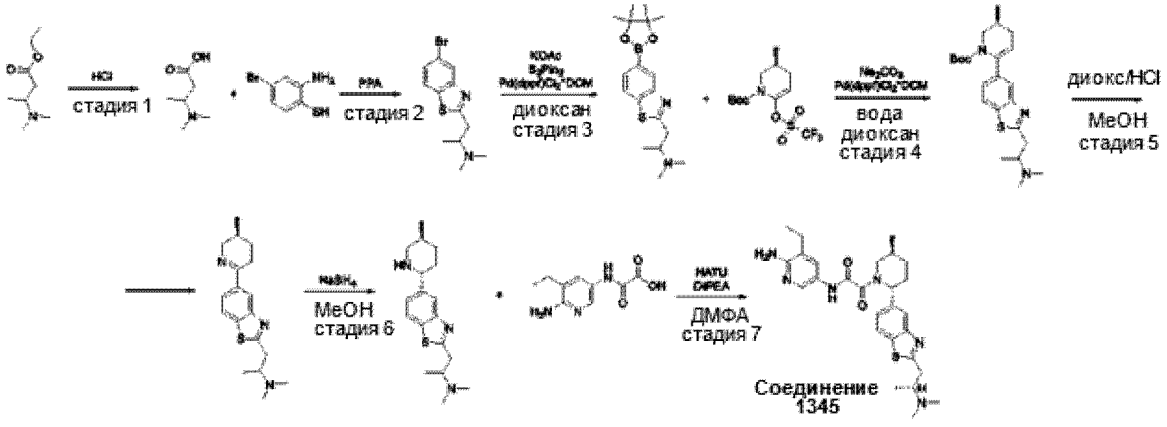
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 494,2; найдено 495,2; Rt=2,102 мин.

Соединение 1188: время удерживания: 72,96 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02-1,15 (м, 6H), 1,31-1,38 (м, 1H), 1,39-1,44 (м, 3H), 1,67-1,74 (м, 1H), 1,82-1,92 (м, 1H), 2,06-2,22 (м, 1H), 2,24-2,36 (м, 8H), 2,39-2,42 (м, 1H), 2,76-3,25 (м, 1H), 3,46-4,08 (м, 2H), 5,24-5,72 (м, 3H), 7,33-7,42 (м, 1H), 7,43-7,53 (м, 1H), 7,84-7,91 (м, 1H), 7,97-8,09 (м, 2H), 10,49-10,61 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 494,2; найдено 495,2; Rt=2,109 мин.

Пример 56. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(2-(диметиламино)пропил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1345)**



Стадия 1: Синтез 3-(диметиламино)бутановой кислоты

[256] Перемешиваемый раствор этил-3-(диметиламино)бутаноата (0,5 г, 3,14 ммоль) в HCl(15%) (5 мл) оставляли перемешиваться при 90°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Выделяли желаемый продукт 3-(диметиламино)бутановой кислоты (0,4 г, 2,39 ммоль, выход 75,99%, HCl).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,25 (д, 3H), 2,64 (с, 6H), 2,97 (м, 1H), 3,56 (м, 1H), 4,77 (м, 2H), 10,91 (м, 1H).

Стадия 2: Синтез 1-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)-N, N-диметилпропан-2-амина

[257] Перемешиваемый раствор 3-(диметиламино)бутановой кислоты (0,4 г, 2,39 ммоль, HCl) и 2-амино-4-бром-бензолтиола (0,5 г, 2,45 ммоль) в PPA (5 мл) оставляли перемешиваться при 140°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (50 мл) и нейтрализовали NaOH до pH=8. Водную фазу экстрагировали EtOAc (2 * 20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Выделяли желаемый продукт 1-(5-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N, N*-диметил-пропан-2-амина (0,6 г, 2,01 ммоль, выход 84,03%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 299,2; найдено 300,2; Rt=0,938 мин.

Стадия 3: Синтез N, N-диметил-1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)пропан-2-амина

[258] Получали по общей методике Схемы H стадии 2. Выход: 0,3 г (56,64%).

[259] **Условия СС:** Неочищенный продукт очищали силикагелем с EtOAc/MeOH в качестве элюирующей смеси.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 264,2; найдено 265,2; Rt=0,536 мин.

Стадия 4: Синтез (3S)-трет-бутил-6-(2-(2-(диметиламино)пропил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

[260] Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 0,3 г (63,56%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 415,2; найдено 416,2; Rt=0,992 мин.

Стадия 5. Синтез N, N-диметил-1-(5-((S)-5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)пропан-2-амина

[261] Перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(*3S*)-6-[2-[2-(диметиламино)пропил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (0,3 г, 721,86 мкмоль) в MeOH (15 мл) и диоксан/HCl (5 мл) оставляли перемешиваться при 25°C в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь упаривали, неочищенный продукт гасили водой (20 мл) и нейтрализовали $NaHCO_3$ до pH=8. Водную фазу экстрагировали $CHCl_3$ (2 * 20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Выделяли желаемый продукт *N, N*-диметил-1-[5-[(*3S*)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]-1,3-бензотиазол-2-ил]пропан-2-амина (0,22 г, 697,36 мкмоль, выход 96,61%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 315,2; найдено 316,2; Rt=0,655 мин.

Стадия 6. Синтез N, N-диметил-1-(5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-

ил)бензо[d]тиазол-2-ил)пропан-2-амина

[262] Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 0,22 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 317,2; найдено 318,2; Rt=0,445 мин.

Стадия 7: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(2-(2-(диметиламино)пропил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1345)

[263] Получали по общей методике Схемы H стадии 6B. Выход: 38 мг (10,78%).

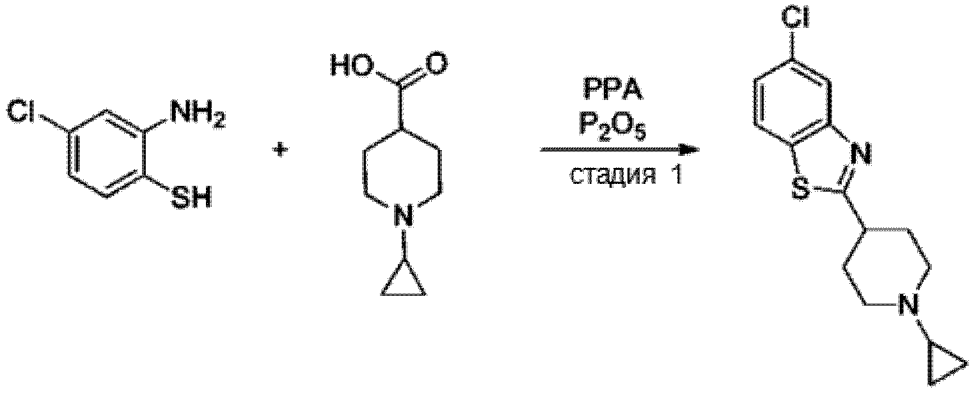
Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-1-6 мин 35-50% вода-MeCN+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,14 (м, 9H), 1,29-1,41 (м, 1H), 1,64-1,75 (м, 1H), 1,81-1,93 (м, 1H), 2,02-2,19 (м, 1H), 2,21 (с, 6H), 2,28-2,34 (м, 1H), 2,39-2,43 (м, 1H), 2,76-3,27 (м, 5H), 3,46-4,07 (м, 1H), 5,24-5,71 (м, 3H), 7,30-7,40 (м, 1H), 7,42-7,52 (м, 1H), 7,81-7,89 (м, 1H), 7,97-8,08 (м, 2H), 10,41 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 508,2; найдено 509,2; Rt=2,166 мин.

Пример 57. **Синтез 5-(2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-2-метоксиникотинамида (Соединение 1219)**

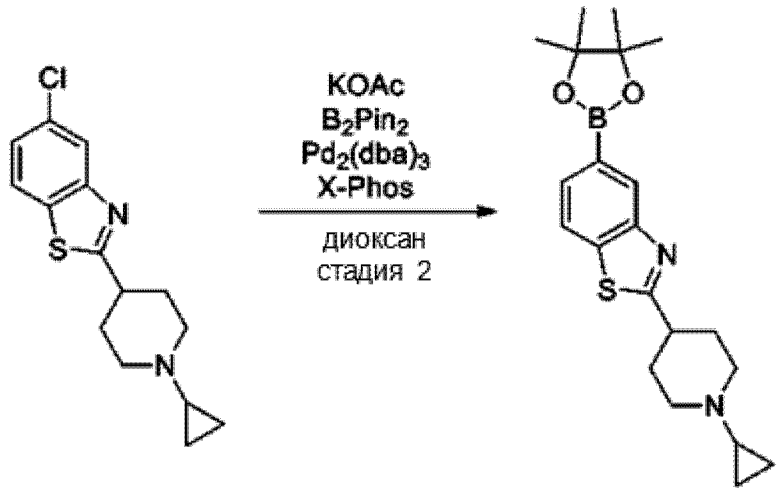
Стадия 1. Синтез 5-хлор-2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола



Получали по общей методике Схемы H стадии 1A. Выход: 8 г (90,63%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 292,2; найдено 293,2; Rt=0,848 мин.

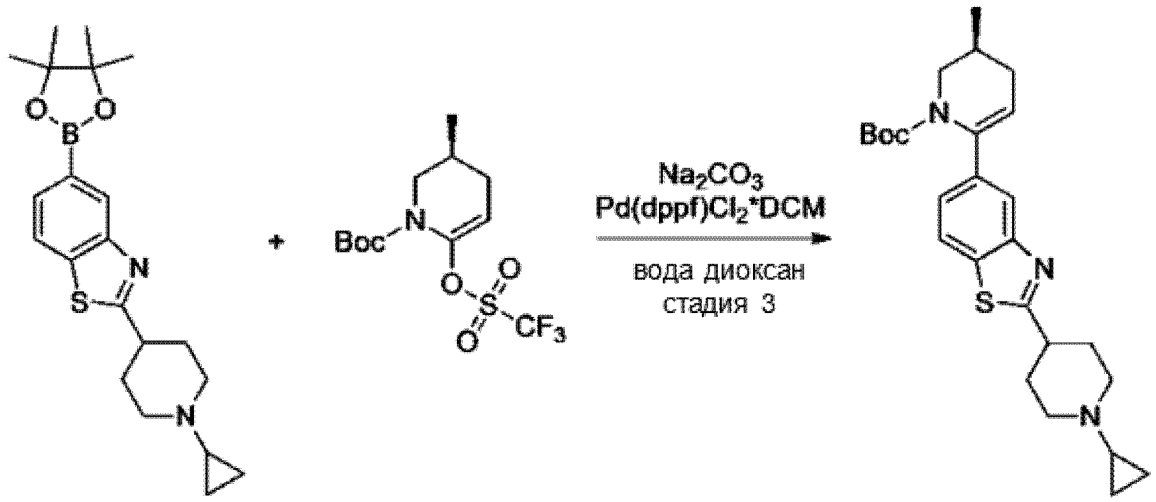
Стадия 2: Синтез 2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола



5-Хлор-2-(1-циклопропил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол (4 г, 13,66 ммоль) , 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (3,82 г, 15,03 ммоль) и ацетат калия (2,68 г, 27,32 ммоль, 1,71 мл) смешивали в диоксане (70 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли *трис*(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (625,43 мг, 683,00 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 90°C в течение 14 ч, затем охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением 2-(1-циклопропил-4-пиперидил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (2,4 г, 6,24 ммоль, выход 45,71%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 384,2; найдено 385,2; Rt=1,026 мин.

Стадия 3: Синтез (S)-трет-бутил-6-(2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата



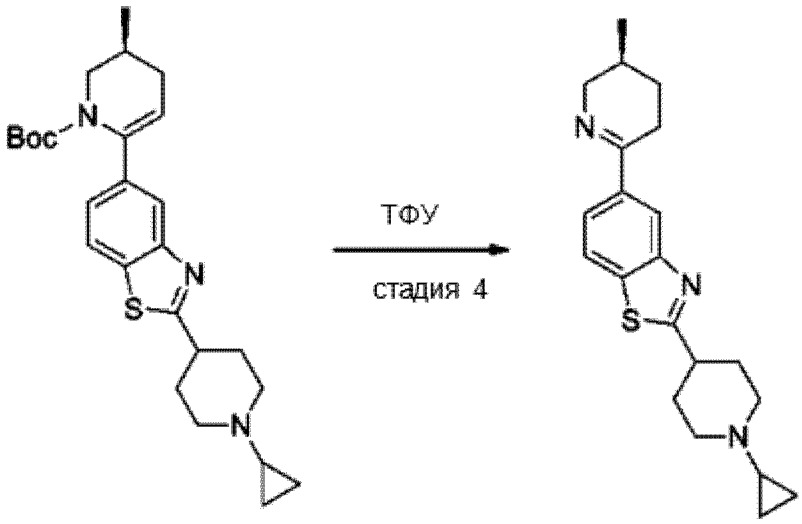
Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 0,6 г (29,90%).

Условия СС: Неочищенный продукт очищали силикагелем с гексан/EtOAc в

качестве элюирующей смеси.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 453,2; найдено 454,2; Rt=1,372 мин.

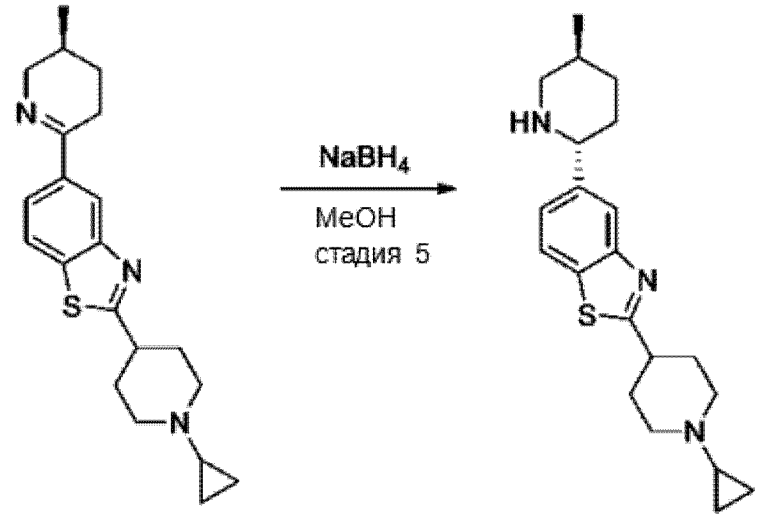
Стадия 4: Синтез (S)-2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазола



Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 0,3 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 353,2; найдено 354,2; Rt=0,719 мин.

Стадия 5: Синтез 2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазола

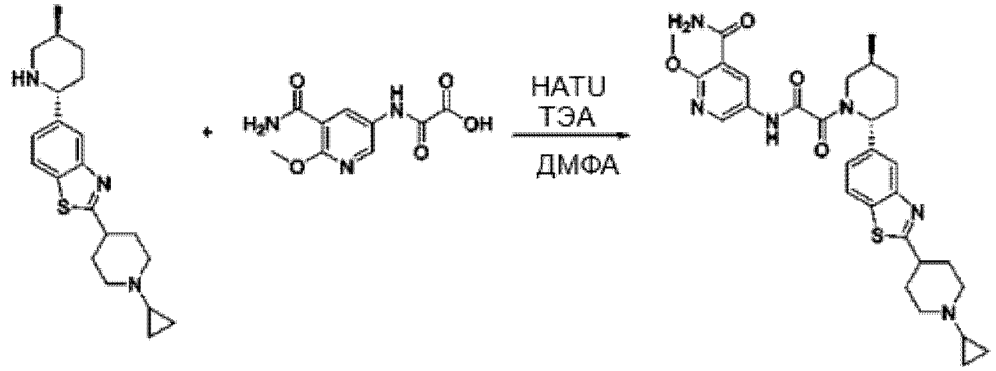


Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 0,28 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 355,2; найдено 356,2; Rt=0,751 мин.

Стадия 6: Синтез 5-(2-((2R,5S)-2-(2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-2-

метоксиникотинамида (Соединение 1219)



[264] Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 30 мг (13,21%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-55 мин 40-90% вода-MeOH+0,1% NH_4OH; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

[265] 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[2-(1-Циклопропил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамид очищали хиральной ВЭЖХ: (Колонка: Chiralpak IB (250 * 30 мм, 5 мкм), подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20; скорость потока: 12 мл/мин) с получением 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[2-(1-циклопропил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (30 мг, 52,02 мкмоль, выход 13,21%).

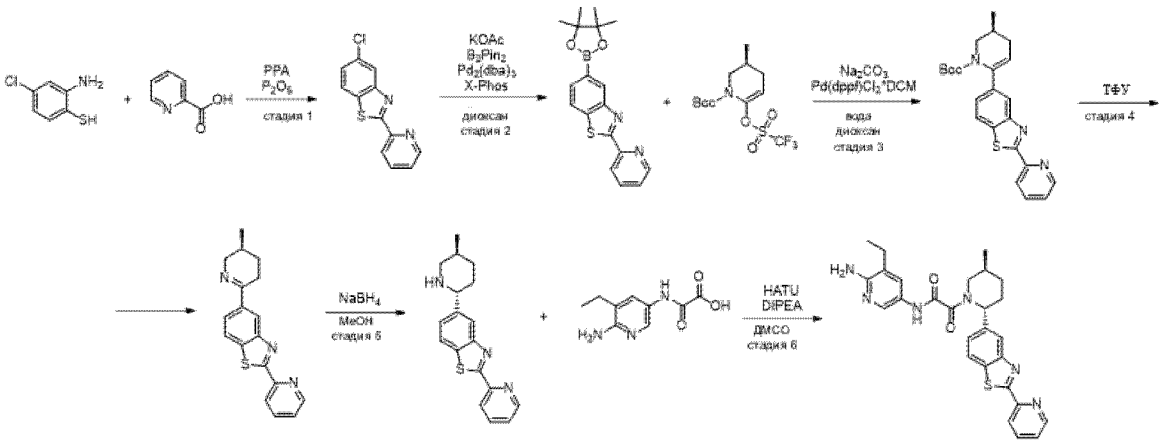
[266] Время удерживания для соединения 1219 в аналитических условиях (колонка: IB, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 15,85 мин.

Соединение 1219: время удерживания: 15,85 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,26-0,32 (м, 2H), 0,38-0,44 (м, 2H), 1,00-1,07 (м, 3H), 1,30-1,42 (м, 1H), 1,58-1,64 (м, 1H), 1,66-1,75 (м, 3H), 1,82-1,93 (м, 1H), 2,02-2,22 (м, 3H), 2,27-2,35 (м, 3H), 2,81-3,28 (м, 4H), 3,47-4,06 (м, 4H), 5,26-5,73 (м, 1H), 7,33-7,43 (м, 1H), 7,66-7,77 (м, 2H), 7,85-7,90 (м, 1H), 8,01-8,09 (м, 1H), 8,38-8,60 (м, 2H), 10,92-11,19 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 576,2; найдено 577,2; Rt=2,630 мин.

Пример 58. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(пиридин-2-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1238)**



Стадия 1. Синтез 5-хлор-2-(пиридин-2-ил)бензо[d]тиазола

[267] Получали по общей методике Схемы H стадии 1A. Выход: 1,3 г (28,04%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 246,2; найдено 247,2; Rt=1,228 мин.

Стадия 2: Синтез 2-(пиридин-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола

[268] 5-Хлор-2-(2-пиридил)-1,3-бензотиазол (1,2 г, 4,86 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (1,36 г, 5,35 ммоль) и ацетат калия (954,69 мг, 9,73 ммоль, 608,08 мкл) смешивали в диоксане (19,82 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли *трис*(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (222,70 мг, 243,20 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 90°C в течение 14 ч, затем охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2,$CHCl_3$-MeCN от 0~100%, скорость потока=70 мл/мин, cv=8,8) с получением 2-(2-пиридил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (0,45 г, 1,33 ммоль, выход 27,35%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 338,2; найдено 339,2; Rt=1,596 мин.

Стадия 3: Синтез (S)-трет-бутил-3-метил-6-(2-(пиридин-2-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 0,47 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 407,2; найдено 408,2; Rt=1,660 мин.

Стадия 4: Синтез (S)-5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)бензо[d]тиазола

[269] Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 0,35 г (98,72%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 307,2; найдено 308,2; Rt=0,836 мин.

Стадия 5: Синтез 5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)бензо[d]тиазола

[270] Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 0,35 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 309,2; найдено 310,2; Rt=0,986 мин.

Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(пиридин-2-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1238)

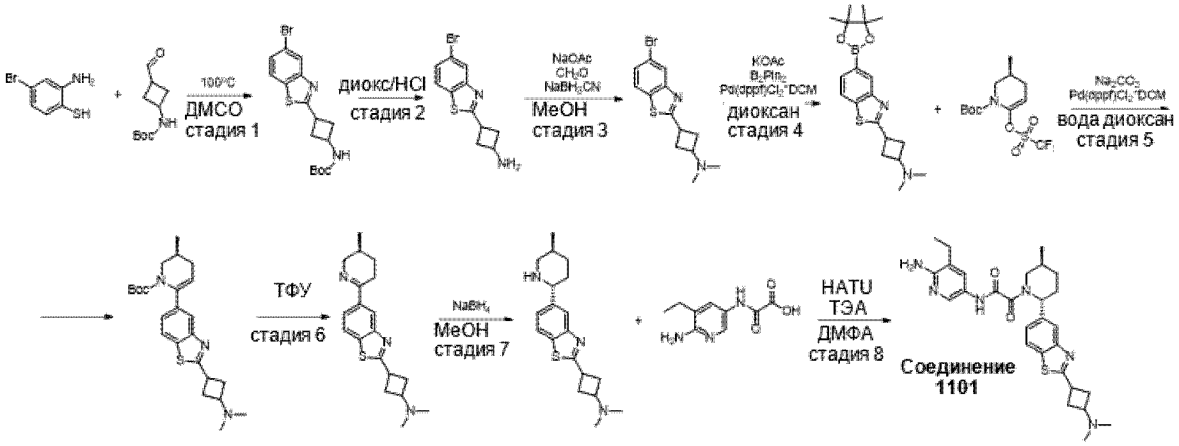
[271] Получали по общей методике Схемы H стадии 6B. Выход: 17,5 мг (7,49%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: SunFire C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 2-10 мин 0-100% MeCN+FA, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,03-1,15 (м, 6H), 1,31-1,44 (м, 1H), 1,70-1,77 (м, 1H), 1,86-1,96 (м, 1H), 2,09-2,26 (м, 1H), 2,30-2,35 (м, 1H), 2,38-2,44 (м, 2H), 2,81-3,22 (м, 1H), 3,48-4,10 (м, 1H), 5,30-5,77 (м, 3H), 7,43-7,48 (м, 1H), 7,48-7,55 (м, 1H), 7,55-7,61 (м, 1H), 7,98-8,09 (м, 3H), 8,13-8,21 (м, 1H), 8,28-8,35 (м, 1H), 8,70-8,76 (м, 1H), 10,52-10,64 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 500,2; найдено 501,2; Rt=2,553 мин.

Пример 59. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(3-(диметиламино)циклобутил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1101)**



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(3-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)циклобутил)карбамат Получали по общей методике 8 стадии 1B. Выход: 5 г (53,24%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 383,2; найдено 384,2; Rt=1,402 мин.

Стадия 2: Синтез 3-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)циклобутанамина

[272] *трет*-Бутил-*N*-[3-(5-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)циклобутил]карбамат (5 г, 13,04 ммоль) обрабатывали раствором хлористого водорода 4,0М в диоксане (24,00 г, 658,26 ммоль, 30 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 14 ч. Осадок фильтровали и дополнительно промывали МТБЭ. Затем сушили в вакууме с получением 3-(5-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)циклобутанамина (4 г, 12,51 ммоль, выход 95,93%, HCl).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 284,2; найдено 285,2; Rt=0,931 мин.

Стадия 3: Синтез 3-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)-N, N-диметилциклобутанамина

[273] К перемешиваемому раствору 3-(5-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)циклобутанамина (4 г, 12,51 ммоль, HCl) в MeOH (71,00 мл) добавляли формальдегид, 37% масс./масс. водн. раств., стаб. 7-8% MeOH (2,54 г, 31,28 ммоль, 2,34 мл, 37% чистота) и ацетат натрия, безводный (2,57 г, 31,28 ммоль, 1,68 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 25 °C. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (1,57 г, 25,03 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. MeOH упаривали. Остаток разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (3 * 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4. ДХМ упаривали в вакууме с получением 3-(5-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)-*N, N*-диметил-циклобутанамина (3,9 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 311,2; найдено 312,2; Rt=0,829 мин.

Стадия 4: Синтез N, N-диметил-3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)циклобутанамина

[274] Получали по общей методике Схемы H стадии 2. Выход: 4 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 358,2; найдено 359,2; Rt=1,029 мин.

[275] Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 7 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 427,2; найдено 428,2; Rt=1,057 мин.

Стадия 6: Синтез (S)-N, N-диметил-3-(5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)циклобутанамина

Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 3 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 327,2; найдено 328,2; Rt=0,635 мин.

Стадия 7: Синтез N, N-диметил-3-(5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)циклобутанамина

[276] Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 80 мг (2,65%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: Chromatorex C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-1-6 мин 45-45-85% вода-MeOH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 329,2; найдено 330,2; Rt=1,324 мин.

Стадия 8: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(2-(3-(диметиламино)циклобутил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1101)

[277] Получали по общей методике 8 стадии 6A. Выход: 5 мг (1,61%).

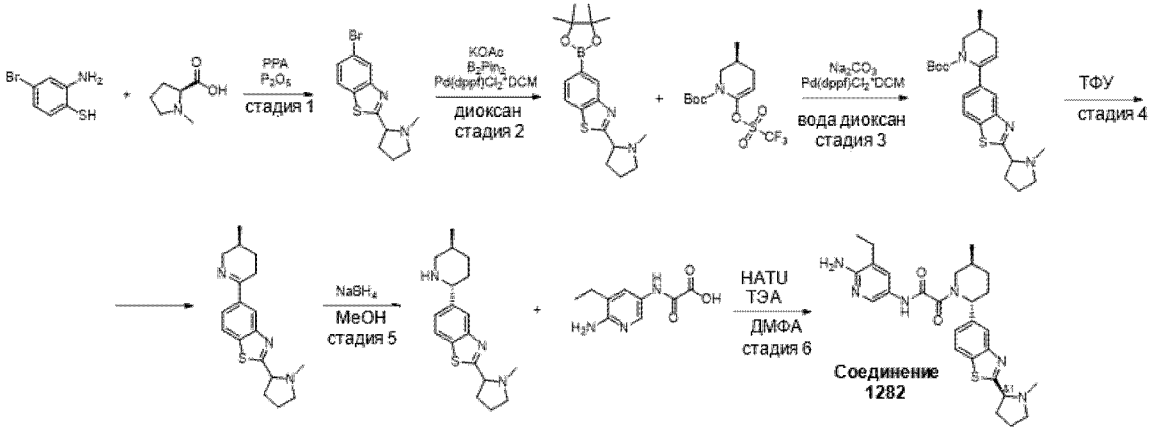
Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-1-6 мин 60-60-70% вода-MeOH+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02-1,14 (м, 6H), 1,32-1,39 (м, 1H), 1,65-1,75 (м, 1H), 1,81-1,93 (м, 1H), 2,04 (с, 6H), 2,09-2,14 (м, 2H), 2,26-2,36 (м, 2H), 2,39-2,42 (м, 2H), 2,54-2,56 (м, 2H), 2,65-2,71 (м, 1H), 2,77-2,97 (м, 1H), 3,45-4,07 (м, 2H), 5,24-5,71 (м,

3H), 7,32-7,41 (м, 1H), 7,42-7,53 (м, 1H), 7,85-7,91 (м, 1H), 7,98-8,09 (м, 2H), 10,56 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 520,2; найдено 521,2; Rt=2,206 мин.

Пример 60. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(1-метилпирролидин-2-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1282)**



Стадия 1: Синтез 5-бром-2-(1-метилпирролидин-2-ил)бензо[d]тиазола

[278] Получали по общей методике Схемы H стадии 1A. Выход: 2,8 г (97,34%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 297,2; найдено 298,2; Rt=0,958 мин.

Стадия 2: Синтез 2-(1-метилпирролидин-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола

[279] Получали по общей методике Схемы H стадии 2. Выход: 3,2 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 344,2; найдено 345,2; Rt=1,005 мин.

Стадия 3: Синтез (3S)-трет-бутил-3-метил-6-(2-(1-метилпирролидин-2-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

[280] Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 5 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 413,2; найдено 414,2; Rt=1,143 мин.

Стадия 4: Синтез 5-((S)-5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)бензо[d]тиазола

[281] Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 1,2 г (31,67%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 313,2; найдено 314,2; Rt=0,624 мин.

Стадия 5: Синтез 5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)бензо[d]тиазола

[282] Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 0,85 г (70,38%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 315,2; найдено 316,2; Rt=0,664 мин.

Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(1-метилпирролидин-2-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1282)

[283] Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 140 мг (34,87%).

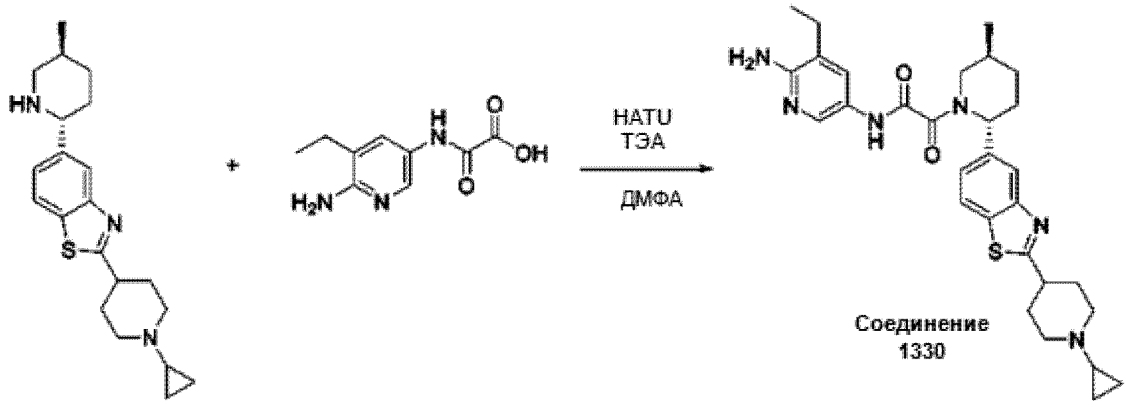
Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-5 мин 40-90% вода-MeOH+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

[284] Данное вещество разделяли хирально (Колонка: Chiral ART целлюлоза-SC (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15. Скорость потока: 12 мл/мин).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02-1,06 (м, 3H), 1,06-1,16 (м, 3H), 1,29-1,44 (м, 1H), 1,67-1,91 (м, 5H), 2,08-2,25 (м, 1H), 2,26-2,35 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,38-2,40 (м, 1H), 2,40-2,46 (м, 2H), 2,77-3,30 (м, 2H), 3,32-4,12 (м, 2H), 5,24-5,62 (м, 1H), 5,62-5,78 (м, 2H), 7,29-7,43 (м, 1H), 7,43-7,56 (м, 1H), 7,82-7,89 (м, 1H), 7,98-8,11 (м, 2H), 10,56 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 506,2; найдено 507,2; Rt=1,629 мин.

Пример 61. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1330)**



[285] Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 30 мг (8,31%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-1-6 мин 60-60-80% вода-MeOH+0,1% NH_4OH; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

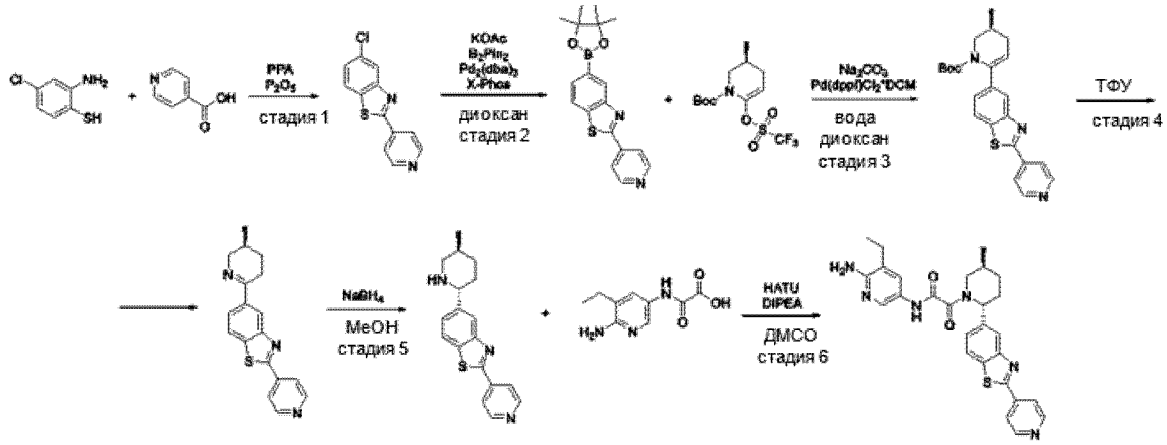
[286] *N*-(6-Амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-(1-циклопропил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид очищали хиральной ВЭЖХ: (колонка: Chiralpak IC-III (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: ИПС-MeOH, 50-50. Скорость потока: 12 мл/мин) с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-(1-циклопропил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (22 мг, 40,24 мкмоль, выход 3,58%).

[287] Время удерживания для соединения 1330 в аналитических условиях (колонка: IC, ИПС-MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 30,27 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,30-0,41 (м, 4H), 1,02-1,13 (м, 6H), 1,31-1,39 (м, 1H), 1,62-1,71 (м, 3H), 1,84-1,89 (м, 2H), 2,05-2,07 (м, 3H) 2,30-2,41 (м, 4H), 2,77-2,79 (м, 1H), 2,99-3,10 (м, 3H), 3,47-4,05 (м, 2H), 5,27-5,69 (м, 3H), 7,33-7,51 (м, 2H), 7,85-7,89 (д, 1H), 7,99-8,06 (м, 2H), 10,52-10,58 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 546,2; найдено 547,2; Rt=1,974 мин.

Пример 62. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(пиридин-4-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1194)**



Стадия 1. Синтез 5-хлор-2-(пиридин-4-ил)бензо[d]тиазола

[288] Получали по общей методике Схемы H стадии 1A. Выход: 0,25 г (5,39%).

Условия СС: Неочищенный продукт очищали силикагелем с гексан/ИПС в качестве элюирующей смеси.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 246,2; найдено 247,2; Rt=1,182 мин.

Стадия 2: Синтез 2-(пиридин-4-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола

[289] 5-Хлор-2-(4-пиридил)-1,3-бензотиазол (0,3 г, 1,22 ммоль) , 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (339,66 мг, 1,34 ммоль) и ацетат калия (238,67 мг, 2,43 ммоль, 152,02 мкл) смешивали в диоксане (20,27 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли *трис*(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (55,67 мг, 60,80 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 90°C в течение 14 ч, затем охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм; 2-10 мин 50-100% MeCN 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MecN)) с получением [2-(4-пиридил)-1,3-бензотиазол-5-ил]бороновой кислоты (0,06 г, 234,29 мкмоль, выход 19,27%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 338,2; найдено 339,2; Rt=1,341 мин.

Стадия 3: Синтез (S)-трет-бутил-3-метил-6-(2-(пиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

[290] Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 96 мг неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 407,2; найдено 408,2; Rt=1,323 мин.

Стадия 4: Синтез (S)-5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)-2-(пиридин-4-

ил)бензо[d]тиазола

[291] Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 75 мг неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 307,2; найдено 308,2; Rt=0,755 мин.

Стадия 5: Синтез 5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)-2-(пиридин-4-ил)бензо[d]тиазола

[292] Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 69 мг неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 309,2; найдено 310,2; Rt=0,770 мин.

Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(пиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1194)

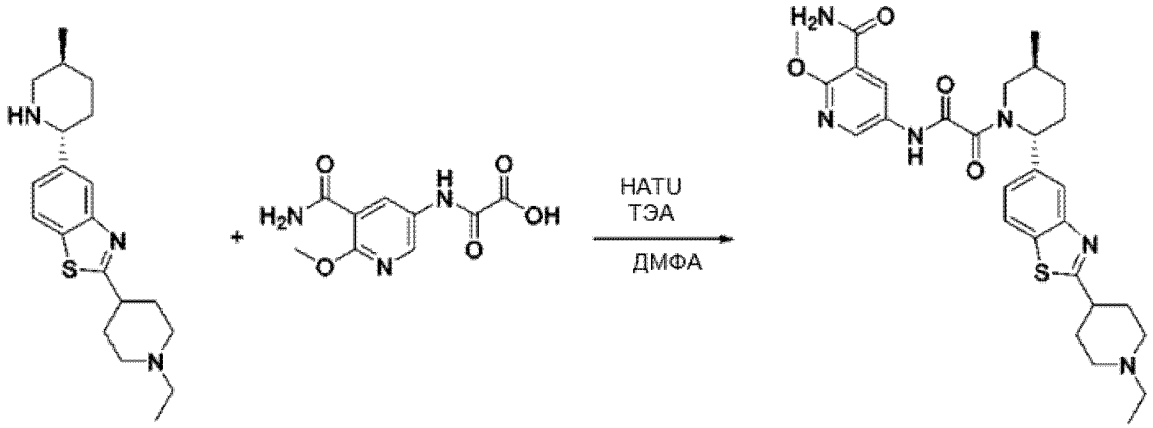
[293] Получали по общей методике Схемы H стадии 6B. Выход: 10 мг (15,28%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: SunFire C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 2-10 мин 50-75% MeOH+NH_3, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,03-1,05 (т, 3H), 1,12-1,14 (м, 3H), 1,34-1,42 (м, 2H), 1,72-1,74 (м, 2H), 1,87-1,92 (м, 2H), 2,32-2,37 (м, 1H), 2,40-2,42 (м, 1H), 3,50-4,08 (м, 1H), 5,33-5,73 (м, 3H), 7,43-7,56 (м, 2H), 8,03-8,08 (м, 4H), 8,24 (м, 1H), 8,78-8,79 (м, 2H), 10,51 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 500,2; найдено 501,2; Rt=2,663 мин.

Пример 63. **Синтез 5-(2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-этилпиперидин-4-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-2-метоксиникотинамида (Соединение 1164)**



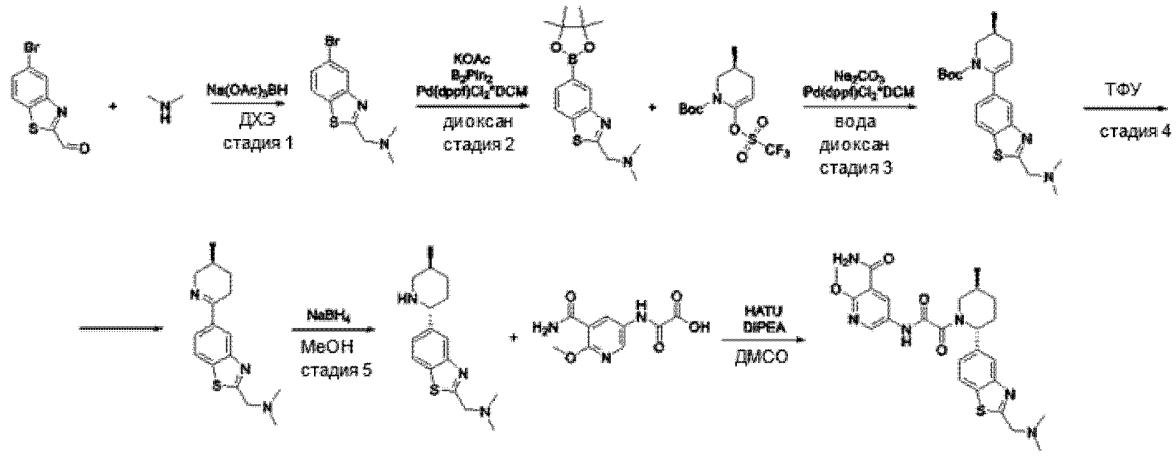
[294] Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 65 мг (39,54%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-1-6 мин 40-40-80% вода-MeOH+0,1% NH_4OH; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,03 (м, 6H), 1,32-1,40 (м, 1H), 1,71-1,90 (м, 4H), 2,01-2,19 (м, 6H), 2,29-2,37 (м, 3H), 2,83-2,94 (м, 2H), 3,06-3,11 (м, 1H), 3,49-4,05 (м, 4H), 5,29-5,70 (м, 1H), 7,35-7,42 (дд, 1H), 7,68-7,75 (м, 2H), 7,87-7,89 (м, 1H), 8,03-8,07 (м, 1H), 8,41-8,58 (м, 2H), 11,02-11,10 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 564,2; найдено 565,2; Rt=2,643 мин.

Пример 64. **Синтез 5-(2-((*2R,5S*)-2-(2-((диметиламино)метил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-2-метоксиникотинамида (Соединение 1162)**



Стадия 1: Синтез 1-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)-N, N-диметилметанамина

Получали по общей методике Схемы H стадии 1C. Выход: 3,7 г (82,58%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 271,2; найдено 272,2; Rt=0,801 мин.

Стадия 2. Синтез N, N-диметил-1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)метанамина

Получали по общей методике Схемы H стадии 2. Выход: 12,91 г (70,07%).

Условия СС: Неочищенный продукт очищали силикагелем с ДХМ/MeCN (градиент) в качестве элюирующей смеси.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 318,2; найдено 319,2; Rt=0,758 мин.

Стадия 3: Синтез (S)-трет-бутил-6-(2-((диметиламино)метил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 3,5 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 387,2; найдено 388,2; Rt=1,192 мин.

Стадия 4. Синтез (S)-N, N-диметил-1-(5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)метанамина

Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 3,04 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 287,2; найдено 288,2; Rt=0,602 мин.

Стадия 5. Синтез N, N-диметил-1-(5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)метанамина

Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 2,5 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 289,2; найдено 290,2; Rt=0,686 мин.

Стадия 6: Синтез 5-(2-((2R,5S)-2-(2-((диметиламино)метил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-2-метоксиникотинамида (Соединение 1162)

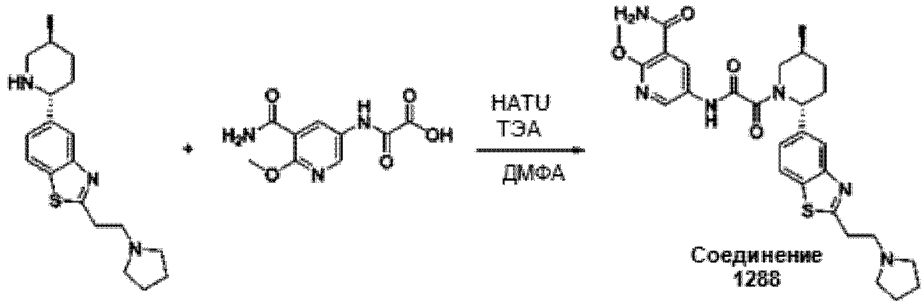
[295] Получали по общей методике Схемы H стадии 6B. Выход: 68,4 мг (38,77%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: SunFire C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 2-10 мин 25-30% вода-MeOH+NH_3; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH+NH_3).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02 -1,06 (м, 3H), 1,33-1,40 (м, 1H), 1,71-1,73 (м, 1H), 1,86-1,91 (м, 1H), 2,06-2,21 (м, 2H), 2,30 (с, 6H), 3,49-3,51 (м, 1H), 3,85-4,05 (м, 5H), 5,29-5,73 (м, 2H), 7,36-7,42 (м, 1H), 7,68-7,74 (м, 2H), 7,87-7,88 (м, 1H), 8,03-8,07 (м, 1H), 8,40-8,58 (м, 2H), 11,04 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 510,2; найдено 511,2; Rt=2,168 мин.

Пример 65. **Синтез 2-метокси-5-(2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (Соединение 1288)**



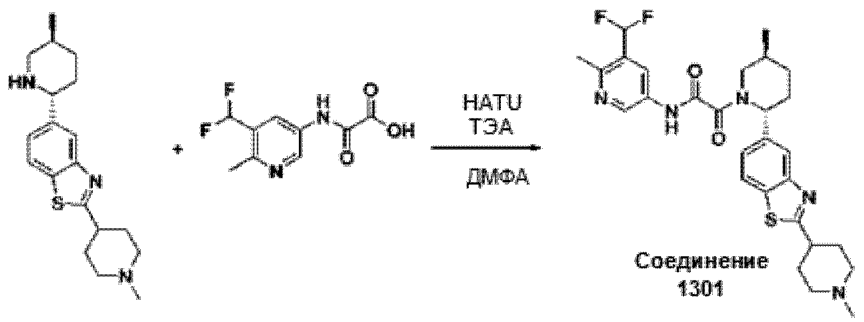
[296] Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 26,7 мг (23,85%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-1-6 мин 50-50-80% вода-MeOH+0,1% NH_4OH; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,16 (м, 4H), 1,32-1,39 (м, 2H), 1,68 (м, 4H), 1,85-1,91 (м, 2H), 2,08-2,37 (м, 2H), 2,84-2,86 (м, 2H), 3,23-3,26 (м, 3H), 3,49-3,73 (м, 2H), 3,86-4,20 (м, 4H), 4,48-4,95 (м, 1H), 5,30-5,79 (м, 2H), 7,24-7,54 (м, 1H), 7,69-7,88 (м, 2H), 8,00-8,05 (м, 1H), 8,31-8,68 (м, 1H), 11,02-11,11 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 550,2; найдено 551,2; Rt=2,099 мин.

Синтез *N*-(имидазо[*1,2-a*]пиридин-7-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1301)



Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 86 мг (47,56%).

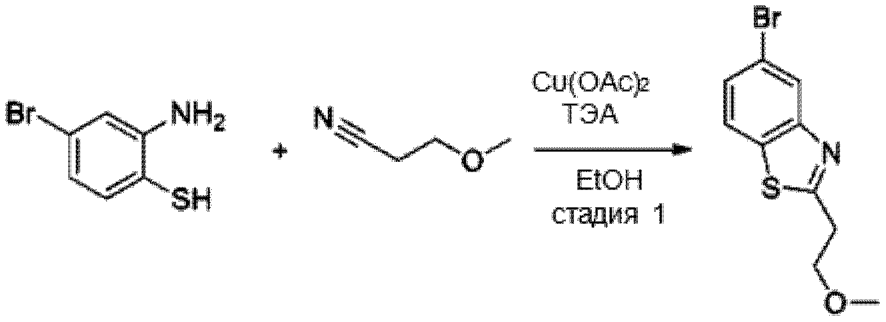
Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-5 мин 15-65% вода-MeCN+0,1% NH_4OH; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,97-1,07 (м, 3H), 1,30-1,41 (м, 1H), 1,64-1,74 (м, 1H), 1,77-1,93 (м, 3H), 1,99-2,14 (м, 5H), 2,18 (с, 3H), 2,29-2,36 (м, 1H), 2,49-2,51 (м, 3H), 2,80-2,86 (м, 2H), 3,01-3,09 (м, 1H), 3,31-3,33 (м, 1H), 3,36-4,07 (м, 1H), 5,27-5,82 (м, 1H), 7,06-7,31 (м, 1H), 7,34-7,44 (м, 1H), 7,86-7,91 (м, 1H), 8,01-8,09 (м, 1H), 8,19-8,35 (м, 1H), 8,69-8,83 (м, 1H), 11,13-11,40 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 541,2; найдено 542,2; Rt=2,872 мин.

Синтез *рац*-2-(2-метоксиэтил)-5-((*2R,5S*)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[*d*]тиазола

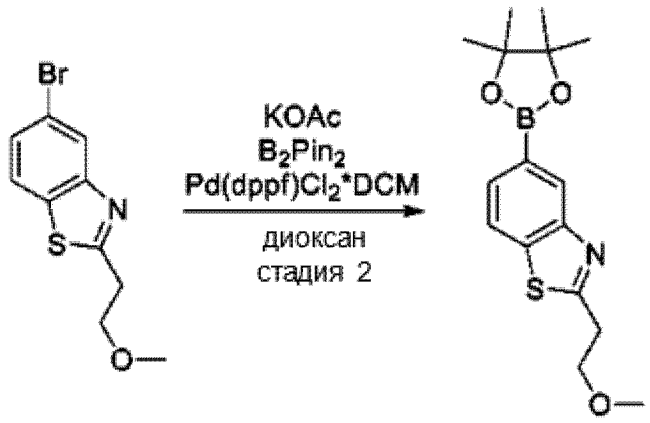
Стадия 1: Синтез 5-бром-2-(2-метоксиэтил)бензо[d]тиазола



2-Амино-4-бром-бензолтиол (5,5 г, 26,95 ммоль, 170,94 мкл), 3-метоксипропаннитрил (3,44 г, 40,42 ммоль, 3,67 мл), ацетат меди(II) (489,49 мг, 2,69 ммоль), ТЕА (2,73 г, 26,95 ммоль, 3,76 мл) растворяли в EtOH (100 мл). Смесь перемешивали при 70 °C (температура масляной бани) в течение 13 ч. После завершения реакции (за ходом реакции следили с помощью ЖХМС), смесь охлаждали до комн. темп. и гасили водным раствором Na_2CO_3, а неочищенный продукт экстрагировали EtOAc. Органические экстракты концентрировали в вакууме, а полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с гексан/EtOAc в качестве элюента с получением 5-бром-2-(2-метоксиэтил)-1,3-бензотиазола (2,75 г, 10,10 ммоль, выход 37,49%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 272,2; найдено 273,2; Rt=1,369 мин.

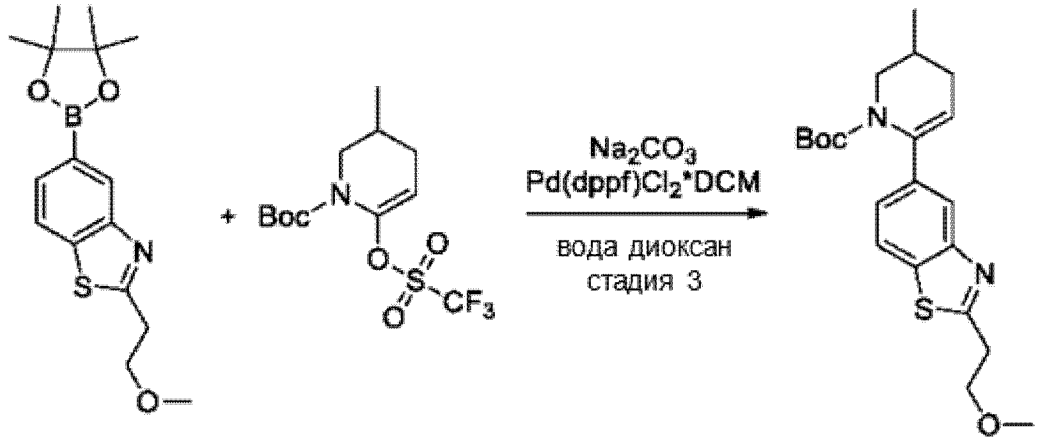
Стадия 2: Синтез 2-(2-метоксиэтил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола



Получали по общей методике Схемы J стадии 2. Выход: 3,2 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 319,2; найдено 320,2; Rt=1,562 мин.

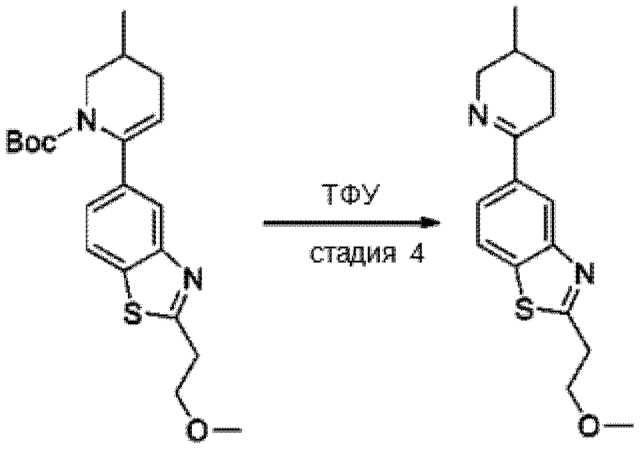
Стадия 3: Синтез трет-бутил-6-(2-(2-метоксиэтил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата



Получали по общей методике Схемы J стадии 3. Выход: 3,2 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,2; Rt=1,577 мин.

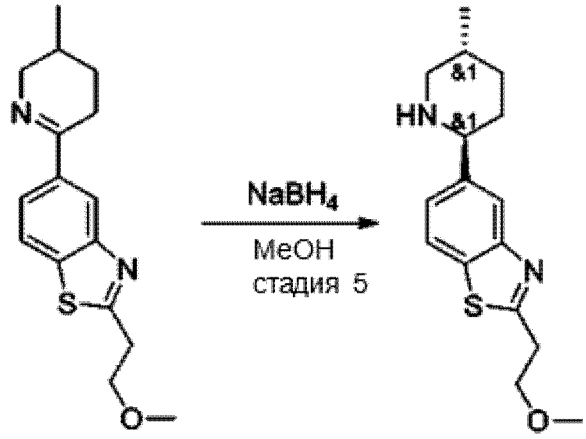
Стадия 4: Синтез 2-(2-метоксиэтил)-5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазола



Получали по общей методике Схемы J стадии 4. Выход: 3,2 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 288,2; найдено 289,2; Rt=0,764 мин.

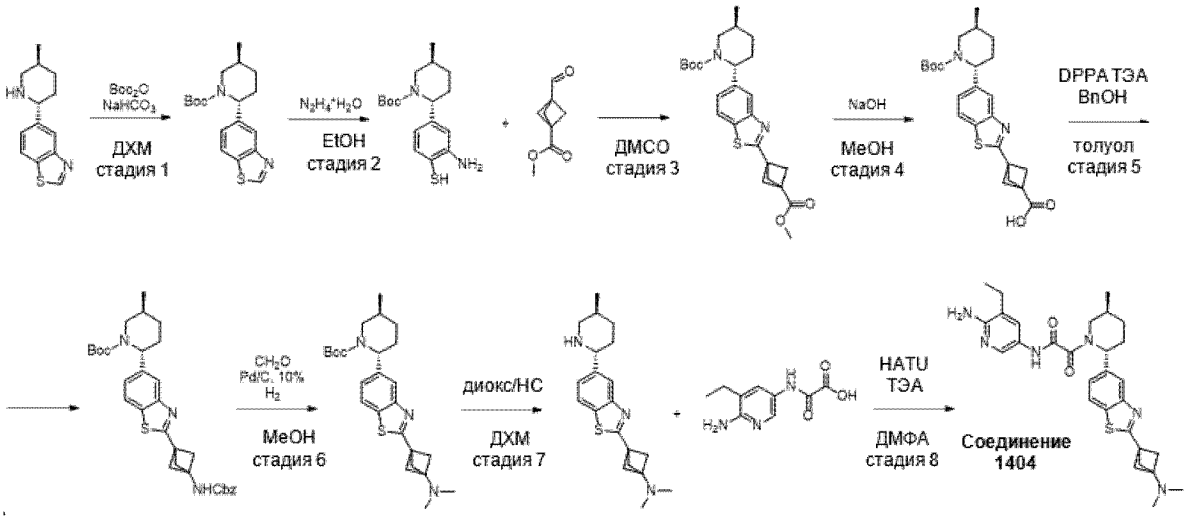
Стадия 5: Синтез рац-2-(2-метоксиэтил)-5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазола



Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 3 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 290,2; найдено 291,2; Rt=0,877 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(2-(3-(диметиламино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1404)



Стадия 1: Синтез (2R,5S)-трет-бутил-2-(бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата

К раствору 5-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола (3 г, 7,80 ммоль) и гидрокарбоната натрия (1,97 г, 23,41 ммоль, 910,82 мкл) в ДХМ (22,89 мл) порциями добавляли ди-*трет*-бутилбикарбонат (1,70 г, 7,80 ммоль, 1,79 мл) при комн. темп. Когда выделение газа прекратилось промывали 10% водн. $NaHCO_3$ и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали досуха с получением *трет*-бутил-(*2R,5S*)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (2,3 г, 6,92 ммоль, выход 88,67%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,04 (д, 3Н), 1,34 (м, 1Н), 1,44 (с, 9Н), 1,79 (м, 2Н), 2,11 (м, 2Н), 3,03 (м, 1Н), 3,75 (м, 1Н), 5,46 (м, 1Н), 7,33 (д, 1Н), 7,88 (д, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 8,90 (с, 1Н).

Стадия 2: Синтез (2R,5S)-трет-бутил-2-(3-амино-4-меркаптофенил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата

К раствору *трет*-бутил-(*2R,5S*)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (3,1 г, 9,32 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли гидразин-моногидрат (4,67 г, 93,24 ммоль, 4,55 мл) в атмосфере Ar при комн. темп. Реакционную смесь затем перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Примечание: холодильник сверху закрыт резиновой септой, через иглу подсоединен баллон с аргоном для выравнивания давления. За протеканием реакции следили с помощью ЖХМС. Примечание: продукт может быть обнаружен в виде сульфида или дисульфида на ЖХМС, поскольку сульфид может окисляться до дисульфида в процессе ЖХМС. Полученную смесь затем охлаждали, упаривали и разделяли между водой и EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-(*2R,5S*)-2-(3-амино-4-сульфанил-фенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (3 г, 9,30 ммоль, выход 99,77%) в виде коричневого масла.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 322,2; найдено 323,2; Rt=4,134 мин.

Стадия 3. Синтез (2R,5S)-трет-бутил-2-(2-(3-

(метоксикарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы H стадии 1B. Выход: 2,5 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 456,2; найдено 457,2; Rt=4,909 мин.

Стадия 4: Синтез 3-(5-((2R,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты

К раствору *трет*-бутил-(*2R,5S*)-2-[2-(3-метоксикарбонил-1-бицикло[*1.1.1*]пентанил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (2,5 г, 5,48 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли гидроксид натрия, гранулы (437,99 мг, 10,95 ммоль, 205,63 мкл), а полученную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 18 ч. Затем полученную смесь упаривали досуха, растворяли в воде, подкисляли до pH=1 и дважды экстрагировали EtOAc, органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали. 3-[5-[(*2R,5S*)-1-*трет*-Бутоксикарбонил-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазол-2-ил]бицикло[*1.1.1*]пентан-1-карбоновую кислоту (1,9 г, 4,29 ммоль, выход 78,41%) получали в виде бежевого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,97 (д, 3H), 1,29 (м, 1H), 1,38 (с, 9H), 1,40 (м, 2H), 1,52 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 2,07 (м, 2H), 2,43 (м, 4H), 2,99 (м, 1H), 3,63 (м, 1H), 5,30 (м, 1H), 7,28 (д, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,03 (д, 1H), 12,57 (уш. с, 1H).

Стадия 5: Синтез (2R,5S)-трет-Бутил-2-(2-(3-(((бензилокси)карбонил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата

К раствору 3-[5-[(*2R,5S*)-1-*трет*-бутоксикарбонил-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазол-2-ил]бицикло[*1.1.1*]пентан-1-карбоновой кислоты (1,7 г, 3,84 ммоль), TEA (427,56 мг, 4,23 ммоль, 588,93 мкл) в толуоле (50 мл) добавляли дифенилфосфорилазид (1,06 г, 3,84 ммоль, 830,40 мкл) и бензиловый спирт (498,47 мг, 4,61 ммоль, 477,00 мкл), а полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь упаривали, растворяли в водн. смеси K_2CO_3/ДХМ, водную фазу повторно экстрагировали ДХМ, объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили и упаривали с получением *трет*-бутил-(*2R,5S*)-2-[2-[3-(бензилоксикарбониламино)-1-бицикло[*1.1.1*]пентанил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (2 г, неочищенный) в виде темно-желтой смолы.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 547,2; найдено 548,2; Rt=4,770 мин.

Стадия 6: Синтез (2R,5S)-трет-бутил-2-(2-(3-(диметиламино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата

К раствору *трет*-бутил-(*2R,5S*)-2-[2-[3-(бензилоксикарбониламино)-1-бицикло[*1.1.1*]пентанил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (2 г, 3,65 ммоль) и формальдегида, 37% масс./масс. водн. раств., стаб. 7-8% MeOH (328,93 мг, 10,95 ммоль, 303,72 мкл) в MeOH (50 мл) в трехгорлой круглодонной колбе добавляли

палладий, 10% на угле, тип 487, сухой (38,86 мг, 365,16 мкмоль). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполняли водородом (368,04 мг, 182,58 ммоль), а смесь оставляли перемешиваться в течение 72 ч. Фильтрация через тонкий слой силикагеля с последующим концентрированием и сушкой под вакуумом позволила получить остаток, который очищали СС (Interchim; 80 г SiO_2, хлороформ/MeCN с MeCN от 0~100% дополнительно MeCN/MeOH с MeOH от 0~20% скорость потока=60 мл/мин, Rv=29-33 CV) с получением *трет*-бутил-(*2R,5S*)-2-[2-[3-(диметиламино)-1-бицикло[*1.1.1*]пентанил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (0,34 г, 769,88 мкмоль, выход 21,08%) в виде желтого масла.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 441,2; найдено 442,2; Rt=1,568 мин.

Стадия 7: Синтез N, N-диметил-3-(5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-амина

К раствору *трет*-бутил-(*2R,5S*)-2-[2-[3-(диметиламино)-1-бицикло[*1.1.1*]пентанил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 113,22 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (20,64 мг, 566,09 мкмоль, 25,80 мкл) при 21°C. Полученную смесь оставляли перемешиваться в течение 6 ч. Полученную смесь упаривали досуха и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 341,2; найдено 342,2; Rt=1,225 мин.

Стадия 8: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(2-(3-(диметиламино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1404)

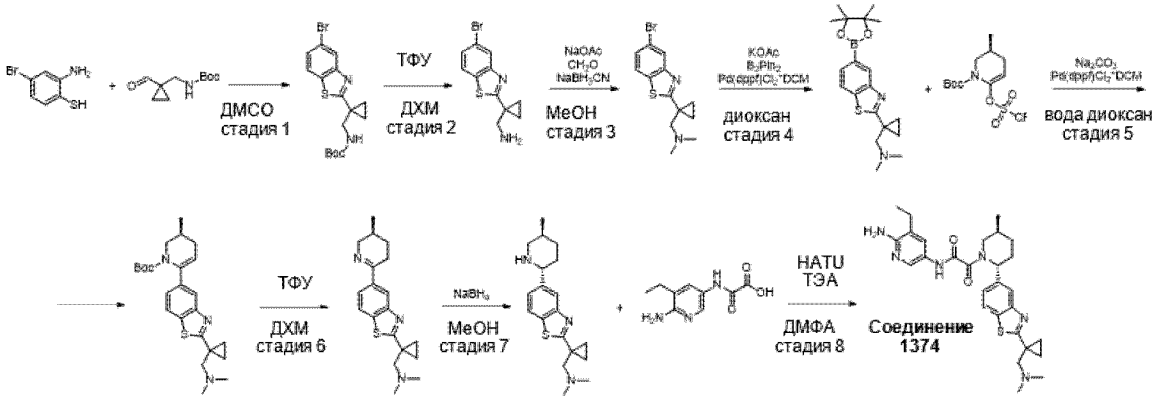
Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 14,4 мг (24,62%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100*19 мм, 5 мкм; 0,5-6,5 мин 30-55% вода-MeCN+NH_3, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,05 (м, 3H), 1,05-1,15 (м, 3H), 1,27-1,40 (м, 1H), 1,62-1,75 (м, 1H), 1,81-1,92 (м, 1H), 2,02-2,13 (м, 1H), 2,15 (с, 6H), 2,17 (с, 6H), 2,27-2,34 (м, 1H), 2,39-2,45 (м, 2H), 2,77-3,14 (м, 1H), 3,48-4,06 (м, 1H), 5,27-5,61 (м, 1H), 5,62-5,73 (м, 2H), 7,32-7,43 (м, 1H), 7,42-7,55 (м, 1H), 7,86-7,96 (м, 1H), 7,97-8,13 (м, 2H), 10,53 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 532,2; найдено 533,2; Rt=2,240 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(2-(1-((диметиламино)метил)циклопропил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1347)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-((1-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)циклопропил)метил)карбамата

Получали по общей методике Схемы H стадии 1B. Выход: 5,2 г (92,29%)

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 383,2; найдено 384,2; Rt=1,648 мин.

Стадия 2: Синтез (1-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)циклопропил)метанамина

ТФУ (22,20 г, 194,70 ммоль, 15 мл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-N-[[1-(5-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)циклопропил]метил]карбамата (2,7 г, 7,04 ммоль) в ДХМ (30 мл) при 25 °C. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч, а затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли ледяной водой (50 мл) и подщелачивали до pH 11 10% водным раствором гидроксида натрия. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 * 50 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного [1-(5-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)циклопропил]метанамина (1,9 г, 6,71 ммоль, выход 95,25%) в виде красной смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 383,2; найдено 384,2; Rt=0,862 мин.

Стадия 3: Синтез 1-(1-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)циклопропил)-N, N-диметилметанамина

Формальдегид, 37% масс./масс. водн. раств., стаб. 7-8% MeOH (1,6 г, 19,71 ммоль, 1,48 мл, 37% чистота) и уксусную кислоту (805,79 мг, 13,42 ммоль, 768,15 мкл) добавляли к перемешиваемому раствору [1-(5-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)циклопропил]метанамина (1,9 г, 6,71 ммоль) в MeOH (60 мл) при 25 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем одной порцией добавляли цианоборгидрид натрия (843,23 мг, 13,42 ммоль) при 25 °C (образование пены!) . Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч, а затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли 10% водным раствором гидроксида натрия (40 мл) и экстрагировали ДХМ (2 * 30 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 1-[1-(5-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)циклопропил]-*N, N*-диметил-метанамина (1,9 г, 6,10 ммоль, выход 90,99%) в виде светло-коричневой смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 311,2; найдено 312,2; Rt=2,196 мин.

Стадия 4: Синтез N, N-диметил-1-(1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)циклопропил)метанамина

Получали по общей методике Схемы H стадии 2. Выход: 2,19 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 358,2; найдено 359,2; Rt=3,096 мин.

Стадия 5: Синтез (S)-трет-бутил-6-(2-(1-((диметиламино)метил)циклопропил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 3,9 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 427,2; найдено 428,2; Rt=1,315 мин.

Стадия 6: Синтез (S)-N, N-диметил-1-(1-(5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)циклопропил)метанамина

Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 0,85 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 327,2; найдено 328,2; Rt=0,616 мин.

Стадия 7: Синтез N, N-диметил-1-(1-(5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)циклопропил)метанамина

Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 0,67 г (78,34%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 329,2; найдено 330,2; Rt=0,685 мин.

Стадия 8: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(2-(1-((диметиламино)метил)циклопропил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1347)

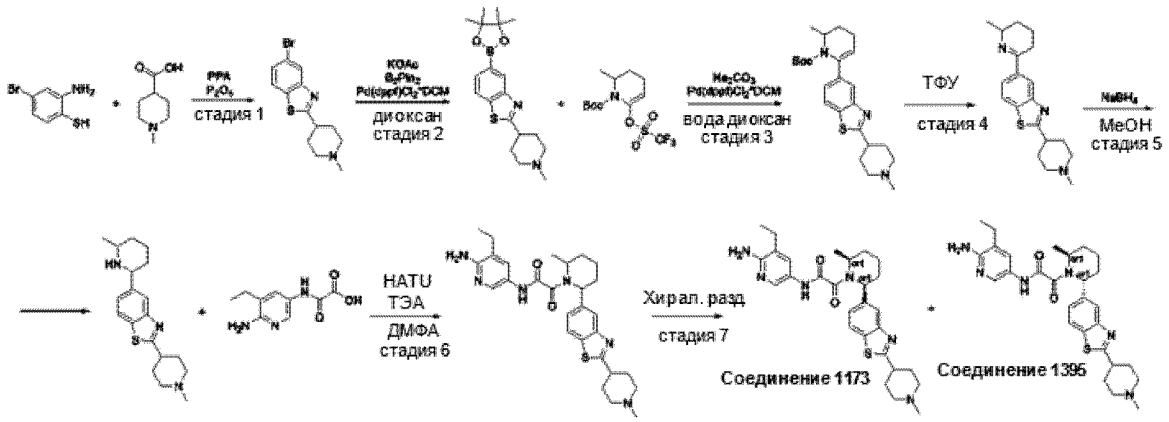
Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 62 мг (35,67%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-5 мин 50-100% вода-MeOH+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,09 (м, 8H), 1,39 (м, 3H), 1,69 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 2,12 (м, 1H), 2,25 (с, 6H), 2,36 (м, 2H), 2,62 (м, 3H), 2,76 (м, 1H), 3,85 (м, 1H), 5,64 (м, 3H), 7,31 (м, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,99 (м, 2H), 10,54 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 520,2; найдено 521,2; Rt=1,924 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-(2-метил-6-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)бензо[b]тиофен-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 1395 и соединение 1173)



Стадия 1: Синтез 5-бром-2-(1-метилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола

К фосфорной кислоте (7,82 г, 79,80 ммоль, 4,60 мл) добавляли пентоксид фосфора(V) (9,20 г, 64,82 ммоль, 4,00 мл), полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 0,25 ч. Затем добавляли 1-метилпиперидин-4-карбоновую кислоту (2,02 г, 11,27 ммоль, HCl) и 2-амино-4-бром-бензолтиол (2,3 г, 11,27 ммоль), а полученную смесь перемешивали при 160°C в течение 13 ч. Смесь охлаждали, разбавляли ледяной водой (150 мл). pH раствора доводили до 10 с помощью NaOH и экстрагировали ДХМ (3 * 40 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме с получением 5-бром-2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазола (3,5 г, 11,25 ммоль, выход 99,78%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 311,2; найдено 312,2; Rt=0,774 мин.

Стадия 2: Синтез 2-(1-метилпиперидин-4-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола

5-Бром-2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол (3,5 г, 11,25 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (2,86 г, 11,25 ммоль) и ацетат калия (2,21 г, 22,49 ммоль, 1,41 мл) смешивали в диоксане (70 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (459,17 мг, 562,27 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 90°C в течение 13 ч, затем охлаждали и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали диоксаном (2 * 20 мл) и отбрасывали. Полученный раствор 2-(1-метил-4-пиперидил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (3,9 г, 10,88 ммоль, выход 96,79%) непосредственно использовали на следующей стадии.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 358,2; найдено 359,2; Rt=0,962 мин.

Стадия 3: Синтез трет-бутил-2-метил-6-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Карбонат натрия (2,31 г, 21,77 ммоль, 911,25 мкл) добавляли к раствору 2-(1-метил-4-пиперидил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (3,9 г, 10,88 ммоль) и *трет*-бутил-2-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (3,76 г, 10,88 ммоль) в диоксане (80 мл) и H_2O (10 мл).

Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (444,44 мг, 544,23 мкмоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 14 ч в инертной атмосфере. Реакционный раствор декантировали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли МТБЭ (250 мл). Полученный мутный раствор декантировали от маслянистого остатка. МТБЭ упаривали в вакууме с получением *трет*-бутил-2-метил-6-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (5 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 427,2; найдено 428,2; Rt=1,226 мин.

Стадия 4: Синтез 5-(6-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола

трет-Бутил-2-метил-6-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (5 г, 11,69 ммоль) разбавляли ТФУ (13,33 г, 116,93 ммоль, 9,01 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ТФУ упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (150 мл). Полученный мутный раствор декантировали от маслянистого остатка, затем подщелачивали $NaHCO_3$. Продукт экстрагировали ДХМ (3 * 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4. ДХМ упаривали в вакууме с получением 2-(1-метил-4-пиперидил)-5-(2-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1,3-бензотиазола (3 г, 9,16 ммоль, выход 78,34%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 327,2; найдено 328,2; Rt=0,658 мин.

Стадия 5: Синтез 5-(6-метилпиперидин-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола

К перемешиваемому раствору 2-(1-метил-4-пиперидил)-5-(2-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1,3-бензотиазола (3 г, 9,16 ммоль) в MeOH (15 мл) порциями добавляли боргидрид натрия (346,55 мг, 9,16 ммоль, 322,67 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. MeOH упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3 * 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4. ДХМ упаривали с получением 2-(1-метил-4-пиперидил)-5-(6-метил-2-пиперидил)-1,3-бензотиазола (2,3 г, 6,98 ммоль, выход 76,20%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 329,2; найдено 330,2; Rt=0,682 мин.

Стадия 6. Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-(2-метил-6-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)бензо[b]тиофен-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

К раствору 1-метил-4-[5-(6-метил-2-пиперидил)бензотиофен-2-ил]пиперидина (500,00 мг, 747,32 мкмоль, 2HCl), 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (187,61 мг, 896,78 мкмоль) и ТЕА (378,11 мг, 3,74 ммоль, 520,81 мкл) в ДМФА (3 мл) порциями добавляли HATU (312,57 мг, 822,05 мкмоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь подвергли ВЭЖХ (Система 40-70% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH) масса целевого пика 521, колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[2-метил-6-[2-(1-метил-4-

пиперидил)бензотиофен-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (94 мг, 180,87 мкмоль, выход 24,20%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 519,2; найдено 520,2; Rt=1,816 мин.

Стадия 7: Хиральное разделение (соединение 1173 и соединение 1395)

Рацемический *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[2-метил-6-[2-(1-метил-4-пиперидил)бензотиофен-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (94 мг, 180,87 мкмоль) разделяли хирально (Колонка: Chiralpak IA-II (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: ИПС-MeOH, 50-50. скорость потока: 10 мл/мин) с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2S,6S*)-2-метил-6-[2-(1-метил-4-пиперидил)бензотиофен-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (19 мг, 36,56 мкмоль, выход 80,85%) и *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2S,6R*)-2-метил-6-[2-(1-метил-4-пиперидил)бензотиофен-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (10 мг, 19,24 мкмоль, выход 42,55%).

Время удерживания для соединения 1173 в аналитических условиях (колонка: OD-H, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 10,09 мин и для соединения 1395 11,36 мин.

Соединение 1173:

Время удерживания: 10,09 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,68-0,81 (м, 3H), 1,07-1,16 (м, 3H), 1,44-1,57 (м, 1H), 1,58-1,67 (м, 1H), 1,71-1,91 (м, 5H), 2,04-2,18 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 2,35-2,44 (м, 2H), 2,62-2,70 (м, 1H), 2,83-2,97 (м, 2H), 3,03-3,12 (м, 1H), 4,06-4,84 (м, 1H), 5,14-5,63 (м, 1H), 5,63-5,92 (м, 2H), 7,39-7,55 (м, 2H), 7,95-8,09 (м, 3H), 10,58 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 520,2; найдено 521,2; Rt=1,706 мин.

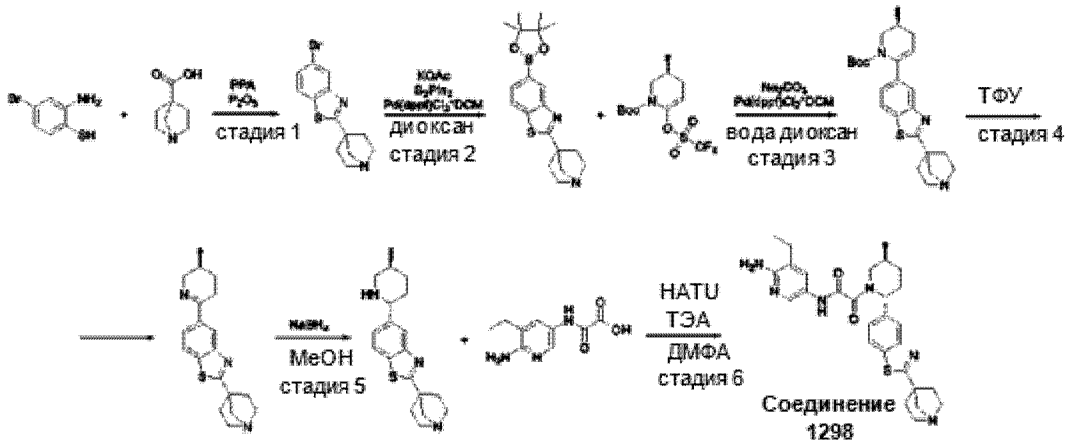
Соединение 1395:

Время удерживания: 11,36 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,14 (м, 3H), 1,34-1,40 (м, 3H), 1,40-1,50 (м, 1H), 1,50-1,59 (м, 1H), 1,62-1,77 (м, 2H), 1,77-1,87 (м, 2H), 2,02-2,12 (м, 3H), 2,12-2,36 (м, 7H), 2,39-2,43 (м, 1H), 2,82-3,13 (м, 3H), 4,12-4,41 (м, 1H), 5,31-5,40 (м, 1H), 5,47-5,71 (м, 2H), 7,07-7,53 (м, 2H), 7,73-7,78 (м, 0,5H), 7,84 (с, 1H), 7,93-8,02 (м, 1H), 8,05-8,11 (м, 0,5H), 10,10-10,52 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 520,2; найдено 521,2; Rt=1,645 мин.

Синтез 2-((2R,5S)-2-(2-(1-азабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1298)



Стадия 1: Синтез 2-(1-азабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-5-бромбензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 1A. Выход: 3,5 г (92,4%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 309,2; найдено 310,2; Rt=0,961 мин.

Стадия 2. Синтез 2-(1-азабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 2. Выход: 4 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 356,2; найдено 357,2; Rt=1,025 мин.

Стадия 3: Синтез (S)-трет-бутил-6-(2-(1-азабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 8 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 425,2; найдено 426,2; Rt=1,254 мин.

Стадия 4. Синтез (S)-2-(1-азабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 6 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 325,2; найдено 326,2; Rt=0,683 мин.

Стадия 5. Синтез 2-(1-азабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)-5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 2 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 327,2; найдено 328,2; Rt=0,709 мин.

Стадия 6: Синтез 2-((2R,5S)-2-(2-(1-азабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1298)

Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 71 мг (37,36%).

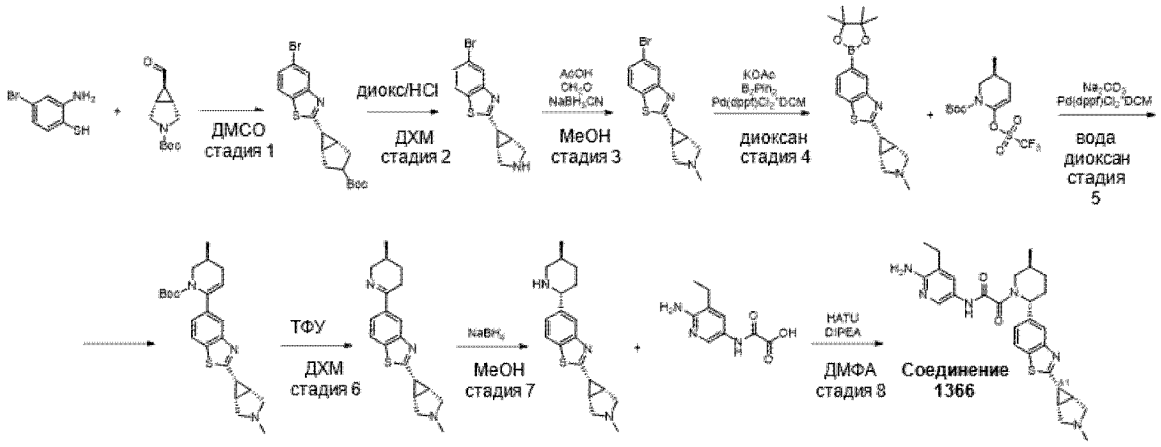
Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-1-5 мин 50-80% вода-MeOH+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

Цис-примесь удаляли хиральной ВЭЖХ (Chiralpak IA-III (250 * 20, 5 мкм), ИПС-MeOH, 50-50, 10 мл/мин).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,02 (м, 3H), 1,08 (м, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,72 (м, 3H), 1,86 (м, 1H), 2,11 (м, 3H), 2,33 (м, 2H), 2,40 (м, 1H), 2,66 (м, 5H), 3,00 (м, 2H), 3,86 (м, 1H), 5,64 (м, 3H), 7,41 (м, 2H), 7,89 (м, 1H), 8,04 (м, 2H), 10,51 (с, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 518,2; найдено 519,2; Rt=2,109 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1366)



Стадия 1: Синтез (1R,5S,6s)-трет-бутил-6-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)бицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы H стадии 1B. Выход: 1,5 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 395,2; найдено 396,2; Rt=1,692 мин.

Стадия 2: Синтез 2-((1R,5S,6s)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-5-бромбензо[d]тиазола

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил- (*^{1}R,^{5}S*)-6-(5-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)-3-азабицикло[*3.1.0*]гексан-3-карбоксилата (2,3 г, 5,82 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли диоксан/HCl (6,9 мл), соответственно, при 25 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем HCl соль продукта растворяли в 20 мл воды, добавляли 10% Na_2CO_3 (20 мл), экстрагировали ДХМ (20 мл дважды). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Выделяли желаемый продукт 5-бром-2-[(*^{1}R,^{5}S*)-3-азабицикло[*3.1.0*]гексан-6-ил]-1,3-бензотиазола (1,9 г, неочищенный) в виде желтого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 295,2; найдено 296,2; Rt=0,820 мин.

Стадия 3: Синтез 5-бром-2-((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)бензо[d]тиазола

К перемешиваемому раствору 5-бром-2-[(*1R,5S*)-3-азабицикло[*3.1.0*]гексан-6-ил]-1,3-бензотиазола (1,9 г, 6,44 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли формальдегид, 37% в водн. раств. (289,89 мг, 9,65 ммоль, 267,67 мкл) и уксусной кислоты (773,03 мг, 12,87 ммоль, 736,92 мкл), через 30 минут добавляли цианоборгидрид натрия (606,71 мг, 9,65 ммоль), соответственно, при 25 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 14 ч . После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем экстрагировали ДХМ/вода (100 мл/ 50 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, упаривали с получением неочищенного продукта в виде желтого вещества. Выделяли желаемый продукт 5-бром-2-[(*1R,5S*)-3-метил-3-азабицикло[*3.1.0*]гексан-6-ил]-1,3-бензотиазола (1,7 г, 5,50 ммоль, выход 85,42%) в виде желтого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 309,2; найдено 310,2; Rt=0,951 мин.

Стадия 4: Синтез 2-((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 2. Выход: 1,6 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 356,2; найдено 357,2; Rt=1,081 мин.

Стадия 5. Синтез (S)-трет-бутил-3-метил-6-(2-((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 1,7 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 425,2; найдено 426,2; Rt=1,191 мин.

Стадия 6. Синтез 5-((S)-5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)-2-((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 0,434 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 325,2; найдено 326,2; Rt=0,633 мин.

Стадия 7. Синтез 2-((1R,5S,6r)-3-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 0,187 г (42,82%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 327,2; найдено 328,2; Rt=0,707 мин.

Стадия 8: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-((1R,5S,6s)-3-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1366)

Получали по общей методике Схемы H стадии 6B. Выход: 49 мг (28,65%).

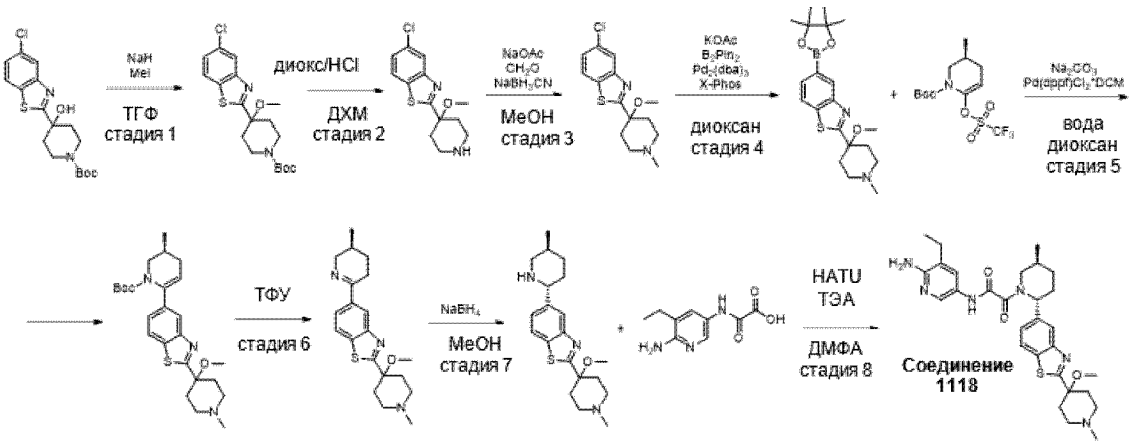
Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-5 мин 40-90% вода-MeOH+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,95-1,05 (м, 3H), 1,05-1,16 (м, 3H), 1,27-1,39 (м, 1H), 1,64-1,73 (м, 1H), 1,81-1,91 (м, 1H), 2,02-2,12 (м, 1H), 2,12-2,16 (м, 2H), 2,26 (с,

3H), 2,33-2,37 (м, 3H), 2,37-2,44 (м, 2H), 2,70 (с, 1H), 2,73-2,79 (м, 0,3H), 3,06-3,10 (м, 2H), 3,24-3,27 (м, 0,7H), 3,38-3,52 (м, 0,7H), 4,01-4,06 (м, 0,3H), 5,24-5,60 (м, 1H), 5,60-5,71 (м, 2H), 7,25-7,38 (м, 1H), 7,41-7,58 (м, 1H), 7,72-7,85 (м, 1H), 7,92-8,12 (м, 2H), 10,48-10,65 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 518,2; найдено 519,2; Rt=2,146 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(2-(4-метокси-1-метилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1118)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-4-(5-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)-4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата (7 г, 18,98 ммоль) в ТГФ (79,82 мл) порциями добавляли гидрид натрия (в масляной дисперсии), 60% дисперсию в минеральном масле (872,54 мг, 20,87 ммоль, 55% чистота) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 40 мин. Иодметан (3,10 г, 21,82 ммоль, 1,36 мл) добавляли по каплям, а полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в воду (150 мл), а продукт экстрагировали МТБЭ (3 * 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 * 30 мл) сушили над Na_2SO_4. Растворители упаривали в вакууме с получением *трет*-бутил-4-(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)-4-метокси-пиперидин-1-карбоксилата (7 г, 18,28 ммоль, выход 96,34%).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-}t\text{-}Bu]^+$ m/z: рассчит. 326,2; найдено 327,2; Rt=1,608 мин.

Стадия 2: Синтез 5-хлор-2-(4-метоксипиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)-4-метокси-пиперидин-1-карбоксилата (7 г, 18,28 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (40,00 г, 1,10 моль, 50 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 14 ч. Растворители упаривали в вакууме. Остаток разбавляли МТБЭ (50 мл). Твердое вещество фильтровали, промывали МТБЭ, затем сушили в вакууме с получением 5-хлор-2-(4-метокси-4-пиперидил)-1,3-бензотиазола (3,3 г, 10,34 ммоль, выход 56,54%, HCl).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 282,2; найдено 283,2; Rt=1,003 мин.

Стадия 3: Синтез 5-хлор-2-(4-метокси-1-метилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола

К перемешиваемому раствору 5-хлор-2-(4-метокси-4-пиперидил)-1,3-бензотиазола (3 г, 9,40 ммоль, HCl) в MeOH (100 мл) добавляли формальдегид, 37% масс./масс. водн. раств., стаб. 7-8% MeOH (1,14 г, 14,10 ммоль, 1,06 мл, 37% чистота) и ацетат натрия, безводный (1,54 г, 18,79 ммоль, 1,01 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 25 °C. Затем порциями добавляли цианоборгидрид натрия (708,61 мг, 11,28 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Метанол упаривали. Остаток разбавляли водой (70 мл) и экстрагировали ДХМ (3 * 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором K_2CO_3 и сушили над Na_2SO_4. ДХМ упаривали в вакууме с получением 5-хлор-2-(4-метокси-1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазола (2,1 г, 7,08 ммоль, выход 75,29%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 296,2; найдено 297,2; Rt=2,139 мин.

Стадия 4: Синтез 2-(4-метокси-1-метилпиперидин-4-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола

5-Хлор-2-(4-метокси-1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол (2,1 г, 7,08 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (1,98 г, 7,78 ммоль) и ацетат калия (1,39 г, 14,15 ммоль, 884,52 мкл) смешивали в диоксане (30 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли *трис*(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (323,94 мг, 353,76 мкмоль) и X-Phos (337,29 мг, 707,51 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 90°C в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали диоксаном (2 * 10 мл) и отбрасывали. Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли МТБЭ (50 мл) и экстрагировали водным раствором $NaHSO_4$ (20 мл) (повторяли 3 раза). Объединенный водный слой подщелачивали до pH 10 с помощью 10% водного раствора гидроксида натрия с получением водного раствора 2-(4-метокси-1-метил-4-пиперидил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (2,6 г, 6,70 ммоль, выход 94,63%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,2; Rt=1,067 мин.

Стадия 5: Синтез (S)-трет-бутил-6-(2-(4-метокси-1-метилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 1,9 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 457,2; найдено 458,2; Rt=1,403 мин.

Стадия 6: Синтез (S)-2-(4-метокси-1-метилпиперидин-4-ил)-5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 0,76 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 357,2; найдено 358,2; Rt=0,719 мин.

Стадия 7: Синтез 2-(4-метокси-1-метилпиперидин-4-ил)-5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 0,5 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 359,2; найдено 360,2; Rt=0,754 мин.

Стадия 8: Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(4-метокси-1-метилпиперидин-4-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1118)

Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 56 мг (24,37%).

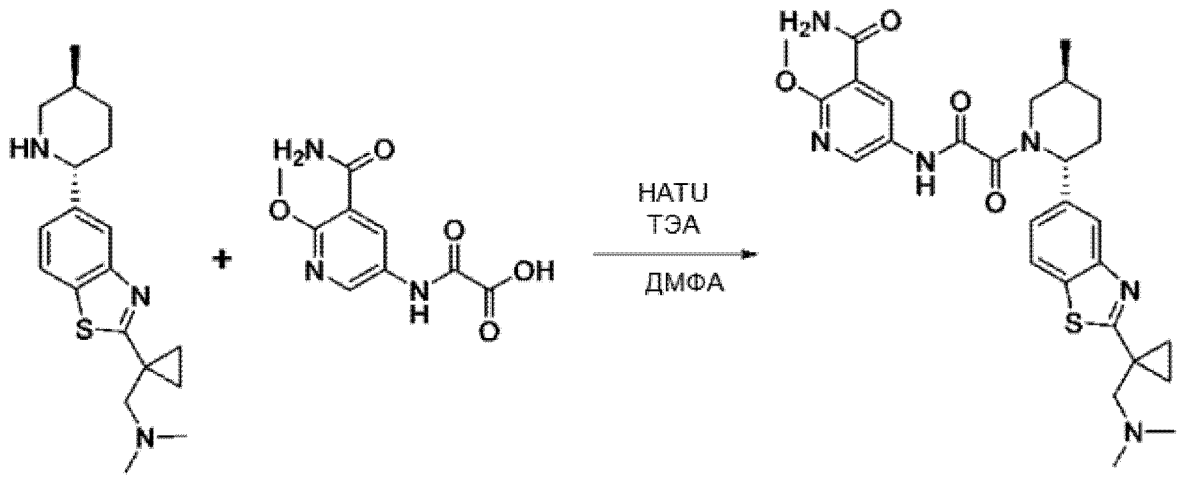
Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-5 мин 45-75% вода-MeOH+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

Соединение 1118:

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01-1,05 (м, 3H), 1,06-1,14 (м, 3H), 1,31-1,39 (м, 1H), 1,68-1,73 (м, 1H), 1,84-1,92 (м, 1H), 2,03-2,09 (м, 3H), 2,11-2,16 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 2,25-2,32 (м, 3H), 2,38-2,43 (м, 2H), 2,55-2,59 (м, 2H), 2,77-3,06 (м, 1H), 3,11 (с, 3H), 3,46-4,08 (м, 1H), 5,28-5,73 (м, 3H), 7,37-7,45 (м, 1H), 7,45-7,56 (м, 1H), 7,89-7,96 (м, 1H), 7,98-8,14 (м, 2H), 10,52-10,63 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 550,2; найдено 551,2; Rt=1,726 мин.

Синтез 5-(2-((2R,5S)-2-(2-(1-((диметиламино)метил)циклопропил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-2-метоксиникотинамида (Соединение 1109**)**



Получали по общей методике 8 стадии 6A. Выход: 197 мг (21,43%).

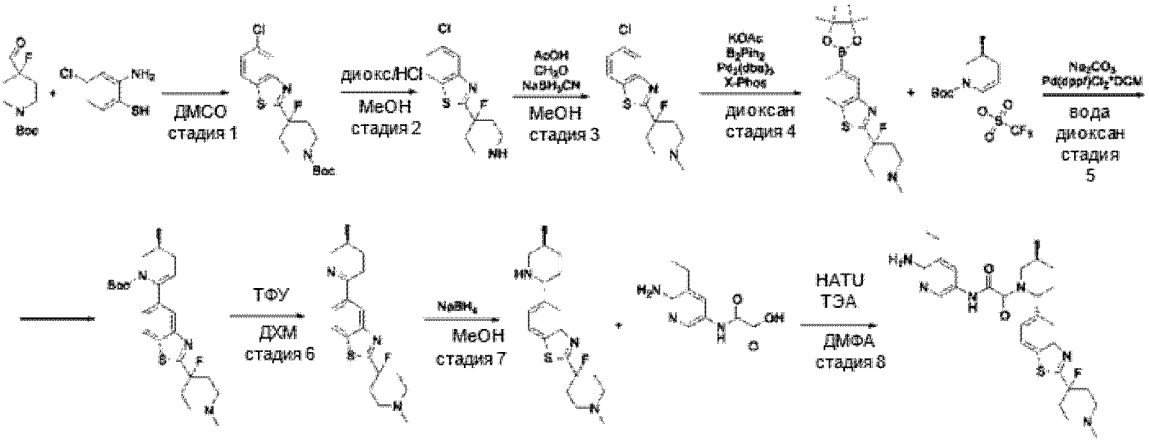
Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-1-6 мин 50-80% вода-MeOH+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

Затем дополнительно очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (колонка:Chiralcel OD-H (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20; скорость потока: 12 мл/мин) с получением **соединения 1109** 2-метокси-5-[[2-оксо-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[1-[(диметиламино)метил]циклопропил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (197 мг, 357,75 мкмоль, выход 21,43%) (RT=16,790 мин) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,97-1,08 (м, 5H), 1,31-1,41 (м, 1H), 1,41-1,47 (м, 2H), 1,67-1,76 (м, 1H), 1,84-1,96 (м, 1H), 2,01-2,36 (м, 8H), 2,58-2,65 (м, 2H), 2,78-3,24 (м, 1H), 3,47-4,04 (м, 4H), 5,19-5,71 (м, 1H), 7,25-7,38 (м, 1H), 7,65-8,03 (м, 4H), 8,38-8,59 (м, 2H), 10,96-11,15 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 550,2; найдено 551,2; Rt=2,439 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(2-(4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1160)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-4-(5-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы H стадии 1B. Выход: 0,8 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-}t\text{-}Bu]^+$ m/z: рассчит. 314,2; найдено 315,2; Rt=1,721 мин.

Стадия 2: Синтез 5-хлор-2-(4-фторпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола

Раствор хлористого водорода 4,0M в диоксане (1,60 г, 43,88 ммоль, 2 мл) добавляли к раствору *трет*-бутил-4-(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)-4-фтор-пиперидин-1-карбоксилата (0,8 г, 2,16 ммоль) в MeOH (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 6 ч, затем упаривали и добавляли к МТБЭ (40 мл), полученный осадок отфильтровали, промывали МТБЭ (30 мл) и сушили с получением 5-хлор-2-(4-фтор-4-пиперидил)-1,3-бензотиазола (0,5 г, 1,63 ммоль, выход 75,45%, HCl).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 270,2; найдено 271,2; Rt=1,483 мин.

Стадия 3: Синтез 5-хлор-2-(4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола

Формальдегид, 37% масс./масс. водн. раств., стаб. 7-8% MeOH (146,62 мг, 4,88 ммоль, 135,39 мкл) и уксусную кислоту (293,20 мг, 4,88 ммоль, 279,50 мкл) добавляли к раствору 5-хлор-2-(4-фтор-4-пиперидил)-1,3-бензотиазола (0,5 г, 1,63 ммоль, HCl) и ацетат натрия, безводный (146,86 мг, 1,79 ммоль, 96,12 мкл) в MeOH (21,02 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч перед тем, как добавляли к ней цианоборгидрид натрия (204,55 мг, 3,26 ммоль). После этого перемешивание продолжали в течение 6 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток разделяли между 10% водн. раствором K_2CO_3 (20 мл) и ДХМ (40 мл). Органический слой отделяли, сушили над твердым K_2CO_3 и концентрировали при пониженном давлении, получая 5-хлор-2-(4-фтор-1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол (0,5 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 2,12 (м, 2H), 2,45(с, 3H), 2,52 (м, 4H), 2,75 (м, 2H), 7,54 (д, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,19 (д, 1H).

Стадия 4: Синтез 2-(4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола

трис(Дибензилиденацетон)дипалладий(0) (80,39 мг, 87,79 мкмоль) и X-Phos (167,40 мг, 351,15 мкмоль) добавляли к раствору 5-хлор-2-(4-фтор-1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазола (0,5 г, 1,76 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (579,60 мг, 2,28 ммоль) в диоксане (20 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли ацетат калия (172,31 мг, 1,76 ммоль, 109,75 мкл) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 15 ч в инертной атмосфере, затем охлаждали и упаривали в вакууме выливали в воду (200 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 0,6 г неочищенного продукта, 0,6 г из которых очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент MeCN (10-100% MeCN), с получением 2-(4-фтор-1-метил-4-пиперидил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (0,16 г, 425,20 мкмоль, выход 24,22%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 376,2; найдено 377,2; Rt=1,181 мин.

Стадия 5: Синтез (S)-трет-бутил-6-(2-(4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 0,3 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 445,2; найдено 446,2; Rt=3,023 мин.

Стадия 6: Синтез (S)-2-(4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)-5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 0,2 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 345,2; найдено 346,2; Rt=1,379 мин.

Стадия 7: Синтез 2-(4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)-5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 0,12 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 347,2; найдено 348,2; Rt=1,802 мин.

Стадия 8: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(2-(4-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1160)

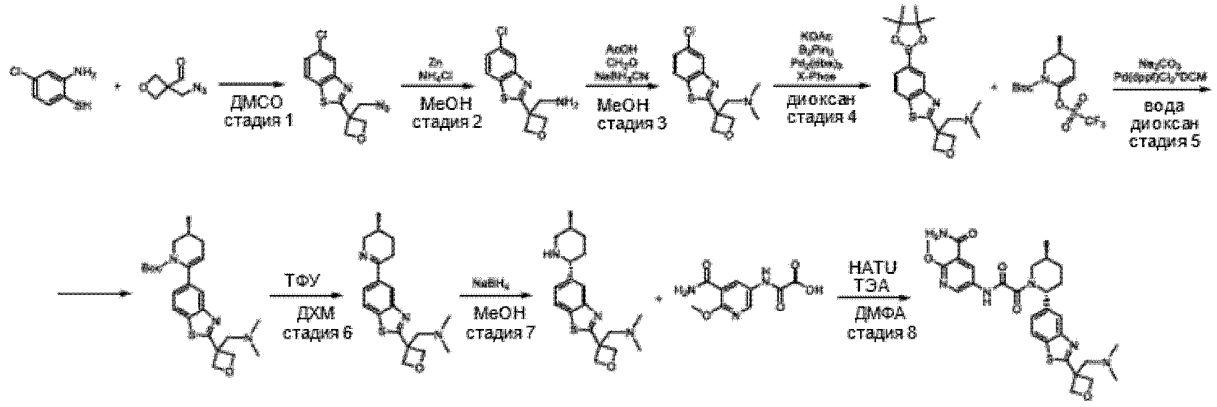
Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 6,4 мг (2,74%).

Условия ВЭЖХ: Колонка:YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-1-6 мин 60-60-85% вода-MeOH+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02-1,06 (м, 6H), 1,30-1,41 (м, 1H), 1,64-1,73 (м, 1H), 1,83-1,92 (м, 1H), 2,10-2,20 (м, 3H), 2,22-2,36 (м, 8H), 2,38-2,42 (м, 2H), 2,70-2,93 (м, 3H), 3,45-4,08 (м, 1H), 5,26-5,74 (м, 3H), 7,40-7,45 (м, 1H), 7,49-7,53 (м, 1H), 7,94-8,07 (м, 2H), 8,13-8,19 (м, 1H), 10,49-10,63 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 538,2; найдено 539,2; Rt=2,357 мин.

Синтез 5-(2-((2R,5S)-2-(2-(3-((диметиламино)метил)оксетан-3-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-2-метоксиникотинамида (Соединение 1155**)**



Стадия 1: Синтез 2-(3-(азидометил)оксетан-3-ил)-5-хлорбензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 1B. Выход: 11 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 280,2; найдено 281,2; Rt=3,578 мин.

Стадия 2: Синтез (3-(5-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)оксетан-3-ил)метанамина

Неочищенный МТБЭ раствор 2-[3-(азидометил)оксетан-3-ил]-5-хлор-1,3-бензотиазола (11 г, 39,18 ммоль) (приблизительно 50 мл) разбавляли MeOH (100 мл) и добавляли хлорид аммония (12,58 г, 235,10 ммоль, 8,22 мл). Цинковую пыль (7,69 г, 117,55 ммоль) порциями добавляли при перемешивании при 25°C к указанной выше смеси. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, а затем фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали MeOH (2 * 25 мл) и отбрасывали. Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли МТБЭ (100 мл) и

экстрагировали 5% водным раствором гидросульфата натрия (100 мл). Полученный водный раствор гидросульфата амина затем подщелачивали до pH 11 10% водным раствором гидроксида натрия и экстрагировали ДХМ (2 * 50 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного [3-(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)оксетан-3-ил]метанамин (1,2 г, 4,71 ммоль, выход 12,02%) в виде светло-желтой смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 254,2; найдено 255,2; Rt=1,985 мин.

Стадия 3: Синтез 1-(3-(5-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)оксетан-3-ил)-N, N-диметилметанамина

Формальдегид, 37% масс./масс. водн. раств., стаб. 7-8% MeOH (946,16 мг, 11,66 ммоль, 873,64 мкл, 37% чистота) и уксусную кислоту (518,63 мг, 8,64 ммоль, 494,41 мкл) добавляли к перемешиваемому раствору [3-(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)оксетан-3-ил]метанамина (1,1 г, 4,32 ммоль) в MeOH (30,49 мл) при 25 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем одной порцией добавляли цианоборгидрид натрия (542,73 мг, 8,64 ммоль) при 25 °C (пенообразование!) . Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, а затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли 10% водным раствором гидроксида натрия (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2 * 20 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 1-[3-(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)оксетан-3-ил]-*N, N*-диметил-метанамина (1,3 г, неочищенный) в виде светло-желтой смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 282,2; найдено 283,2; Rt=1,530 мин.

Стадия 4: Синтез N, N-диметил-1-(3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)оксетан-3-ил)метанамина

Смесь 1-[3-(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)оксетан-3-ил]-*N, N*-диметил-метанамина (1,4 г, 4,95 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,38 г, 5,45 ммоль) и ацетата калия (971,72 мг, 9,90 ммоль, 618,93 мкл) в диоксане (35 мл) вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном. Данную операцию повторяли дважды, затем *трис*(1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он)дипалладий (226,67 мг, 247,53 мкмоль) и дициклогексил[2',4',6'-*трис*(пропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-ил]фосфан (472,02 мг, 990,14 мкмоль) добавляли в атмосфере аргона, а реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали диоксаном (2 * 10 мл) и отбрасывали. Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли ДХМ (30 мл) и экстрагировали раствором гидросульфата натрия (1,19 г, 9,90 ммоль) в воде (20 мл) (повторяли дважды). Объединенный водный слой подщелачивали до pH 10 10% водным раствором гидроксида натрия и повторно экстрагировали ДХМ (3 * 25 мл). Упаривание обоих ДХМ не показало присутствия желаемого продукта. Казалось, что эфир бороновой кислоты гидролизуется в водной среде и остается в водной фазе в виде борной

кислоты. Объединенный водный слой (приблизительно 100 мл) содержал *N, N*-диметил-1-[3-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]оксетан-3-ил]метанамин (1,85 г, 4,94 ммоль, выход 100,00%) (теоретическое количество продукта, наиболее вероятно в форме бороновой кислоты), который непосредственно использовали на следующей стадии.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 374,2; найдено 375,2; Rt=2,586 мин.

Стадия 5: Синтез (S)-трет-бутил-6-(2-(3-((диметиламино)метил)оксетан-3-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 1,3 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 443,2; найдено 444,2; Rt=1,279 мин.

Стадия 6. Синтез (S)-N, N-диметил-1-(3-(5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)оксетан-3-ил)метанамина

Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 0,45 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 343,2; найдено 344,2; Rt=0,624 мин.

Стадия 7. Синтез N, N-диметил-1-(3-(5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)оксетан-3-ил)метанамина

Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 0,33 г (72,91%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 345,2; найдено 346,2; Rt=0,574 мин.

Стадия 8: Синтез 5-(2-((*2R,5S*)-2-(2-(3-((диметиламино)метил)оксетан-3-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-2-метоксиникотинамида (Соединение 1155)

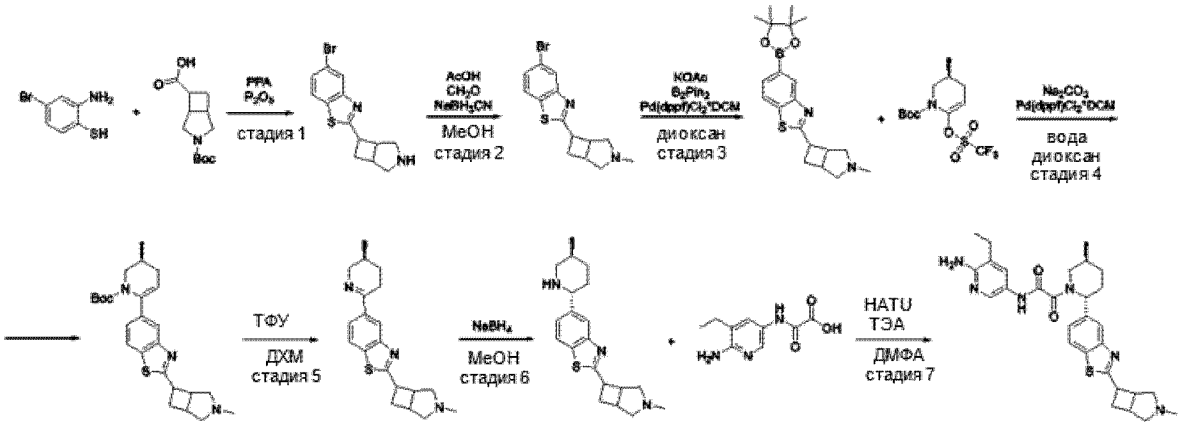
Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 27,3 мг (11,1%).

Условия ВЭЖХ: Колонка:YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-1-5 мин 20-60% вода-MeCN+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01-1,09 (м, 3H), 1,32-1,42 (м, 1H), 1,70-1,77 (м, 1H), 1,84-1,94 (м, 1H), 2,08 (с, 6H), 2,11-2,36 (м, 2H), 2,83-3,37 (м, 3H), 3,50-4,09 (м, 4H), 4,70-4,78 (м, 2H), 4,91-4,97 (м, 2H), 5,28-5,75 (м, 1H), 7,37-7,46 (м, 1H), 7,66-7,78 (м, 2H), 7,93-7,99 (м, 1H), 8,04-8,12 (м, 1H), 8,41-8,49 (м, 1H), 8,49-8,60 (м, 1H), 10,97-11,20 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 566,2; найдено 567,2; Rt=2,625 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((5S)-5-метил-2-(2-(3-метил-3-азабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1147**)**



Стадия 1: Синтез 2-(3-азабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)-5-бромбензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 1A. Выход: 2,3 г (89,73%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 309,2; найдено 310,2; Rt=0,815 мин.

Стадия 2: Синтез 5-бром-2-(3-метил-3-азабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)бензо[d]тиазола

Формальдегид, 37% масс./масс. водн. раств., стаб. 7-8% MeOH (783,90 мг, 26,11 ммоль, 723,82 мкл) и уксусную кислоту (893,33 мг, 14,88 ммоль, 851,60 мкл) добавляли к перемешиваемому раствору 2-(3-азабицикло[*3.2.0*]гептан-6-ил)-5-бром-1,3-бензотиазола (2,3 г, 7,44 ммоль) в MeOH (60,07 мл) при 25 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч, затем одной порцией добавляли цианоборгидрид натрия (934,83 мг, 14,88 ммоль) при 25 °C (пенообразование!) . Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 17 ч, а затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли 10% водным раствором гидроксида натрия (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2 * 20 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 5-бром-2-(3-метил-3-азабицикло[*3.2.0*]гептан-6-ил)-1,3-бензотиазола (1,5 г, 4,64 ммоль, выход 62,39%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 323,2; найдено 324,2; Rt=0,840 мин.

Стадия 3: Синтез 2-(3-метил-3-азабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 2. Выход: 1 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 370,2; найдено 371,2; Rt=0,886 мин.

Стадия 4. Синтез (3S)-трет-бутил-3-метил-6-(2-(3-метил-3-азабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 1,4 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 439,2; найдено 440,2; Rt=1,366 мин.

Стадия 5: Синтез 5-((S)-5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)-2-(3-метил-3-азабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 1 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 339,2; найдено 340,2; Rt=0,697 мин.

Стадия 6. Синтез 2-(3-метил-3-азабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)-5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 0,7 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 341,2; найдено 342,2; Rt=0,658 мин.

Стадия 7: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((5S)-5-метил-2-(2-(3-метил-3-азабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1147)

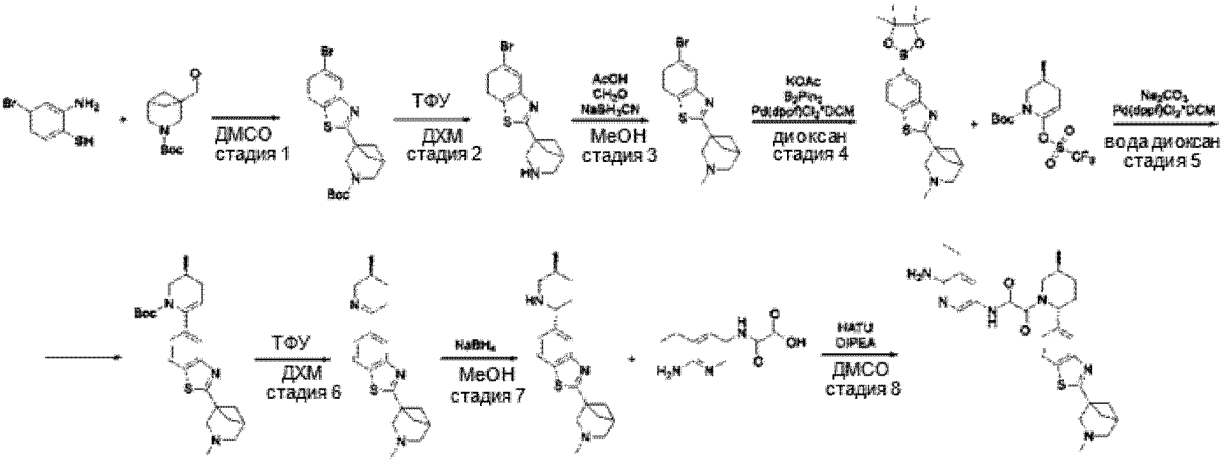
Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 12,7 мг (6,26%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-1-6 мин 60-60-85% вода-MeOH+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02-1,14 (м, 6H), 1,30-1,39 (м, 1H), 1,67-1,73 (м, 1H), 1,82-2,15 (м, 5H), 2,17-2,32 (м, 4H), 2,39-2,43 (м, 2H), 2,67-2,98 (м, 4H), 3,06-3,21 (м, 2H), 3,46-4,11 (м, 2H), 5,25-5,73 (м, 3H), 7,31-7,41 (м, 1H), 7,43-7,53 (м, 1H), 7,82-7,92 (м, 1H), 7,97-8,10 (м, 2H), 10,49-10,63 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 532,2; найдено 533,2; Rt=2,075 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(3-метил-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1212)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-1-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы H стадии 1B. Выход: 1,3 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-}t\text{-}Bu]^+$ m/z: рассчит. 353,2; найдено 354,2; Rt=1,756 мин.

Стадия 2: Синтез 2-(3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-5-бромбензо[d]тиазола

трет-Бутил-1-(5-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)-3-азабицикло[*3.1.1*]гептан-3-карбоксилата (1,3 г, 3,18 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл) и добавляли ТФУ (10 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 25 °С. Затем упаривали, растворяли в воде и добавляли Na_2CO_3. Смесь дважды экстрагировали ДХМ, объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(3-азабицикло[*3.1.1*]гептан-1-ил)-5-бром-1,3-бензотиазола (930 мг, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 309,2; найдено 310,2; Rt=1,021 мин.

Стадия 3: Синтез 5-бром-2-(3-метил-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)бензо[d]тиазола

2-(3-Азабицикло[*3.1.1*]гептан-1-ил)-5-бром-1,3-бензотиазол (930 мг, 3,01 ммоль) растворяли в МеОН (30 мл) и уксусную кислоту (361,22 мг, 6,02 ммоль, 344,34 мкл), 2-(3-азабицикло[*3.1.1*]гептан-1-ил)-5-бром-1,3-бензотиазол (930 мг, 3,01 ммоль), цианоборгидрид натрия (283,50 мг, 4,51 ммоль) последовательно добавляли. Реакционную смесь перемешивали при 25°С в течение 12 ч. Реакционную смесь упаривали. Добавляли воду и дважды экстрагировали ДХМ. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-бром-2-(3-метил-3-азабицикло[*3.1.1*]гептан-1-ил)-1,3-бензотиазола (950 мг, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 323,2; найдено 324,2; Rt=0,835 мин.

Стадия 4: Синтез 2-(3-метил-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы Н стадии 2. Выход: 1,8 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 370,2; найдено 371,2; Rt=1,041 мин.

Стадия 5: Синтез (S)-трет-бутил-3-метил-6-(2-(3-метил-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы Н стадии 3. Выход: 0,94 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 439,2; найдено 440,2; Rt=1,288 мин.

Стадия 6. Синтез (S)-5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)-2-(3-метил-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы Н стадии 4. Выход: 0,8 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 339,2; найдено 340,2; Rt=0,768 мин.

Стадия 7: Синтез 2-(3-метил-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы Н стадии 5. Выход: 0,65 г (78,34%).

Стадия 8: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(3-метил-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-

оксоацетамида (Соединение 1212)

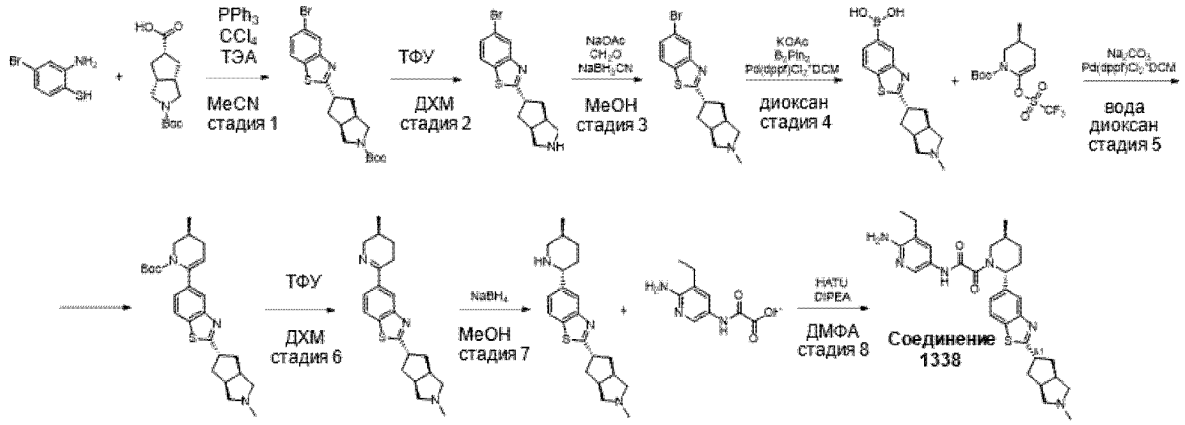
Получали по общей методике Схемы H стадии 6B. Выход: 19,7 мг (19,43%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: SunFire C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 2-10 мин 40-50% MeOH+NH_3, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,05 (м, 3H), 1,05-1,15 (м, 3H), 1,29-1,41 (м, 1H), 1,62-1,76 (м, 1H), 1,82-1,93 (м, 1H), 1,96-2,00 (м, 2H), 2,04-2,23 (м, 1H), 2,25-2,36 (м, 4H), 2,38 (с, 3H), 2,40-2,43 (м, 2H), 2,75-2,78 (м, 0,3H), 2,79 (с, 2H), 3,02-3,12 (м, 2H), 3,24-3,27 (м, 0,7H), 3,47-4,05 (м, 1H), 5,25-5,61 (м, 1H), 5,61-5,74 (м, 2H), 7,33-7,43 (м, 1H), 7,42-7,54 (м, 1H), 7,86-7,93 (м, 1H), 7,97-8,11 (м, 2H), 10,56 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 532,2; найдено 533,2; Rt=0,990 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-((3aR,5r,6aS)-2-метилоктагидроциклопента[c]пиррол-5-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1338)



Стадия 1: Синтез (3aR,5s,6aS)-трет-бутил-5-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-карбоксилата

Трифенилфосфин (6,17 г, 23,52 ммоль) одной порцией добавляли к раствору (*3aR,6aS*)-2-*трет*-бутоксикарбонил-*3,3a,4,5,6,6a*-гексагидро-*1H*-циклопента[*c*]пиррол-5-карбоновой кислоты (2,50 г, 9,80 ммоль), 2-амино-4-бром-бензолтиола (2 г, 9,80 ммоль), тетрахлорида углерода (8,74 г, 56,84 ммоль) и TEA (4,96 г, 49,00 ммоль, 6,83 мл). Полученную реакционную смесь кратковременно нагревали приблизительно до 50-60°C благодаря экзотермической реакции. После этого перемешивали при 20°C в течение 18 ч. Затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении, а остаток растирали с МТБЭ (100 мл). Полученный светлый осадок отфильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали градиентной колоночной хроматографией (SiO_2, гексан/МТБЭ), получая *трет*-бутил-5-(5-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)-3,3a,4,5,6,6a-гексагидро-*1H*-циклопента[*c*]пиррол-2-карбоксилат (1,55 г, 3,66 ммоль, выход 37,36%).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-}t\text{-}Bu]^+$ m/z: рассчит. 367,2; найдено 368,2; Rt=1,737 мин.

Стадия 2: Синтез 5-бром-2-((3aR,5s,6aS)-октагидроциклопента[c]пиррол-5-ил)бензо[d]тиазола

ТФУ (4,17 г, 36,61 ммоль, 2,82 мл) добавляли к раствору *трет*-бутил-5-(5-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)-3,3a,4,5,6,6a-гексагидро-*1H*-циклопента[*c*]пиррол-2-карбоксилата (1,55 г, 3,66 ммоль) в ДХМ (7,18 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 5 ч. Затем концентрировали при пониженном давлении, получая 5-бром-2-[(*3aR,6aS*)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-октагидроциклопента[*c*]пиррол-5-ил]-1,3-бензотиазол (1,2 г, 2,75 ммоль, выход 75,13%, ТФУ).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 324,2; найдено 325,2; Rt=0,999 мин.

Стадия 3: Синтез 5-бром-2-((3aR,5s,6aS)-2-метилоктагидроциклопента[c]пиррол-5-ил)бензо[d]тиазола

Формальдегид, 37% масс./масс. водн. раств., стаб. 7-8% MeOH (222,93 мг, 7,42 ммоль, 205,85 мкл) и ацетат натрия (609,07 мг, 7,42 ммоль, 398,60 мкл) добавляли к раствору 5-бром-2-[(*3aR,6aS*)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-октагидроциклопента[*c*]пиррол-5-ил]-1,3-бензотиазола (1,2 г, 3,71 ммоль) в MeOH (19,40 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч перед тем, как добавляли к ней цианоборгидрид натрия (466,58 мг, 7,42 ммоль). После этого перемешивание продолжали в течение 16 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток разделяли между 15% водн. раствором K_2CO_3 (30 мл) и ДХМ (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над твердым K_2CO_3 и концентрировали при пониженном давлении, получая 5-бром-2-[(*3aR,6aS*)-2-метил-3,3a,4,5,6,6a-гексагидро-*1H*-циклопента[*c*]пиррол-5-ил]-1,3-бензотиазол (1,2 г, 3,56 ммоль, выход 95,84%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 337,2; найдено 338,2; Rt=0,918 мин.

Стадия 4: Синтез (2-((3aR,5s,6aS)-2-метилоктагидроциклопента[c]пиррол-5-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)бороновой кислоты

Получали по общей методике Схемы H стадии 2. Выход: 0,5 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 302,2; найдено 303,2; Rt=0,618 мин.

Стадия 5. Синтез (S)-трет-бутил-3-метил-6-(2-((3aR,5s,6aS)-2-метилоктагидроциклопента[c]пиррол-5-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (Соединение 1338)

Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 0,7 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 453,2; найдено 454,2; Rt=1,152 мин.

Стадия 6. Синтез 5-((S)-5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)-2-((3aR,5s,6aS)-2-метилоктагидроциклопента[c]пиррол-5-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 0,5 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 353,2; найдено 354,2; Rt=0,603 мин.

Стадия 7. Синтез 2-((3aR,5s,6aS)-2-метилоктагидроциклопента[c]пиррол-5-ил)-5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 0,3 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 355,2; найдено 356,2; Rt=0,710 мин.

Стадия 8: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-((3aR,5r,6aS)-2-метилоктагидроциклопента[c]пиррол-5-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1338)

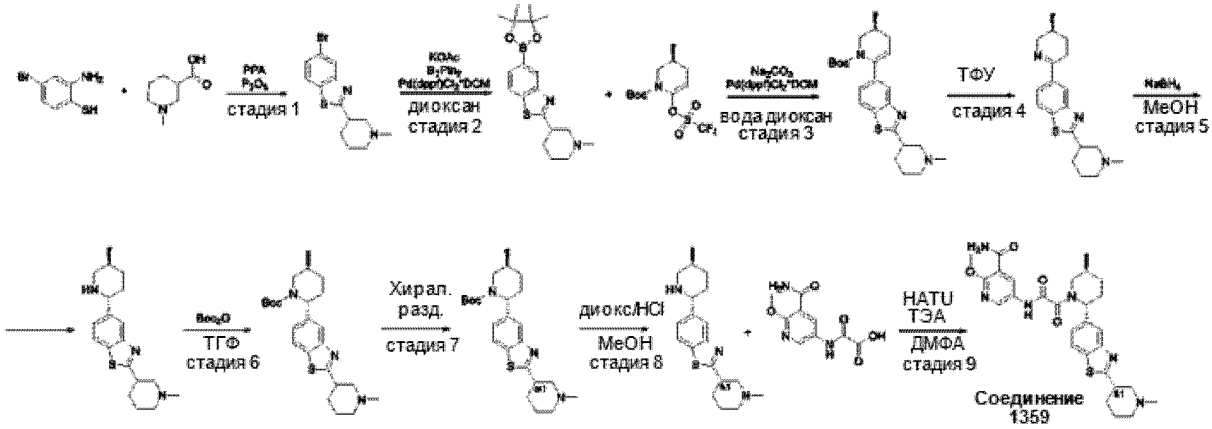
Получали по общей методике Схемы H стадии 6B. Выход: 7,4 мг (2,61%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: SunFire C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-5 мин 50-100% вода-MeCN+FA, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,00-1,05 (м, 3H), 1,06-1,14 (м, 3H), 1,27-1,40 (м, 1H), 1,58-1,76 (м, 3H), 1,79-2,05 (м, 3H), 2,07-2,13 (м, 2H), 2,19-2,23 (м, 3H), 2,25-2,36 (м, 3H), 2,38-2,43 (м, 3H), 2,60-2,75 (м, 3H), 2,76-2,89 (м, 1H), 3,71-4,05 (м, 1H), 5,25-5,71 (м, 3H), 7,30-7,42 (м, 1H), 7,42-7,55 (м, 1H), 7,80-7,92 (м, 1H), 7,97-8,08 (м, 2H), 10,49-10,59 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 546,2; найдено 547,2; Rt=2,250 мин.

Синтез 2-метокси-5-(2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-((S)-1-метилпиперидин-3-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (Соединение 1359)



Стадия 1: Синтез 5-бром-2-(1-метилпиперидин-3-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 1A. Выход: 4,3 г (93,99%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 311,2; найдено 312,2; Rt=0,990 мин.

Стадия 2: Синтез 2-(1-метилпиперидин-3-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 2. Выход: 4,9 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 358,2; найдено 359,2; Rt=0,965 мин.

Стадия 3: Синтез (3S)-трет-бутил-3-метил-6-(2-(1-метилпиперидин-3-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы H стадии 3. Выход: 5,8 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 427,2; найдено 428,2; Rt=1,150 мин.

Стадия 4: Синтез 5-((S)-5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-3-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 4. Выход: 3 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 327,2; найдено 328,2; Rt=0,656 мин.

Стадия 5: Синтез 5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-3-ил)бензо[d]тиазола

Получали по общей методике Схемы H стадии 5. Выход: 1,8 г (59,63%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 329,2; найдено 330,2; Rt=0,491 мин.

Стадия 6: Синтез (2R,5S)-трет-бутил-5-метил-2-(2-(1-метилпиперидин-3-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата

К раствору 2-(1-метил-3-пиперидил)-5-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазола (1,5 г, 4,55 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (993,53 мг, 4,55 ммоль, 1,04 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч и очищали ВЭЖХ (Устройство (Подвижная фаза, Колонка) : SYSTEM 55-95% 0-5 мин H_2O/MeCN/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN) масса целевого пика 429, колонка: XBridge BEH C18 5 мкм 130A) с получением *трет*-бутил- (*2R,5S*)-5-метил-2-[2-(1-метил-3-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (0,99 г, 2,30 ммоль, выход 50,62%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 429,2; найдено 430,2; Rt=3,390 мин.

Стадия 7: Хиральное разделение

Рацемический *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[2-(1-метил-3-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (0,99 г, 2,30 ммоль) разделяли хирально (Колонка: Chiralpak AD-H-III (250 * 20 мм, 5 мкм), гексан- ИПС-MeOH, 80-10-10, 12 мл/мин) с получением *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[2-[(*3S*)-1-метил-3-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (384 мг, 893,82 мкмоль, выход 77,58%).

Время удерживания для данного изомера в аналитических условиях (колонка: AD-H, гексан-ИПС-MeOH, 80-10-10, 0,8 мл/мин в качестве подвижной фазы) 11,83 мин.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 429,2; найдено 430,2; Rt=1,099 мин.

Стадия 8. Синтез 5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)-2-((S)-1-метилпиперидин-3-ил)бензо[d]тиазола

Раствор *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-[2-[(*3S*)-1-метил-3-пиперидил]-1,3-бензотиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (384 мг, 893,82 мкмоль) в MeOH (4 мл) и раствор хлористого водорода 4,0 М в диоксане (325,89 мг, 8,94 ммоль, 407,37 мкл) перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Растворитель упаривали с получением 5-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]-2-[(*3S*)-1-метил-3-пиперидил]-1,3-бензотиазола (392 мг, 893,17 мкмоль, выход 99,93%, 3HCl).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 329,2; найдено 330,2; Rt=0,729 мин.

Стадия 9: Синтез 2-метокси-5-(2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-((S)-1-метилпиперидин-3-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (Соединение 1359)

Получали по общей методике Схемы H стадии 6A. Выход: 77 мг (62,62%).

Условия ВЭЖХ: Колонка:XBridge C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-1-6 мин 40-40-90% вода-MeOH+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,04 (м, 3H), 1,36 (м, 1H), 1,59 (м, 2H), 1,71 (м, 2H), 1,88 (м, 1H), 2,06 (м, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,29 (м, 2H), 2,63 (м, 2H), 2,93 (м, 2H), 3,79 (м, 4H), 5,49 (д, 1H), 7,38 (дд, 1H), 7,72 (м, 2H), 7,88 (м, 1H), 8,05 (дд, 1H), 8,55 (м, 2H), 11,04 (с, 1H)

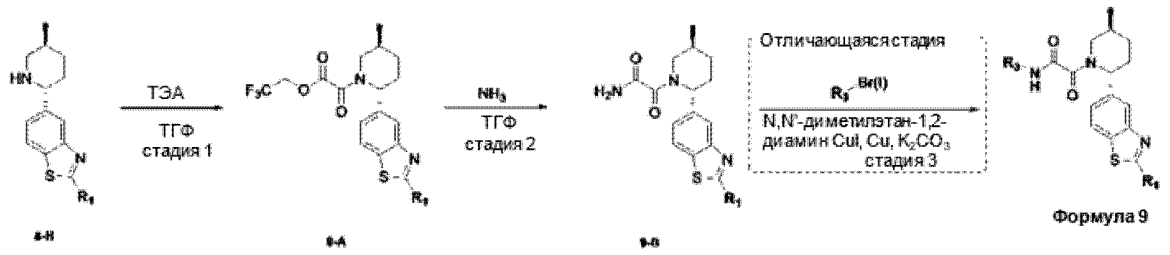
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 550,2; найдено 551,2; Rt=2,550 мин.

[0062] *Схема I - Синтез соединений формулы 9*

Соединения формулы 9 представляют собой соединения Формулы (I), где R^1, R^2, R^3, R^4, R^6 R^7 и R^8 являются такими, как описано в данном документе.

Общая методика 9

Схема I



Стадия 1. Синтез 9-A

8-H описан на Схеме H.

8-H (1 экв.) и TEA (1,1 экв.) растворяли в ТГФ и охлаждали до 0 °C, затем по каплям добавляли 2,2,2-трифторэтил-2-хлор-2-оксо-ацетат (1,1 экв.) в атмосфере Ar, а реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комн. темп. и упаривали при пониженном давлении с получением 9-A, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. Синтез 9-B

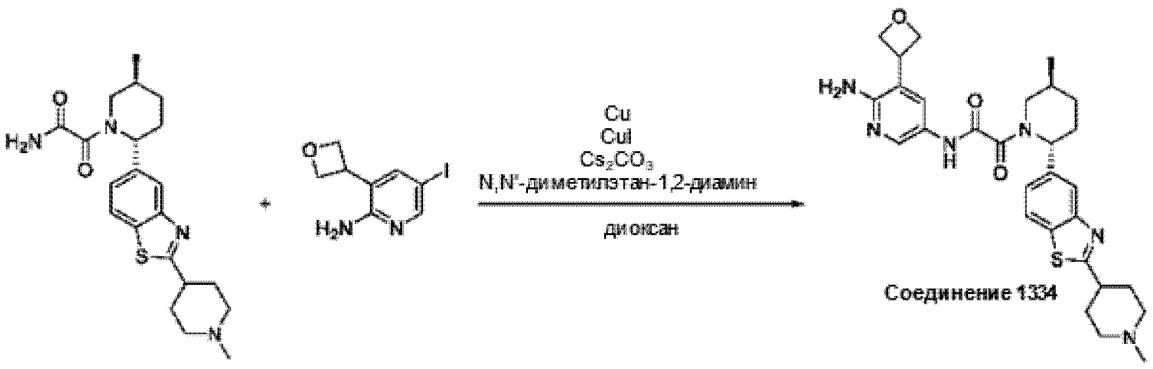
Через раствор 9-A (1 экв.) в ТГФ (10 мл) барботировали аммиак (1 экв.) в течение 10 мин при 0 °C. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 18 ч при комн. темп. Реакционную смесь отфильтровали и фильтрат упаривали в вакууме с получением 9-B, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3A. Синтез формулы 9

9-B (1 экв.), R_3Br (1,1 экв.), Cu (1 экв.), CuI (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и *N, N-*диметилциклогексан-1,2-диамин (1,5 экв.) смешивали в диоксане в атмосфере аргона, а

затем перемешивали в течение ночи при 95°C в течение 24 ч в сосуде. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением чистого продукта (Формула 9).

Синтез N-(6-амино-5-(оксетан-3-ил)пиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1334)



Получали по общей методике Схемы 9 стадии 3A. Выход: 67,6 мг (30,46%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-6 мин 15-35% вода-MeCN+0,1% NH_4OH; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

рац-Соединение 1334:

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,03-1,05 (д, 3H), 1,32-1,40 (м, 1H), 1,70-1,90 (м, 4H), 2,01-2,07 (м, 4H), 2,18 (с, 3H), 2,29-2,31 (м, 1H), 2,82-3,07 (м, 3H), 3,51-4,24 (м, 4H), 4,47-4,54 (м, 2H), 4,88-4,95 (м, 2H), 5,31-5,70 (м, 3H), 7,34-7,42 (м, 1H), 7,68-7,90 (м, 2H), 8,03-8,14 (м, 2H), 10,61-10,67 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 548,2; найдено 549,2; Rt=1,834 мин.

N-[6-Амино-5-(оксетан-3-ил)-3-пиридил]-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид очищали хиральной ВЭЖХ: (Колонка: Chiralpak AS-H (250×20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20; скорость потока: 13 мл/мин) с получением *N*-[6-амино-5-(оксетан-3-ил)-3-пиридил]-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (52 мг, 94,77 мкмоль, выход 22,33%) (RT=11,43 мин).

Время удерживания для соединения 1334 в аналитических условиях (колонка: AS-H, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 10,48 мин.

Соединение 1334:

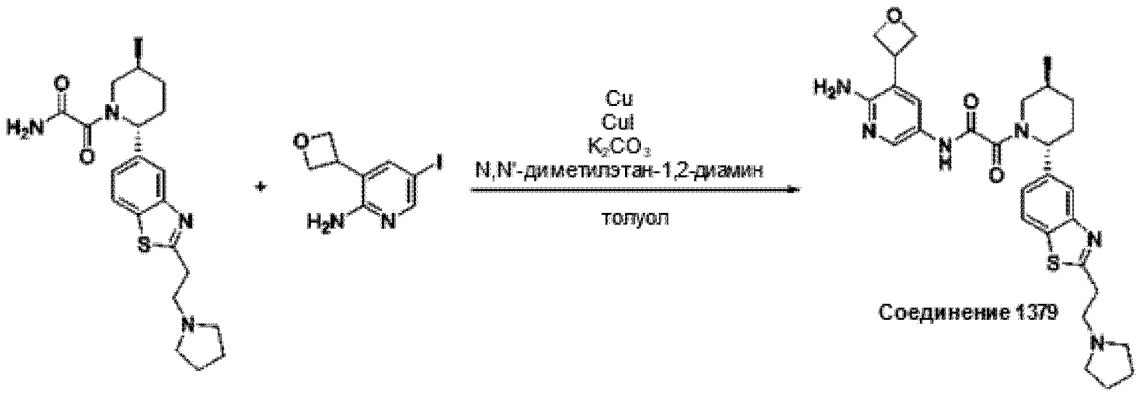
Время удерживания: 10,48 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02-1,04 (м, 3H), 1,34-1,39 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,79-1,86 (м, 3H), 2,03-2,07 (м, 4H), 2,18 (с, 3H), 2,29-2,37 (м, 1H), 2,60 (м, 1H), 2,82-2,84 (м, 2H), 3,05 (м, 1H), 3,51-3,53 (м, 1H), 4,04-4,23 (м, 2H), 4,48-4,54 (м, 2H), 4,88-4,93 (м, 2H), 5,31-5,70 (м, 3H), 7,34-7,42 (м, 1H), 7,68-7,76 (д, 1H), 7,87-7,90 (д, 1H), 8,03-8,07 (м, 1H), 8,14 (с, 1H), 10,60-10,67 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 548,2; найдено 549,2; Rt=1,806 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-(оксетан-3-ил)пиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(2-

(пирролидин-1-ил)этил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1379)



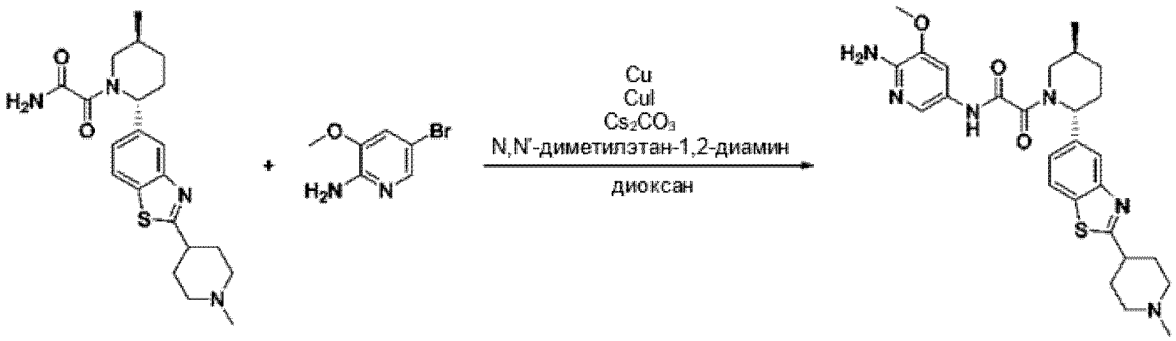
Получали по общей методике Схемы 9 стадии 3А. Выход: 15,9 мг (7,25%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-1-6 мин 10-10-65% вода-MeCN+0,1% NH_4OH; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,94-1,14 (м, 3H), 1,30-1,48 (м, 1H), 1,66-1,69 (м, 3H), 1,69-1,76 (м, 2H), 1,83-1,95 (м, 1H), 2,02-2,29 (м, 1H), 2,29-2,37 (м, 1H), 2,44-2,47 (м, 2H), 2,53-2,58 (м, 2H), 2,77-2,82 (м, 0,3H), 2,83-2,88 (м, 2H), 3,21-3,26 (м, 2H), 3,26-3,28 (м, 0,7H), 3,41-4,07 (м, 1H), 4,13-4,29 (м, 1H), 4,43-4,59 (м, 2H), 4,87-4,99 (м, 2H), 5,25-5,61 (м, 1H), 5,61-5,75 (м, 2H), 7,30-7,45 (м, 1H), 7,65-7,80 (м, 1H), 7,82-7,93 (м, 1H), 7,99-8,06 (м, 1H), 8,06-8,19 (м, 1H), 10,54-10,77 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 548,2; найдено 549,2; Rt=2,110 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метоксипиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1203)



Получали по общей методике Схемы 9 стадии 3А. Выход: 55 мг (42,15%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01-1,06 (м, 3H), 1,31-1,42 (м, 1H), 1,65-1,74 (м, 1H), 1,78-1,93 (м, 3H), 1,99-2,11 (м, 5H), 2,18 (с, 3H), 2,24-2,36 (м, 1H), 2,83 (д, 2H), 3,00-3,28 (м, 2H), 3,49-4,06 (м, 4H), 5,27-5,72 (м, 3H), 7,28-7,44 (м, 2H), 7,72-7,83 (м, 1H), 7,85-7,92 (м, 1H), 8,02-8,08 (м, 1H), 10,48-10,70 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 522,2; найдено 523,2; Rt=2,451 мин.

Исходную порцию очищали на хиральной ВЭЖХ, используя следующие условия:

Колонка: Chiralpak IC-III (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: MeOH-ИПС 50-50 скорость потока: 11 мл/мин, RT=45,776 мин.

Соединение 1203:

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02-1,05 (м, 3H), 1,32-1,40 (м, 2H), 1,69-1,88 (м, 4H), 2,01-2,07 (м, 4H), 2,18 (с, 3H), 2,29-2,37 (м, 1H), 2,82-2,84 (м, 2H), 3,03-3,07 (м, 1H), 3,49-4,05 (м, 5H), 5,30-5,70 (м, 3H), 7,31-7,42 (м, 2H), 7,74-7,91 (м, 2H), 8,04-8,07 (м, 1H), 10,59-10,56 (д, 1H).

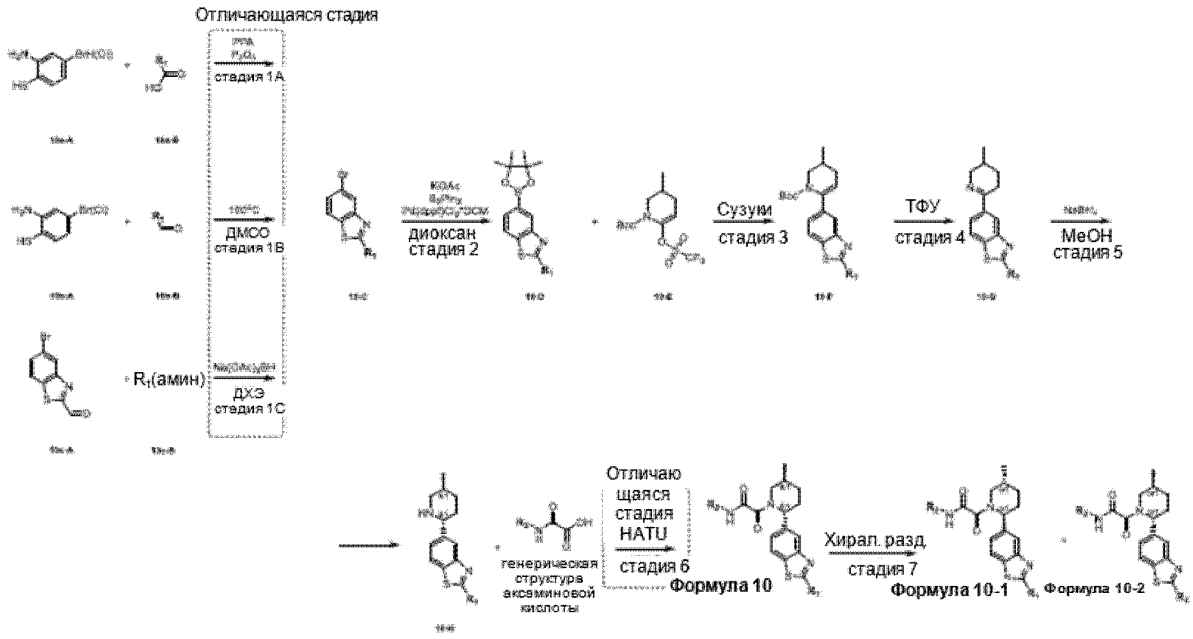
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 522,2; найдено 523,2; Rt=1,852 мин.

[0063] *Схема J - Синтез соединений формулы 10*

Соединения формулы 10 представляют собой соединения Формулы (I), где R^1, R^2, R^3, R^4, R^6 R^7 и R^8 являются такими, как описано в данном документе.

Общая методика 10

Схема J



Стадия 1A: Синтез 10-C

Фосфорную кислоту (4 экв.) и пентоксид фосфора (4 экв.) смешивали вместе. Реакционную суспензию перемешивали при комн. темп. в течение 10 мин, затем добавляли 10a-A (1 экв.) с последующим добавлением 10a-B (1,2 экв.) в атмосфере Ar. Раствор перемешивали при 110°C в течение 18 ч, затем растирали с водой, подщелачивали (NaOH, 10% водн.) до pH=10, дважды экстрагировали ДХМ, сушили и упаривали в вакууме с получением 10-C.

Стадия 1B: Синтез 10-C

К перемешиваемому раствору 10b-A (1 экв.) в ДМСО добавляли 4.1b-B (1 экв.). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 14 ч. Реакционную смесь выливали в холодную вода и дважды экстрагировали МТБЭ. Объединенные органические

слои промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4. МТБЭ упаривали в вакууме с получением 10-C.

Стадия 1C: Синтез 10-C

К перемешиваемому раствору 10c-A (1 экв.) в 1,2-дихлорэтане добавляли 10c-B (2 экв.) и оставляли перемешиваться при 25°C в течение 2 ч, добавляли (трисацетокси)боргидрид натрия (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь упаривали, гасили водой и нейтрализовали K_2CO_3 до pH=10. Водную фазу дважды экстрагировали $CHCl_3$. Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением 10-C. (TEA 1,5 экв. на каждый экв. кислоты, если использовали соль амина, добавляли к раствору соответствующего амина)

Стадия 2. Синтез 10-D

10-C (1 экв.), B_2Pin_2 (1,1 экв.) и KOAc (2 экв.) смешивали в диоксане. Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (0,05 экв.) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 90°C в течение 14 ч, затем охлаждали и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали диоксан дважды. Растворитель упаривали с получением 10-D.

Стадия 3. Синтез 10-F

10-D (1 экв.), *трет*-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (1,2 экв.), карбонат натрия (3 экв.) смешивали вместе в смеси диоксан-вода (3:1). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном. Данную операцию повторяли дважды, затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (819,86 мг, 1,00 ммоль), а реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 90°C в течение ночи, затем охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли МТБЭ и перемешивали в течение 0,5 ч. После того, как большую часть остатка растворяли, добавляли безводный сульфат натрия, а полученную смесь фильтровали. Фильтр-прессную лепешку дополнительно промывали МТБЭ (5 * 50 мл) и отбрасывали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 10-F.

Стадия 4. Синтез 10-G

Раствор 10-F (1 экв.) в ТФУ (15 экв.) перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, а затем концентрировали в вакууме. Охлажденную воду добавляли к остатку, а полученную смесь дважды экстрагировали ДХМ. ДХМ слой отбрасывали, а водный слой подщелачивали до pH 11. Полученную смесь дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 10-G.

Стадия 5. Синтез 10-H

10-G (1 экв.) растворяли в MeOH, а полученный раствор охлаждали до 0°C на ледяной бане. Боргидрид натрия (2 экв.) добавляли порциями к предыдущему раствору. После того, как добавление закончили реакционную смесь оставляли нагреваться до комн.

темп. и перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду, а полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой, а полученную смесь дважды экстрагировали ДХМ, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением 10-H.

Стадия 6A: Синтез промежуточного соединения формулы 10.

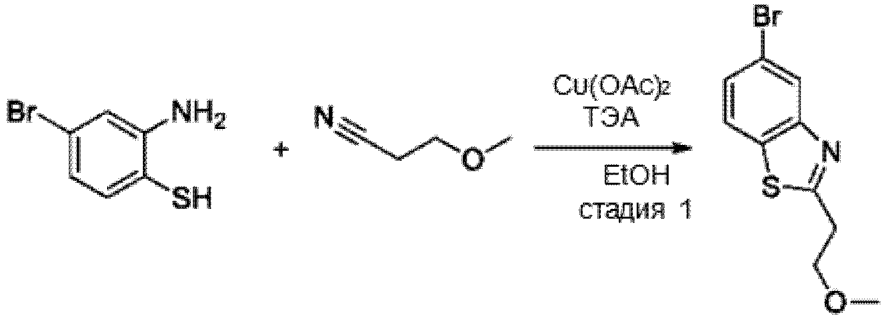
10-H (1 экв.), оксамовую кислоту (1 экв.) и ТЕА (2,5 экв. + 1,0 экв. на каждый экв. кислоты, если используется соль амина) смешивали вместе в ДМФА. HATU (1,5 экв.) добавляли к ним, а полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением соединения формулы 10.

Стадия 6B: Синтез промежуточного соединения формулы 10.

DIPEA (2,5 экв. + 1,0 экв. на каждый экв. кислоты, если используется соль амина) добавляли к раствору части амина или его соли (10-H) (1 экв.) и оксамовой кислоты (1 экв.) в ДМФА. Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением раствора HATU (1,1 экв.) в ДМФА. Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученный фильтрат подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters SunFire C18 19 * 100 5 мкм и H_2O-MeOH в качестве подвижной фазы) с получением чистого продукта (Формула 10).

рац-2-(2-метоксиэтил)-5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазол

Стадия 1: Синтез 5-бром-2-(2-метоксиэтил)бензо[d]тиазола

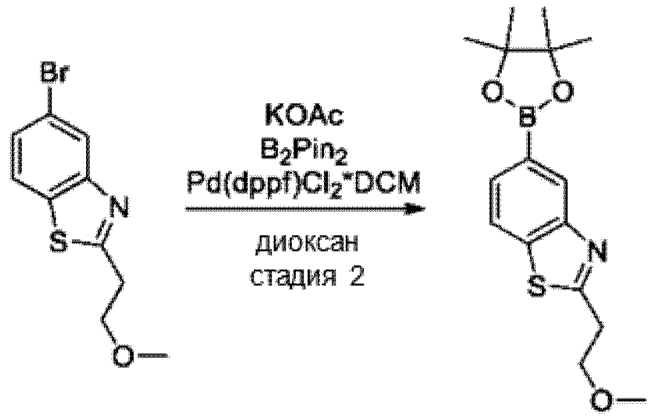


2-Амино-4-бром-бензолтиол (5,5 г, 26,95 ммоль, 170,94 мкл), 3-метоксипропаннитрил (3,44 г, 40,42 ммоль, 3,67 мл), ацетат меди(II) (489,49 мг, 2,69 ммоль), ТЕА (2,73 г, 26,95 ммоль, 3,76 мл) растворяли в EtOH (100 мл). Смесь перемешивали при 70 °C (температура масляной бани) в течение 13 ч. После завершения реакции (за ходом реакции следили с помощью ЖХМС), смесь охлаждали до комн. темп. и гасили водным раствором Na_2CO_3, а неочищенный продукт экстрагировали EtOAc. Органические экстракты концентрировали в вакууме, а полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с гексан/EtOAc в качестве элюента с

получением 5-бром-2-(2-метоксиэтил)-1,3-бензотиазола (2,75 г, 10,10 ммоль, выход 37,49%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 272,2; найдено 273,2; Rt=1,369 мин.

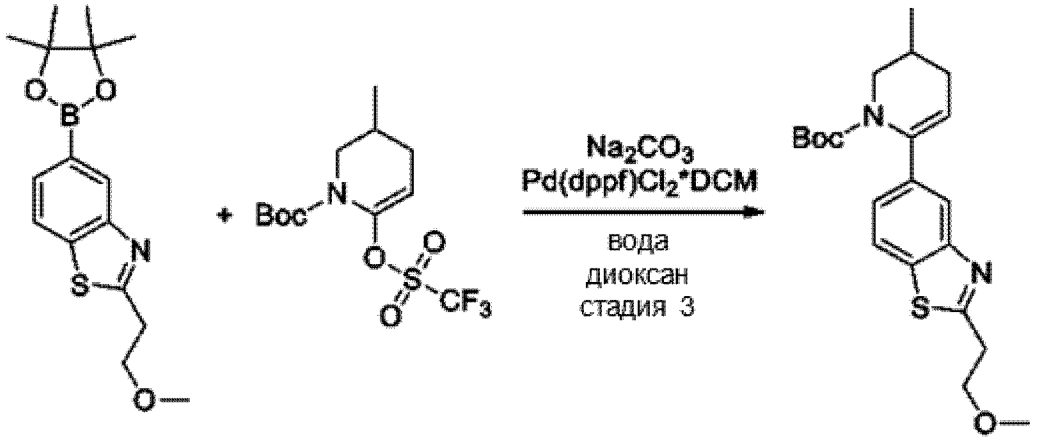
Стадия 2: Синтез 2-(2-метоксиэтил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола



Получали по общей методике Схемы J стадии 2. Выход: 3,2 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 319,2; найдено 320,2; Rt=1,562 мин.

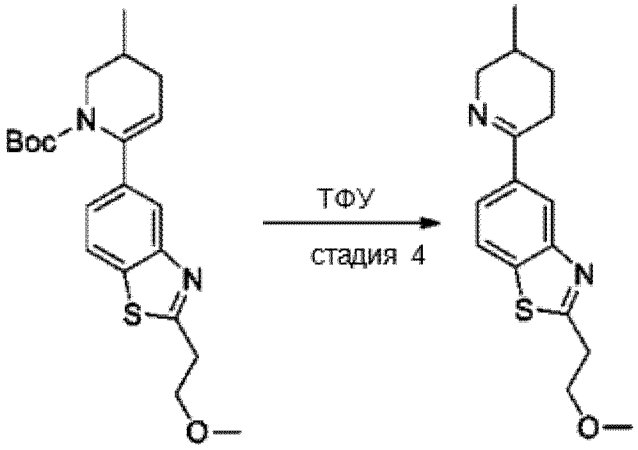
Стадия 3: Синтез трет-бутил-6-(2-(2-метоксиэтил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата



Получали по общей методике Схемы J стадии 3. Выход: 3,2 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,2; Rt=1,577 мин.

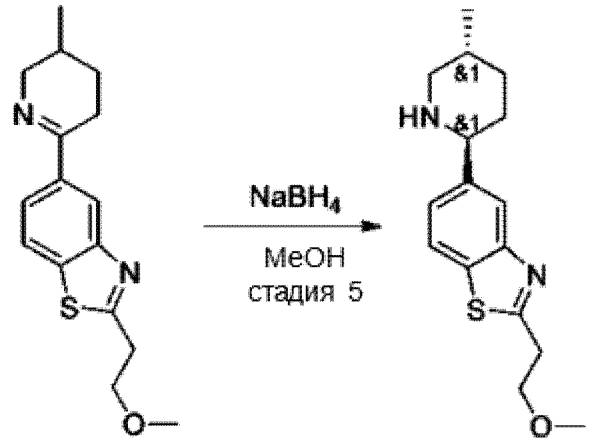
Стадия 4: Синтез 2-(2-метоксиэтил)-5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазола



Получали по общей методике Схемы J стадии 4. Выход: 3,2 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 288,2; найдено 289,2; Rt=0,764 мин.

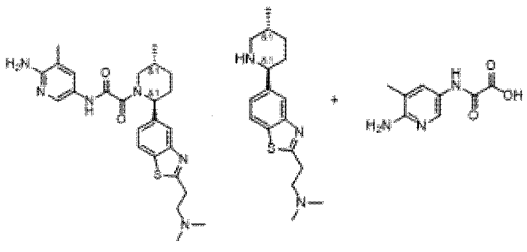
Стадия 5: Синтез рац-2-(2-метоксиэтил)-5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазола

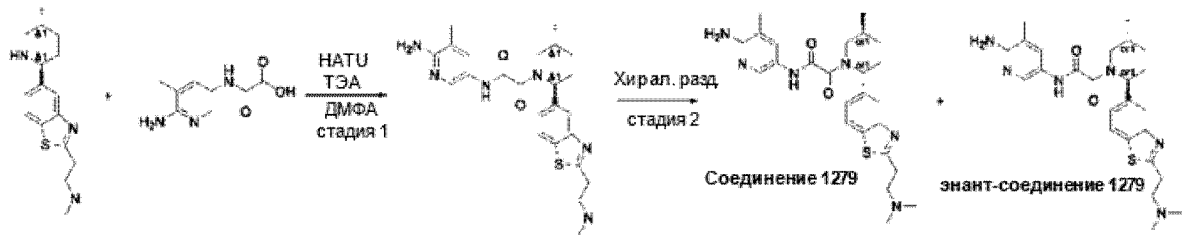


Получали по общей методике Схемы J стадии 5. Выход: 3 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 290,2; найдено 291,2; Rt=0,877 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(2-(2-(диметиламино)этил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 1279 и энант-соединение 1279)





Стадия 1. Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(2-(2-(диметиламино)этил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

Получали по общей методике Схемы J стадии 6A. Выход: 57 мг (9,67%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-5 мин 30-55% вода-MeCN+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 480,2; найдено 481,2; Rt=1,828 мин.

Стадия 2. Хиральное разделение (соединение 1279 и энант-соединение 1279)

Рацемический *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(2-(2-(диметиламино)этил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамид (57 мг, 118,60 мкмоль) разделяли хирально (Колонка: Chiralpak IA-II (250 * 20, 5 мкм), MeOH-ИПС, 50-50, 10 мл/мин) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-2-[2-[2-(диметиламино)этил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (18,7 мг, 38,91 мкмоль, выход 65,61%) (RT=33,47 мин) и *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[2-(диметиламино)этил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (20 мг, 41,61 мкмоль, выход 70,18%) (RT=57,96 мин).

Время удерживания для энант-соединения 1279 в аналитических условиях (колонка: OJ-H, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 15,71 мин и для соединения 1279 37,52 мин.

энант-соединение 1279**:**

Время удерживания: 15,71 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02-1,04 (м, 3H), 1,22-1,40 (м, 2H), 1,66-1,90 (м, 3H), 2,04-2,37 (м, 9H), 2,68-2,78 (м, 2H), 3,20-3,23 (м, 2H), 3,47 (д, 1H), 4,03 (д, 1H), 5,27-5,69 (м, 3H), 7,32-7,50 (м, 2H), 7,84-8,04 (м, 3H), 10,56 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 480,2; найдено 481,2; Rt=1,818 мин.

Соединение 1279**:**

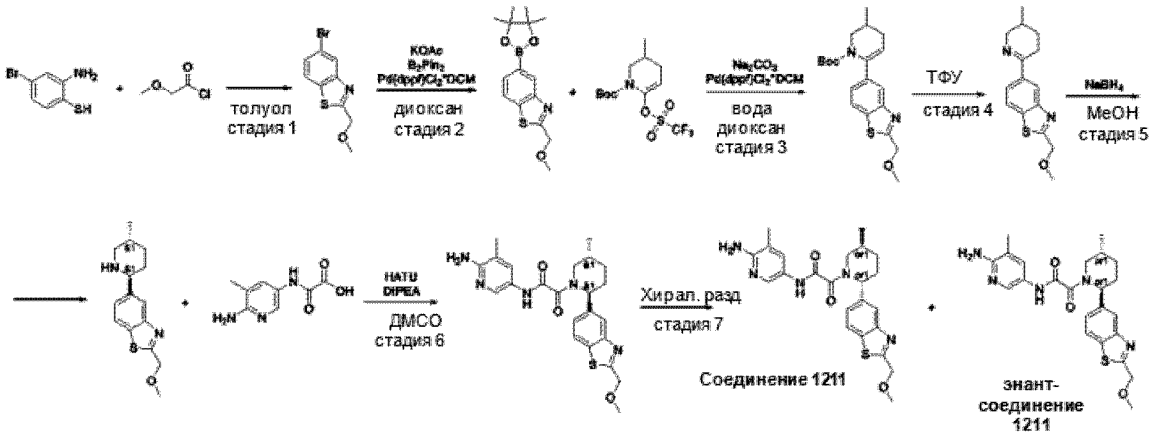
Время удерживания: 37,52 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02-1,04 (м, 3H), 1,22-1,39 (м, 2H), 1,66-1,71 (м, 2H), 1,84-2,32 (м, 10H), 2,69 (м, 1H), 3,21 (м, 3H), 3,47 (д, 1H), 4,04 (д, 1H), 5,27-5,69 (м, 3H), 7,32-7,50 (м, 2H), 7,84-8,04 (м, 3H), 10,56 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 480,2; найдено 481,2; Rt=1,818 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(2-(метоксиметил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

(соединение 1211 и энант-соединение 1211)



Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(2-(метоксиметил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

Получали по общей методике Схемы J стадии 6B. Выход: 26,5 мг (12,82%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: SunFire C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 2-10 мин 0-100% MeCN+FA, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01-1,04 (м, 3H), 1,33-1,40 (м, 2H), 1,68-1,73 (м, 1H), 1,86-1,92 (м, 2H), 2,12 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 3,44 (с, 3H), 4,01 (м, 1H), 4,84 (м, 2H), 5,26 (м, 1H), 5,70 (м, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,89 (м, 1H), 8,08 (м, 1H), 8,30 (с, 1H), 11,01 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 453,2; найдено 454,2; Rt=2,765 мин.

Стадия 7. Хиральное разделение (соединение 1211 и энант-соединение 1211)

Рацемический *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-2-[2-(метоксиметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (53 мг, 116,85 мкмоль) разделяли хирально (Колонка: ChiraI ART (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: ИПС-MeOH, 50-50; скорость потока: 12 мл/мин) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-2-[2-(метоксиметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (17,8 мг, 39,25 мкмоль, выход 33,58%) (RT=13,11 мин) и *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-(метоксиметил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (18 мг, 39,69 мкмоль, выход 33,96%) (RT=17,54 мин).

Время удерживания для энант-соединения 1211 в аналитических условиях (колонка: IC, ИПС-MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 17,95 мин и для соединения 1211 24,51 мин.

энант-соединение 1211:

Время удерживания: 17,95 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 10,58-10,49 (м, 1H), 8,13-8,07 (м, 1H), 8,05-7,88 (м, 2H), 7,51-7,36 (м, 2H), 5,74-5,25 (м, 3H), 4,85-4,81 (м, 2H), 4,06-3,45 (м, 1H), 3,44 (с, 3H), 3,19-2,76 (м, 1H), 2,35-2,27 (м, 1H), 2,20-2,08 (м, 1H), 2,05-1,96 (м, 3H), 1,91-1,83 (м, 1H), 1,73-1,66 (м, 1H), 1,41-1,31 (м, 1H), 1,04-1,01 (м, 3H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 453,2; найдено 454,2; Rt=2,540 мин.

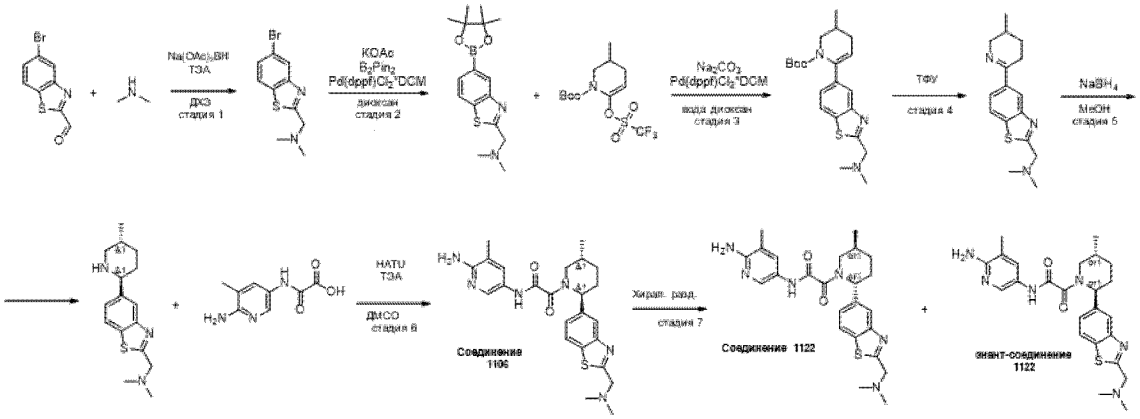
Соединение 1211:

Время удерживания: 24,51 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 10,59-10,49 (м, 1H), 8,13-7,88 (м, 3H), 7,52-7,36 (м, 2H), 5,73-5,26 (м, 3H), 4,86-4,80 (м, 2H), 4,06-3,46 (м, 1H), 3,44 (с, 3H), 3,25-2,75 (м, 1H), 2,36-2,25 (м, 1H), 2,24-2,07 (м, 1H), 2,06-1,96 (м, 3H), 1,93-1,82 (м, 1H), 1,76-1,64 (м, 1H), 1,41-1,30 (м, 1H), 1,04-1,00 (м, 3H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 453,2; найдено 454,2; Rt=2,549 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(2-((диметиламино)метил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 1106, соединение 1122 и энант-соединение 1122)



Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(2-((диметиламино)метил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1106)

Получали по общей методике 10 стадии 6A. Выход: 27 мг (9,97%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: SunFire C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 2-8 мин 50-75% вода-MeCN+NH_3, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,71-0,78 (м, 2H), 1,03 (м, 3H), 1,32-1,39 (м, 1H), 1,67-1,73 (м, 2H), 1,85 (м, 1H), 1,97 (м, 1H), 2,08 (м, 2H), 2,30 (м, 6H), 2,78 (м, 1H), 3,86 (м, 3H), 5,62 (м, 2H), 7,34-7,54 (м, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,88-8,06 (м, 2H), 10,51 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 466,2; найдено 467,2; Rt=2,007 мин.

Стадия 7. Хиральное разделение (соединение 1122 и энант-соединение 1122)

Рацемический *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-2-[2-[(диметиламино)метил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (60 мг, 128,59 мкмоль) разделяли хирально (Колонка: Chiralpak AS-H (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-MeOH-ИПС, 60-20-20; скорость потока: 12 мл/мин) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-2-[2-[(диметиламино)метил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (18,9 мг, 40,51 мкмоль, выход 31,50%) (RT=11,78 мин) и *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[(диметиламино)метил]-

1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (18,6 мг, 39,86 мкмоль, выход 31,00%) (RT=18,73 мин).

Время удерживания для энант-соединения 1122 в аналитических условиях (колонка: AS-H, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 11,73 мин и для соединения 1122 8,74 мин.

энант-соединение 1122:

Время удерживания: 11,73 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 10,57-10,49 (м, 1H), 8,09-7,95 (м, 2H), 7,91-7,83 (м, 1H), 7,54-7,32 (м, 2H), 5,74-5,25 (м, 3H), 4,05-3,45 (м, 3H), 3,25-2,75 (м, 1H), 2,30 (с, 6H), 2,29-2,05 (м, 2H), 2,05-1,95 (м, 3H), 1,93-1,82 (м, 1H), 1,75-1,66 (м, 1H), 1,41-1,29 (м, 1H), 1,05-1,00 (м, 3H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 466,2; найдено 467,2; Rt=1,458 мин.

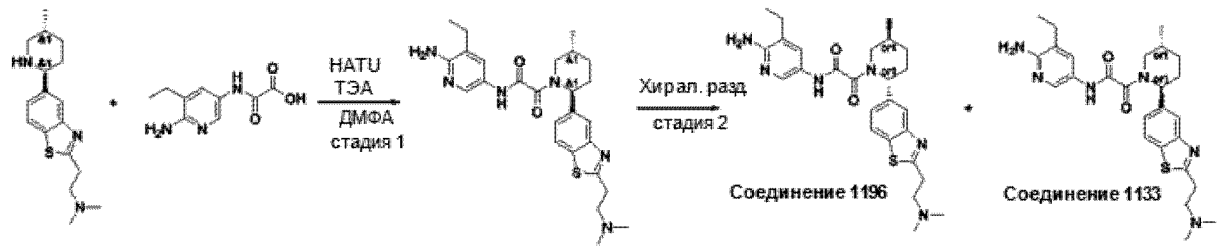
Соединение 1122:

Время удерживания: 8,74 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 10,57-10,47 (м, 1H), 8,08-7,94 (м, 2H), 7,91-7,83 (м, 1H), 7,52-7,32 (м, 2H), 5,71-5,24 (м, 3H), 4,05-3,44 (м, 3H), 3,28-2,76 (м, 1H), 2,30 (с, 6H), 2,28-2,06 (м, 2H), 2,04-1,96 (м, 3H), 1,91-1,84 (м, 1H), 1,76-1,67 (м, 1H), 1,40-1,31 (м, 1H), 1,04-1,01 (м, 3H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 466,2; найдено 467,2; Rt=1,460 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-(2-(2-(2-(диметиламино)этил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 1196 и соединение 1133)



Стадия 1. Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-(2-(2-(2-(диметиламино)этил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

Получали по общей методике Схемы J стадии 6A. Выход: 264 мг (48,35%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-1-5 мин 35-35-65% вода-MeCN+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 494,2; найдено 495,2; Rt=1,955 мин.

Стадия 2: Хиральное разделение (соединение 1196 и соединение 1133)

Рацемический *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-(2-(2-(2-(диметиламино)этил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамид (264 мг, 533,71 мкмоль) разделяли хирально (Колонка: Chirapak IC-III (250 * 20 мм, 5 мкм),

ИПС-MeOH, 50-50, 10 мл/мин) с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[2-(диметиламино)этил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (60 мг, 121,30 мкмоль, выход 45,45%) (RT=34,84 мин) и *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-2-[2-[2-(диметиламино)этил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (53 мг, 107,15 мкмоль, выход 40,15%) (RT=24,54 мин).

Время удерживания для соединения 1196 в аналитических условиях (колонка: IC, ИПС-MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 34,84 мин и для соединения 1133 12,90 мин.

Соединение 1196:

Время удерживания: 34,84 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,00-1,05 (м, 3H), 1,06-1,16 (м, 3H), 1,31-1,41 (м, 1H), 1,66-1,76 (м, 1H), 1,82-1,92 (м, 1H), 2,04-2,18 (м, 1H), 2,23 (с, 6H), 2,26-2,32 (м, 1H), 2,32-2,36 (м, 1H), 2,40-2,43 (м, 1H), 2,68-2,76 (м, 2H), 2,76-3,27 (м, 3H), 3,35-4,08 (м, 1H), 5,26-5,61 (м, 1H), 5,61-5,73 (м, 2H), 7,30-7,42 (м, 1H), 7,43-7,56 (м, 1H), 7,81-7,91 (м, 1H), 7,99-8,03 (м, 1H), 8,03-8,09 (м, 1H), 10,49-10,60 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 494,2; найдено 495,2; Rt=1,745 мин.

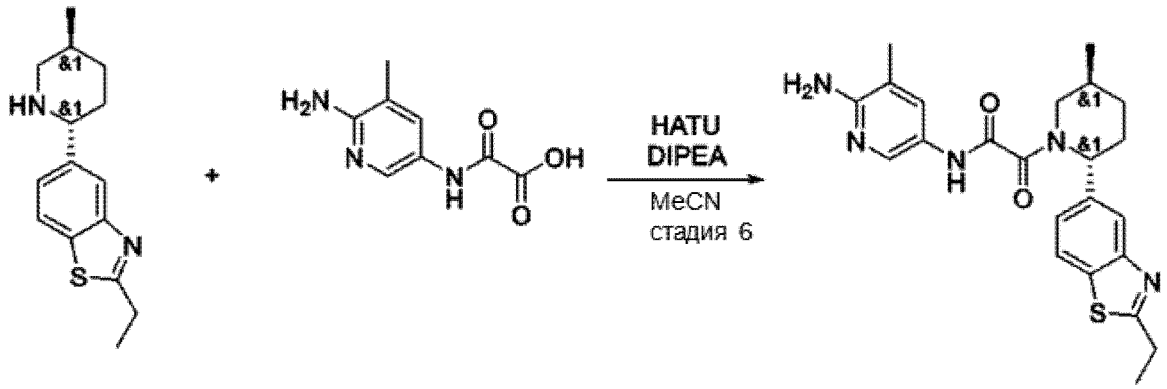
Соединение 1133:

Время удерживания: 12,90 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,00-1,05 (м, 3H), 1,06-1,16 (м, 3H), 1,30-1,42 (м, 1H), 1,63-1,77 (м, 1H), 1,80-1,94 (м, 1H), 2,03-2,18 (м, 1H), 2,20 (с, 6H), 2,27-2,33 (м, 1H), 2,36-2,44 (м, 2H), 2,65-2,72 (м, 2H), 2,74-3,27 (м, 3H), 3,36-4,11 (м, 1H), 5,26-5,61 (м, 1H), 5,61-5,75 (м, 2H), 7,31-7,42 (м, 1H), 7,42-7,54 (м, 1H), 7,78-7,89 (м, 1H), 7,98-8,03 (м, 1H), 8,03-8,11 (м, 1H), 10,51-10,66 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 494,2; найдено 495,2; Rt=1,730 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(2-этилбензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1184)



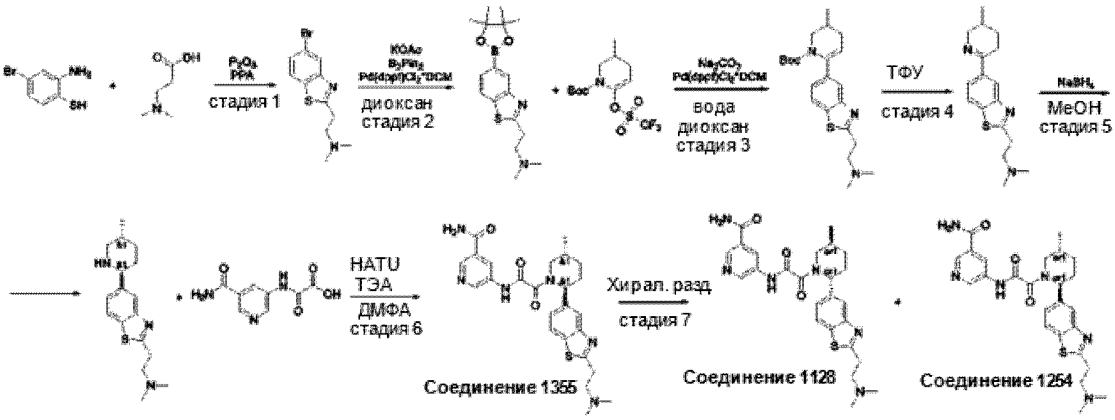
Получали по общей методике Схемы J стадии 6B. Выход: 49 мг (14,58%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-6 мин 40-65% вода-MeCN+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,02 (м, 3H), 1,36 (м, 4H), 1,70 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 2,04 (м, 3H), 2,25 (м, 2H), 3,00 (м, 3H), 3,85 (м, 1H), 5,63 (м, 3H), 7,40 (м, 2H), 7,96 (м, 3H), 10,54 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 437,2; найдено 438,2; Rt=2,168 мин.

Синтез 5-(2-(2-(2-(2-(диметиламино)этил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 1355, соединение 1128 и соединение 1254)



Стадия 6. Синтез 5-(2-(2-(2-(2-(диметиламино)этил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (Соединение 1355)

Получали по общей методике Схемы J стадии 6A. Выход: 20 мг (6,14%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-5 мин 15-40% вода-MeCN+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

Соединение 1355:

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,03-1,04 (м, 3H), 1,33-1,40 (м, 2H), 1,68-1,99 (м, 3H), 2,08-2,30 (м, 6H), 2,67-2,85 (м, 2H), 3,19-3,23 (м, 2H), 3,50-4,05 (м, 2H), 5,30-5,70 (м, 2H), 7,34-7,42 (м, 1H), 7,53-7,59 (м, 1H), 7,86-7,89 (м, 1H), 8,00-8,16 (м, 2H), 8,40-8,51 (м, 1H), 8,69-8,90 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 494,2; найдено 495,2; Rt=1,914 мин.

Стадия 7: Хиральное разделение (соединение 1128 и соединение 1254)

Рацемический 5-(2-(2-(2-(2-(диметиламино)этил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамид (235 мг, 475,12 мкмоль) разделяли хирально (Колонка: Chiralcel OJ-H-II (250 * 20 мм, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 12 мл/мин) с получением 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[2-[2-(диметиламино)этил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (90 мг, 181,96 мкмоль, выход 76,60%) (RT=29,78 мин) и 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-[2-[2-(диметиламино)этил]-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (86 мг, 173,88 мкмоль, выход 73,19%) (RT=14,44 мин).

Время удерживания для соединения 1128 в аналитических условиях (колонка: OJ-H, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 22,93 мин и для

соединения 1254 11,34 мин.

Соединение 1128:

Время удерживания: 22,93 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,05 (м, 3H), 1,37 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,08 (м, 1H), 2,20 (м, 6H), 2,31 (м, 1H), 2,68 (м, 3H), 3,22 (м, 2H), 3,77 (дд, 1H), 5,50 (м, 1H), 7,38 (дд, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,87 (м, 1H), 8,03 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,47 (м, 1H), 8,81 (м, 2H), 11,08 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 494,2; найдено 495,2; Rt=2,340 мин.

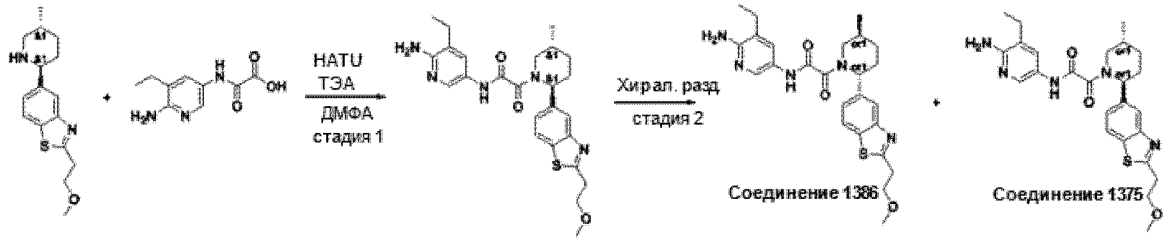
Соединение 1254

Время удерживания: 11,34 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,05 (м, 3H), 1,37 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,09 (м, 1H), 2,20 (м, 6H), 2,31 (м, 1H), 2,68 (м, 2H), 3,21 (м, 3H), 3,52 (м, 1H), 5,30 (с, 1H), 7,38 (дд, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,87 (м, 1H), 8,03 (дд, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,49 (м, 1H), 8,77 (м, 1H), 8,89 (м, 1H), 11,28 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 494,2; найдено 495,2; Rt=2,370 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-(2-(2-(2-метоксиэтил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 1375 и соединение 1386)



Стадия 1. Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-(2-(2-(2-метоксиэтил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

Получали по общей методике Схемы J стадии 6A. Выход: 207 мг (62,41%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-5 мин 5-55% вода-MeCN+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 481,2; найдено 482,2; Rt=2,923 мин.

Стадия 2: Хиральное разделение (соединение 1375 и соединение 1386)

Рацемический *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-(2-(2-(2-метоксиэтил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамид (170 мг, 352,98 мкмоль) разделяли хирально (Колонка: ChiralART YMC (250 * 20 мм, 5 мкм), ИПС-MeOH, 50-50, 10 мл/мин) с получением *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-2-[2-(2-метоксиэтил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (53 мг, 110,05 мкмоль, выход 62,35%) (RT=14,57 мин) и *N*-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-(2-метоксиэтил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (55 мг, 114,20 мкмоль, выход 64,71%) (RT=18,81 мин). Время удерживания для соединения

1375 в аналитических условиях (колонка: IC, ИПС-MeOH, 50-50, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 16,50 мин и для соединения 1386 22,49 мин.

Соединение 1375:

Время удерживания: 16,50 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,00-1,05 (м, 3H), 1,05-1,15 (м, 3H), 1,30-1,42 (м, 1H), 1,64-1,75 (м, 1H), 1,81-1,95 (м, 1H), 2,03-2,37 (м, 3H), 2,39-2,42 (м, 1H), 2,75-3,28 (м, 4H), 3,31-3,35 (м, 2H), 3,43-4,09 (м, 3H), 5,25-5,75 (м, 3H), 7,32-7,43 (м, 1H), 7,43-7,53 (м, 1H), 7,82-7,92 (м, 1H), 7,97-8,09 (м, 2H), 10,51-10,62 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 481,2; найдено 482,2; Rt=2,642 мин.

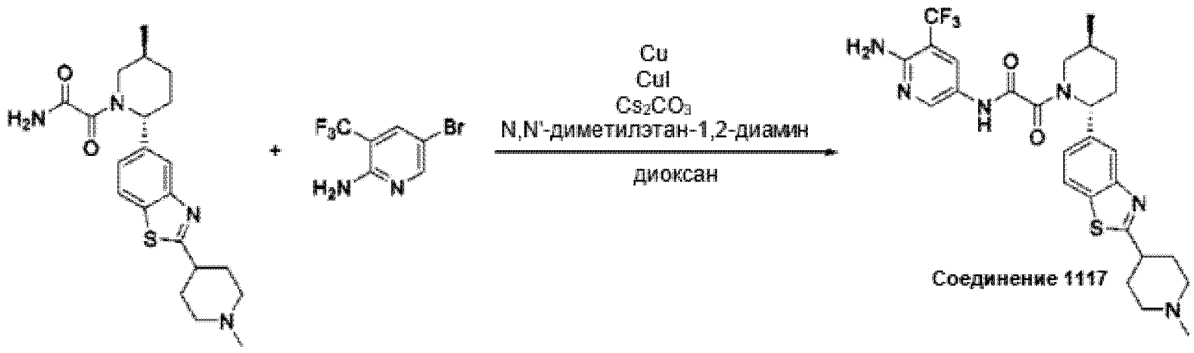
Соединение 1386:

Время удерживания: 22,49 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01-1,06 (м, 3H), 1,06-1,15 (м, 3H), 1,30-1,39 (м, 1H), 1,62-1,75 (м, 1H), 1,81-1,92 (м, 1H), 2,03-2,36 (м, 3H), 2,39-2,43 (м, 1H), 2,75-3,28 (м, 4H), 3,31-3,34 (м, 2H), 3,45-4,06 (м, 3H), 5,24-5,72 (м, 3H), 7,31-7,43 (м, 1H), 7,43-7,54 (м, 1H), 7,82-7,92 (м, 1H), 7,98-8,08 (м, 2H), 10,50-10,62 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 481,2; найдено 482,2; Rt=2,658 мин.

Синтез N-(6-амино-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1117**)**



Получали по общей методике Схемы J стадии 3A. Выход: 31 мг (13,18%).

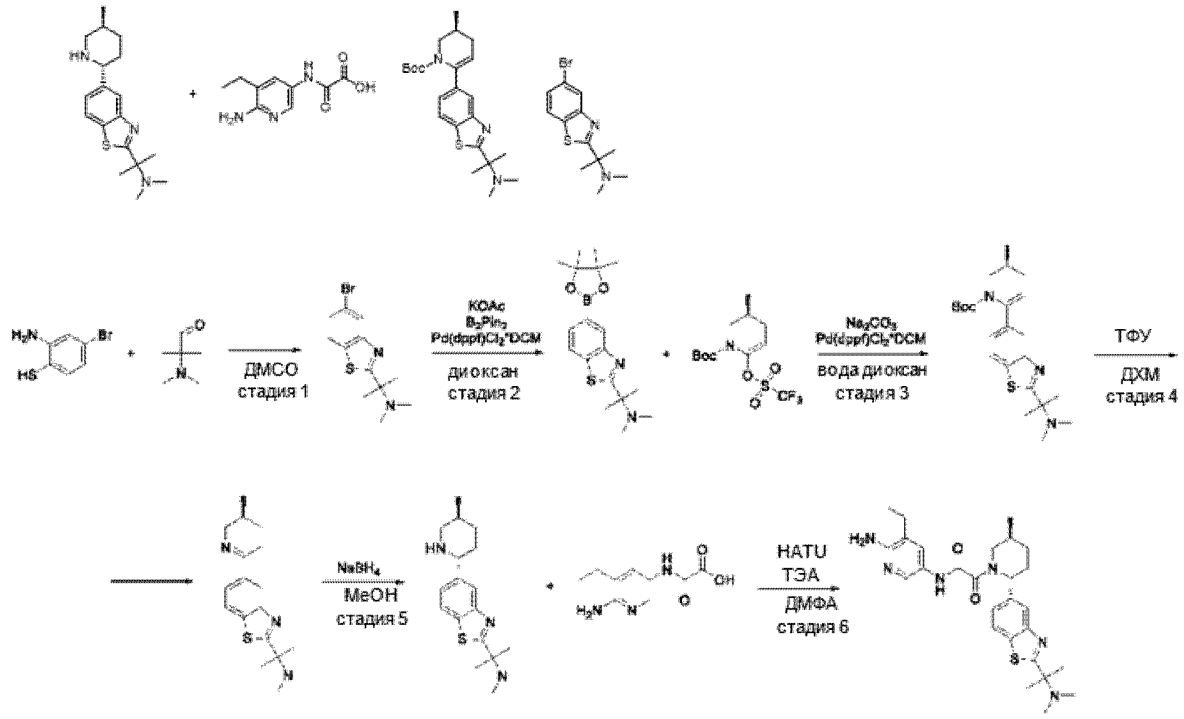
Условия ВЭЖХ: Колонка: XBridge C18 100 * 19 мм, 5 мкм; 0-5 мин 25-45% вода-MeCN+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN).

Соединение 1117:

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,97-1,07 (м, 3H), 1,28-1,41 (м, 1H), 1,66-1,74 (м, 1H), 1,76-1,91 (м, 3H), 2,04-2,09 (м, 4H), 2,10-2,24 (м, 4H), 2,26-2,34 (м, 1H), 2,83-2,87 (м, 2H), 3,04-3,09 (м, 1H), 3,26-3,31 (м, 1H), 3,52-4,06 (м, 1H), 5,29-5,75 (м, 1H), 6,32-6,42 (м, 2H), 7,32-7,42 (м, 1H), 7,85-7,89 (м, 1H), 7,98-8,12 (м, 2H), 8,34-8,47 (м, 1H), 10,81-10,96 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 560,2; найдено 561,2; Rt=2,547 мин.

Пример 66. **Синтез *N*-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)бензо[*d*]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1237)**



Стадия 1: Синтез 2-(5-бромбензо[d]тиазол-2-ил)-N, N-диметилпропан-2-амина

[297] Получали по общей методике Схемы J стадии 1B. Выход: 1,5 г (20,46%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 299,2; найдено 300,2; Rt=0,956 мин.

Стадия 2. Синтез N, N-диметил-2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)пропан-2-амина

[298] Получали по общей методике Схемы J стадии 2. Выход: 1,74 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 346,2; найдено 347,2; Rt=0,945 мин.

Стадия 3: Синтез (S)-трет-бутил-6-(2-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

[299] Получали по общей методике Схемы J стадии 3. Выход: 3 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 415,2; найдено 416,2; Rt=1,041 мин.

Стадия 4. Синтез (S)-N, N-диметил-2-(5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)пропан-2-амина

[300] Получали по общей методике Схемы J стадии 4. Выход: 0,44 г неочищенного вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 315,2; найдено 316,2; Rt=0,524 мин.

Стадия 5: Синтез N, N-диметил-2-(5-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)пропан-2-амина

[301] Получали по общей методике Схемы J стадии 5. Выход: 0,36 г (81,30%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 317,2; найдено 318,2; Rt=0,535 мин.

Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-этилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-2-(2-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)бензо[d]тиазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1237)

[302] Получали по общей методике Схемы J стадии 6A. Выход: 54,7 мг (34,14%).

Условия ВЭЖХ: Колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-1-6 мин 50-50-90% вода-MeOH+0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 1,00-1,06 (м, 3H), 1,06-1,19 (м, 3H), 1,28-1,40 (м, 1H), 1,42 (с, 6H), 1,62-1,76 (м, 1H), 1,83-1,95 (м, 1H), 2,03-2,18 (м, 1H), 2,22 (с, 6H), 2,26-2,33 (м, 1H), 2,36-2,44 (м, 2H), 2,76-3,29 (м, 1H), 3,43-4,10 (м, 1H), 5,18-5,61 (м, 1H), 5,61-5,73 (м, 2H), 7,31-7,42 (м, 1H), 7,42-7,57 (м, 1H), 7,82-7,91 (м, 1H), 7,98-8,14 (м, 2H), 10,43-10,65 (м, 1H).

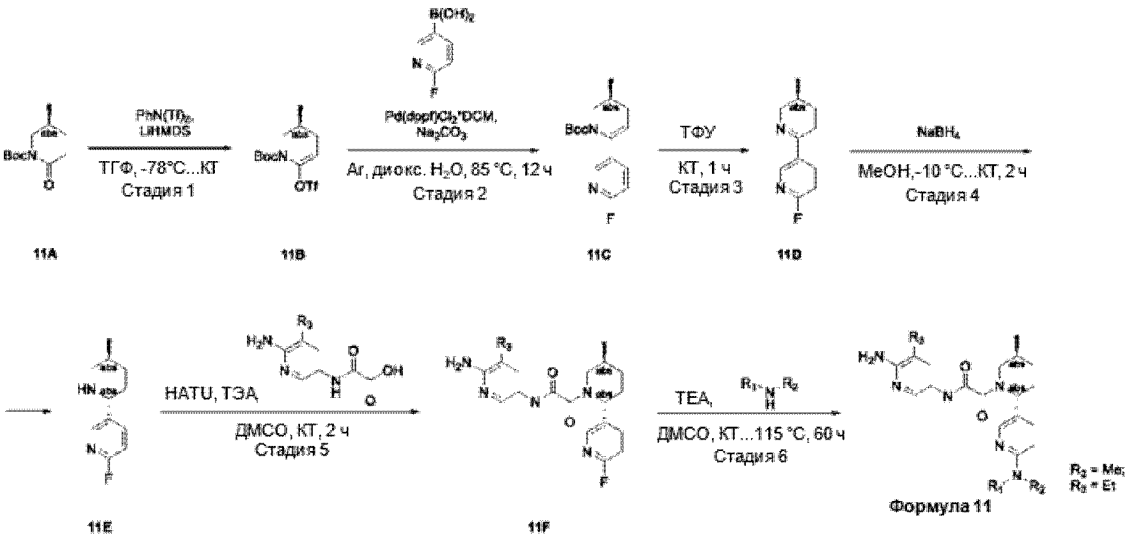
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 508,2; найдено 509,2; Rt=1,645 мин.

[0064] *Схема K - Синтез соединений формулы 11*

Соединения формулы 11 представляют собой соединения Формулы (I), где R^1, R^2, R^3, R^4, R^6 R^7 и R^8 являются такими, как описано в данном документе.

Общая методика 11

Схема K



Стадия 1. Синтез 11B

LiHMDS (1,3 экв.; 1,08 M в ТГФ/этилбензол) добавляли по каплям в атмосфере аргона к охлажденному до -78°C раствору **11A** (1,0 экв.) в ТГФ (400 мл). Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 1,5 ч с последующим добавлением 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамида (1,05 экв.). Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться (охлаждающую баню не удаляли!) до 25°C и перемешивали в течение 12 ч. Затем смесь разбавляли водой (100 мл) и МТБЭ (700 мл). Органический слой отделяли, водный слой дополнительно экстрагировали МТБЭ (200 мл). Объединенные экстракты промывали 10% водным раствором гидроксида натрия

(2*100 мл), сушили над карбонатом калия (250 г) и концентрировали *в вакууме*. Остаток разбавляли смесью гексан/МТБЭ (4/1500 мл, повторяли 8 раз) и перемешивали в течение 30 мин. Полученный мутный раствор декантировали от маслянистого остатка, фильтровали через небольшой слой силикагеля (150 мл сухого силикагеля) и упаривали *в вакууме* с получением **11B.**

Стадия 2: Синтез 11C

11B (1,0 экв.), (6-фтор-3-пиридил)бороновую кислоту (1,38 экв.) и карбонат натрия (3,05 экв.) добавляли к смеси 1,4-диоксана (100 мл) и воды (30 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (0,05 экв.) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 85°C в течение 18 ч. Полученную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали диоксаном (2 * 50 мл) и отбрасывали. Фильтрат концентрировали *в вакууме*, а остаток дважды очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент гексан/МТБЭ (0-100% МТБЭ), с получением **11C.**

Стадия 3: Синтез 11D

Раствор **11C** (1,0 экв.) в трифторуксусной кислоте (50,0 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч, а затем концентрировали в вакууме. Колотый лед (10 г) добавляли к остатку, а полученную смесь подщелачивали до pH 10 с помощью 10% водного раствора карбоната калия и экстрагировали дихлорметаном (2 * 100,0 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **11D**.

Стадия 4: Синтез 11E

Боргидрид натрия (2,14 экв.) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору **11D** (1,0 экв.) в метаноле (50 мл) при -10 °C. Полученную смесь перемешивали при -10°C в течение 30 мин, и оставляли нагреваться до 25°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*, остаток разбавляли водой (30,0 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2*100,0 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением **11E.**

Стадия 5: Синтез 11F

HATU (1,15 экв.) добавляли малыми порциями в течение 30 мин к перемешиваемой смеси **11E** (1,0 экв.), 2-[(6-амино-5-метил/этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (1,25 экв.) и триэтиламина (6,0 экв.) в ДМСО (22,0 мл) при 25 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь анализировали ЖХМС, а реакционную смесь использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 6: Синтез формулы 9

Способ A:

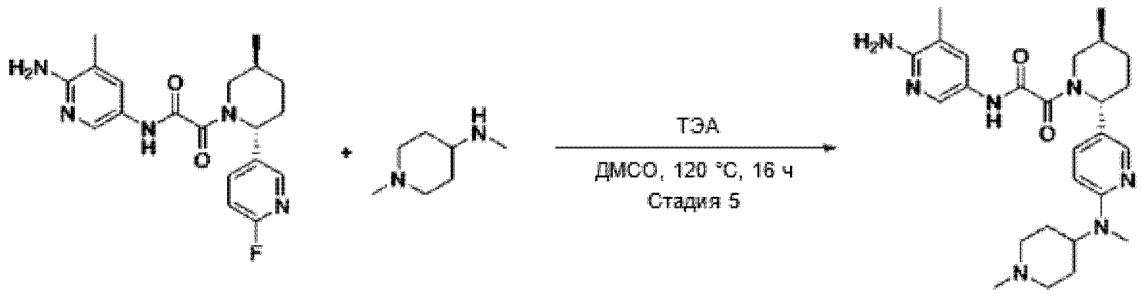
Соответствующий амин (2,5 экв.) добавляли к реакционной смеси из предыдущей стадии, содержащей **11F** (1,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в герметично закрытом сосуде при 115°C в течение 40-61 ч (контроль по ЖХМС). Затем смесь

оставляли охлаждаться до комнатной температуры и подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ с получением соединения формулы 9.

Способ B:

Соответствующий амин (2,5 экв.) и триэтиламин (2,0 экв.) добавляли к перемешиваемой смеси **11E** (1,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в герметично закрытом сосуде при 115°C в течение 60 ч, затем охлаждали и выливали в холодную воду (40 мл). Полученную смесь оставляли стоять в течение 0,5 ч. Полученный осадок фильтровали, промывали водой (3 * 5 мл), а затем растворяли в дихлорметане (30 мл). Раствор сушили над сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме*. Остаток растворяли в сухом дихлорметане (10 мл) и одной порцией добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (60,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч, а затем упаривали досуха в вакууме. Остаток подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ с получением соединения формулы 9.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[6-[метил-(1-метил-4-пиперидил)амино]-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1225)



Получали по общей методике Схемы K стадии 6 (Способ A)

Условия ВЭЖХ: колонка: XBridge BEH C18 5 мкм 130 A; подвижная фаза: 30-30-75% 0-1-6 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH; скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол)

Выход: 106,0 мг (28,70%)

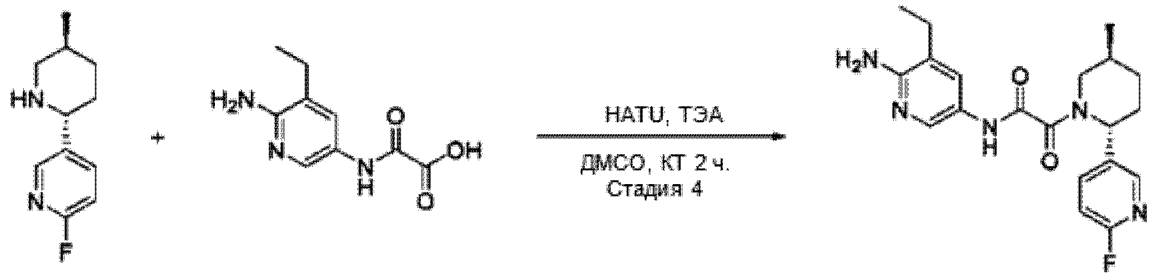
^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 1,00 (м, 3H), 1,29-1,36 (м, 2H), 1,48 (м, 2H), 1,70-1,74 (м, 3H), 1,94-1,99 (м, 2H), 2,03 (с, 3H), 2,15 (м, 3H), 2,80 (м, 5H), 3,92-3,94 (м, 1H), 4,38 (м, 2H), 5,01 (м, 1H), 5,49 (м, 1H), 5,61 (м, 2H), 6,58-6,62 (м, 1H), 7,39-7,48 (м, 2H), 7,97-8,02 (м, 2H), 10,46 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 481,2; найдено 481,2; Rt=1,552 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[6-[(3S)-3,4-диметилпиперазин-1-ил]-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (Соединение 1289) и N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[6-[(3R)-3,4-диметилпиперазин-1-ил]-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (Соединение 1263)

Стадия 1: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(6-фтор-3-пиридил)-

5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

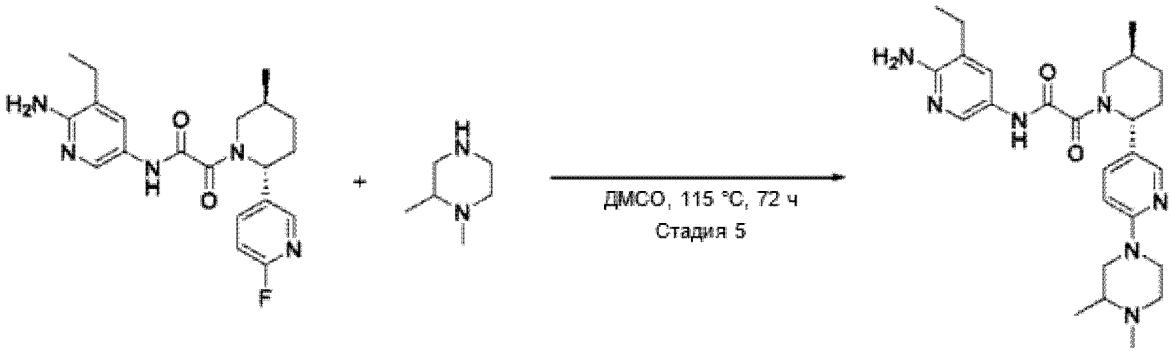


Получали по общей методике Схемы К стадии 5

Выход: 1,79 г (неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 386,2; найдено 386,2; Rt=2,227 мин.

Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[6-(3,4-диметилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида



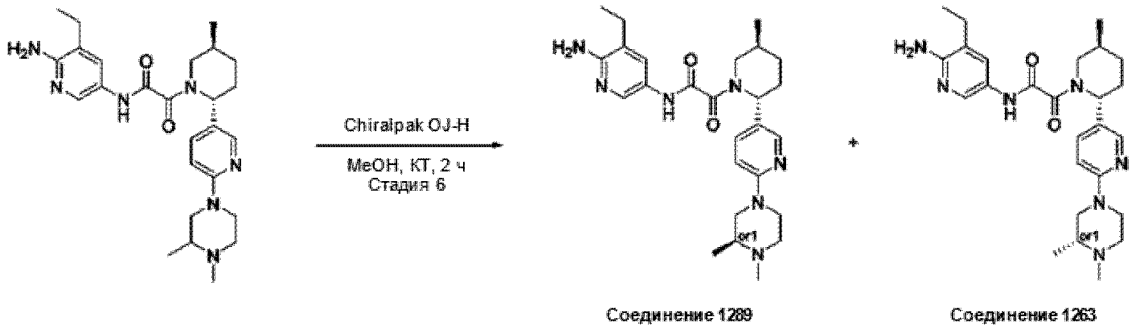
Получали по общей методике Схемы К стадии 6 (Способ А)

Условия ВЭЖХ: колонка: YMC Triart C18 100 × 20 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 30-30-45% 0-2-5 мин H_2O/ацетонитрил/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол)

Выход: 285 мг (60,27%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 480,4; найдено 480,4; Rt=1,782 мин.

Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[6-[(3S)-3,4-диметилпиперазин-1-ил]-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (Соединение 1289) и N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[6-[(3R)-3,4-диметилпиперазин-1-ил]-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (Соединение 1263)



Получали по общей методике Схемы К стадии 7

Условия хирального разделения: Chiralcel OJ-H, 250*20 мм, 5 мкм, MeOH, 100%, 18 мл/мин, объем вводимой пробы: 200,000 мкл; температура колонки: 25 °C; длина волны: 205 нм, 264 нм), время удерживания (изомер A)=21,799 мин; время удерживания (изомер B)=57,625 мин.

Соединение 1289:

Выход: 46,0 мг (36,80%)

RT (Chiralcel OJ-H, 250 * 20 мм, 5 мкм, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=48,548 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,01 (м, 6H), 1,09 (м, 3H), 1,32 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,95 (м, 2H), 2,12 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 2,39 (м, 2H), 2,91 (м, 4H), 3,69 (м, 1H), 4,04 (м, 2H), 5,58 (м, 3H), 6,83 (м, 1H), 7,45 (м, 2H), 8,03 (м, 2H), 10,47 (с, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 481,2; найдено 481,2; Rt=1,804 мин.

Соединение 1263:

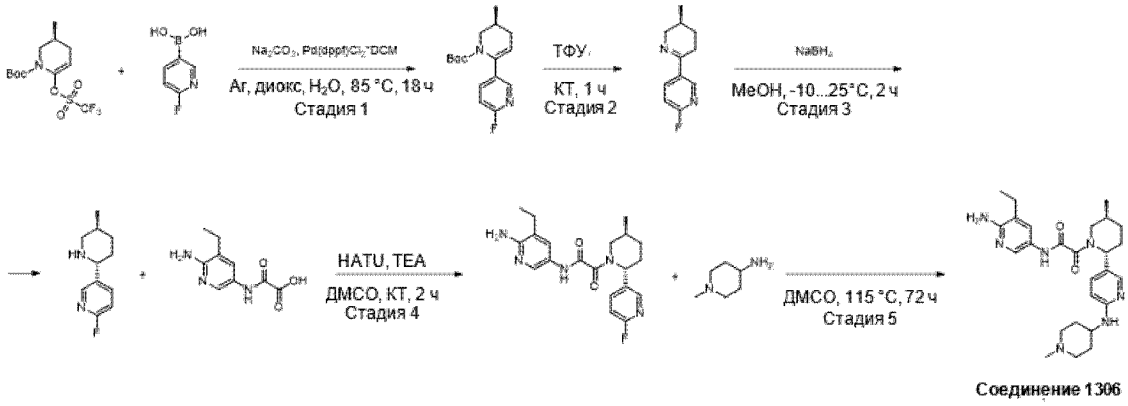
Выход: 52,0 мг (41,60%)

RT (Chiralcel OJ-H, 250 * 20 мм, 5 мкм, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=81,723 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,01 (м, 6H), 1,10 (м, 3H), 1,32 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 2,00 (м, 2H), 2,11 (м, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,39 (м, 3H), 2,88 (м, 4H), 3,67 (дд, 1H), 4,03 (м, 2H), 5,58 (м, 3H), 6,83 (т, 1H), 7,45 (м, 2H), 8,03 (м, 2H), 10,48 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 480,2; найдено 480,4; Rt=1,810 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[6-[(1-метил-4-пиперидил)амино]-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1306)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(3S)-6-(6-фтор-3-пиридил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы К стадии 2

Выход: 3,0 г (44,30%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 293,2; найдено 293,2; Rt=1,500 мин.

Стадия 2: Синтез 2-фтор-5-[(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]пиридина

Получали по общей методике Схемы К стадии 3

Выход: 1,9 г (96,32%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 193,2; найдено 193,2; Rt=0,634 мин.

Стадия 3: Синтез 2-фтор-5-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]пиридина

Получали по общей методике Схемы К стадии 4

Выход: 1,8 г (93,75%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 195,2; найдено 195,2; Rt=0,544 мин.*Стадия 4: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(6-фтор-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида*

Получали по общей методике Схемы К стадии 5

Выход: 1,79 г (неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 386,2; найдено 386,2; Rt=2,227 мин.

Стадия 5: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[6-[(1-метил-4-пиперидил)амино]-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1306)

Получали по общей методике Схемы К стадии 6 (Способ А)

Условия ВЭЖХ: колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 5-95% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол)

Выход: 83,0 мг (26,68%)

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 480,2; найдено 480,2; Rt=1,488 мин.

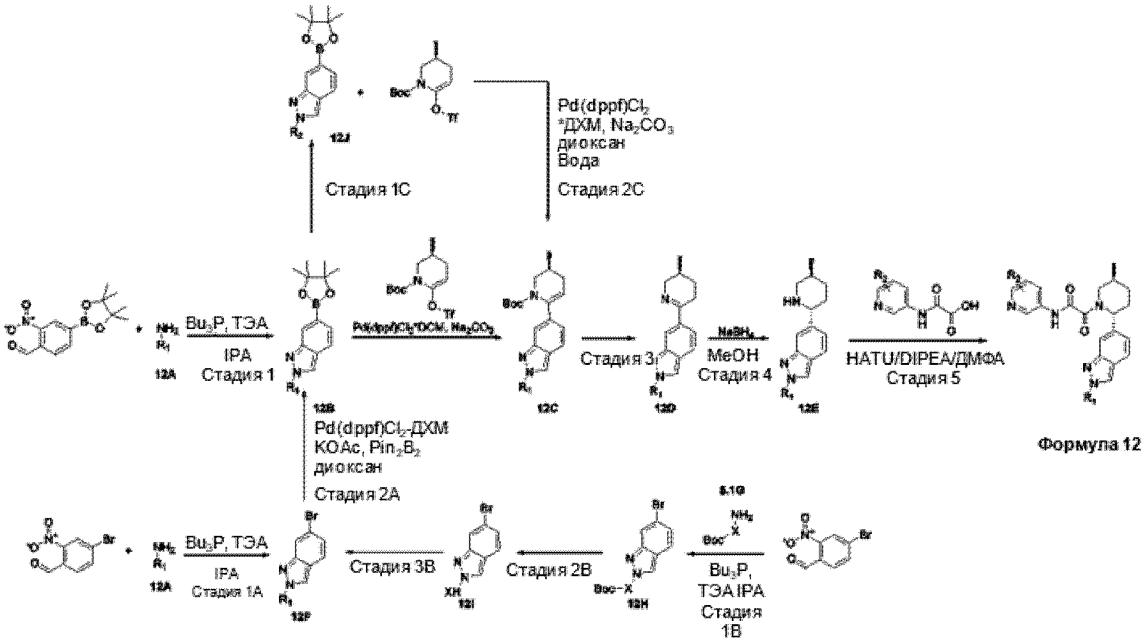
[0065] *Схема L - Синтез соединений формулы 12*

Соединения формулы 11 представляют собой соединения Формулы (I), где R^1, R^2,

R^3, $R^{4,}$ R^6 R^7 и R^8 являются такими, как описано в данном документе.

Общая методика 12

Схема L



Стадия 1. Общая методика для 12B

2-Нитро-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид (1,0 экв.) и **12A** (1,0 экв., или его соль) растворяли в i-PrOH (140 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов с последующим добавлением три-н-бутилфосфин (Bu_3P, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 часов. Затем летучие вещества удаляли *в вакууме*. Остаток растворяли в ДХМ и промывали водой. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением **12B.**

Стадия 1A. Общая методика для 12F

5-Бром-2-нитро-бензальдегид (1,0 экв.) и **12A** (1,0 экв.) растворяли в i-PrOH (400,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч с последующим добавлением три-н-бутилфосфин (3,0 экв.). Реакционную смесь дополнительно кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Затем реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и очищали флэш-хроматографией с получением **12F**.

Стадия 1B. Общая методика для 12H

5-Бром-2-нитро-бензальдегид (1,0 экв.) и **12G** (1,0 экв.) растворяли в i-PrOH (80,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч и добавляли три-н-бутилфосфин (3,0 экв.). Реакционную смесь дополнительно кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Затем реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и очищали флэш-хроматографией с получением **12H**.

Стадия 1C. Общая методика для 12J

Карбонат калия, безводный, 99% (3,0 экв.) и иодметан (1,7 экв.) добавляли к раствору 12B (1,0 экв.) в MeCN (прибл. 45,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (40,0 мл), а полученную смесь экстрагировали ДХМ с получением **12J**.

Стадия 2: Общая методика для 12C

12B (1,0 экв.), трет-бутил-рац-(3S)-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (1,01 экв.), карбонат натрия (3,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ ДХМ (0,05 экв.) перемешивали в смеси 1,4-диоксана (6,0 мл) и воды (2,0 мл) в инертной атмосфере при 85°C в течение 15 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением **12C**. Полученный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2A: Общая методика для 12B

12F (1,0 экв.), B_2Pin_2 (1,1 экв.) и ацетат калия (2,0 экв.) смешивали вместе в 1,4-диоксане (прибл. 20,0 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли $Pd(dppf)_2Cl_2$ ДХМ (993,01 мг, 1,22 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 90°C в течение 14 ч. Затем смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, а летучие вещества удаляли в вакууме с получением **12B**.

Стадия 2B. Общая методика для 12I

12H (1,0 экв.) растворяли в смеси ТФУ (1,0 мл) и ДХМ (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем смесь концентрировали *в вакууме* с получением **12I**. Полученный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2C. Общая методика для формулы 12

Карбонат натрия (2,0 экв.) добавляли к раствору 12J (1,0 экв.) и трет-бутил-рац-(5S)-5-метил-2-(трифторметилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилата (1,1 экв.) в воде (прибл. 15,0 мл) и 1,4-диоксане (прибл. 50,0 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0,05 экв.) добавляли в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 15 ч в инертной атмосфере. После завершения реакции добавляли воду (прибл. 50,0 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 * 20,0 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением **12C**. Полученный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: Общая методика для 12D

Способ A:

12C (1,0 экв.) растворяли в смеси ТФУ (1,0 мл) и ДХМ (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем смесь концентрировали *в вакууме* с получением **12D**. Полученный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ B:

12C (1,0 экв.) растворяли в смеси HCl (4,0M раствор в диоксане, 1,0 мл) и MeOH (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь концентрировали *в вакууме* с получением **12D**. Полученный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3B: Общая методика для 12F

К раствору **12I** (1,0 экв.), уксусной кислоты (1,0 экв.) и формальдегида, 37% в водн. раств., ACS, 36,5-38,0%, стаб. 10-15% метанола (1,0 экв.) в ДХМ (прибл. 25,0 мл) добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Затем растворитель удаляли *в вакууме*. Остаток выливали в H_2O (50,0 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20,0 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (2 * 20,0 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали *в вакууме* с получением **12F**.

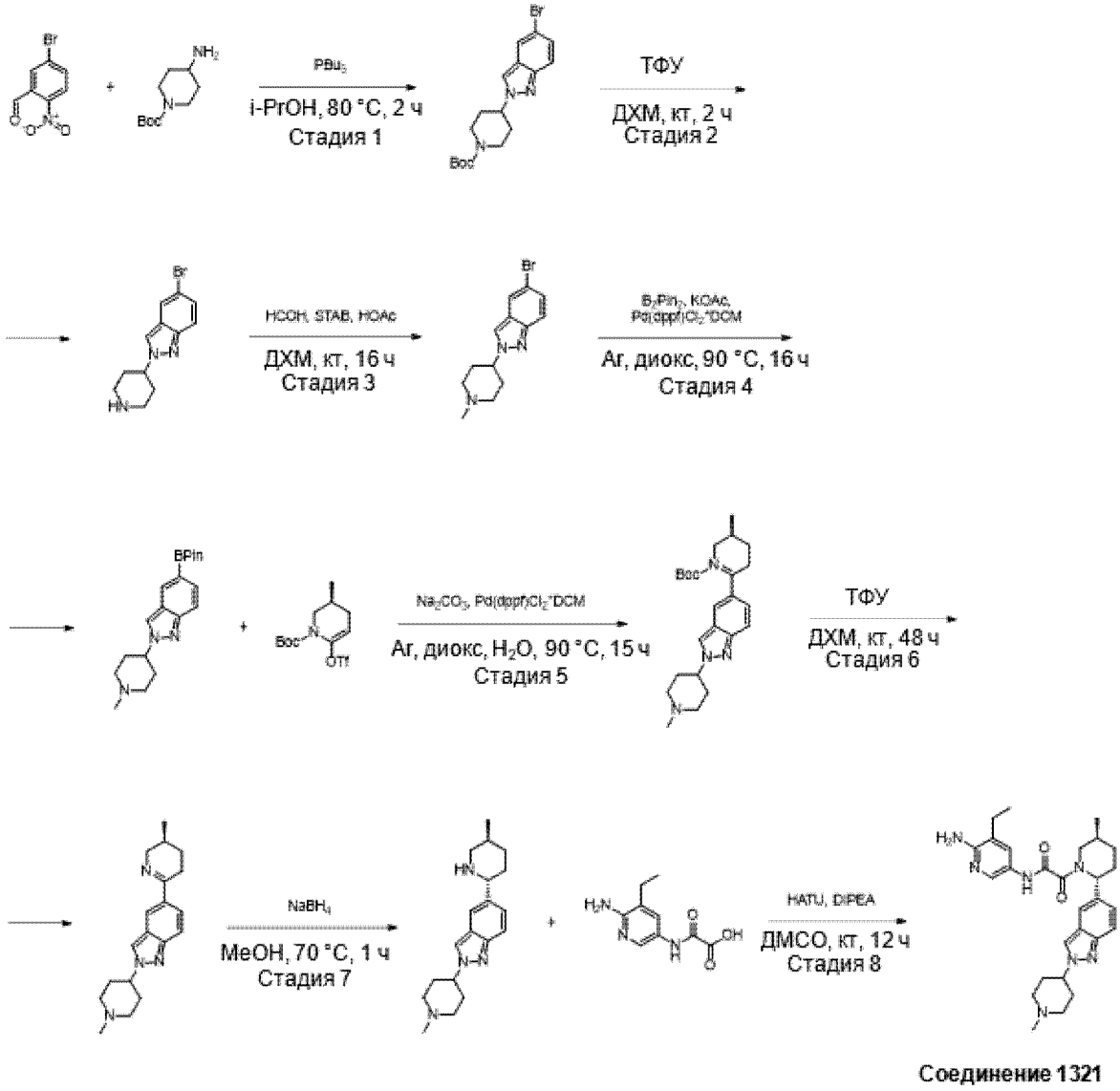
Стадия 4: Общая методика для 12E

Боргидрид натрия (2,0 экв.) порциями добавляли к раствору **12D** (1,0 экв.) в MeOH (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Затем смесь подкисляли HCl (4,0M раствор в диоксане) до pH 5, а летучие вещества удаляли *в вакууме* с получением **12E**. Полученный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 5: Общая методика для соединения формулы 12

HATU (1,4 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору **12E** (1,0 экв.), соответствующей кислоты (1,1 экв.) и DIPEA (10,0 экв.) в ДМСО (прибл. 6,0 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ с получением **соединения формулы 12.**

Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)индазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1321)



Соединение 1321

Стадия 1. Синтез трет-бутил-4-(5-броминдазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы L стадии 1B

Условия FCC: Interchim; 120 г SiO_2, гексан-ETOAC от 0~100%, скорость потока=70 мл/мин, cv=10,4

Выход: 4,2 г (84,68%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 382,0; найдено 382,0; Rt=1,402 мин.

Стадия 2: Синтез 5-бром-2-(4-пиперидил)индазола

Получали по общей методике Схемы L стадии 2B

Выход: 0,42 г (38,01%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 280,0; найдено 280,0; Rt=0,895 мин.

Стадия 3: Синтез 5-бром-2-(1-метил-4-пиперидил)индазола

Получали по общей методике Схемы L стадии 3B

Выход: 0,42 г (88,88%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 294,0; найдено 294,0; Rt=0,880 мин.

Стадия 4. Синтез 2-(1-метил-4-пиперидил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксаборолан-2-ил)индазола

Получали по общей методике Схемы L стадии 2A

Выход: 0,45 г (неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 342,2; найдено 342,2; Rt=0,916 мин.

Стадия 5. Синтез трет-бутил-(3S)-3-метил-6-[2-(1-метил-4-пиперидил)индазол-5-ил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы L стадии 2

Выход: 0,38 г (неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 411,2; найдено 411,2; Rt=1,048 мин.

Стадия 6. Синтез 2-(1-метил-4-пиперидил)-5-[(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]индазола

Получали по общей методике Схемы L стадии 3 (Способ A)

Выход: 0,25 г (87,01%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 311,2; найдено 311,2; Rt=0,881 мин.

Стадия 7. Синтез 2-(1-метил-4-пиперидил)-5-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]индазола

Получали по общей методике Схемы L стадии 4

Выход: 0,22 г (неочищенный)

Стадия 8: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)индазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1321)

Получали по общей методике Схемы L стадии 5

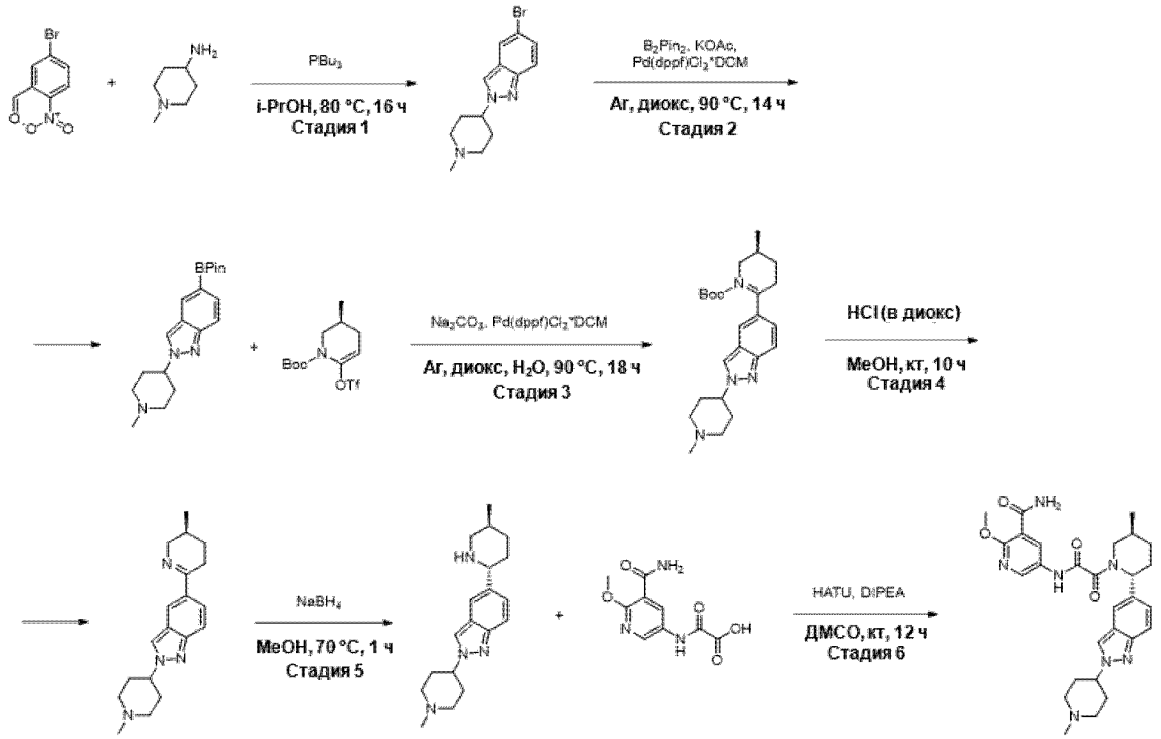
Условия ВЭЖХ: 2-15 мин 40-60% метанол+NH_3, скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин метанол), колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм и 2-10 мин 0-30% ацетонитрил+FA скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, ацетонитрил), колонка Sun Fire C18 100 * 19 мм

Выход: 0,006 г (1,69%)

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,85-1,04 (м, 3H), 1,06-1,14 (м, 3H), 1,31-1,41 (м, 1H), 1,69-1,93 (м, 2H), 2,03-2,13 (м, 7H), 2,22 (с, 3H), 2,23-2,34 (м, 1H), 2,37-2,43 (м, 2H), 2,75-2,78 (м, 0H), 2,87-2,90 (м, 2H), 3,19-3,22 (м, 1H), 3,49-4,03 (м, 1H), 4,37-4,47 (м, 1H), 5,15-5,70 (м, 3H), 7,12-7,29 (м, 1H), 7,41-7,54 (м, 1H), 7,57-7,64 (м, 2H), 7,97-8,10 (м, 1H), 8,35-8,40 (м, 1H), 10,45-10,69 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 504,2; найдено 504,2; Rt=1,976 мин.

Синтез 2-метокси-5-[[2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)индазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1115)



Стадия 1: Синтез 5-бром-2-(1-метил-4-пиперидил)индазола

Получали по общей методике Схемы L стадии 1A

Выход: 20 г (78,19%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 295,0; найдено 295,0; Rt=0,785 мин.

Стадия 2: Синтез 2-(1-метил-4-пиперидил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола

Получали по общей методике Схемы L стадии 1

Условия FCC: Interchim; 330 г SiO_2, МТБЭ-MeOH от 0~100%, скорость потока=100 мл/мин, cv=9,4

Выход: 9,0 г (77,59%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 342,2; найдено 342,2; Rt=0,799 мин.

Стадия 3: Синтез трет-бутил-(3S)-3-метил-6-[2-(1-метил-4-пиперидил)индазол-5-ил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы L стадии 2

Условия FCC: Interchim; 120 г SiO_2, МТБЭ - MeOH от 0~100%, скорость потока=70 мл/мин, cv=15,3

Выход: 6,0 г (55,41%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 411,2; найдено 411,5; Rt=1,019 мин.

Стадия 4: Синтез 2-(1-метил-4-пиперидил)-5-[(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]индазола

Получали по общей методике Схемы L стадии 3 (Способ B)

Выход: 1,2 г (79,35%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 311,2; найдено 311,2; Rt=0,769 мин.

Стадия 5: Синтез 2-(1-метил-4-пиперидил)-5-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]индазола

Получали по общей методике Схемы L стадии 4

Выход: 3,2 г (79,48%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 313,2; найдено 313,2; Rt=0,664 мин.

Стадия 6: Синтез 2-метокси-5-[[2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)индазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

(Соединение 1115)

Получали по общей методике Схемы L стадии 5

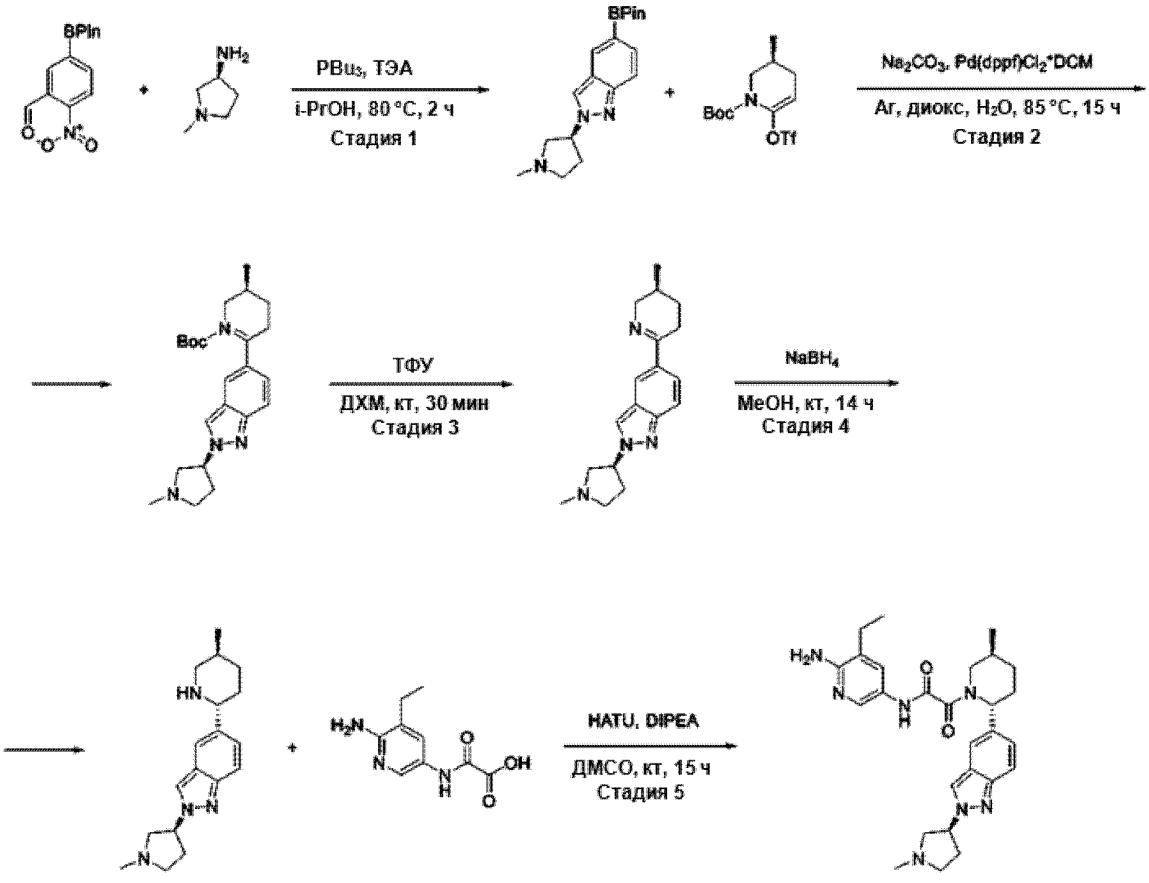
Условия ВЭЖХ: 2-10 мин 30-100% метанол скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин метанол), Колонка Sun Fire C18 100 * 19 мм

Выход: 0,088 г (35,52%)

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 1,01-1,05 (м, 3H), 1,30-1,40 (м, 1H), 1,73-1,94 (м, 2H), 1,96-2,33 (м, 11H), 2,80-2,90 (м, 2H), 3,40-4,34 (м, 5H), 4,38-4,47 (м, 1H), 5,17-5,75 (м, 1H), 7,07-7,30 (м, 1H), 7,55-7,64 (м, 2H), 7,66-7,80 (м, 2H), 8,31-8,63 (м, 3H), 10,94 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 534,2; найдено 534,2; Rt=1,820 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]индазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1091)



Стадия 1. Синтез 2-[рац-(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-

1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола

Получали по общей методике 12

Условия FCC: Interchim; 120 г SiO_2, МТБЭ-MeOH от 0~100%, скорость потока=70 мл/мин, cv=13,9

Выход: 2,6 г (31,45%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 328,2; найдено 328,2; Rt=0,904 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-рац-(3S)-3-метил-6-[2-[рац-(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]индазол-5-ил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Получали по общей методике 12

Выход: 2,0 г (неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 397,2; найдено 397,2; Rt=1,189 мин.

Стадия 3: Синтез 2-[рац-(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]-5-[рац-(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]индазола

Получали по общей методике 12

Выход: 1,55 г (неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 297,2; найдено 297,2; Rt=0,668 мин.

Стадия 4: Синтез 5-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]-2-[рац-(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]индазола

Получали по общей методике 12

Выход: 1,5 г (неочищенный, 2HCl)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 299,2; найдено 299,2; Rt=0,680 мин.

Стадия 5: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]индазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1091)

Получали по общей методике 12

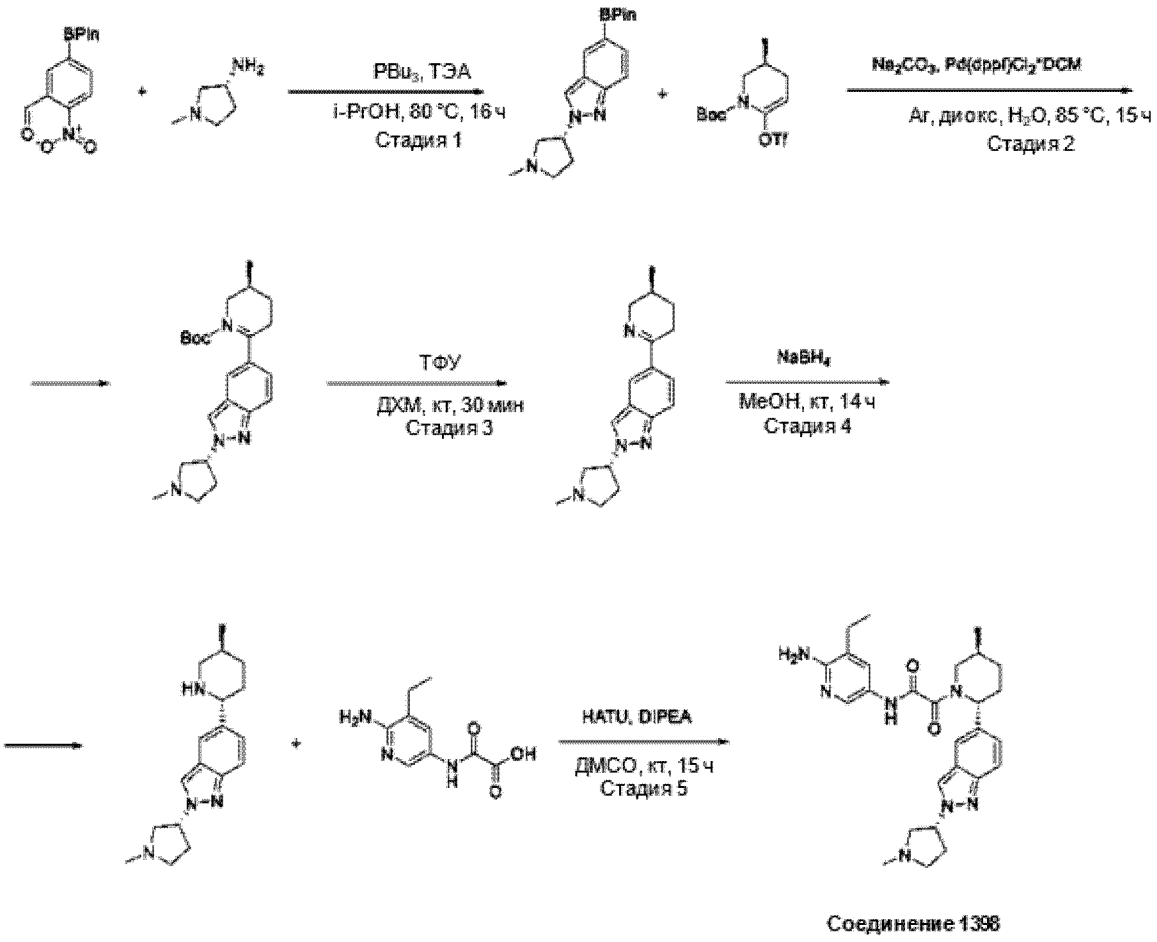
Условия ВЭЖХ: 2-10 мин 40-100% метанол+NH_3 скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин метанол), колонка Sun Fire C18 100 * 19 мм

Выход: 0,057 г, (14,41%)

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 1,00-1,14 (м, 6H), 1,29-1,40 (м, 1H), 1,72-1,92 (м, 2H), 2,02-2,25 (м, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,38-2,44 (м, 2H), 2,52-2,54 (м, 1H), 2,75-3,24 (м, 5H), 3,43-4,04 (м, 1H), 5,15-5,68 (м, 4H), 7,12-7,27 (м, 1H), 7,42-7,53 (м, 1H), 7,56-7,64 (м, 2H), 7,97-8,08 (м, 1H), 8,36-8,42 (м, 1H), 10,51 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 490,2; найдено 490,4; Rt=2,198 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]индазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1398)



Стадия 1. Синтез 2-[рац-(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола

Получали по общей методике Схемы L стадии 1

Условия FCC: Interchim; 120 г SiO_2, МТБЭ - MeOH от 0~100%, скорость потока=70 мл/мин, cv=13,7

Выход: 3,6 г (43,55%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 328,2; найдено 328,2; Rt=0,897 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-рац-(3S)-3-метил-6-[2-[рац-(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]индазол-5-ил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы L стадии 2

Выход: 3,5 г (неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 397,2; найдено 397,4; Rt=1,010 мин.

Стадия 3: Синтез 2-[рац-(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-5-[рац-(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]индазола

Получали по общей методике Схемы L стадии 3 (Способ A)

Выход: 2,0 г (неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 297,2; найдено 297,1; Rt=0,380 мин.

Стадия 4: Синтез 5-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]-2-[рац-(3R)-1-

метилпирролидин-3-ил]индазола

Получали по общей методике Схемы L стадии 4

Выход: 1,9 г (неочищенный, 2 HCl)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 299,2; найдено 299,0; Rt=0,675 мин.

Стадия 5: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]индазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1398)

Получали по общей методике Схемы L стадии 5

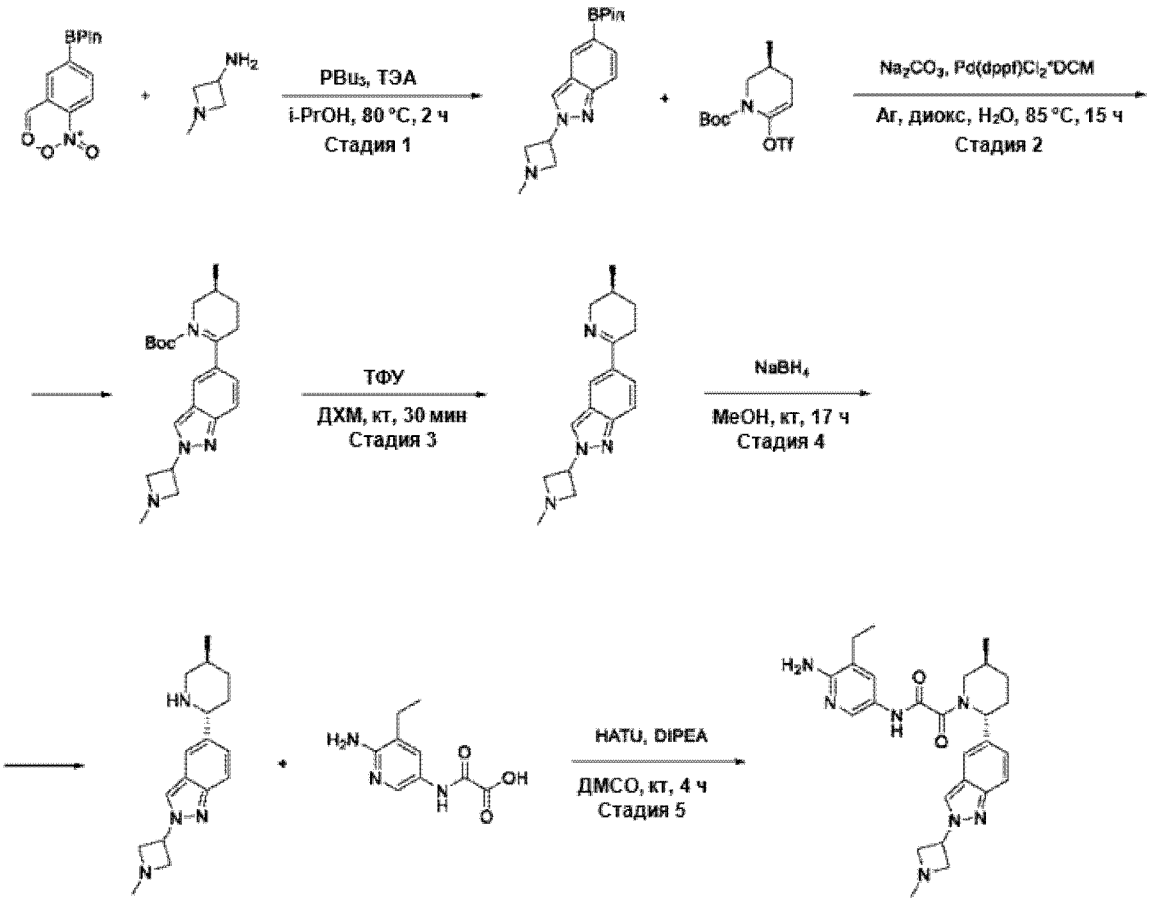
Условия ВЭЖХ: 2-10 мин 50-70% метанол+NH_3 скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол), колонка: sun fire C18

Выход: 0,06 г (15,17%)

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,02 (м, 3H), 1,10 (м, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,82 (м, 2H), 2,06 (м, 1H), 2,19 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,38 (м, 3H), 2,53 (м, 2H), 2,84 (м, 2H), 2,93 (м, 1H), 3,83 (м, 1H), 5,41 (м, 4H), 7,20 (м, 1H), 7,54 (м, 3H), 8,03 (м, 1H), 8,39 (м, 1H), 10,50 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 490,2; найдено 490,4; Rt=1,708 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метилазетидин-3-ил)индазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1239)



Стадия 1. Синтез 2-(1-метилазетидин-3-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксаборолан-2-ил)индазола

Получали по общей методике Схемы L стадии 1

Условия FCC: Interchim; 120 г SiO_2,МТБЭ-MeOH от 0~100%, скорость потока=70 мл/мин, cv=8,1

Выход: 3,0 г (37,91%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 314,2; найдено 314,2; Rt=0,898 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-рац-(3S)-3-метил-6-[2-(1-метилазетидин-3-ил)индазол-5-ил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы L стадии 2

Выход: 0,7 г (неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 383,0; найдено 383,0; Rt=1,179 мин.

Стадия 3: Синтез 2-(1-метилазетидин-3-ил)-5-[рац-(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]индазола

Получали по общей методике Схемы L стадии 3 (Способ A)

Выход: 0,6 г (неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 283,2; найдено 283,5; Rt=0,371 мин.

Стадия 4: Синтез 2-(1-метилазетидин-3-ил)-5-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]индазола

Получали по общей методике Схемы L стадии 4

Выход: 0,6 г (79,03%, 2HCl)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 285,2; найдено 285,2; Rt=0,660 мин.

Стадия 5: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метилазетидин-3-ил)индазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1239)

Получали по общей методике Схемы L стадии 5

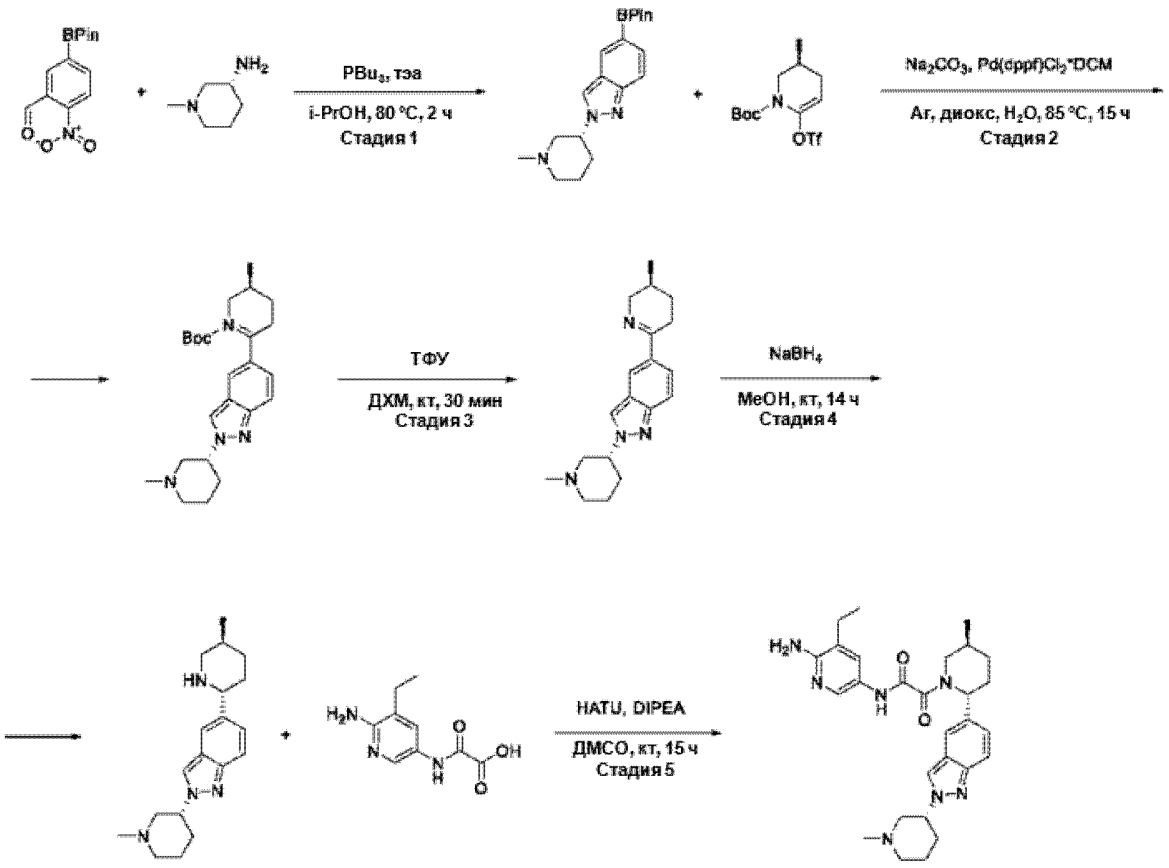
Условия ВЭЖХ: 2-10 мин 50-60% метанол+NH_3 скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол), Колонка Sun Fire C18 100 * 19 мм

Выход: 0,047 г (5,89%)

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,99-1,05 (м, 3H), 1,06-1,13 (м, 3H), 1,29-1,42 (м, 1H), 1,66-1,79 (м, 1H), 1,81-1,90 (м, 1H), 2,02-2,18 (м, 1H), 2,21-2,29 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,38-2,44 (м, 2H), 2,76-3,19 (м, 1H), 3,48-4,03 (м, 5H), 5,21-5,28 (м, 1H), 5,54-5,68 (м, 3H), 7,15-7,29 (м, 1H), 7,42-7,52 (м, 1H), 7,59-7,65 (м, 2H), 7,98-8,08 (м, 1H), 8,41-8,48 (м, 1H), 10,51 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 477,2; найдено 477,4; Rt=2,184 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3R)-1-метил-3-пиперидил]индазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1270)



Стадия 1. Синтез 2-[рац-(3R)-1-метил-3-пиперидил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола

Получали по общей методике Схемы L стадии 1

Условия FCC: Interchim; 120 г SiO_2, МТБЭ - MeOH от 0~100%, скорость потока=70 мл/мин, cv=6

Выход: 3 г (34,80%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 342,2; найдено 342,2; Rt=0,926 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-рац-(3S)-3-метил-6-[2-[рац-(3R)-1-метил-3-пиперидил]индазол-5-ил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы L стадии 2

Выход: 0,7 г (неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 411,4; найдено 411,4; Rt=0,870 мин.

Стадия 3: Синтез 2-[рац-(3R)-1-метил-3-пиперидил]-5-[рац-(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]индазола

Получали по общей методике Схемы L стадии 3 (Способ A)

Выход: 0,45 г (неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 311,2; найдено 311,2; Rt=0,660 мин.

Стадия 4: Синтез 5-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]-2-[рац-(3R)-1-метил-3-пиперидил]индазола

Получали по общей методике Схемы L стадии 4

Выход: 0,5 г (неочищенный, 2HCl)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 313,2; найдено 313,2; Rt=0,687 мин.

Стадия 5: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3R)-1-метил-3-пиперидил]индазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1270)

Получали по общей методике Схемы L стадии 5

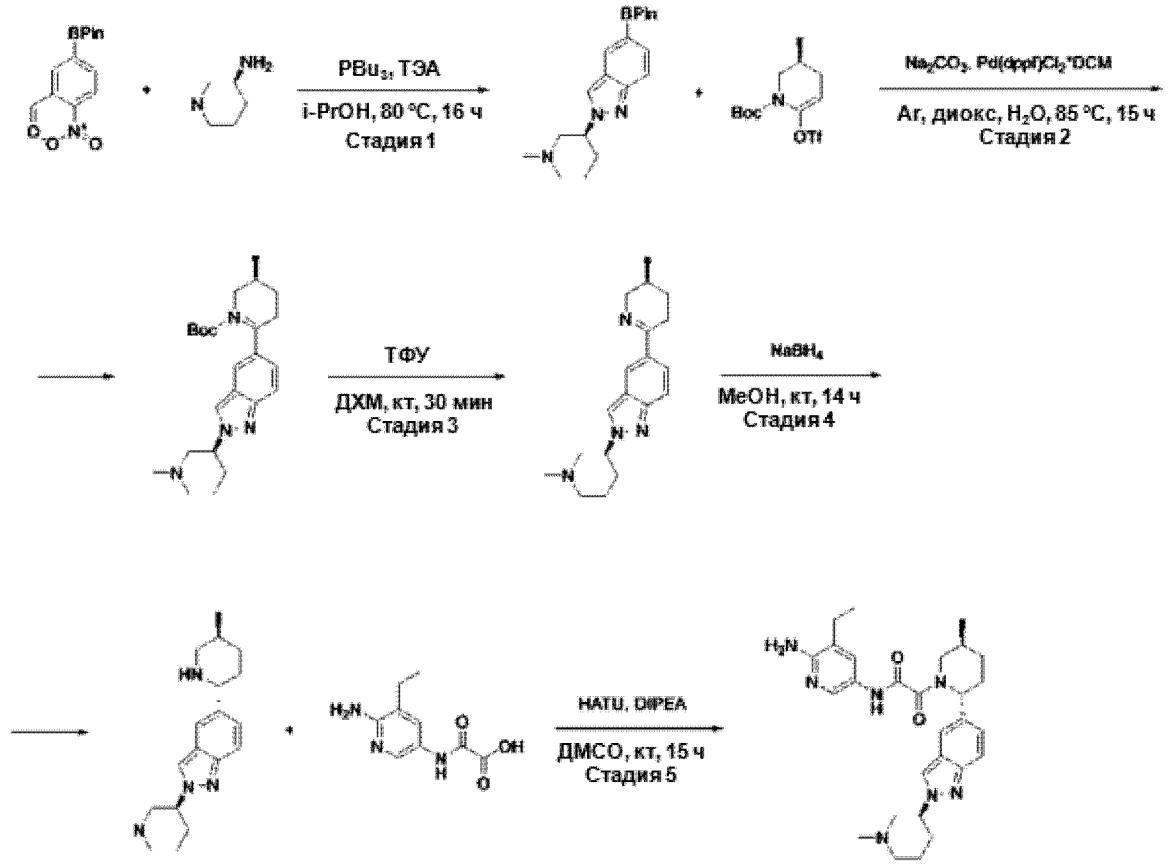
Условия ВЭЖХ: 2-10 мин 50-100% метанол+NH_3 скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол), колонка: sun fire C18

Выход: 0,018 г (2,75%)

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,99-1,05 (м, 3H), 1,05-1,15 (м, 4H), 1,29-1,41 (м, 1H), 1,61-1,95 (м, 6H), 1,98-2,09 (м, 3H), 2,21-2,29 (м, 4H), 2,66-3,03 (м, 4H), 3,43-4,03 (м, 1H), 4,55-4,63 (м, 1H), 5,15-5,66 (м, 3H), 7,12-7,26 (м, 1H), 7,41-7,53 (м, 1H), 7,55-7,64 (м, 2H), 7,97-8,10 (м, 1H), 8,40-8,46 (м, 1H), 10,44-10,56 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 504,2; найдено 504,4; Rt=2,092 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3S)-1-метил-3-пиперидил]индазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1271)



Стадия 1. Синтез 2-[рац-(3S)-1-метил-3-пиперидил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола

Получали по общей методике Схемы L стадии 1

Условия FCC: Interchim; 120 г SiO_2, МТБЭ-MeOH от 0~100%, скорость потока=70

мл/мин, cv=6

Выход: 3,1 г (35,96%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 342,2; найдено 342,2; Rt=1,132 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-рац-(3S)-3-метил-6-[2-[рац-(3S)-1-метил-3-пиперидил]индазол-5-ил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы L стадии 2

Выход: 1,2 г (неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 411,2; найдено 411,2; Rt=1,062 мин.

Стадия 3: Синтез 2-[рац-(3S)-1-метил-3-пиперидил]-5-[рац-(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]индазола

Получали по общей методике Схемы L стадии 3 (Способ A)

Выход: 0,7 г (неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 311,2; найдено 311,2; Rt=0,937 мин.

Стадия 4: Синтез 5-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]-2-[рац-(3S)-1-метил-3-пиперидил]индазола

Получали по общей методике Схемы L стадии 4

Выход: 0,5 г (неочищенный, 2HCl)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 313,2; найдено 313,2; Rt=0,345 мин.

Стадия 5: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3S)-1-метил-3-пиперидил]индазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1271)

Получали по общей методике Схемы L стадии 5

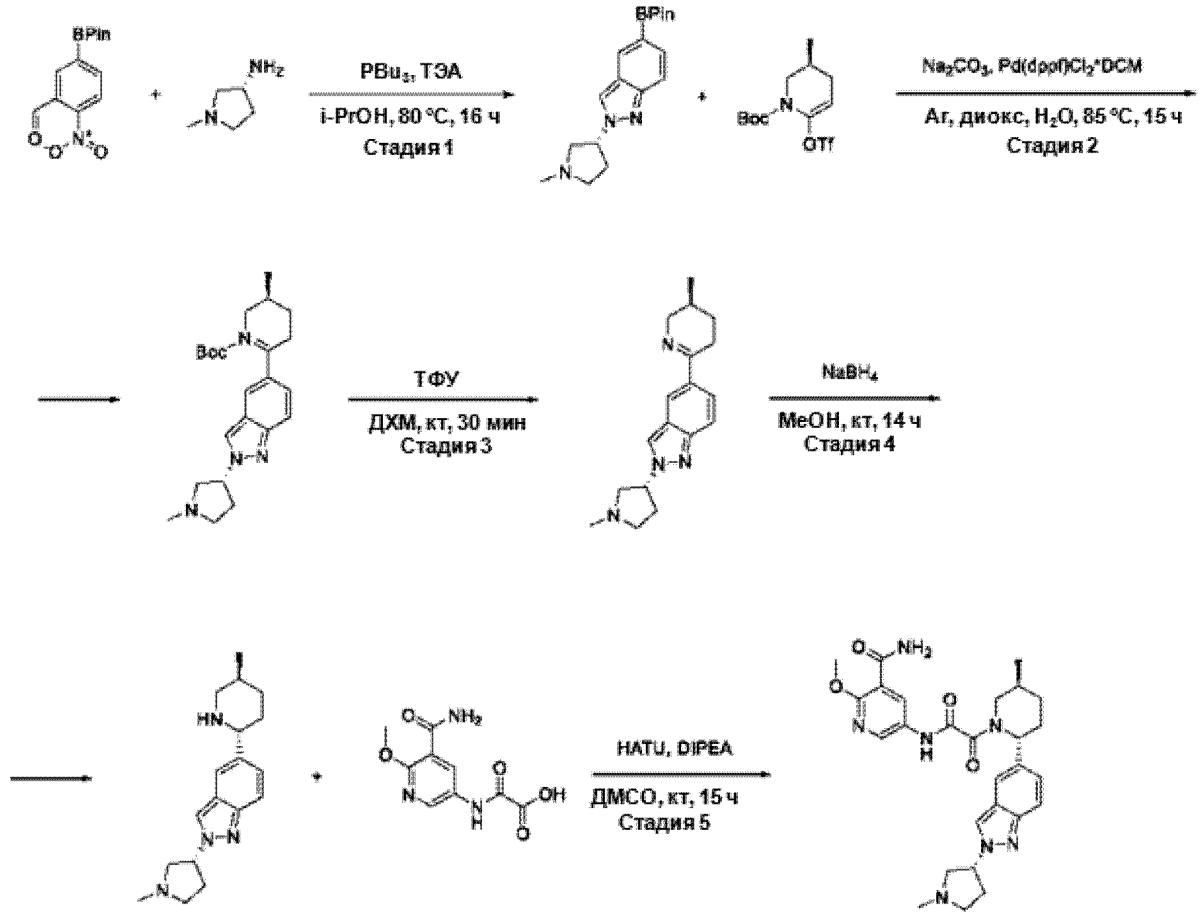
Условия ВЭЖХ: 2-10 мин 50-65% метанол+NH_3 скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол), колонка: sun fire C18

Выход: 0,06 г (14,75%)

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,07 (м, 6H), 1,33 (м, 1H), 1,69 (м, 3H), 1,89 (м, 3H), 2,04 (м, 3H), 2,15 (м, 1H), 2,22 (с, 4H), 2,40 (м, 3H), 2,74 (м, 1H), 3,03 (м, 1H), 3,83 (м, 1H), 4,89 (м, 1H), 5,61 (м, 2H), 7,20 (м, 1H), 7,54 (м, 3H), 8,03 (м, 1H), 8,43 (м, 1H), 10,42 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 505,2; найдено 505,2; Rt=1,707 мин.

Синтез 2-метокси-5-[[2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]индазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1141**)**



Стадия 1. Синтез 2-[рац-(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола

Получали по общей методике Схемы L стадии 1

Условия FCC: Interchim; 120 г SiO_2, МТБЭ - MeOH от 0~100%, скорость потока=70 мл/мин, cv=13,7

Выход: 3,6 г (43,55%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 328,2; найдено 328,2; Rt=0,897 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-рац-(3S)-3-метил-6-[2-[рац-(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]индазол-5-ил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы L стадии 2

Выход: 3,5 г (неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 397,2; найдено 397,4; Rt=1,010 мин.

Стадия 3: Синтез 2-[рац-(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-5-[рац-(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]индазола

Получали по общей методике Схемы L стадии 3 (Способ A)

Выход: 2,0 г (неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 297,2; найдено 297,1; Rt=0,380 мин.

Стадия 4: Синтез 5-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]-2-[рац-(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]индазола

Получали по общей методике Схемы L стадии 4

Выход: 1,9 г (неочищенный, 2 HCl)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 299,2; найдено 299,0; Rt=0,675 мин.

Стадия 5: Синтез 2-метокси-5-[[2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]индазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1141)

Получали по общей методике Схемы L стадии 5

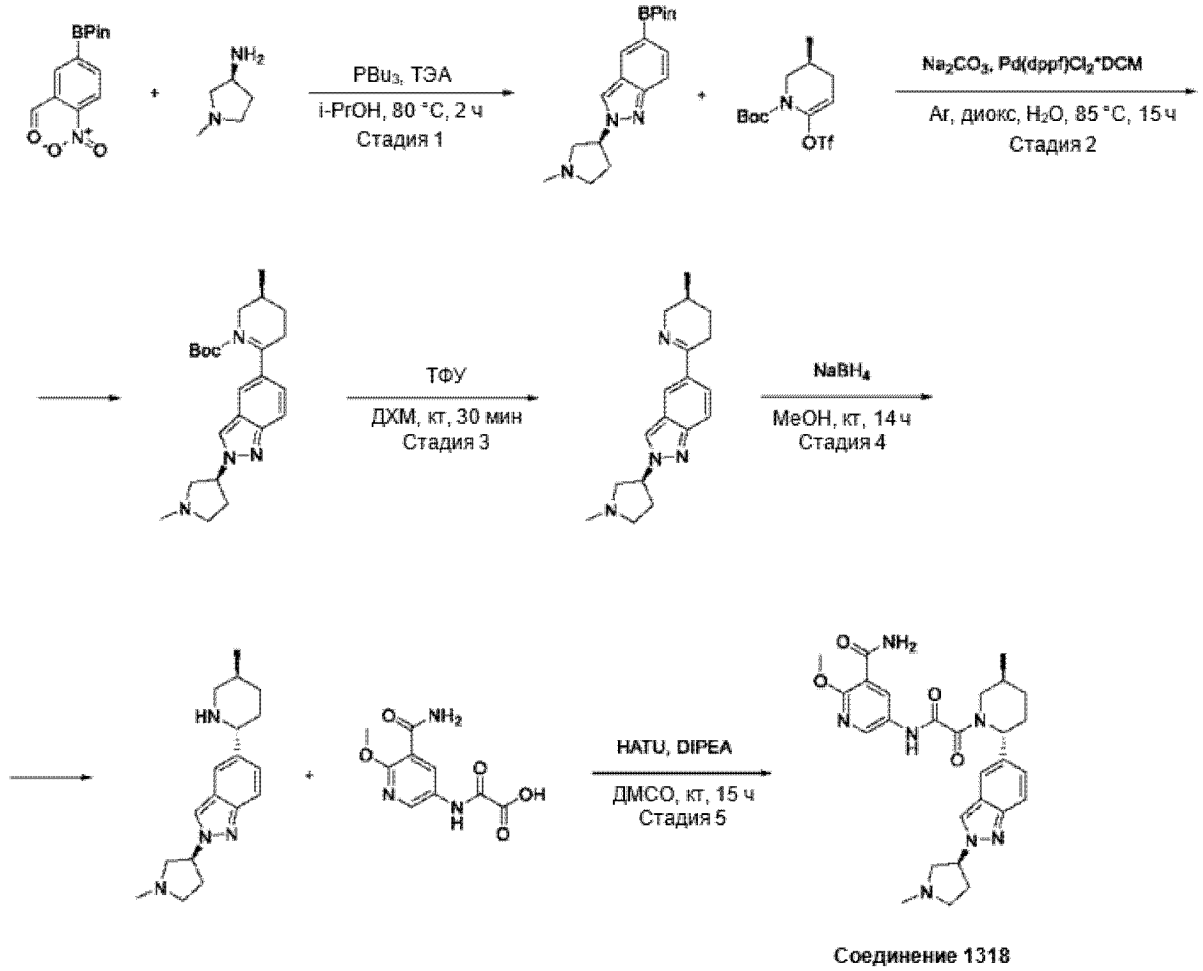
Условия ВЭЖХ: 2-10 мин 45-60% метанол+NH_3 скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол), колонка: sun fire C18

Выход: 0,02 г (9,53%)

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,96-1,09 (м, 3H), 1,30-1,40 (м, 1H), 1,57-2,07 (м, 3H), 2,11-2,26 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,78-3,23 (м, 5H), 3,47-4,00 (м, 5H), 5,14-5,68 (м, 2H), 7,13-7,28 (м, 1H), 7,55-7,63 (м, 2H), 7,68-7,76 (м, 2H), 8,35-8,59 (м, 3H), 10,94-11,13 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 520,2; найдено 520,4; Rt=2,407 мин.

Синтез 2-метокси-5-[[2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]индазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1318)



Стадия 1. Синтез 2-[рац-(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола

Получали по общей методике Схемы L стадии 1

Условия FCC: Interchim; 120 г SiO_2, МТБЭ-MeOH от 0~100%, скорость потока=70 мл/мин, cv=13,9

Выход: 2,6 г (31,45%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 328,2; найдено 328,2; Rt=0,904 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-рац-(3S)-3-метил-6-[2-[рац-(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]индазол-5-ил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы L стадии 2

Выход: 2,0 г (неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 397,2; найдено 397,2; Rt=1,189 мин.

Стадия 3: Синтез 2-[рац-(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]-5-[рац-(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]индазола

Получали по общей методике Схемы L стадии 3 (Способ A)

Выход: 1,55 г (неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 297,2; найдено 297,2; Rt=0,668 мин.

Стадия 4: Синтез 5-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]-2-[рац-(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]индазола

Получали по общей методике Схемы L стадии 4

Выход: 1,5 г (неочищенный, 2HCl)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 299,2; найдено 299,2; Rt=0,680 мин.

Стадия 5: Синтез 2-метокси-5-[[2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-[рац-(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]индазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1318)

Получали по общей методике Схемы L стадии 5

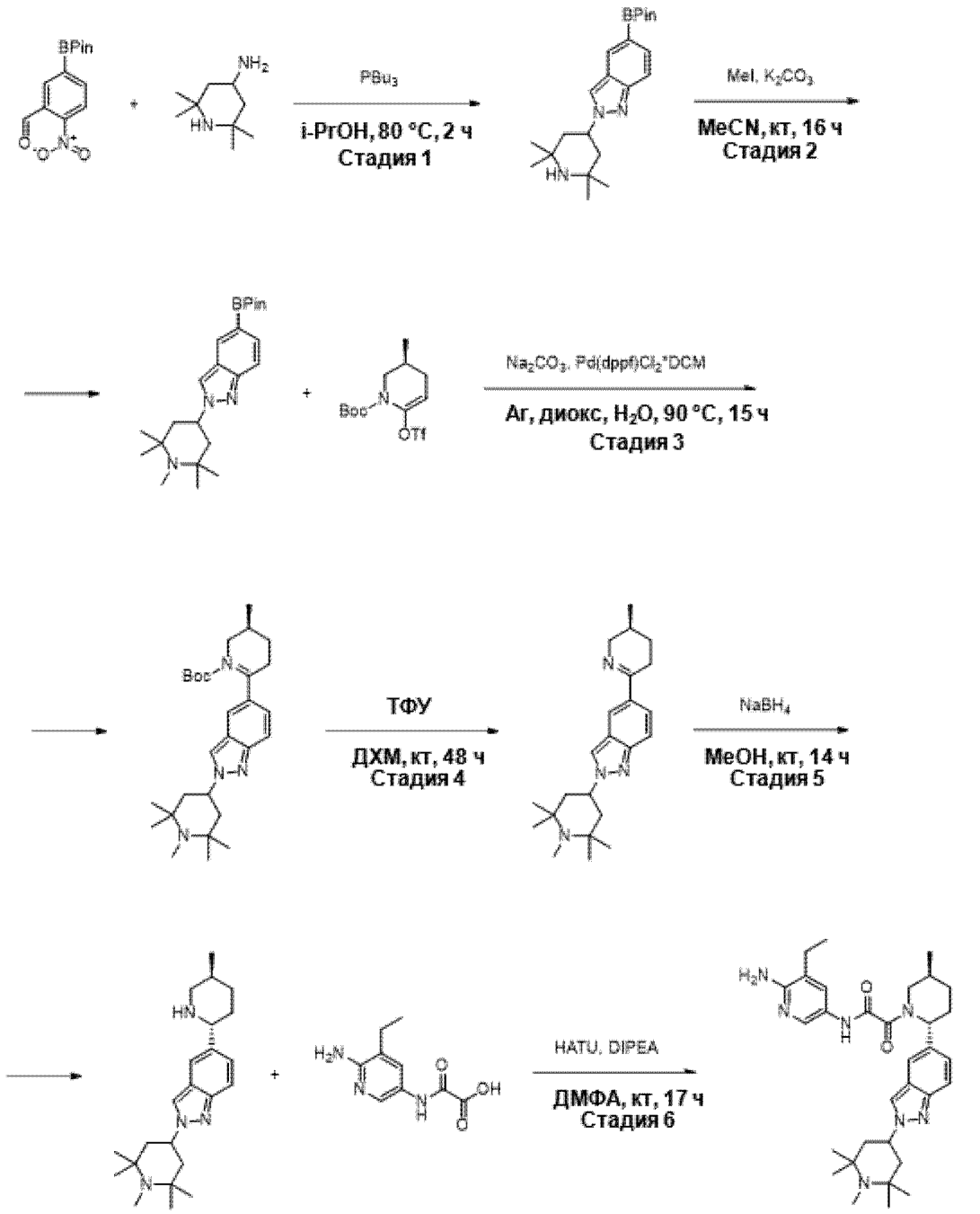
Условия ВЭЖХ: 2-10 мин 50-65% метанол+NH_3, скорость потока 30,0 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол), колонка: SunFire C18

Выход: 0,017 г (8,10%)

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,99-1,07 (м, 3H), 1,29-1,40 (м, 1H), 1,72-1,83 (м, 1H), 1,83-1,94 (м, 1H), 2,03-2,27 (м, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,75-3,20 (м, 5H), 3,46-4,03 (м, 5H), 5,13-5,68 (м, 2H), 7,13-7,27 (м, 1H), 7,55-7,65 (м, 2H), 7,67-7,76 (м, 2H), 8,36-8,42 (м, 1H), 8,43-8,68 (м, 2H), 10,93-11,10 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 520,2; найдено 520,2; Rt=2,393 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1,2,2,6,6-пентаметил-4-пиперидил)индазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1140**)**



Стадия 1. Синтез 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)индазола

Получали по общей методике Схемы L стадии 1

Выход: 2,8 г (неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 384,2; найдено 384,2; Rt=1,133 мин

Стадия 2: Синтез 2-(1,2,2,6,6-пентаметил-4-пиперидил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола

Получали по общей методике Схемы L стадии 1C

Выход: 3,0 г (неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 398,2; найдено 398,1; Rt=1,152 мин.

Стадия 3: Синтез трет-бутил-рац-(3S)-3-метил-6-[2-(1,2,2,6,6-пентаметил-4-пиперидил)индазол-5-ил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы L стадии 2C

Выход: 3,5 г (неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 467,2; найдено 467,2; Rt=1,232 мин.

Стадия 4: Синтез 2-(1,2,2,6,6-пентаметил-4-пиперидил)-5-[рац-(3S)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-ил]индазола

Получали по общей методике Схемы L стадии 3 (Способ A)

Выход: 1,1 г (неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 367,2; найдено 367,2; Rt=0,725 мин.

Стадия 5. Синтез 2-(1,2,2,6,6-пентаметил-4-пиперидил)-5-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]индазола

Получали по общей методике Схемы L стадии 4

Выход: 1,3 г (неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 369,2; найдено 369,2; Rt=0,756 мин.

Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1,2,2,6,6-пентаметил-4-пиперидил)индазол-5-ил]-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1140)

Получали по общей методике Схемы L стадии 5

Условия ВЭЖХ: колонка: XBridge C18 100×19 мм 5 мкм; подвижная фаза: 35-35-60% 0-1-6 мин H_2O/MeCN/0,1% NH_4OH; скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN)

Выход: 78,2 мг (25,74%)

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,86-1,09 (м, 6H), 1,10-1,12 (м, 6H), 1,13-1,16 (м, 6H), 1,32-1,46 (м, 2H), 1,75-2,07 (м, 7H), 2,11-2,19 (м, 1H), 2,21-2,24 (м, 3H), 2,39-2,43 (м, 1H), 2,76-3,23 (м, 1H), 3,45-4,05 (м, 1H), 4,78-4,90 (м, 1H), 5,14-5,71 (м, 3H), 7,11-7,28 (м, 1H), 7,41-7,54 (м, 1H), 7,57-7,74 (м, 2H), 7,98-8,11 (м, 1H), 8,36-8,45 (м, 1H), 10,52 (с, 1H).

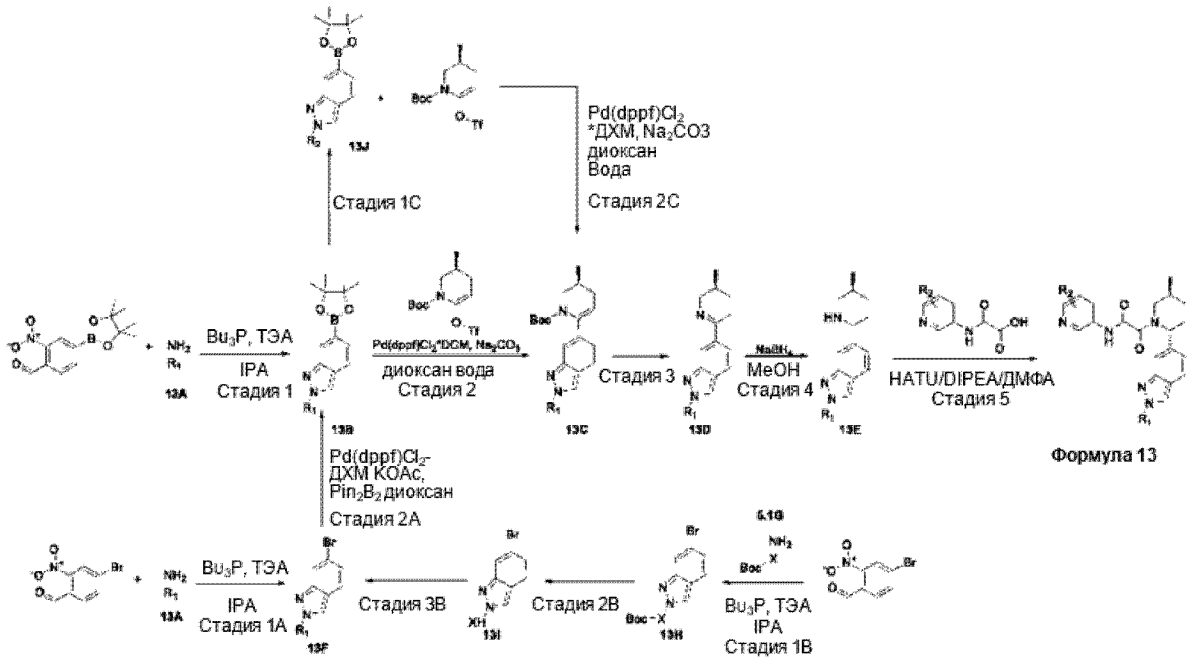
ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 561,2; найдено 561,1; Rt=2,193 мин.

[0066] *Схема M - Синтез соединений формулы 13*

Соединения формулы 11 представляют собой соединения Формулы (I), где R^1, R^2, R^3, R^4, R^6 R^7 и R^8 являются такими, как описано в данном документе.

[0067] **Общая методика 13**

Схема M



Стадия 1: Общая методика для 13B

2-Нитро-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид (1,0 экв.) и **13A** (1,0 экв., или его соль) растворяли в i-PrOH (140 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов с последующим добавлением три-н-бутилфосфин (Bu_3P, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 часов. Затем летучие вещества удаляли *в вакууме*. Остаток растворяли в ДХМ и промывали водой. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением **13B.**

Стадия 1A: Общая методика для 13F

5-Бром-2-нитро-бензальдегид (1,0 экв.) и **13A** (1,0 экв.) растворяли в i-PrOH (400,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч с последующим добавлением три-н-бутилфосфин (3,0 экв.). Реакционную смесь дополнительно кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Затем реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и очищали флэш-хроматографией с получением 13F.

Стадия 1B: Общая методика для 13H

5-Бром-2-нитро-бензальдегид (1,0 экв.) и **13G** (1,0 экв.) растворяли в i-PrOH (80,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч и добавляли три-н-бутилфосфин (3,0 экв.). Реакционную смесь дополнительно кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Затем реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и очищали флэш-хроматографией с получением **13H**.

Стадия 1C: Общая методика для 13J

Карбонат калия, безводный, 99% (3,0 экв.) и иодметан (1,7 экв.) добавляли к раствору **13B** (1,0 экв.) в MeCN (прибл. 45,0 мл). Полученную смесь перемешивали при

25°C в течение 16 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (40,0 мл), а полученную смесь экстрагировали ДХМ с получением **13J**.

Стадия 2: Общая методика для 13C

13B (1,0 экв.), трет-бутил-рац-(3S)-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (1,01 экв.), карбонат натрия (3,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ ДХМ (0,05 экв.) перемешивали в смеси 1,4-диоксана (6,0 мл) и воды (2,0 мл) в инертной атмосфере при 85°C в течение 15 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением **13C**. Полученный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2A: Общая методика для 13B

13F (1,0 экв.), B_2Pin_2 (1,1 экв.) и ацетат калия (2,0 экв.) смешивали вместе в 1,4-диоксане (прибл. 20,0 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли $Pd(dppf)_2Cl_2$ ДХМ (993,01 мг, 1,22 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 90°C в течение 14 ч. Затем смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, а летучие вещества удаляли в вакууме с получением **13B**.

Стадия 2B: Общая методика для 13I

13H (1,0 экв.) растворяли в смеси ТФУ (1,0 мл) и ДХМ (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем смесь концентрировали *в вакууме* с получением **13I**. Полученный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2C: Общая методика для 13C

Карбонат натрия (2,0 экв.) добавляли к раствору **13J** (1,0 экв.) и трет-бутил-рац-(5S)-5-метил-2-(трифторметилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилат (1,1 экв.) в воде (прибл. 15,0 мл) и 1,4-диоксане (прибл. 50,0 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0,05 экв.) добавляли в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 15 ч в инертной атмосфере. После завершения реакции добавляли воду (прибл. 50,0 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 * 20,0 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением **13C**. Полученный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: Общая методика для 13D

Способ A:

13C (1,0 экв.) растворяли в смеси ТФУ (1,0 мл) и ДХМ (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем смесь концентрировали *в вакууме* с получением **13D**. Полученный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ B:

13C (1,0 экв.) растворяли в смеси HCl (4,0M раствор в диоксане, 1,0 мл) и MeOH (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь концентрировали *в вакууме* с получением **13D**. Полученный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3B: Общая методика для 13F

К раствору **13I** (1,0 экв.), уксусной кислоты (1,0 экв.) и формальдегида, 37% в водн. раств., ACS, 36,5-38,0%, стаб. 10-15% метанола (1,0 экв.) в ДХМ (прибл. 25,0 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Затем растворитель удаляли *в вакууме*. Остаток выливали в H_2O (50,0 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20,0 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (2 * 20,0 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали *в вакууме* с получением **13F**.

Стадия 4: Общая методика для 13E

Боргидрид натрия (2,0 экв.) порциями добавляли к раствору **13D** (1,0 экв.) в MeOH (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Затем смесь подкисляли HCl (4,0M раствор в диоксане) до pH 5, а летучие вещества удаляли *в вакууме* с получением **13E**. Полученный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 5: Общая методика для соединения формулы 13

HATU (1,4 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору **13E** (1,0 экв.), соответствующей кислоты (1,1 экв.) и DIPEA (10,0 экв.) в ДМСО (прибл. 6,0 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Полученную смесь подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ с получением **соединения формулы E.**

Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1,2,2,6,6-пентаметил-4-пиперидил)индазол-6-ил]-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1295)

Стадия 1: Синтез 6-бром-2-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)индазола

Получали по общей методике Схемы M стадии 1A

Выход: 3,6 г (82,08%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 336,2; найдено 336,2; Rt=1,061 мин.

Стадия 2: Синтез 6-бром-2-(1,2,2,6,6-пентаметил-4-пиперидил)индазола

Получали по общей методике Схемы M стадии 1C

Выход: 2,7 г (72,0%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 352,2; найдено 350,2; Rt=1,015 мин.

Стадия 3: Синтез 2-(1,2,2,6,6-пентаметил-4-пиперидил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола

Получали по общей методике Схемы M стадии 2A

Выход: 1,8 г (58,77%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 398,2; найдено 398,0; Rt=1,118 мин.

Стадия 4. Синтез трет-бутил-рац-(3S)-3-метил-6-[2-(1,2,2,6,6-пентаметил-4-

пиперидил)индазол-6-ил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы M стадии 2

Выход: 2,0 г (неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 467,2; найдено 467,4; Rt=1,276 мин.

Стадия 5: Синтез 2-(1,2,2,6,6-пентаметил-4-пиперидил)-6-[рац-(3S)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-ил]индазола

Получали по общей методике Схемы M стадии 3 (Способ A)

Выход: 0,9 г (57,29%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 367,2; найдено 367,2; Rt=0,727 мин.

Стадия 6: Синтез 2-(1,2,2,6,6-пентаметил-4-пиперидил)-6-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]индазола

Получали по общей методике Схемы M стадии 4

Выход: 0,8 г (93,60%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 369,2; найдено 369,2; Rt=0,767 мин.

Стадия 7: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1,2,2,6,6-пентаметил-4-пиперидил)индазол-6-ил]-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1295)

Получали по общей методике Схемы M стадии 5

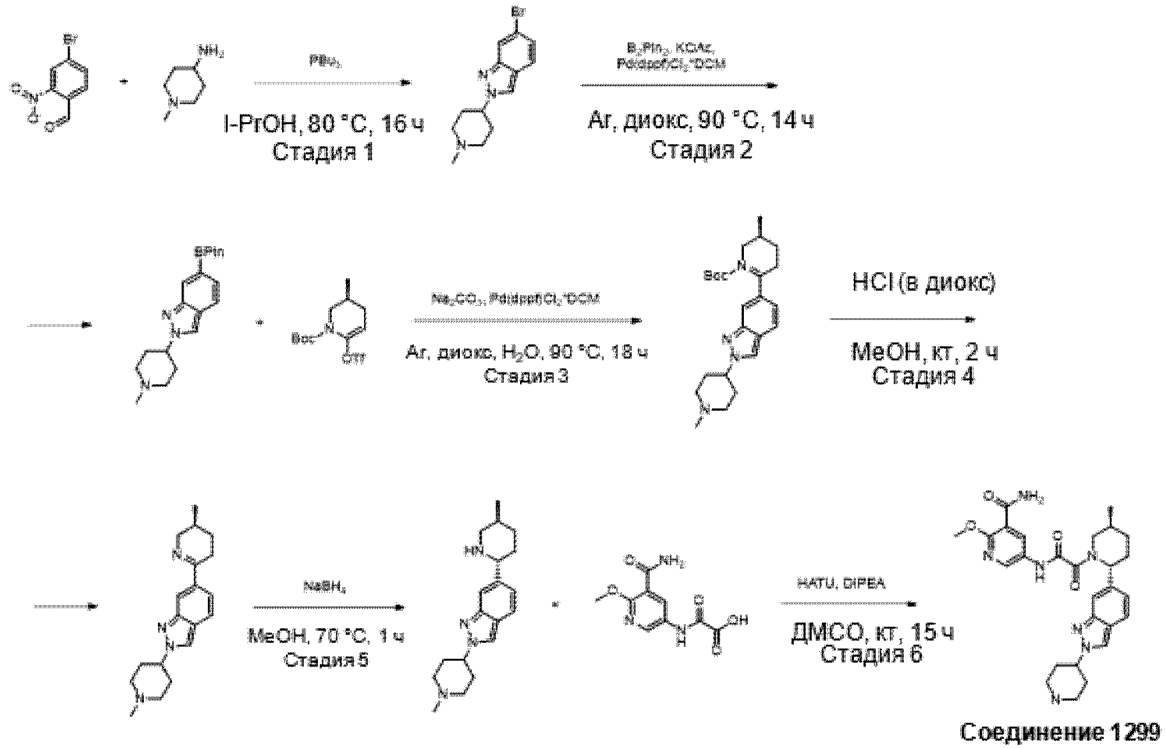
Условия ВЭЖХ: колонка: XBridge C18 100×19 мм 5 мкм; подвижная фаза: 50-100% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN)

Выход: 79,9 мг (35,07%)

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 1,02-1,07 (м, 3H), 1,10-1,17 (м, 15H), 1,31-1,43 (м, 1H), 1,69-1,80 (м, 1H), 1,82-1,92 (м, 1H), 1,93-2,00 (м, 4H), 2,02-2,12 (м, 1H), 2,13-2,22 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,37-2,45 (м, 2H), 2,78-3,10 (м, 1H), 3,43-4,07 (м, 1H), 4,79-4,89 (м, 1H), 5,19-5,70 (м, 3H), 6,94-7,09 (м, 1H), 7,41-7,53 (м, 2H), 7,64-7,71 (м, 1H), 7,97-8,10 (м, 1H), 8,41 (с, 1H), 10,36-10,71 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 560,2; найдено 560,2; Rt=2,166 мин.

Синтез 2-метокси-5-[[2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)индазол-6-ил]-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1299)



Стадия 1: Синтез 6-бром-2-(1-метил-4-пиперидил)индазола

Получали по общей методике Схемы M стадии 1A

Условия FCC: Interchim; 330 г SiO_2, МТБЭ-MeOH от 0~100%, скорость потока=100 мл/мин, cv=10

Выход: 38,0 г (74,28%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 296,2; найдено 296,2; Rt=0,808 мин.

Стадия 2. Синтез 2-(1-метил-4-пиперидил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола

Получали по общей методике Схемы M стадии 2A

Условия FCC: Interchim; 120 г SiO_2, МТБЭ-MeOH от 0~100%, скорость потока=70 мл/мин, cv=7

Выход: 21,0 г (47,64%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 342,2; найдено 342,0; Rt=1,045 мин.

Стадия 3: Синтез трет-бутил-рац-(3S)-3-метил-6-[2-(1-метил-4-пиперидил)индазол-6-ил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Получали по общей методике Схемы M стадии 2

Условия FCC: Interchim; 120 г SiO_2, МТБЭ-MeOH от 0~100%, скорость потока=70 мл/мин, cv=11

Выход: 9,0 г (74,81%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 411,2; найдено 411,4; Rt=1,165 мин.

Стадия 4. Синтез 2-(1-метил-4-пиперидил)-6-[рац-(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]индазола

Получали по общей методике Схемы M стадии 3 (Способ B)

Выход: 6,0 г (71,40%, 2HCl)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 311,2; найдено 311,2; Rt=0,578 мин.

Стадия 5. Синтез 2-(1-метил-4-пиперидил)-6-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]индазола

Получали по общей методике Схемы M стадии 4

Выход: 4,9 г (неочищенный)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 313,2; найдено 313,2; Rt=0,543 мин.

Стадия 6: Синтез 2-метокси-5-[[2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)индазол-6-ил]-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1299)

Получали по общей методике Схемы M стадии 5

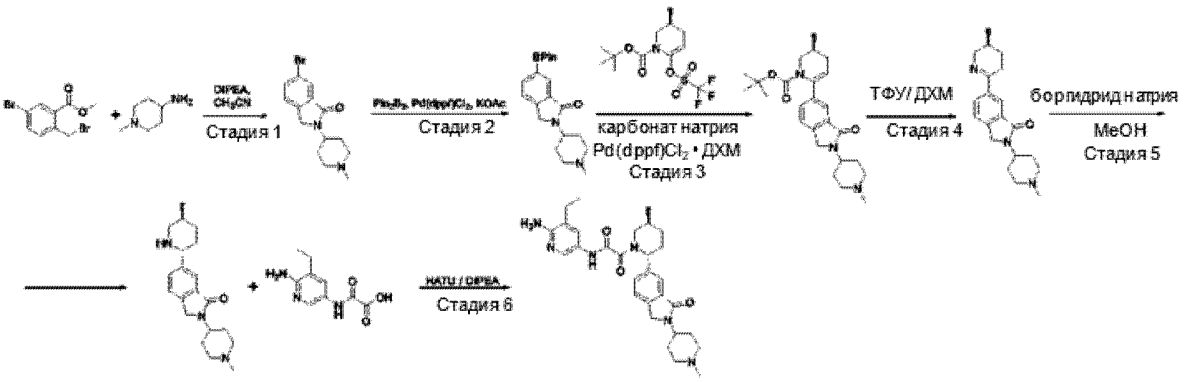
Условия ВЭЖХ: 2-10 мин 50-100% вода-MeOH+NH_3 скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл, метанол), колонка: sun fire C18

Выход: 0,22 г (44,40%)

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,73-1,06 (м, 3H), 1,27-1,43 (м, 1H), 1,65-1,82 (м, 1H), 1,82-1,94 (м, 1H), 2,02-2,15 (м, 7H), 2,21 (с, 3H), 2,24-2,34 (м, 1H), 2,80-3,13 (м, 3H), 3,46-3,51 (м, 0,7H), 3,91-3,97 (м, 3H), 4,01-4,05 (м, 0,3H), 4,38-4,45 (м, 1H), 5,17-5,73 (м, 1H), 6,95-7,10 (м, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,64-7,73 (м, 2H), 7,74 (с, 1H), 8,35-8,39 (м, 1H), 8,39-8,49 (м, 1H), 8,49-8,64 (м, 1H), 10,76 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 534,2; найдено 534,2; Rt=2,454 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-3-оксо-изоиндолин-5-ил]-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1272)



Стадия 1: 6-бром-2-(1-метил-4-пиперидил)изоиндолин-1-она

Метил-5-бром-2-(бромметил)бензоат (5 г, 16,24 ммоль) и 1-метилпиперидин-4-амин (1,85 г, 16,24 ммоль) растворяли в MeCN (69,35 мл), добавляли к ним DIPEA (4,20 г, 32,47 ммоль, 5,66 мл). Данную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24 ч. Затем упаривали и очищали СС (SiO2, МТБЭ/MeOH использовали в качестве элюирующей смеси) с получением 6-бром-2-(1-метил-4-пиперидил)изоиндолин-1-она (1,3 г, 4,20 ммоль, выход 25,90%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 309,2; найдено 311,0; Rt=0,845 мин.

Стадия 2: 2-(1-метил-4-пиперидил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-она

К раствору 6-бром-2-(1-метил-4-пиперидил)изоиндолин-1-она (1,3 г, 4,20 ммоль) добавляли ацетат калия (825,26 мг, 8,41 ммоль, 525,64 мкл) и бис(пинаколато)дибор (1,07 г, 4,20 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и одной порцией добавляли Pd(dppf)Cl2 · ДХМ (171,67 мг, 210,22 мкмоль). Смесь дополнительно дегазировали Ar и нагревали при 90°C в течение 16 ч. После чего реакционную смесь оставляли охлаждаться до комн. темп., фильтровали, а растворитель удаляли в вакууме с получением 2-(1-метил-4-пиперидил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-она (1,50 г, 4,21 ммоль, выход 100,00%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 356,2; найдено 357,2; Rt=0,869 мин.

Стадия 3: трет-бутил-(3S)-3-метил-6-[2-(1-метил-4-пиперидил)-3-оксо-изоиндолин-5-ил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат

трет-Бутил-(3S)-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (1,45 г, 4,21 ммоль), 2-(1-метил-4-пиперидил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-он (1,5 г, 4,21 ммоль) и карбонат натрия (1,34 г, 12,63 ммоль, 528,73 мкл) добавляли к смеси диоксана (29,60 мл) и воды (9,87 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли Pd(dppf)Cl2 ДХМ (171,92 мг, 210,52 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 70°C в течение 16 ч, затем охлаждали и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали 1,4-диоксаном (2 * 20 мл) и отбрасывали. Фильтрат упаривали в вакууме с получением трет-бутил-(3S)-3-метил-6-[2-(1-метил-4-пиперидил)-3-оксо-изоиндолин-5-ил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (1,58 г, 3,71 ммоль, выход 88,18%) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 425,2; найдено 426,4; Rt=1,146 мин.

Стадия 4: 2-(1-метил-4-пиперидил)-6-[(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]изоиндолин-1-он

Раствор трет-бутил-(3S)-3-метил-6-[2-(1-метил-4-пиперидил)-3-оксо-изоиндолин-5-ил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (1,58 г, 3,71 ммоль) в ТФУ (6,35 г, 55,69 ммоль, 4,29 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли колотый лед (15 г), а pH доводили до 10 с помощью 10% водного раствора гидроксида натрия. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (2 * 30 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 2-(1-метил-4-пиперидил)-6-[(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]изоиндолин-1-она (1,18 г, 3,63 ммоль, выход 97,66%) в виде коричневого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 325,2; найдено 326,0; Rt=0,596 мин.

Стадия 5: Синтез 2-(1-метил-4-пиперидил)-6-[(5S)-5-метил-2-

пиперидил]изоиндолин-1-она

К перемешиваемому раствору 2-(1-метил-4-пиперидил)-6-[(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]изоиндолин-1-она (1,18 г, 3,63 ммоль) в MeOH (19,74 мл) добавляли боргидрид натрия (274,35 мг, 7,25 ммоль, 255,44 мкл) при 0 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем гасили водой 20 мл и 50 мл EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором 20 мл, сушили над Na2SO4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(1-метил-4-пиперидил)-6-[(5S)-5-метил-2-пиперидил]изоиндолин-1-она (1,1 г, 3,36 ммоль, выход 92,65%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 327,2; найдено 328,2; Rt=0,656 мин.

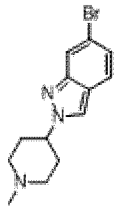
Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-3-оксо-изоиндолин-5-ил]-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1272)

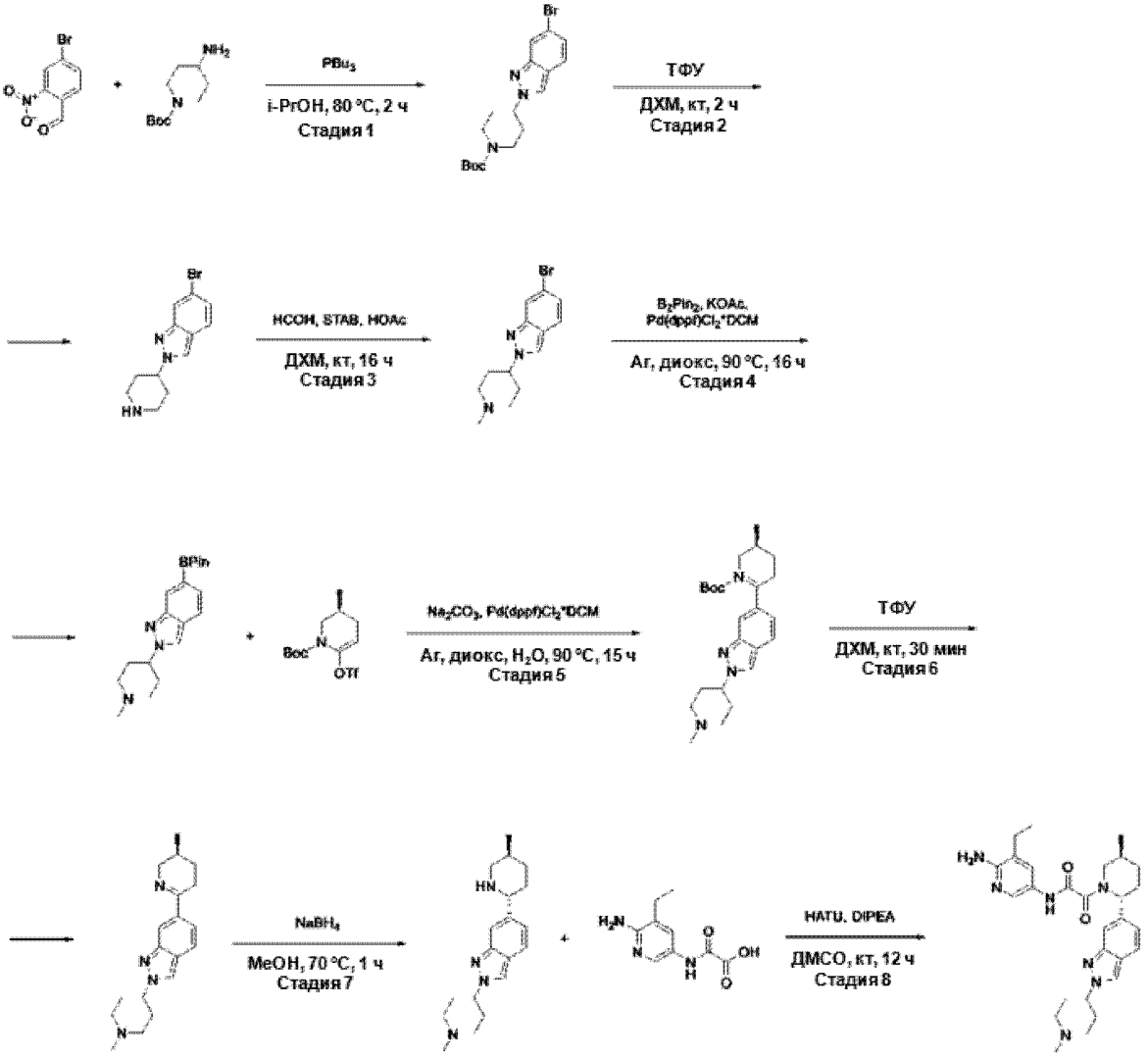
DIPEA (308,90 мг, 2,39 ммоль, 416,30 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-[(6-амино-5-этил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,2 г, 956,02 мкмоль) и 2-(1-метил-4-пиперидил)-6-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]изоиндолин-1-она (313,06 мг, 956,02 мкмоль) в ДМФА (19,58 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением HATU (399,86 мг, 1,05 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении.Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20 * 100 5 мкм и вода-MeOH+NH_3 в качестве элюирующей смеси) с получением N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)-3-оксо-изоиндолин-5-ил]-1-пиперидил]ацетамида (54,9 мг, 105,85 мкмоль, выход 11,07%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,98-1,04 (м, 3H), 1,06-1,13 (м, 3H), 1,30-1,38 (м, 1H), 1,62-1,70 (м, 3H), 1,77-1,87 (м, 3H), 2,01-2,12 (м, 3H), 2,21-2,29 (м, 4H), 2,35-2,41 (м, 2H), 2,73-2,91 (м, 3H), 3,96-4,06 (м, 2H), 4,41-4,45 (м, 2H), 5,22-5,65 (м, 3H), 7,42-7,54 (м, 2H), 7,57-7,59 (м, 1H), 7,60-7,63 (м, 1H), 7,98-8,08 (м, 1H), 10,53-10,58 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 518,6; найдено 517,2; Rt=1,935 мин.

Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)индазол-6-ил]-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1096)





Стадия 1. Синтез трет-бутил-4-(6-броминдазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата

Получали по общей методике 13. Стадия 1B

Условия FCC: Interchim 120 г SiO_2, HEX - EtOAc от 0 ~ 100%, скорость потока=70 мл/мин, cv=17,1

Выход: 2,98 г (60,08%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 380,2; найдено 380,0; Rt=1,540 мин.

Стадия 2: Синтез 6-бром-2-(4-пиперидил)индазола

Получали по общей методике 13. Стадия 2B

Выход: 0,57 г (77,37%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 282,2; найдено 282,2; Rt=0,770 мин.

Стадия 3: Синтез 6-бром-2-(1-метил-4-пиперидил)индазола

Получали по общей методике 13. Стадия 3B

Выход: 0,27 г (45,11%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 294,2; найдено 294,0; Rt=0,866 мин.

Стадия 4: Синтез 2-(1-метил-4-пиперидил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола

Получали по общей методике 13. Стадия 2A

Выход: 0,35 г (84,35%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 342,2; найдено 342,2; Rt=0,947 мин.

Стадия 5: Синтез трет-бутил-рац-(3S)-3-метил-6-[2-(1-метил-4-пиперидил)индазол-6-ил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Получали по общей методике 13. Этап 2.

Условия ВЭЖХ: 2-10 мин 20-100% вода - метанол+FA; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол), колонка Sun Fire C18 100 * 19 мм

Выход: 0,07 г (16,62%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 411,2; найдено 411,2; Rt=0,910 мин.

Стадия 6: Синтез 2-(1-метил-4-пиперидил)-6-[рац-(3S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил]индазола

Получали по общей методике 13. Стадия 3 (Способ A)

Выход: 0,05 г (94,46%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 311,2; найдено 311,2; Rt=0,542 мин.

Стадия 7: Синтез 2-(1-метил-4-пиперидил)-6-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]индазола

Получали по общей методике 13. Этап 4.

Выход: 0,041 г (81,47%)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 313,2; найдено 313,2; Rt=0,613 мин.

Стадия 8: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-оксо-2-[рац-(2R,5S)-5-метил-2-[2-(1-метил-4-пиперидил)индазол-6-ил]-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 1096)

Получали по общей методике 13. Этап 5.

Условия ВЭЖХ: 2-10 мин 40-100% вода-метанол+NH3 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл, метанол), колонка: sun fire c18

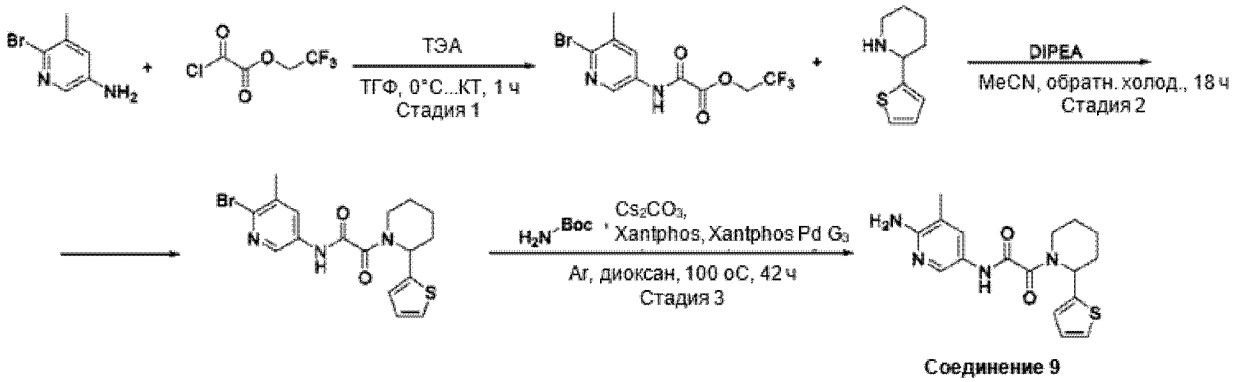
Выход: 8,2 мг (21,92%)

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 0,74-1,05 (м, 3H), 1,05-1,17 (м, 3H), 1,29-1,40 (м, 1H), 1,70-1,81 (м, 1H), 1,82-1,92 (м, 1H), 2,01-2,15 (м, 7H), 2,21 (с, 3H), 2,26-2,35 (м, 1H), 2,37-2,44 (м, 2H), 2,75-3,21 (м, 3H), 3,45-4,07 (м, 1H), 4,34-4,48 (м, 1H), 5,17-5,76 (м, 3H), 6,91-7,08 (м, 1H), 7,42-7,57 (м, 2H), 7,62-7,71 (м, 1H), 7,98-8,12 (м, 1H), 8,37 (с, 1H), 10,53 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 504,2; найдено 504,2; Rt=1,667 мин.

[0068] *Дополнительные примеры*

Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-2-(2-(тиофен-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида (Соединение 9)



Соединение 9

Стадия 1. Синтез 2,2,2-трифторэтил-2-[(6-бром-5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетата

К раствору 6-бром-5-метил-пиридин-3-амина (5 г, 26,73 ммоль) и триэтиламина (2,71 г, 26,73 ммоль, 3,73 мл) в ТГФ (250 мл) добавляли 2,2,2-трифторэтил-2-хлор-2-оксо-ацетат (5,09 г, 26,73 ммоль) при 0 °С. После перемешивания при комн. темп. в течение 1 ч, полученную смесь фильтровали и упаривали досуха с получением 2,2,2-трифторэтил-2-[(6-бром-5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетата (9 г, 26,39 ммоль, выход 98,71%) в виде бежевого твердого вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,33 (с, 3Н), 4,99 (к, 2Н), 8,13 (с, 1Н), 8,59 (с, 1Н), 11,28 (с, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 341,0; найдено 342,2; Rt=1,277 мин.

Стадия 2: Синтез N-(6-бром-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-2-(2-тиофен-2-илпиперидин-1-ил)ацетамида

К раствору 2,2,2-трифторэтил-2-[(6-бром-5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетата (3 г, 8,80 ммоль) и 2-(2-тиенил)пиперидина (1,47 г, 7,22 ммоль, HCl) в ацетонитриле (50 мл) добавляли DIPEA (3,41 г, 26,40 ммоль, 4,60 мл). Полученную смесь нагревали до кипения в течение 18 ч. Реакционную смесь упаривали досуха и подвергли колоночной хроматографии (Companion combiflash; 120 г SiO_2, петролейный эфир/этилацетат с этилацетатом от 10~35%, скорость потока=85 мл/мин, Rv=6 CV). N-(6-Бром-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-2-(2-тиофен-2-илпиперидин-1-ил)ацетамид (1,5 г, 3,67 ммоль, выход 41,75%) получали в виде бледно-желтой смолы.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,56 (м, 5Н), 1,76 (м, 1Н), 2,36 (м, 4Н), 3,22 (м, 1Н), 4,80 (м, 1Н), 6,05 (м, 1Н), 6,93 (м, 2Н), 8,05 (м, 1Н), 8,33 (д, 1Н), 9,32 (д, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 407,0; найдено 408,0; Rt=1,426 мин.

*Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-2-(2-(тиофен-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида (**Соединение 9**)*

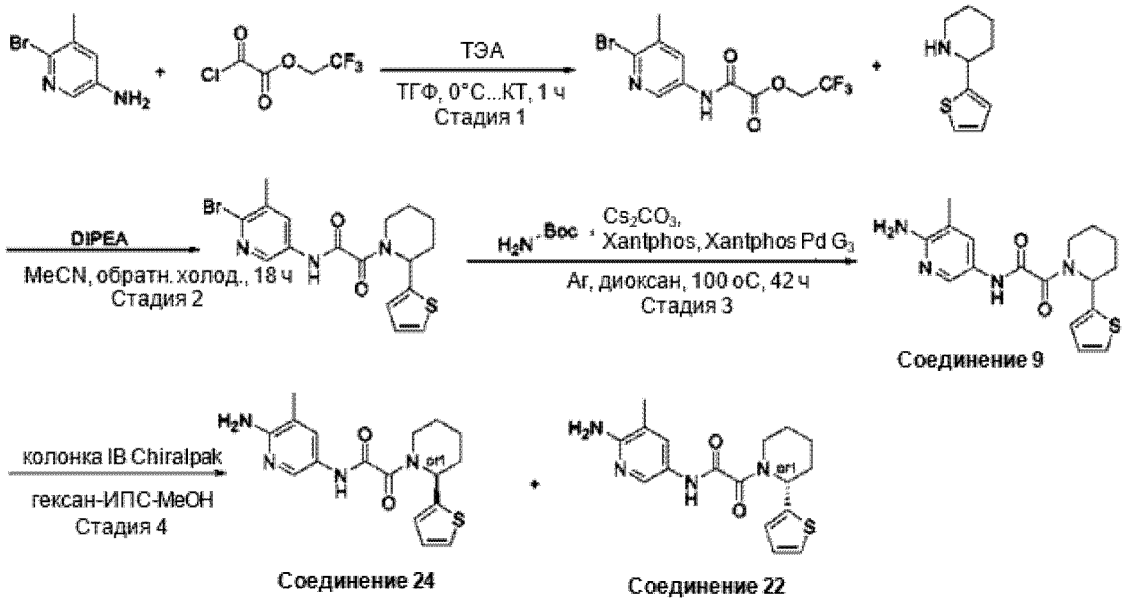
В смесь N-(6-бром-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[2-(2-тиенил)-1-пиперидил]ацетамида (0,5 г, 1,22 ммоль), трет-бутилкарбамата (286,90 мг, 2,45 ммоль) и

карбоната цезия (797,97 мг, 2,45 ммоль) в диоксане (10 мл) в атмосфере Ar, добавляли XantPhos (35,43 мг, 61,23 мкмоль) и XantPhos Pd G3 (87,10 мг, 91,84 мкмоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 42 ч. Конечную смесь фильтровали и упаривали с получением трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-оксо-2-[2-(2-тиенил)-1-пиперидил]ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,95 г, неочищенный). Полученное твердое вещество растворяли в HCl (4,0M раствор в диоксане, 2 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Затем смесь концентрировали в вакууме. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (SunFire C18 19 * 100 5 мкм, колонка; 25-70% H_2O-MeCN, 10 мин, скорость потока: 30 мл/мин, загрузочный насос 4 мл/мин MeCN) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[2-(2-тиенил)-1-пиперидил]ацетамида (0,007 г, 20,32 мкмоль, выход 1,66%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,69 (м, 2H), 1,78 (м, 2H), 2,00 (м, 1H), 2,13 (м, 3H), 2,33 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 3,01 (м, 1H), 4,07 (м, 1H), 5,86 (м, 1H), 7,01 (м, 2H), 7,35 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 8,06 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 344,1; найдено 345,2; Rt=0,982 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(2S)-2-(2-тиенил)-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 24) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(2R)-2-(2-тиенил)-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 22)



*Стадии 1-3 являются такими же, как и для соединения **9**.*

*Стадия 4: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(2S)-2-(2-тиенил)-1-пиперидил]ацетамида (**Соединение 24**) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(2R)-2-(2-тиенил)-1-пиперидил]ацетамида (**Соединение 22**)*

Хиральное разделение выполняли, используя колонку IB (250 * 20, 5 мкм) Chiralpak, гексан-ИПС-MeOH, 90-5-5, скорость потока 15 мл/мин, получая **соединение 24** - N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(2S)-2-(2-тиенил)-1-пиперидил]ацетамид (8,84

мг, выход 32,74%; RT=54,098 мин) и **соединение 22** - N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(2R)-2-(2-тиенил)-1-пиперидил]ацетамид (9,35 мг, выход 34,63%; RT=51,528 мин).

Соединение 22 RT (IB, гексан-ИПС-MeOH, 90-5-5, 0,6 мл/мин)=50,937 мин.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,76 (м, 4H), 1,84 (м, 1H), 2,05 (м, 1H), 2,15 (м, 3H), 2,33 (м, 1H), 3,08 (м, 1H), 4,40 (м, 2H), 4,73 (м, 1H), 6,43 (м, 1H), 6,95 (м, 1H), 7,00 (м, 1H), 7,78 (м, 1H), 8,07 (м, 1H), 9,01 (м, 1H).

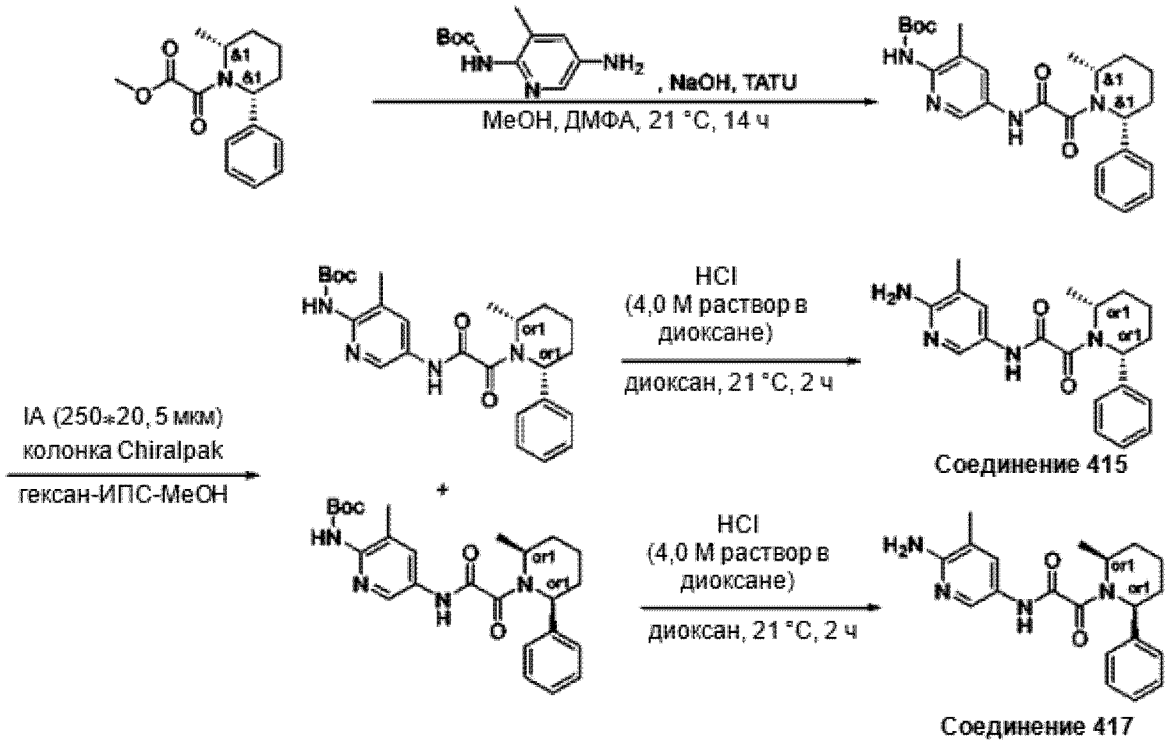
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 344,1; найдено 345,0; Rt=3,711 мин.

Соединение 24 RT (IB, гексан-ИПС-MeOH, 90-5-5, 0,6 мл/мин)=46,420 мин.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,76 (м, 4H), 1,84 (м, 1H), 2,05 (м, 1H), 2,15 (м, 3H), 2,33 (м, 1H), 3,10 (м, 1H), 4,40 (м, 2H), 4,74 (м, 1H), 6,43 (м, 1H), 6,95 (м, 1H), 7,00 (м, 1H), 7,78 (м, 1H), 8,07 (м, 1H), 9,00 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 344,1; найдено 345,0; Rt=3,707 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,6R)-2-метил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 415) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,6S)-2-метил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 417)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,6R)-2-метил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

К раствору метил-2-[(2R,6R)-2-метил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата (0,74 г, 2,83 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли гидроксид натрия, гранулы (113,26 мг, 2,83 ммоль, 53,18 мкл), а полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем растворитель упаривали, а остаток повторно упаривали с EtOH. После этого твердые вещества растворяли в ДМФА и добавляли TATU (1,09 г, 3,40 ммоль) с последующим добавлением

трет-бутил-N-(5-амино-3-метил-2-пиридил)карбамата (632,26 мг, 2,83 ммоль), а полученную смесь перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали 3 раза EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором и упаривали. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (40-60% 0,5-5 мин; вода(hcl)-ацетонитрил 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин; колонка SunFire 19 * 100 мм). трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,6R)-2-метил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (0,2964 г, 654,96 мкмоль, выход 23,13%) получали в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 0,94 (м, 3H), 1,52 (с, 9H), 1,87 (м, 4H), 2,31 (с, 3H), 2,59 (м, 1H), 5,02 (м, 1H), 6,78 (м, 1H), 7,25 (м, 2H), 7,34 (м, 3H), 8,09 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 9,33 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 452,2; найдено 453,2; Rt=1,427 мин.

Стадия 2: Хиральное разделение трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,6R)-2-метил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

Хиральное разделение выполняли, используя колонку IA (250 * 20, 5 мкм) Chiralpak; гексан-ИПС-MeOH 70-15-15 в качестве подвижной фазы; скорость потока 12 мл/мин; получая трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,6R)-2-метил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (147,1 мг, 325,05 мкмоль, выход 49,63%) (RT (IA, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=9,7692 мин) и трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,6S)-2-метил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (123,99 мг, 273,98 мкмоль, выход 41,83%) (RT (IA, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=16,8562 мин. RT (IA, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=9,7692 мин. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 0,94 (м, 3H), 1,25 (м, 1H), 1,49 (с, 9H), 1,64 (м, 2H), 1,96 (м, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,61 (м, 1H), 5,02 (м, 1H), 6,82 (м, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,38 (м, 3H), 8,10 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 9,38 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 452,2; найдено 454,2; Rt=5,688 mi

*Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,6R)-2-метил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 415**)*

К раствору трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,6R)-2-метил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (147,1 мг, 325,05 мкмоль) в диоксане (5 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (59,26 мг, 1,63 ммоль, 74,07 мкл) при 21 °C. Полученную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Полученную смесь упаривали досуха и подвергли ВЭЖХ (C18 колонка, H_2O-MeCN, 30-50% MeCN, 30 мл/мин) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,6R)-2-метил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (40,84 мг, 115,88 мкмоль, выход 35,65%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,65-0,80 (м, 3H), 1,49-1,57 (м, 1H), 1,57-1,67 (м, 1H), 1,70-1,84 (м, 3H), 2,01-2,13 (м, 3H), 4,05-4,75 (м, 1H), 5,13-5,73 (м, 3H), 7,16-7,42 (м, 5H), 7,42-7,60 (м, 2H), 7,91-8,19 (м, 1H), 10,38-10,63 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 352,2; найдено 353,2; Rt=2,577 мин.

*Стадия 4: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,6S)-2-метил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 417**)*

К раствору трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,6S)-2-метил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (123,99 мг, 273,98 мкмоль) в диоксане (5 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (49,95 мг, 1,37 ммоль, 62,44 мкл) при 21 °С. Полученную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Полученную смесь упаривали досуха и подвергли ВЭЖХ (С18 колонка, H_2O-MeCN, 30-50% MeCN, 30 мл/мин) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,6S)-2-метил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (48,4 мг, 137,33 ммоль, выход 50,12%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,64-0,86 (м, 3H), 1,46-1,57 (м, 1H), 1,57-1,66 (м, 1H), 1,70-1,97 (м, 3H), 1,99-2,10 (м, 3H), 2,56-2,60 (м, 1H), 3,91-4,84 (м, 1H), 5,06-5,76 (м, 3H), 7,22-7,30 (м, 1H), 7,33-7,41 (м, 3H), 7,40-7,62 (м, 2H), 7,91-8,15 (м, 1H), 10,39-10,65 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 352,2; найдено 353,2; Rt=2,569 мин.

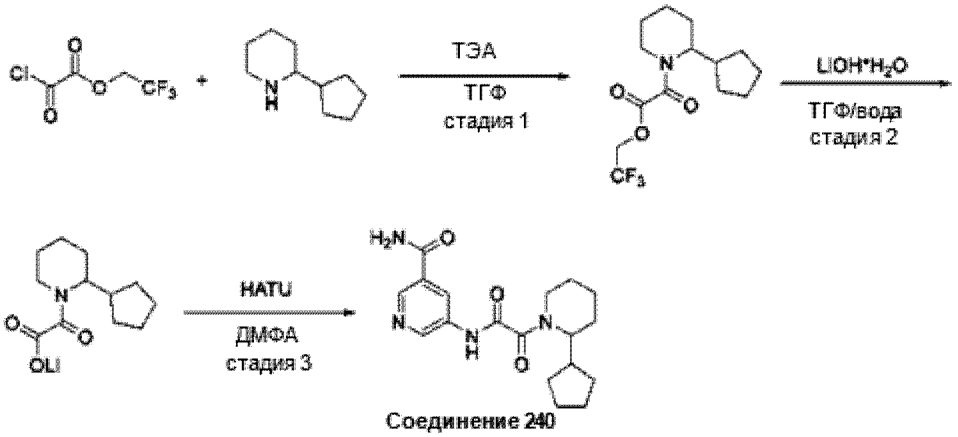
Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[рац-(2R,6R)-2-метил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 112)



Соединение 112

К раствору трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,6R)-2-метил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (141,73 мг, 234,89 мкмоль) (полученный как описано в примере 685) в диоксане (2 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (400,00 мг, 10,97 ммоль, 0,5 мл) при 21 °С. Полученную смесь оставляли перемешиваться в течение 6 ч. Полученную смесь упаривали досуха и очищали ВЭЖХ (2-7 мин, 40-90 мин, R1 30 мл/мин; Sunfire C18, 100×19×5 мкм; загрузочный насос: 5 мл/мин R1) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,6R)-2-метил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (17,7 мг, 50,22 мкмоль, выход 21,38%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 500 МГц): δ (м. д.) 0,91 (м, 5H), 1,54 (м, 3H), 1,79 (м, 3H), 2,10 (м, 3H), 4,77 (м, 1H), 6,09 (м, 2H), 7,40 (м, 6H), 8,19 (м, 1H), 10,71 (с, 1H) ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 352,2; найдено 353,2; Rt=2,737 мин.

Синтез 5-(2-(2-циклопентилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (Соединение 240)



Стадия 1: Синтез 2,2,2-трифторэтил-2-(2-циклопентилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетата 2,2,2-Трифторэтил-2-хлор-2-оксо-ацетат (1,14 г, 5,98 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-циклопентил-5-метил-пиперидина (1 г, 5,98 ммоль) и ТЕА (604,88 мг, 5,98 ммоль, 833,16 мкл) в ТГФ (30 мл) при -10 °С. Полученную смесь оставляли нагреваться до комн. темп. и перемешивали в течение 12 ч. Полученный осадок отфильтровали. Фильтрат упаривали с получением 2,2,2-трифторэтил-2-(2-циклопентил-5-метил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетата (2 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,25 (м, 6Н), 1,68 (м, 8Н), 3,14 (м, 1Н), 3,26 (м, 1Н), 3,59 (м, 1Н), 4,15 (м, 1Н), 5,05 (м, 2Н). ЖХМС (ИЭР): [М+1] m/z: рассчит. 307,3; найдено 308,2; Rt=1,548 мин.

Стадия 2: Синтез 2-(2-циклопентилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетата лития

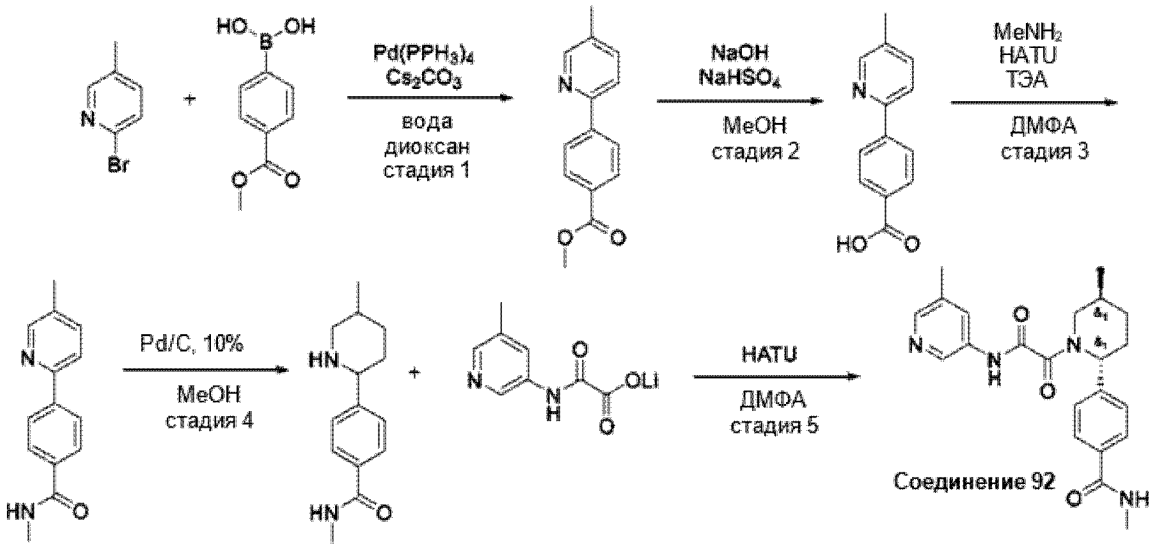
Моногидрат гидроксида лития, 98% (261,18 мг, 6,22 ммоль, 172,97 мкл) добавляли к раствору 2,2,2-трифторэтил-2-(2-циклопентил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетата (1,91 г, 6,22 ммоль) в воде (2 мл) и ТГФ (20 мл), а полученную смесь перемешивали при 20°С в течение 12 ч. Полученную смесь упаривали досуха с получением [2-(2-циклопентил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]оксилития (1,3 г, 5,62 ммоль, выход 90,33%), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,25 (м, 6Н), 1,68 (м, 8Н), 2,36 (м, 1Н), 3,27 (м, 1Н), 3,89 (м, 1Н), 4,13 (м, 1Н). ЖХМС (ИЭР): [М+1] m/z: рассчит. 225,3; найдено 226,2; Rt=1,121 мин.

Стадия 3: Синтез 5-(2-(2-циклопентилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида [2-(2-Циклопентил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]оксилитий (0,5 г, 2,16 ммоль) смешивали с HATU (904,46 мг, 2,38 ммоль) в ДМФА (5 мл), а полученную смесь перемешивали при 20°С в течение 10 мин с последующим добавлением 5-аминопиридин-3-карбоксамида (296,56 мг, 2,16 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°С в течение 12 ч. Полученный раствор подвергли очистке ВЭЖХ (колонка SunFire 19 * 100 мм, вода-MeCN в качестве подвижной фазы) с получением 5-[[2-(2-циклопентил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,194 г, 563,29 мкмоль, выход 26,05%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,23 (м, 2H), 1,33-1,42 (м, 1H), 1,42-1,78 (м, 12H), 2,75-3,19 (м, 1H), 3,49-3,60 (м, 1H), 4,18-4,25 (м, 1H), 7,50-7,65 (м, 1H), 8,09-8,18 (м, 1H), 8,43-8,55 (м, 1H), 8,73-8,78 (м, 1H), 8,83-8,92 (м, 1H), 11,02-11,12 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 344,4; найдено 345,2; Rt=3,146 мин.

Синтез *N*-метил-4-(5-метил-1-(2-((5-метилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоацетил)пиперидин-2-ил)бензамида (Соединение 92)



Стадия 1: Синтез метил-4-(5-метилпиридин-2-ил)бензоата

2-Бром-5-метил-пиридин (1,82 г, 10,57 ммоль) и (4-метоксикарбонилфенил)бороновую кислоту (2 г, 11,11 ммоль) растворяли в диоксане (40 мл) и воде (5 мл). Добавляли к ним карбонат цезия (8,23 г, 25,26 ммоль). Затем добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (583,73 мг, 505,15 мкмоль), а реакционную колбу быстро вакуумировали и повторно заполняли аргоном. Полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 12 ч. После этого охлаждали и упаривали. Остаток разделяли между EtOAc (100 мл) и водой (100 мл). Органическую фазу собирали, сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Остаток подвергли колоночной хроматографии с получением метил-4-(5-метил-2-пиридил)бензоата (0,3 г, 1,32 ммоль, выход 13,07%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 2,35 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 7,74 (д, 1H), 7,96 (д, 1H), 8,04 (д, 2H), 8,20 (д, 2H), 8,55 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 227,2; найдено 228,2; Rt=1,255 мин.

Стадия 2. Синтез 4-(5-метилпиридин-2-ил)бензойной кислоты

Гидроксид натрия, гранулы (105,60 мг, 2,64 ммоль, 49,58 мкл) добавляли к раствору метил-4-(5-метил-2-пиридил)бензоата (0,3 г, 1,32 ммоль) в MeOH (20 мл), а полученную смесь нагревали при 65°C в течение 12 ч. Полученный раствор охлаждали до комн. темп. и упаривали. Остаток разделяли между ДХМ (10 мл) и водой (10 мл). Водный слой собирали и подкисляли гидросульфатом натрия (316,98 мг, 2,64 ммоль). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенный органический слой упаривали с получением 4-(5-метил-2-пиридил)бензойной кислоты (0,28 г, 1,31 ммоль, выход 99,47%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 2,32 (с, 3H), 7,65 (д, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,93 (м, 4H), 8,48 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 213,2; найдено 214,2; Rt=0,881 мин.

Стадия 3: Синтез N-метил-4-(5-метилпиридин-2-ил)бензамида

4-(5-Метил-2-пиридил)бензойную кислоту (0,28 г, 1,31 ммоль), метанамин (177,32 мг, 2,63 ммоль, 197,24 мкл, HCl), HATU (549,22 мг, 1,44 ммоль) и триэтиламин (465,06 мг, 4,60 ммоль, 640,58 мкл) смешивали в ДМФА (5 мл), а полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Полученную смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой собирали, промывали водой, солевым раствором и упаривали. Остаток подвергли колоночной хроматографии с получением *N*-метил-4-(5-метил-2-пиридил)бензамида (0,2 г, 883,89 мкмоль, выход 67,31%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 2,34 (с, 3H), 2,80 (д, 3H), 7,71 (д, 1H), 7,93 (м, 3H), 8,13 (д, 2H), 8,50 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 226,2; найдено 227,2; Rt=0,783 мин.

Стадия 4. Синтез N-метил-4-(5-метилпиперидин-2-ил)бензамида

Палладий, 10% на угле, тип 487, сухой (1,88 мг, 17,68 мкмоль) добавляли к раствору*N*-метил-4-(5-метил-2-пиридил)бензамида (0,2 г, 883,89 мкмоль) в MeOH (30 мл), а полученную смесь гидрировали под давлением 50 атм. и при 50°C в течение 72 ч. После израсходования исходного материала (отслеживание хода реакции с помощью H-ЯМР), полученную смесь охлаждали до комн. темп. и фильтровали. Фильтрат упаривали досуха. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (колонка SunFire 100 * 19 мм 5 мкм, вода-MeCN+NH_3 в качестве смеси элюентов) с получением *N*-метил-4-(5-метил-2-пиперидил)бензамида (0,012 г, 51,65 мкмоль, выход 5,84%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.)

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 232,3; найдено 233,2; Rt=1,556 мин.

*Стадия 5: Синтез N-метил-4-(5-метил-1-(2-((5-метилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоацетил)пиперидин-2-ил)бензамида (**Соединение 92**)*

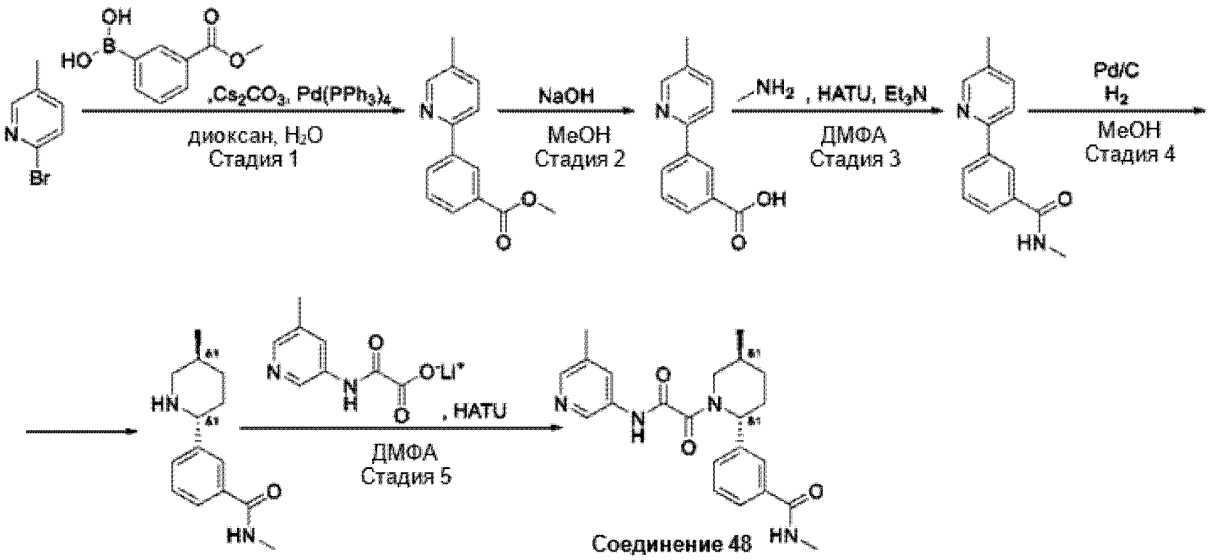
[2-[(5-Метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетил]оксилитий (9,61 мг, 51,65 мкмоль) и HATU (19,64 мг, 51,65 мкмоль) смешивали в ДМФА (2 мл), а полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 20 мин с последующим добавлением *N*-метил-4-(5-метил-2-пиперидил)бензамида (0,012 г, 51,65 мкмоль) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Полученную смесь подвергли очистке ВЭЖХ (колонка SunFire 100 * 19 мм 5 мкм, вода-MeCN в качестве смеси элюентов) с получением *N*-метил-4-[5-метил-1-[2-[(5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетил]-2-пиперидил]бензамида (0,005 г, 12,68 мкмоль, выход 24,54%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,12 (м, 3H), 1,41 (м, 1H), 2,00 (м, 2H), 2,25 (м, 2H), 2,38 (м, 3H), 3,20 (м, 4H), 4,47 (м, 1H), 6,18 (м, 2H), 7,36 (д, 2H), 7,78 (д, 2H), 8,13 (м, 1H), 8,25 (м, 1H), 8,62 (м, 1H), 9,57 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 394,5; найдено 395,2; Rt=2,496 мин.

Синтез *N*-метил-3-[(2*R*,5*S*)-5-метил-1-[2-[(5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-

ацетил]-2-пиперидил]бензамида (Соединение 48)



Стадия 1. Синтез метил-3-(5-метил-2-пиридил)бензоата

К перемешиваемому раствору 2-бром-5-метил-пиридина (2 г, 11,63 ммоль) и (3-метоксикарбонилфенил)бороновой кислоты (2,30 г, 12,79 ммоль) в диоксане (40 мл) и воде (4 мл) добавляли карбонат цезия (9,47 г, 29,07 ммоль). Полученную суспензию дегазировали аргоном. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (671,75 мг, 581,32 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 12 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали, а фильтрат упаривали в вакууме. Остаток разделили между EtOAc (100 мл) и водой (100 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением метил-3-(5-метил-2-пиридил)бензоата (1 г, 4,40 ммоль, выход 37,85%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 2,35 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 7,63 (т, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,99 (д, 1H), 8,32 (м, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,67 (с, 1H).

Стадия 2. Синтез 3-(5-метил-2-пиридил)бензойной кислоты

К перемешиваемому раствору метил-3-(5-метил-2-пиридил)бензоата (1 г, 4,40 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли гидроксид натрия (352,00 мг, 8,80 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 12 часов. После завершения реакции реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разделяли между ДХМ (10 мл) и водой (10 мл). Водный слой подкисляли гидросульфатом натрия (1,06 г, 8,80 ммоль). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(5-метил-2-пиридил)бензойной кислоты (0,9 г, 4,22 ммоль, выход 95,92%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 2,34 (с, 3H), 7,59 (т, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,96 (м, 2H), 8,27 (д, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 13,05 (уш. с, 1H).

Стадия 3. Синтез N-метил-3-(5-метил-2-пиридил)бензамида

К перемешиваемому раствору 3-(5-метил-2-пиридил)бензойной кислоты (1 г, 4,69 ммоль), метанамина (соль HCl, 633,28 мг, 9,38 ммоль) и HATU (1,96 г, 5,16 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли триэтиламин (1,66 г, 16,41 ммоль, 2,29 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 часов. Через 12 часов реакционную смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением *N*-метил-3-(5-метил-2-пиридил)бензамида (1,05 г, 4,64 ммоль, выход 98,95%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 2,35 (с, 3H), 2,81 (д, 3H), 7,55 (т, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,93 (м, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,52 (м, 3H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 226,1; найдено 227,2; Rt=0,852 мин.

Стадия 4. Синтез N-метил-3-(5-метил-2-пиперидил)бензамида

Раствор *N*-метил-3-(5-метил-2-пиридил)бензамида (1,05 г, 4,64 ммоль) в MeOH (30 мл) гидрировали на палладии, 10% на угле, тип 487, сухой (493,83 мг, 4,64 ммоль) под давлением 50 атм. H_2 при 50°C в течение 52 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали; остаток промывали MeOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а неочищенный продукт очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Элюент: вода-ацетонитрил, 0-10%, 0,5-6 мин; скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл/мин, ацетонитрил; колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением *N*-метил-3-(5-метил-2-пиперидил)бензамида (210 мг).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 232,2; найдено 233,2; Rt=1,668 мин.

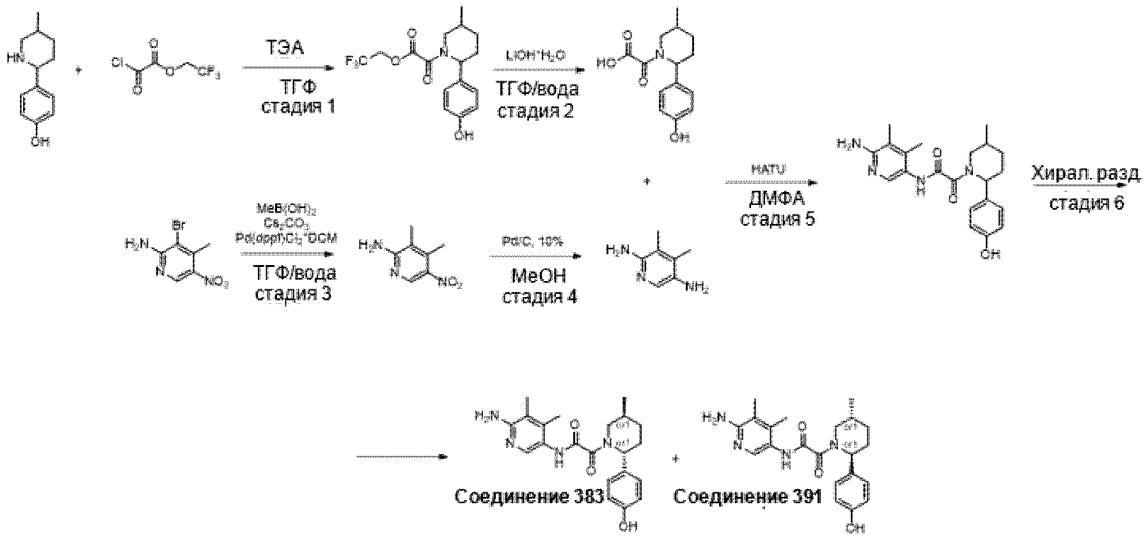
*Стадия 5: Синтез N-метил-3-[(2R,5S)-5-метил-1-[2-[(5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетил]-2-пиперидил]бензамида (**Соединение 48**)*

К перемешиваемому раствору [2-[(5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетил]оксилития (104,13 мг, 559,57 мкмоль) и HATU (212,77 мг, 559,57 мкмоль) в ДМФА (3 мл) добавляли *N*-метил-3-(5-метил-2-пиперидил)бензамид (0,13 г, 559,57 мкмоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 часов. Полученную смесь подвергали очистке обращенно-фазной ВЭЖХ (Элюент: вода-ацетонитрил, 20-25%, 0,5-6 мин; скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл/мин, ацетонитрил; колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением *N*-метил-3-[(2*R*,5*S*)-5-метил-1-[2-[(5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетил]-2-пиперидил]бензамида (**Соединение 48**, 40,10 мг, 101,66 мкмоль, выход 18,17%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6+CCl_4, 400 МГц): δ (м. д.) 1,12 (м, 3H), 1,43 (м, 1H), 1,92 (м, 2H), 2,15 (м, 1H), 2,35 (м, 3H), 2,84 (м, 3H), 3,03 (м, 1H), 3,30 (м, 1H), 3,88 (м, 1H), 5,49 (м, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,74 (м, 2H), 7,97 (м, 1H), 8,08 (м, 1H), 8,25 (м, 1H), 8,55 (м, 1H), 10,92 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 394,2; найдено 395,2; Rt=1,013 мин.

Синтез *N*-(6-амино-4,5-диметилпиридин-3-ил)-2-(2-(4-гидроксифенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 383, Соединение 391)



Стадия 1. Синтез 2,2,2-трифторэтил-2-(2-(4-гидроксифенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетата

2,2,2-Трифторэтил-2-хлор-2-оксо-ацетат (996,01 мг, 5,23 ммоль) добавляли по каплям к раствору 4-(5-метил-2-пиперидил)фенола (1 г, 5,23 ммоль) и ТЕА (529,05 мг, 5,23 ммоль, 728,71 мкл) в ТГФ (20 мл) при -40 °С. Полученную смесь оставляли нагреваться до комн. темп. и перемешивали в течение 12 ч. Полученный осадок отфильтровали. Фильтрат упаривали с получением 2,2,2-трифторэтил-2-[2-(4-гидроксифенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата (1,2 г, 3,48 ммоль, выход 66,47%), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,92 (д, 3Н), 1,28 (м, 1Н), 1,67 (м, 1Н), 1,89 (м, 1Н), 2,11 (м, 1Н), 3,18 (м, 1Н), 3,79 (м, 2Н), 4,62 (м, 1Н), 5,04 (м, 2Н), 6,77 (м, 2Н), 7,05 (м, 2Н), 9,44 (м, 1Н).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 345,2; найдено 346,2; Rt=1,354 мин

Стадия 2. Синтез 2-(2-(4-гидроксифенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоуксусной кислоты

Моногидрат гидроксида лития, 98% (145,83 мг, 3,48 ммоль, 96,57 мкл) добавляли к раствору 2,2,2-трифторэтил-2-[2-(4-гидроксифенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата (1,2 г, 3,48 ммоль) в ТГФ (20 мл) и воде (2 мл), а полученную смесь перемешивали при 20°С в течение 12 ч. Полученную смесь упаривали досуха с получением 2-[2-(4-гидроксифенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-уксусной кислоты (0,8 г, 2,96 ммоль, выход 85,19%, Li^+), которую использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98 (д, 3Н), 1,18 (м, 1Н), 1,38 (м, 1Н), 1,98 (м, 3Н), 2,84 (м, 1Н), 3,12 (м, 1Н), 4,65 (м, 1Н), 5,04 (м, 1Н), 6,78 (м, 2Н), 7,17 (м, 2Н), 9,55 (м, 1Н).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 263,2; найдено 264,2; Rt=0,885 мин.

Стадия 3: Синтез 3,4-диметил-5-нитропиридин-2-амина

3-Бром-4-метил-5-нитро-пиридин-2-амин (5 г, 15,98 ммоль, HBr) и метилбороновую кислоту (4,78 г, 79,89 ммоль) растворяли в ТГФ (100 мл) и воде (10 мл). Добавляли к ним карбонат цезия (33,84 г, 103,85 ммоль). Затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (798,86 мкмоль), а реакционную колбу быстро вакуумировали и

повторно заполняли аргоном. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. После этого охлаждали и упаривали. Остаток разделяли между EtOAc (100 мл) и водой (100 мл). Органическую фазу собирали, сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением 3,4-диметил-5-нитро-пиридин-2-амина (2 г, 11,96 ммоль, выход 74,88%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 2,64 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 7,65 (уш. с, 2H), 9,16 (с, 1H).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 167,2; найдено 168,2; Rt=0,881 мин.

Стадия 4. Синтез 3,4-диметилпиридин-2,5-диамина

Палладий, 10% на угле, тип 487, сухой (636,62 мг, 5,98 ммоль) добавляли к раствору 3,4-диметил-5-нитро-пиридин-2-амина (1 г, 5,98 ммоль) в MeOH (30 мл), а полученную смесь гидрировали под давлением 50 атм. и 20°C в течение 12 ч. Полученную смесь фильтровали и упаривали с получением 3,4-диметилпиридин-2,5-диамина (0,7 г, 5,10 ммоль, выход 85,30%), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,90 (с, 3H), 1,93 (с, 3H), 4,01 (уш. с, 2H), 4,60 (уш. с, 2H), 7,27 (с, 1H).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 137,2; найдено 138,2; Rt=мин.

Стадия 5. Синтез N-(6-амино-4,5-диметилпиридин-3-ил)-2-(2-(4-гидроксифенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

2-[2-(4-Гидроксифенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-уксусную кислоту (0,4 г, 1,48 ммоль, Li^+) смешивали с HATU (562,83 мг, 1,48 ммоль) в ДМФА (5 мл), а полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 10 мин с последующим добавлением 3,4-диметилпиридин-2,5-диамина (203,06 мг, 1,48 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Полученный раствор подвергли очистке ВЭЖХ (колонка: TRIART 100 * 20, 5 мкм, вода/ACN+NH_3 в качестве смеси элюентов) с получением *N*-(6-амино-4,5-диметил-3-пиридил)-2-[2-(4-гидроксифенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,057 г, 149,04 мкмоль, выход 10,07%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 382,5; найдено 383,2; Rt=0,811 мин.

*Стадия 6: Хиральное разделение (**соединение 383** и **соединение 391**)*

N-(6-Амино-4,5-диметил-3-пиридил)-2-[2-(4-гидроксифенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (57 мг, 149,04 мкмоль) разделяли, используя колонку Chiralpak OD-H 250 * 30, 5 мкм; гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15 в качестве подвижной фазы; скорость потока 30 мл/мин; объем вводимой пробы: 900 мкл; получая **соединение 383** - *N*-(6-амино-4,5-диметил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-(4-гидроксифенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (21 мг, 54,91 мкмоль, выход 36,84%) (RT (OD-H, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=14,05 мин) в виде желтого твердого вещества и соединение **391** - *N*-(6-амино-4,5-диметил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-2-(4-гидроксифенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (22 мг, 57,52 мкмоль, выход 38,60%) (RT (OD-H, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=8,29 мин) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 383: время удерживания: 14,05 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,04 (м, 3H), 1,26-1,34 (м, 1H), 1,65-1,73

(м, 1H), 1,83 (д, 1H), 1,87-2,04 (м, 7H), 2,11-2,19 (м, 1H), 2,70-3,13 (м, 1H), 3,40-4,02 (м, 1H), 4,97-5,54 (м, 1H), 5,56-5,85 (м, 2H), 6,67-6,80 (м, 2H), 7,02-7,22 (м, 2H), 7,43-7,68 (м, 1H), 9,16-9,45 (м, 1H), 9,48-10,14 (м, 1H).

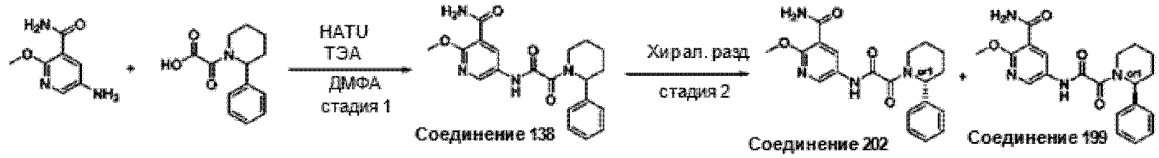
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 382,4; найдено 383,2; Rt=1,974 мин.

Соединение 391: время удерживания: 8,29 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,91-1,06 (м, 3H), 1,18-1,38 (м, 1H), 1,59-1,74 (м, 1H), 1,76-1,87 (м, 1H), 1,87-2,04 (м, 7H), 2,08-2,20 (м, 1H), 2,66-3,18 (м, 1H), 3,41-4,00 (м, 1H), 5,00-5,55 (м, 1H), 5,57-5,85 (м, 2H), 6,71-6,78 (м, 2H), 7,03-7,19 (м, 2H), 7,46-7,67 (м, 1H), 9,16-9,38 (м, 1H), 9,51-10,14 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 382,4; найдено 383,2; Rt=1,980 мин.

Синтез 2-метокси-5-(2-оксо-2-(2-фенилпиперидин-1-ил)ацетамидо)никотинамида (соединение 138, соединение 199 и соединение 202)



*Стадия 1. Синтез 2-метокси-5-(2-оксо-2-(2-фенилпиперидин-1-ил)ацетамидо)никотинамида (**Соединение 138**)*

DIPEA (138,52 мг, 1,07 ммоль, 186,68 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-оксо-2-(2-фенил-1-пиперидил)уксусной кислоты (0,1 г, 428,70 мкмоль) и 5-амино-2-метокси-пиридин-3-карбоксамида (71,66 мг, 428,70 мкмоль) в ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением раствора HATU (179,31 мг, 471,57 мкмоль) в ДМФА (2 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ с получением чистого 2-метокси-5-[[2-оксо-2-(2-фенил-1-пиперидил)ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (117,4 мг, 307,00 мкмоль, выход 71,61%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,44 (м, 2H), 1,61 (м, 2H), 1,92 (м, 1H), 3,00 (м, 2H), 3,96 (м, 4H), 5,69 (м, 1H), 7,33 (м, 3H), 7,41 (м, 2H), 7,73 (м, 1H), 7,77 (м, 1H), 8,51 (м, 1H), 8,57 (м, 1H), 11,08 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 382,4; найдено 383,2; Rt=3,030 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 199** и **соединение 202**)*

2-Метокси-5-[[2-оксо-2-(2-фенил-1-пиперидил)ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (46,2 мг, 120,81 мкмоль) разделяли, используя колонку Chiralpak IB 250 * 20, 5 мкм; CO_2-MeOH, 70-30 в качестве подвижной фазы; скорость потока 2 мл/мин; получая **соединение 199-2**-метокси-5-[[2-оксо-2-[(2R)-2-фенил-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (22 мг, 57,53 мкмоль, выход 47,62%)

(RT=7,02 мин) в виде бежевого твердого вещества и соединение **202-2**-метокси-5-[[2-оксо-2-[(*2S*)-2-фенил-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (24,15 мг, 63,15 мкмоль, выход 52,27%) (RT=7,71 мин) в виде бежевого твердого вещества.

Соединение 199: время удерживания: 7,02 мин

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,53 (м, 4Н), 1,87 (м, 1Н), 3,01 (м, 1Н), 3,70 (м, 1Н), 3,95 (м, 3Н), 4,23 (м, 1Н), 5,44 (м, 1Н), 7,37 (м, 5Н), 7,76 (м, 2Н), 8,52 (м, 2Н), 11,09 (м, 1Н).

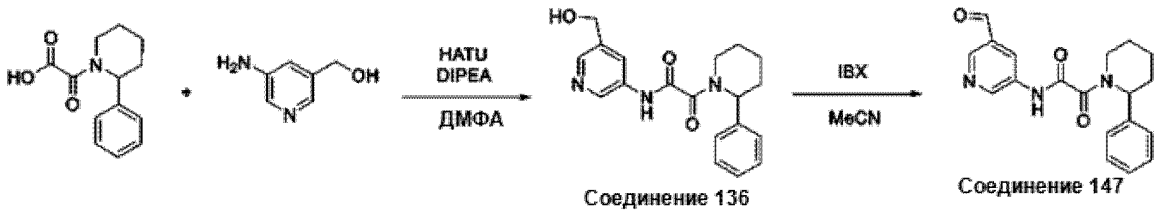
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 382,2; найдено 383,2; Rt=3,359 мин.

Соединение 202: время удерживания: 7,71 мин

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,55 (м, 4Н), 1,83 (м, 1Н), 3,01 (м, 1Н), 3,70 (м, 1Н), 3,95 (м, 3Н), 4,30 (м, 1Н), 5,45 (м, 1Н), 7,37 (м, 5Н), 7,75 (м, 2Н), 8,53 (м, 2Н), 11,09 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 382,2; найдено 383,2; Rt=3,360 мин.

Синтез *N*-(5-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-2-оксо-2-(2-фенилпиперидин-1-ил)ацетамида (Соединение 136) и *N*-(5-формилпиридин-3-ил)-2-оксо-2-(2-фенилпиперидин-1-ил)ацетамида (Соединение 147)



*Стадия 1. Синтез N-(5-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-2-оксо-2-(2-фенилпиперидин-1-ил)ацетамида (**Соединение 136**)*

DIPEA (138,52 мг, 1,07 ммоль, 186,68 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-оксо-2-(2-фенил-1-пиперидил)уксусной кислоты (0,1 г, 428,70 мкмоль) и (5-амино-3-пиридил)метанола (53,22 мг, 428,70 мкмоль) в ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением раствора HATU (179,31 мг, 471,57 мкмоль) в ДМФА (2 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ с получением чистого *N*-[5-(гидроксиметил)-3-пиридил]-2-оксо-2-(2-фенил-1-пиперидил)ацетамида (0,1 г, 294,65 мкмоль, выход 68,73%).

^{1}Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,42 (м, 2Н), 1,61 (м, 2Н), 1,82 (м, 1Н), 2,98 (м, 2Н), 3,96 (м, 1Н), 4,49 (м, 2Н), 5,42 (м, 2Н), 7,26 (м, 1Н), 7,33 (м, 2Н), 7,39 (м, 2Н), 8,05 (м, 1Н), 8,24 (м, 1Н), 8,64 (м, 1Н), 11,10 (м, 1Н).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 339,4; найдено 340,2; Rt=2,490 мин.

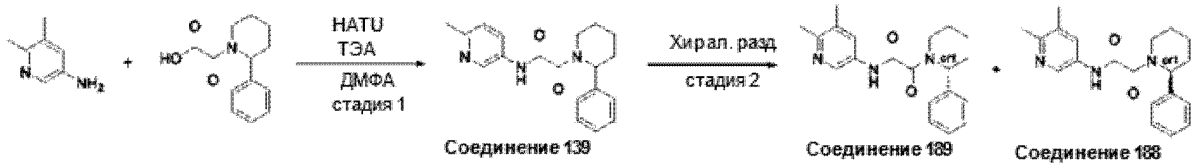
Стадия 2: Синтез N-(5-формилпиридин-3-ил)-2-оксо-2-(2-фенилпиперидин-1-

*ил)ацетамида (**Соединение 147**)*

N-[5-(Гидроксиметил)-3-пиридил]-2-оксо-2-(2-фенил-1-пиперидил)ацетамид (84,4 мг, 248,68 мкмоль) и 2-иодксибензойную кислоту (90,53 мг, 323,29 мкмоль) растворяли в MeCN (10 мл) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч. Полученный раствор оставляли охлаждаться до комн. темп.и фильтровали через бумажный фильтр. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Твердый остаток очищали ВЭЖХ, используя вода-MeOH в качестве подвижной фазы с получением *N*-(5-формил-3-пиридил)-2-оксо-2-(2-фенил-1-пиперидил)ацетамида (14,6 мг, 43,28 мкмоль, выход 17,40%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,63 (м, 2H), 2,01 (м, 2H), 2,50 (м, 1H), 2,99 (м, 1H), 3,70 (м, 1H), 4,68 (м, 1H), 6,19 (м, 1H), 7,27 (м, 3H), 7,36 (м, 2H), 8,72 (м, 1H), 8,86 (м, 1H), 9,01 (м, 1H), 9,76 (м, 1H), 10,10 (м, 1H).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 337,4; найдено 338,2; Rt=3,284 мин.

Синтез *N*-(5,6-диметилпиридин-3-ил)-2-оксо-2-(2-фенилпиперидин-1-ил)ацетамида (соединение 139, соединение 189 и соединение 188)



*Стадия 1: Синтез N-(5,6-диметилпиридин-3-ил)-2-оксо-2-(2-фенилпиперидин-1-ил)ацетамида (**Соединение 139**)*

DIPEA (138,52 мг, 1,07 ммоль, 186,68 мкл) добавляли к раствору соответствующего 5,6-диметилпиридин-3-амина (52,37 мг, 428,70 мкмоль) и 2-оксо-2-(2-фенил-1-пиперидил)уксусной кислоты (0,1 г, 428,70 мкмоль) в ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением раствора HATU (179,31 мг, 471,57 мкмоль) в ДМФА (2 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters SunFire C18 19 * 100 5 мкм и 40-60% MeCN в качестве подвижной фазы с получением чистого *N*-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-оксо-2-(2-фенил-1-пиперидил)ацетамида (99,6 мг, 295,19 мкмоль, выход 68,86%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+CCl_4) δ (м. д.) 1,44 (м, 2H), 1,62 (м, 2H), 1,82 (м, 1H), 2,23 (м, 3H), 2,37 (м, 3H), 2,98 (м, 2H), 3,67 (м, 1H), 5,68 (м, 1H), 7,33 (м, 3H), 7,41 (м, 2H), 7,86 (м, 1H), 8,53 (м, 1H), 10,97 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 337,4; найдено 338,2; Rt=2,510 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 189 и соединение 188**)*

N-(5,6-Диметил-3-пиридил)-2-оксо-2-(2-фенил-1-пиперидил)ацетамид (52,93 мг, 156,87 мкмоль) разделяли, используя колонку Chiralpak OJ-H 250 * 20, 5 мкм; гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20 в качестве подвижной фазы; скорость потока 12 мл/мин; объем

вводимой пробы: 900 мкл; получая **соединение 189** - *N*-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*2R*)-2-фенил-1-пиперидил]ацетамид (26,84 мг, 79,55 мкмоль, выход 50,71%) (RT (OJ-H, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=24,48 мин) в виде бежевого твердого вещества и **соединение 188** - *N*-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-оксо-2-[(*2S*)-2-фенил-1-пиперидил]ацетамид (26,09 мг, 77,32 мкмоль, выход 49,29%) (RT (OJ-H, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=10,69 мин) в виде бежевого твердого вещества.

Соединение 189: время удерживания: 24,48 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,49 (м, 4H), 1,85 (м, 1H), 2,20 (м, 3H), 2,34 (м, 3H), 2,43 (м, 1H), 2,96 (м, 1H), 4,02 (м, 1H), 5,39 (м, 1H), 7,33 (м, 5H), 7,80 (м, 1H), 8,46 (м, 1H), 10,94 (м, 1H).

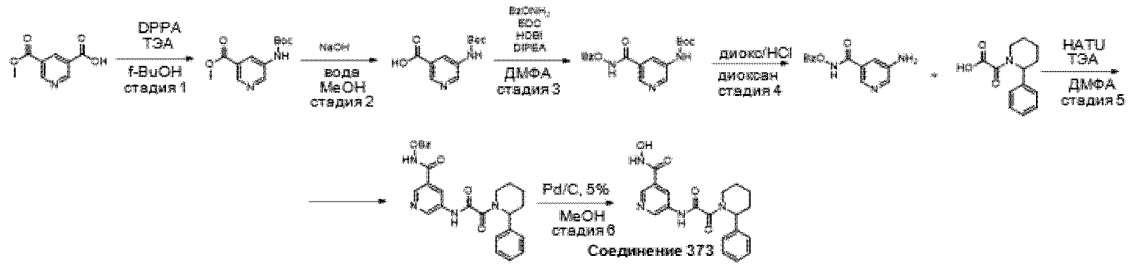
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 337,2; найдено 338,2; Rt=3,802 мин.

Соединение 188: время удерживания: 10,69 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,51 (м, 4H), 1,83 (м, 1H), 2,20 (м, 3H), 2,34 (м, 3H), 2,43 (м, 1H), 2,96 (м, 1H), 4,12 (м, 1H), 5,40 (м, 1H), 7,34 (м, 5H), 7,80 (м, 1H), 8,46 (м, 1H), 10,93 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 337,2; найдено 338,2; Rt=3,808 мин.

Синтез *N*-гидрокси-5-(2-оксо-2-(2-фенилпиперидин-1-ил)ацетамидо)никотинамида (Соединение 378)



Стадия 1: Синтез метил-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)никотината

Порцию 5-метоксикарбонилпиридин-3-карбоновой кислоты (4,23 г, 23,35 ммоль) растворяли в сухом *трет*-бутаноле (98,25 г, 1,33 моль, 125 мл) и последовательно обрабатывали TEA, 99% (3,54 г, 35,03 ммоль, 4,88 мл) и дифенилфосфорилазидом (8,52 г, 35,03 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 8 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток разделяли между водой и ДХМ. Слои разделяли и водную фазу дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фазы сушили и концентрировали с получением метил-5-(*трет*-бутоксикарбониламино)пиридин-3-карбоксилата (8 г, неочищенный), который использовали без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,49 (с, 9H), 3,96 (с, 3H), 8,49 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 12,06 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 252,2; найдено 253,2; Rt=1,216 мин.

Стадия 2. Синтез 5-((трет-бутоксикарбонил)амино)никотиновой кислоты

Метил-5-(*трет*-бутоксикарбониламино)пиридин-3-карбоксилат (8 г, 31,71 ммоль) растворяли в MeOH (128 мл) и воде (32 мл) и одной порцией добавляли гидроксид натрия, гранулы (1,90 г, 47,57 ммоль, 893,25 мкл), смесь перемешивали 8 ч при комн. темп., смесь концентрировали остаток обрабатывали 1 N HCl до тех пор, пока полученная суспензия не достигла pH 3. Остаток собирали и промывали водой, сушили. Неочищенный остаток подвергли CC (SiO_2, градиент ACN/$CHCl_3$) с получением 5-(*трет*-бутоксикарбониламино)пиридин-3-карбоновой кислоты (1,1 г, 4,62 ммоль, выход 14,56%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,49 (с, 9H), 8,48 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 9,82 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 238,2; найдено 239,2; Rt=0,964 мин.

Стадия 3: Синтез трет-бутил-(5-((бензоилокси)карбамоил)пиридин-3-ил)карбамата

5-(*трет*-Бутоксикарбониламино)пиридин-3-карбоновую кислоту (0,2 г, 839,49 мкмоль) растворяли в ДМФА (4 мл) и *O*-бензилгидроксиламин (200,99 мг, 1,26 ммоль, HCl) EDC (321,86 мг, 1,68 ммоль), HOBt (124,78 мг, 923,44 мкмоль) и DIPEA (336,35 мг, 2,60 ммоль, 453,30 мкл) добавляли одной порцией. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 8 ч, за ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали солевым раствором (3 * 10 мл), сушили Na_2SO_4 и концентрировали с получением *трет*-бутил-N-[5-(бензилоксикарбамоил)-3-пиридил]карбамата (0,3 г, неочищенный), использовали без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,49 (с, 9H), 4,84 (с, 2H), 5,45 (уш. с, 2H), 7,40 (м, 5H), 8,01 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,65 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 343,2; найдено 344,2; Rt=1,221 мин.

Стадия 4: Синтез 5-амино-N-(бензоилокси)никотинамида

трет-Бутил-*N*-[5-(бензилоксикарбамоил)-3-пиридил]карбамат (0,3 г, 873,68 мкмоль) растворяли в диоксане (1 мл) и добавляли раствор хлористого водорода 4,0M в диоксане (318,55 мг, 8,74 ммоль, 398,19 мкл), смесь перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч и концентрировали с получением 5-амино-*N*-бензилокси-пиридин-3-карбоксамида (0,3 г, неочищенный, HCl), который использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 243,2; найдено 244,2; Rt=0,780 мин.

Стадия 5: Синтез N-(бензоилокси)-5-(2-оксо-2-(2-фенилпиперидин-1-ил)ацетамидо)никотинамида

Раствор 5-амино-*N*-бензилокси-пиридин-3-карбоксамида (0,3 г, 1,07 ммоль, HCl), 2-оксо-2-(2-фенил-1-пиперидил)уксусной кислоты (250,17 мг, 1,07 ммоль), TEA (325,58 мг, 3,22 ммоль, 448,45 мкл) и HATU (611,69 мг, 1,61 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл), промывали солевым раствором (3×30 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный подвергли очистке ВЭЖХ (30-55%2-7 мин; вода-MecN; 30 мл/мин; колонка SunFire 19*100 мм) с получением *N*-бензилокси-5-

[[2-оксо-2-(2-фенил-1-пиперидил)ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (24,4 мг, 53,22 мкмоль, выход 4,96%).

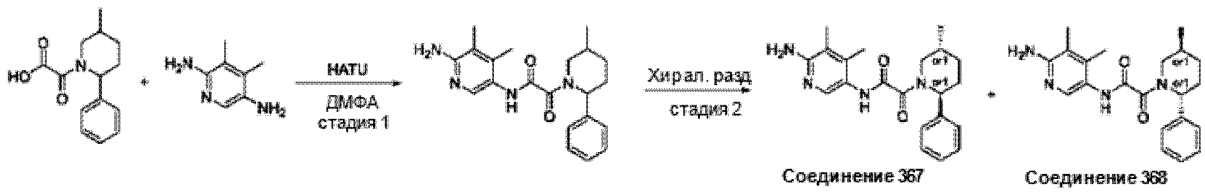
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 458,4; найдено 459,2; Rt=1,349 мин.

*Стадия 6: Синтез N-гидрокси-5-(2-оксо-2-(2-фенилпиперидин-1-ил)ацетамидо)никотинамида (**Соединение 378**)*

N-Бензилокси-5-[[2-оксо-2-(2-фенил-1-пиперидил)ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (24,4 мг, 53,22 мкмоль) растворяли в MeOH (2 мл) и добавляли палладий, 5% на пасте активированного угля, 5R437 (1,13 мг, 10,64 мкмоль). Смесь вакуумировали и присоединяли баллон с водородом. Ход реакции в смеси контролировали с помощью ЖХМС. Смесь фильтровали, а раствор подвергли очистке ВЭЖХ (10-50% 0,5-6,5 мин; вода-MeCN; 30 мл/мин; колонка SunFire 19 * 100 мм) с получением *N*-[5-(гидроксикарбамоил)-3-пиридил]-2-оксо-2-(2-фенил-1-пиперидил)ацетамида (4,1 мг, 11,13 мкмоль, выход 20,91%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 368,2; найдено 369,2; Rt=2,523 мин.

Синтез *N*-(6-амино-4,5-диметилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 368, соединение 367)



Стадия 1. Синтез N-(6-амино-4,5-диметилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

2-(5-Метил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-уксусную кислоту (0,4 г, 1,57 ммоль, Li^+) смешивали с HATU (598,25 мг, 1,57 ммоль) в ДМФА (5 мл), а полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 10 мин с последующим добавлением 3,4-диметилпиридин-2,5-диамина (215,84 мг, 1,57 ммоль) (полученный как указано выше). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Полученный раствор подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин 45-60% вода+NH_3/MeOH+NH_3 (загрузочный насос 4 мл MeOH+NH_3); колонка: TRIART 100 * 20 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-4,5-диметил-3-пиридил)-2-(5-метил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетамида (0,19 г, 518,48 мкмоль, выход 32,95%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.)

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 366,2; найдено 367,2; Rt=1,082 мин.

*Стадия 2. Хиральное разделение (**соединение 368**, **соединение 368** и соединение **367**)*

N-(6-Амино-4,5-диметил-3-пиридил)-2-(5-метил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетамид (190 мг, 518,48 мкмоль) разделяли, используя колонку Chiralpak IA-II 250 * 20, 5 мкм; гексан-ИПС-MeOH, 40-30-30 в качестве подвижной фазы; скорость потока 11 мл/мин; объем вводимой пробы: 900 мкл; получая **соединение 368** и **соединение 368** - *N*--

(6-амино-4,5-диметил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (83 мг, 226,49 мкмоль, выход 43,68%) (RT (OJ-H, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=12,09 мин) в виде желтого твердого вещества и **соединение 367** - *N*-(6-амино-4,5-диметил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (68,49 мг, 186,90 мкмоль, выход 36,05%) (RT (OJ-H, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=15,44 мин) в виде желтого твердого вещества. Образец повторно очищали в следующих условиях: колонка: Chiralpak OJ-H; подвижная фаза: гексан-MeOH-ИПС, 70-15-15, 13 мл/мин; 45 мг чистого **соединения 368**.

Соединение 368: время удерживания: 12,09 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,94-1,06 (м, 3H), 1,27-1,38 (м, 1H), 1,38-1,85 (м, 2H), 1,85-2,07 (м, 7H), 2,12-2,25 (м, 1H), 2,68-3,24 (м, 1H), 3,35-4,07 (м, 1H), 5,12-5,57 (м, 1H), 5,58-6,47 (м, 2H), 7,07-7,26 (м, 1H), 7,26-7,42 (м, 4H), 7,46-7,68 (м, 1H), 9,47-10,19 (м, 1H).

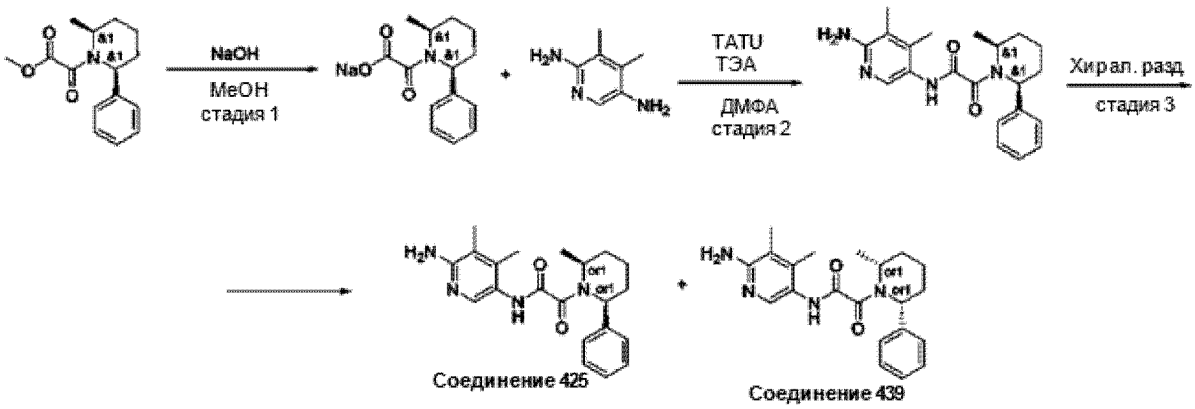
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 366,2; найдено 367,2; Rt=2,550 мин.

Соединение 367: Время удерживания: 15,44 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,95-1,07 (м, 3H), 1,24-1,39 (м, 1H), 1,40-1,85 (м, 2H), 1,86-2,12 (м, 7H), 2,12-2,27 (м, 1H), 2,53-2,73 (м, 1H), 2,89-3,24 (м, 1H), 3,41-4,13 (м, 1H), 5,10-5,57 (м, 1H), 5,57-5,89 (м, 2H), 7,12-7,26 (м, 1H), 7,27-7,31 (м, 1H), 7,35-7,38 (м, 2H), 7,38-7,69 (м, 1H), 9,39-10,29 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 366,2; найдено 367,2; Rt=2,544 мин.

Синтез *N*-(6-амино-4,5-диметилпиридин-3-ил)-2-(2-метил-6-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 425, соединение 439)



Стадия 1: Синтез рац-2-((2R,6R)-2-метил-6-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетата натрия

К раствору метил-2-[(*2R,6R*)-2-метил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата (0,92 г, 3,52 ммоль) в MeOH (25 мл) добавляли гидроксид натрия, гранулы (154,90 мг, 3,87 ммоль, 72,72 мкл), а полученную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Затем полученную смесь упаривали досуха и использовали в виде натриевой соли ([2-[(*2R,6R*)-2-метил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]оксинатрий (0,9 г, 3,34 ммоль, выход 94,94%) на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.)

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 247,2; найдено 248,2; Rt=1,181 мин.

Стадия 2. Синтез N-(6-амино-4,5-диметилпиридин-3-ил)-2-(2-метил-6-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида

[2-[(*2R,6R*)-2-Метил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]оксинатрий (0,45, 1,67 ммоль), TATU (645,88 мг, 2,01 ммоль) и TEA (169,11 мг, 1,67 ммоль, 232,93 мкл) смешивали в сухом ДМФА (8 мл) при 21 °C, а полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. 3,4-Диметилпиридин-2,5-диамин (229,26 мг, 1,67 ммоль) (полученный как указано выше) добавляли к ней, а полученную смесь перемешивали при 21°C в течение ночи. Полученную смесь выливали в воду, экстрагировали 3 раза EtOAc, объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором и упаривали. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (0,5-6,5 мин; вода-MeOH (+ NH_3); 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин R1; колонка YMC-Actus Triat 20 * 100 мм). *N*-(6-Амино-4,5-диметил-3-пиридил)-2-[(*2R,6R*)-2-метил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (122,3 мг, 333,74 мкмоль, выход 19,97%) получали в виде коричневого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,92 (д, 3H), 1,87 (м, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,58 (м, 1H), 4,46 (м, 2H), 4,97 (м, 1H), 6,17 (м, 1H), 7,24 (м, 2H), 7,36 (м, 5H), 8,05 (с, 1H), 8,59 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 366,2; найдено 367,2; Rt=0,954 мин.

*Стадия 3: Хиральное разделение (**соединение 425** и соединение **439**)*

N-(6-Амино-4,5-диметил-3-пиридил)-2-[(*2R,6R*)-2-метил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (120 мг, 327,46 мкмоль) разделяли, используя колонку Chiralpak OJ-H 250 * 20, 5 мкм; гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20 в качестве подвижной фазы; скорость потока 12 мл/мин; объем вводимой пробы: 900 мкл; получая **соединение 425** - *N*-(6-амино-4,5-диметил-3-пиридил)-2-[(*2S,6S*)-2-метил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (52,57 мг, 143,46 мкмоль, выход 43,81%) (RT (OJ-H, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=31,68 мин) в виде белого твердого вещества и **соединение 439** - *N*-(6-амино-4,5-диметил-3-пиридил)-2-[(*2R,6R*)-2-метил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (50,39 мг, 137,51 мкмоль, выход 41,99%) (RT (OJ-H, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=13,17 мин) в виде белого твердого вещества.

Соединение 425

Время удерживания: 31,68 мин

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,67-0,91 (м, 3H), 1,47-1,62 (м, 2H), 1,68-1,85 (м, 3H), 1,87-2,16 (м, 7H), 3,99-4,86 (м, 1H), 5,07-5,62 (м, 1H), 5,62-5,91 (м, 2H), 7,25 (т, 1H), 7,30-7,38 (м, 2H), 7,38-7,52 (м, 2H), 7,52-7,70 (м, 1H), 9,54-10,21 (м, 1H).

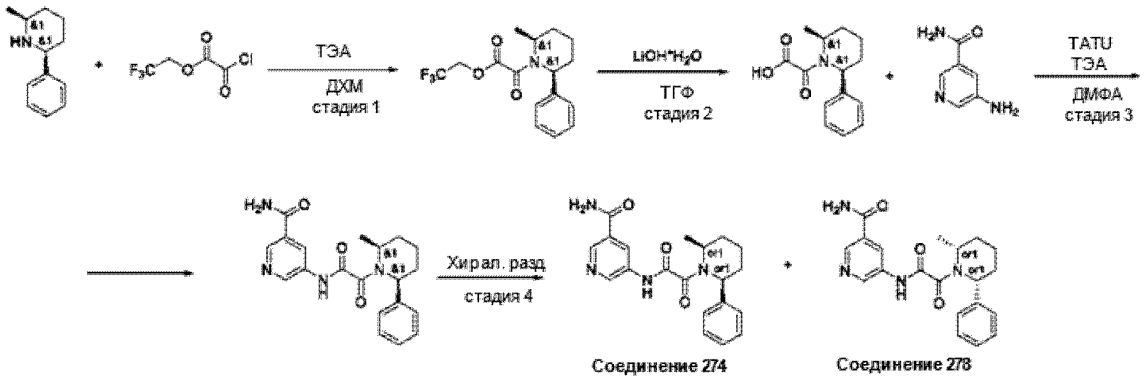
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 366,2; найдено 367,2; Rt=3,980 мин.

Соединение 439: время удерживания: 13,17 мин

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,62-0,84 (м, 3H), 1,48-1,64 (м, 2H), 1,65-1,84 (м, 3H), 1,85-2,20 (м, 7H), 3,94-4,78 (м, 1H), 5,13-5,61 (м, 1H), 5,62-5,83 (м, 2H), 7,22-7,28 (т, 1H), 7,30-7,38 (м, 2H), 7,38-7,54 (м, 2H), 7,57-7,72 (м, 1H), 9,49-10,27 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 366,2; найдено 367,2; Rt=3,971 мин.

Синтез 5-(2-(2-метил-6-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 278, соединение 274)



Стадия 1: Синтез рац-2,2,2-трифторэтил-2-((2S,6S)-2-метил-6-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетата

К раствору (*2S,6S*)-2-метил-6-фенил-пиперидина (0,23 г, 1,31 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТЕА (159,35 мг, 1,57 ммоль, 219,48 мкл) с последующим добавлением 2,2,2-трифторэтил-2-хлор-2-оксо-ацетата (274,99 мг, 1,44 ммоль) при 0°С в инертной атмосфере. Через 1 ч реакционную смесь гасили водой, ДХМ сушили и упаривали с получением 2,2,2-трифторэтил-2-[(*2S,6S*)-2-метил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата (0,43 г, 1,31 ммоль, выход 99,50%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,84 (д, 3Н), 1,68 (м, 2Н), 1,96 (м, 2Н), 2,58 (д, 1Н), 3,11 (м, 1Н), 3,82 (м, 1Н), 4,76 (м, 2Н), 5,89 (м, 1Н), 7,26 (м, 1Н), 7,37 (м, 4Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 329,2; найдено 330,2; Rt=1,532 мин.

Стадия 2. Синтез рац-2-((2S,6S)-2-метил-6-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоуксусной кислоты

К раствору 2,2,2-трифторэтил-2-[(*2S,6S*)-2-метил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата (0,43 г, 1,31 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (65,75 мг, 1,57 ммоль, 43,54 мкл), а полученную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Затем полученную смесь упаривали досуха, растворяли в воде, промывали ДХМ трижды. Воду подкисляли до pH=1 и дважды экстрагировали EtOAc, органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали. 2-[(*2S,6S*)-2-Метил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-уксусную кислоту (0,26 г, 1,05 ммоль, выход 80,52%) получали в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,88 (д, 3Н), 1,68 (м, 2Н), 1,96 (м, 3Н), 2,61 (д, 1Н), 4,68 (м, 1Н), 5,89 (м, 1Н), 7,36 (м, 5Н), 7,87 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 247,2; найдено 248,2; Rt=1,028 мин.

Стадия 3. Синтез 5-(2-(2-метил-6-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

2-[(*2S,6S*)-2-Метил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-уксусную кислоту (0,26 г, 1,05 ммоль), TATU (372,49 мг, 1,16 ммоль) и TEA (212,78 мг, 2,10 ммоль, 293,09 мкл) смешивали в сухом ДМФА (15 мл) при 21 °C, а полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. 5-Аминопиридин-3-карбоксамид (144,19 мг, 1,05 ммоль) добавляли к ней, а полученную смесь перемешивали при 21°C в течение ночи. Полученную смесь выливали в воду, экстрагировали 3 раза EtOAc, объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором и упаривали. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (2-7 мин 25-50% MeCN, 30 мл/мин Sunfire c18 5 мкм). 5-[[2-[(*2S,6S*)-2-Метил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (166,2 мг, 453,59 мкмоль, выход 43,14%) получали в виде желтоватого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,91 (д, 3H), 1,61 (м, 2H), 1,91 (м, 3H), 2,55 (м, 2H), 4,88 (м, 1H), 6,42 (м, 2H), 7,36 (м, 5H), 8,68 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 9,91 (с, 1H),

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 366,2; найдено 367,2; Rt=1,233 мин.

*Стадия 4 Хиральное разделение (**соединение 278** и **соединение 274**)*

5-[[2-[(*2S,6S*)-2-Метил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (166,2 мг, 453,59 мкмоль) разделяли, используя колонку Chiralpak AS-H 250 * 20, 5 мкм; CO_2-MeOH, 60-40 в качестве подвижной фазы; скорость потока 2 мл/мин; получая **соединение 278-5**-[[2-[(*2R,6R*)-2-метил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (47,87 мг, 130,64 мкмоль, выход 28,80%) (RT=4,54 мин) в виде бежевого твердого вещества и **соединение 274-5**-[[2-[(*2S,6S*)-2-метил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (51,47 мг, 140,36 мкмоль, выход 30,94%) (RT=3,59 мин) в виде бежевого твердого вещества.

Соединение 278: время удерживания: 4,54 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,64-0,82 (м, 3H), 1,48-1,55 (м, 1H), 1,55-1,67 (м, 1H), 1,69-1,96 (м, 3H), 2,53-2,62 (м, 1H), 3,98-4,83 (м, 1H), 5,05-5,82 (м, 1H), 7,19-7,29 (м, 1H), 7,30-7,50 (м, 4H), 7,56-7,68 (м, 1H), 8,09-8,25 (м, 1H), 8,40-8,54 (м, 1H), 8,69-8,80 (м, 1H), 8,80-8,97 (м, 1H), 11,25 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 366,2; найдено 367,2; Rt=3,046 мин.

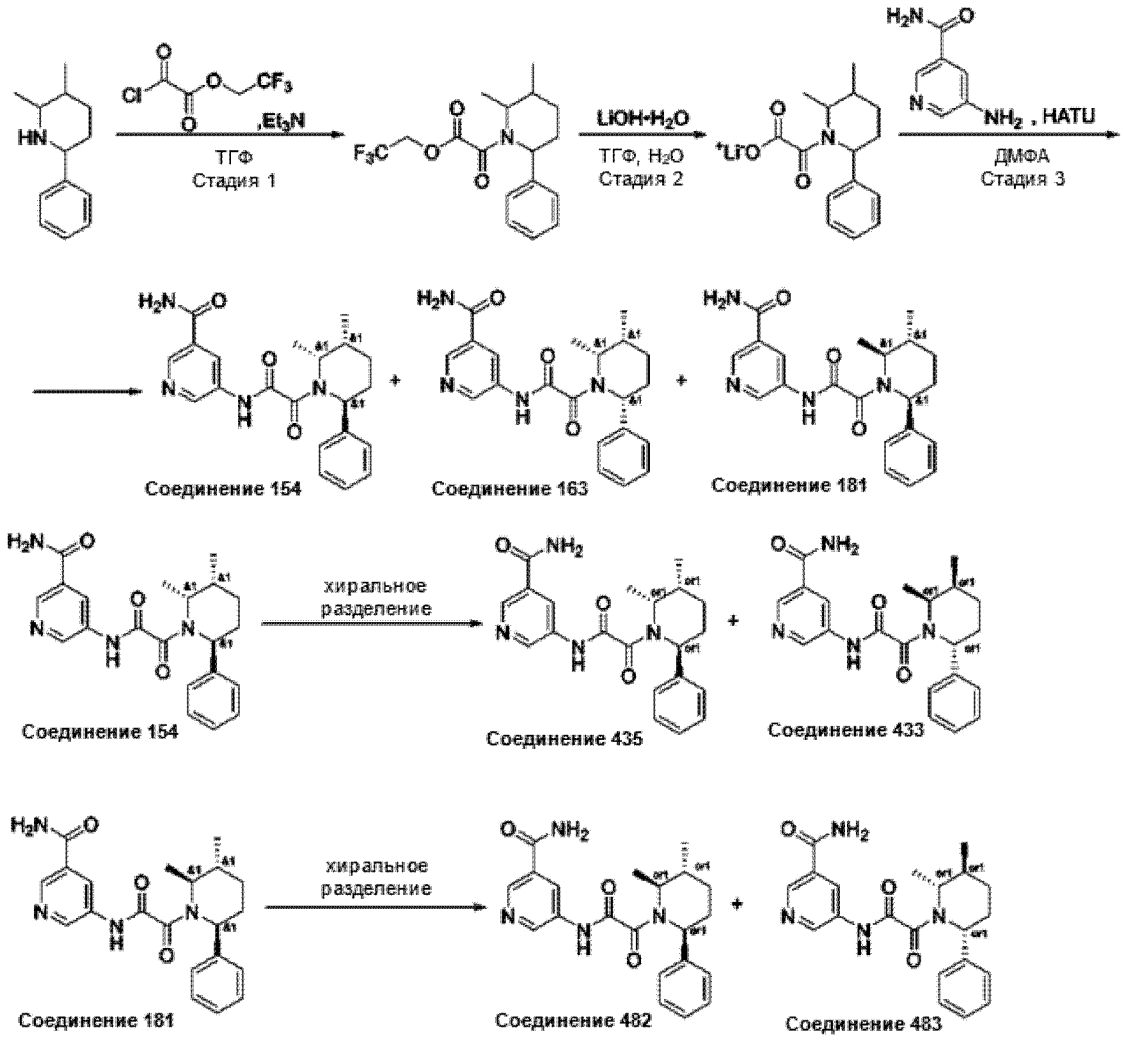
Соединение 274: время удерживания: 3,59 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,66-0,86 (м, 3H), 1,46-1,55 (м, 1H), 1,55-1,63 (м, 1H), 1,70-1,92 (м, 3H), 2,55-2,64 (м, 1H), 4,00-4,80 (м, 1H), 5,05-5,80 (м, 1H), 7,17-7,28 (м, 1H), 7,31-7,52 (м, 4H), 7,54-7,67 (м, 1H), 8,08-8,22 (м, 1H), 8,42-8,54 (м, 1H), 8,68-8,80 (м, 1H), 8,80-8,96 (м, 1H), 11,25 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 366,2; найдено 367,2; Rt=3,048 мин.

Синтез *рац*-5-[[2-[(2*R*,3*R*,6*S*)-2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида, *рац*-5-[[2-[(2*R*,3*R*,6*R*)-2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида и *рац*-5-[[2-[(2*S*,3*R*,6*S*)-2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (соединение 154, соединение 163 и соединение 181); хиральное разделение с

получением 5-[[2-[(2*S*,3*S*,6*R*)-2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида и 5-[[2-[(2*R*,3*R*,6*S*)-2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 435 и соединение 433); хиральное разделение с получением -[[2-[(2*S*,3*R*,6*S*)-2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида и 5-[[2-[(2*R*,3*S*,6*R*)-2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (соединение 482 и соединение 483)



Стадия 1: Синтез 2,2,2-трифторэтил-2-(2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетата

К перемешиваемому раствору 2,3-диметил-6-фенил-пиперидина (0,5 г, 2,64 ммоль) и триэтиламина (267,28 мг, 2,64 ммоль, 368,15 мкл) в ТГФ (10 мл) при - 10°C по каплям добавляли 2,2,2-трифторэтил-2-хлор-2-оксо-ацетат (503,19 мг, 2,64 ммоль). Полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов при той же температуре. Через 12 часов реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2,2,2-трифторэтил-2-(2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетата (0,8 г, неочищенный).

Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 343,2; найдено 344,0; Rt=1,571 мин.

Стадия 2: Синтез [2-(2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]оксилития

К перемешиваемому раствору 2,2,2-трифторэтил-2-(2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетата (0,8 г, 2,33 ммоль) в воде (2 мл) и ТГФ (20 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития, 98% (97,78 мг, 2,33 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 24 часов. Через 24 часов реакционную смесь упаривали досуха с получением [2-(2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]оксилития (0,5 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 261,1; найдено 262,2; Rt=1,109 мин.

*Стадия 3: Синтез рац-5-[[2-[(2R,3R,6S)-2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида, рац-5-[[2-[(2R,3R,6R)-2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида и рац-5-[[2-[(2S,3R,6S)-2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**соединение 154**, **соединение 163** и соединение **181***

К перемешиваемому раствору [2-(2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]оксилития (0,5 г, 1,87 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли HATU (711,38 мг, 1,87 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 10 минут. Через 10 минут добавляли 5-аминопиридин-3-карбоксамид (256,58 мг, 1,87 ммоль), а полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться при 20°C в течение 12 часов. Полученную реакционную смесь очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (подвижная фаза: 0,5-6,5 мин; вода - ацетонитрил, скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл/мин, ацетонитрил; колонка: SunFire 19 * 100 мм, 5 мкм) с получением *рац*-5-[[2-[(2*R*,3*R*,6*S*)-2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 154**, 27,7 мг), *рац*-5-[[2-[(2*R*,3*R*,6*R*)-2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 163**, 24,30 мг) и *рац*-5-[[2-[(2*S*,3*R*,6*S*)-2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 181**, 35,2 мг) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 154:

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ (м. д.) 0,85 (м, 3H), 1,26 (м, 3H), 1,48 (м, 1H), 1,95 (м, 1H), 2,23 (м, 3H), 4,30 (м, 1H), 5,20 (м, 1H), 7,28 (м, 5H), 7,62 (м, 1H), 8,43 (м, 3H), 8,88 (м, 1H), 10,98 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 380,2; найдено 381,2; Rt=1,199 мин.

Соединение 163:

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ (м. д.) 0,54 (м, 3H), 0,80 (м, 3H), 1,57 (м, 2H), 2,62 (м, 2H), 4,07 (м, 1H), 5,44 (м, 1H), 7,26 (м, 1H), 7,39 (м, 4H), 7,57 (м, 1H), 8,18 (м, 1H), 8,50 (м, 1H), 8,83 (м, 2H), 11,30 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 380,2; найдено 381,2; Rt=1,222 мин.

Соединение 181:

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ (м. д.) 0,82 (м, 3Н), 1,00 (м, 3Н), 1,35 (м, 1Н), 1,70 (м, 1Н), 2,13 (м, 3Н), 3,99 (м, 1Н), 5,41 (м, 1Н), 7,32 (м, 5Н), 7,66 (м, 1Н), 8,20 (м, 1Н), 8,51 (м, 1Н), 8,84 (м, 2Н), 11,29 (с, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 380,2; найдено 381,2; Rt=1,215 мин.

Стадия 4. Хиральное разделение 5-[[2-[(2S,3S,6R)-2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида и 5-[[2-[(2R,3R,6S)-2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

рац-5-[[2-[(2*R*,3*R*,6*S*)-2,3-Диметил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (**Соединение 154**) подвергли хиральному разделению (Колонка: Chiralpak IC-I, 250 * 20 мм, 5 мкм; подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25 скорость потока: 12 мл/мин) с получением (**Соединение 435**) и (**Соединение 433**) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 435: ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 380,2; найдено 381,2; Rt=3,039 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=18,22 мин (Колонка: IA; подвижная фаза: гексан-MeOH-ИПС, 60-20-20; скорость потока: 0,6 мл/мин).

Соединение 433: ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 380,2; найдено 381,2; Rt=3,030 мин

Хиральная ВЭЖХ: Rt=17,00 мин (Колонка: IA; подвижная фаза: гексан-MeOH-ИПС, 60-20-20; скорость потока: 0,6 мл/мин).

Стадия 5. Хиральное разделение 5-[[2-[(2S,3R,6S)-2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида и 5-[[2-[(2R,3S,6R)-2,3-диметил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]**амино]пиридин-3-карбоксамида (соединение 482 и соединение 483)**

рац-5-[[2-[(2*S*,3*R*,6*S*)-2,3-Диметил-6-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (**Соединение 181)** подвергли хиральному разделению (Chiralpak OJ, 250 * 30 мм, 20 мкм; подвижная фаза: CO_2-MeOH, 60-40; скорость потока: 90 мл/мин) с получением (**Соединение 482**) и (**Соединение 483**) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 482: ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 380,2; найдено 381,2; Rt=4,815 мин.

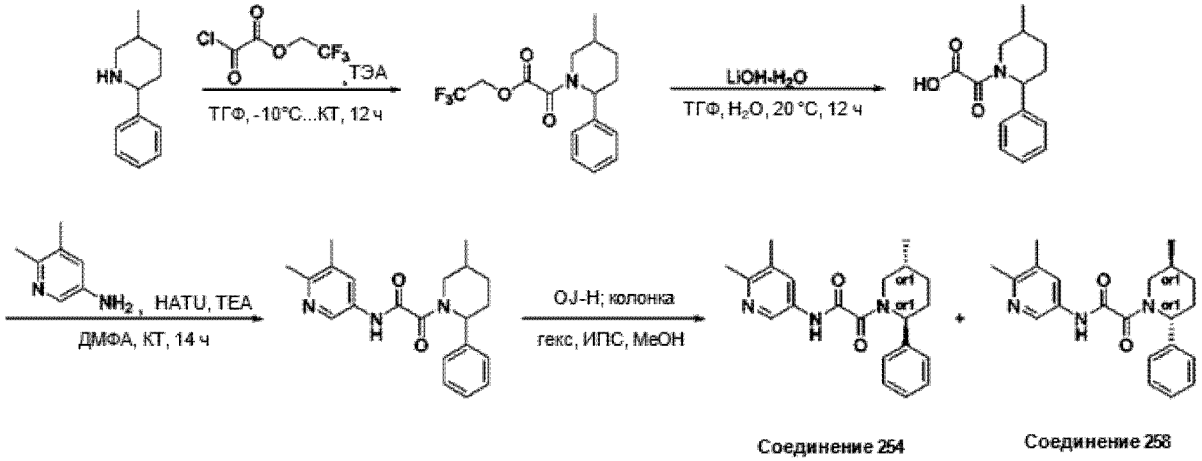
Хиральная ВЭЖХ: Rt=2,61 мин (колонка: OJ-H; подвижная фаза: CO_2-MeOH, 60-40; скорость потока: 2,0 мл/мин).

Соединение 483: ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 380,2; найдено 381,2; Rt=4,817 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=4,13 мин (Колонка: OJ-H; подвижная фаза: CO_2-MeOH, 60-40; скорость потока: 2,0 мл/мин).

Синтез N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-

оксо-ацетамида (Соединение 254) и N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 258)



Стадия 1: Синтез 2,2,2-трифторэтил-2-(5-метил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетата

2,2,2-Трифторэтил-2-хлор-2-оксо-ацетат (5,43 г, 28,53 ммоль) добавляли по каплям к раствору 5-метил-2-фенил-пиперидина (5 г, 28,53 ммоль) и триэтиламина (2,89 г, 28,53 ммоль, 3,98 мл) в ТГФ (50 мл) при -10 °C. Полученную смесь оставляли нагреваться до комн. темп. и перемешивали в течение 12 ч. Полученный осадок отфильтровали. Фильтрат упаривали с получением 2,2,2-трифторэтил-2-(5-метил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетата (9 г, 27,33 ммоль, выход 95,80%), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,19 (м, 3H), 1,33 (м, 1H), 1,91 (м, 4H), 3,10 (м, 2H), 5,10 (м, 3H), 7,19 (д, 1H), 7,21 (д, 1H), 7,40 (м, 3H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 329,1; найдено 330,1; Rt=1,496 мин.

Стадия 2. Синтез 2-(5-метил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-уксусной кислоты

Гидрокси лития (654,50 мг, 27,33 ммоль) добавляли к раствору 2,2,2-трифторэтил-2-(5-метил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетата (9 г, 27,33 ммоль) в ТГФ (100 мл) и воде (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Затем смесь упаривали досуха с получением 2-(5-метил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-уксусной кислоты (5 г, 19,67 ммоль, выход 71,96%, Li+), которую использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,13 (м, 3H), 1,30 (м, 1H), 1,63 (м, 2H), 2,01 (м, 2H), 3,56 (м, 2H), 5,04 (м, 1H), 7,16 (м, 3H), 7,32 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): Кислота$[M+H]^+$ m/z: рассчит. 247.1.1; найдено 248,2; Rt=1,133 мин.

Стадия 3: Синтез N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

DIPEA (261,32 мг, 2,02 ммоль, 352,18 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-(5-метил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-уксусной кислоты (0,2 г, 808,77 мкмоль) и 5,6-

диметилпиридин-3-амина (98,81 мг, 808,77 мкмоль) в ДМФА (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением раствора HATU (338,27 мг, 889,65 мкмоль) в ДМФА (2 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (колонка Waters SunFire C18 19 * 100 мм 5 мкм, H_2O-MeOH в качестве подвижной фазы) с получением чистого N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (70 мг, 199,18 мкмоль, выход 24,63%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 351,2; найдено 352,4; Rt=2,702 мин.

*Стадия 4: Синтез N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 254**) и N-(5,6-диметил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 258**)*

Условия хирального разделения: обращенно-фазная и градиент: гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 12 мл/мин, колонка: OJ-H (250 * 20, 5 мкм); время удерживания для соединения **254** 15,77 мин, время удерживания для соединения **258** 10,18 мин

Соединение 254: RT (OJ-H, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=15,778 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,96-1,04 (м, 3H), 1,26-1,36 (м, 1H), 1,59-1,72 (м, 1H), 1,80-1,94 (м, 1H), 1,99-2,14 (м, 1H), 2,16-2,25 (м, 4H), 2,32-2,37 (м, 3H), 2,72-3,23 (м, 1H), 3,40-4,07 (м, 1H), 5,11-5,62 (м, 1H), 7,23-7,28 (м, 1H), 7,28-7,31 (м, 1H), 7,31-7,38 (м, 2H), 7,38-7,41 (м, 1H), 7,70-7,86 (м, 1H), 8,37-8,60 (м, 1H), 10,85-11,01 (м, 1H).

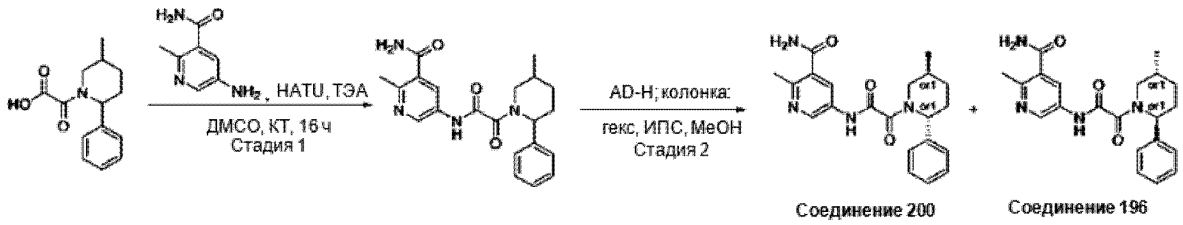
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 351,2; найдено 352,2; Rt=4,089 мин.

Соединение 258: RT (OJ-H, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=10,184 мин.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,04 (м, 3H), 1,28-1,38 (м, 1H), 1,59-1,70 (м, 1H), 1,81-1,93 (м, 1H), 2,00-2,16 (м, 1H), 2,17-2,26 (м, 4H), 2,32-2,38 (м, 3H), 2,73-3,25 (м, 1H), 3,41-4,05 (м, 1H), 5,03-5,68 (м, 1H), 7,23-7,28 (м, 1H), 7,28-7,31 (м, 1H), 7,31-7,38 (м, 2H), 7,38-7,41 (м, 1H), 7,73-7,86 (м, 1H), 8,36-8,54 (м, 1H), 10,84-11,00 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 351,2; найдено 352,2; Rt=4,081 мин.

Синтез 2-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 200) и 2-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 196)



Стадия 1. Синтез 2-метил-5-[[2-(5-метил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

5-Амино-2-метил-пиридин-3-карбоксамид (213,95 мг, 1,42 ммоль), 2-(5-метил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-уксусную кислоту (350 мг, 1,42 ммоль), HATU (591,97 мг, 1,56 ммоль) и TEA (157,54 мг, 1,56 ммоль, 217,00 мкл) смешивали в ДМСО (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Раствор в ДМСО подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин 35-60% вода-MeCN+NH_3 (загрузочный насос 4 мл MeCN+NH_3); колонка: TRIART 100 * 20 5 мкм) с получением 2-метил-5-[[2-(5-метил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (302 мг, 793,82 мкмоль, выход 56,09%). Конечный продукт после ВЭЖХ получали в виде трех фракций. Фракцию 1 и 2 подвергли хиральному разделению на следующей стадии.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 380,2; найдено 381,2; Rt=3,064 мин.

*Стадия 2: Синтез 2-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 200**) и 2-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида*

(Соединение 196)

2-Метил-5-[[2-(5-метил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (142,3 мг, 374,04 мкмоль) разделяли хирально (Информация по образцу: AD-H, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин), получая **соединение 200-2**-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (46,9 мг, 123,28 мкмоль, выход 32,96%) и **соединение 196-2**-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (35,7 мг, 142,30 мкмоль, выход 25,09%).

Соединение 196: RT (AD-H, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=29,9 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО, 600 МГц): δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,33 (м, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 2,05 (м, 1H), 2,22 (м, 1H), 2,51 (м, 3H), 3,08 (м, 1H), 3,73 (м, 1H), 5,37 (м, 1H), 7,27 (т, 1H), 7,30 (д, 1H), 7,37 (м, 3H), 7,54 (м, 1H), 7,88 (м, 1H), 8,01 (м, 1H), 8,69 (м, 1H), 11,10 (м, 1H).

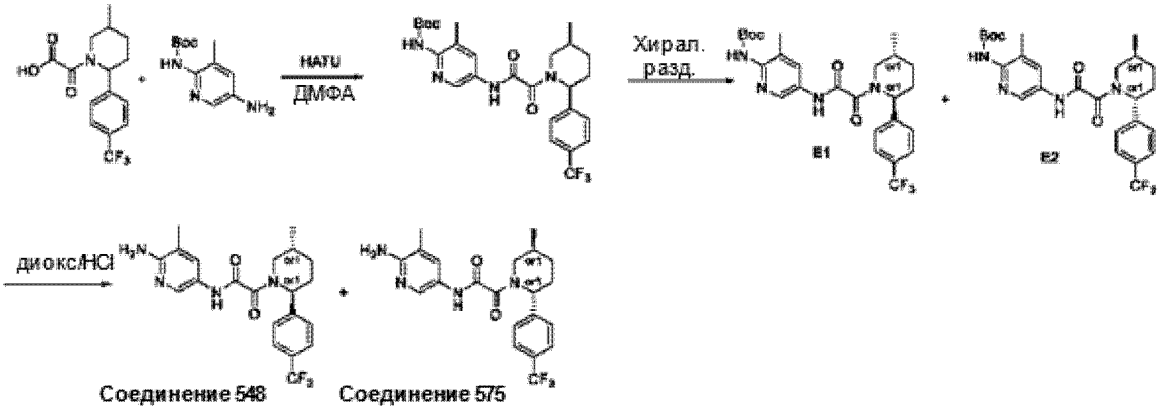
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 380,2; найдено 381,2; Rt=4,332 мин.

Соединение 200: RT (AD-H, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин)=12,8 мин.

^{1}H ЯМР (ДМСО, 600 МГц): δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,33 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,84 (м, 1H), 2,00 (м, 1H), 2,18 (м, 1H), 2,44 (м, 3H), 2,99 (м, 1H), 3,73 (м, 1H), 5,37 (м, 1H), 7,27 (т, 1H), 7,30 (д, 1H), 7,38 (м, 3H), 7,54 (м, 1H), 7,87 (м, 1H), 8,01 (м, 1H), 8,68 (м, 1H), 11,10 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 380,2; найдено 381,2; Rt=4,330 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 548, соединение 575)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(3-метил-5-(2-(5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)пиридин-2-ил)карбамата

2-[5-Метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-уксусной кислоты (0,3 г, 931,02 мкмоль, Li^+) смешивали с HATU (389,40 мг, 1,02 ммоль) в ДМФА (5 мл), а полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 10 мин с последующим добавлением *трет*-бутил-N-(5-амино-3-метил-2-пиридил)карбамата (207,87 мг, 931,02 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Полученный раствор подвергли очистке ВЭЖХ (колонка: SunFire 19 * 100 мм, 5 мкл; вода-MeCN в качестве элюирующей смеси) с получением *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,1555 г, 298,73 мкмоль, выход 32,09%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 520,2; найдено 521,2; Rt=4,261 мин.

Стадия 2: Хиральное разделение

трет-Бутил *N*-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил] амино]-2-пиридил]карбамат (217,2 мг, 417,26 мкмоль) разделяли, используя колонку Chiralpak IC 200 * 20, 5 мкм; гексан-ИПС-MeOH, 80-10-10 в качестве подвижной фазы; скорость потока 15 мл/мин; объем вводимой пробы: 300 мкл; получая E1 - *трет*-бутил *N*-[3-метил-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (52,94 мг, 101,70 мкмоль, выход 24,37%) (RT=21,62 мин) и E2 - *трет*-бутил-*N*-[3-метил-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил] амино]-2-пиридил]карбамат (61,88 мг, 118,88 мкмоль, выход 28,49%) (RT=25,74 мин). Время удерживания для E1 в аналитических условиях (колонка: IC-3, гексан-ИПС-MeOH, 80-10-10, 0,155 мл/мин в качестве подвижной фазы) 15,75 мин и для E2 19,80 мин.

E1: Время удерживания: 15,75 мин

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 520,2; найдено 521,2; Rt=1,301 мин.

E2: Время удерживания: 19,80 мин

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 520,2; найдено 521,2; Rt=1,302 мин.

Стадия 3: Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(4-

(трифторметил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 548 и соединение 575)

трет-Бутил-*N*-[3-метил-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (61,88 мг, 118,88 мкмоль) и *трет*-бутил-*N*-[3-метил-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (0,05294 г, 101,70 мкмоль) растворяли в воде (3 мл) и диоксане (1 мл), а полученную смесь нагревали до 100°C в течение 12 ч. Полученную смесь охлаждали до комн. темп. и подвергли ВЭЖХ (колонка: SunFire 19 * 100 мм, 5 мкл; вода-MeCN в качестве элюирующей смеси) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,022 г, 52,33 мкмоль, выход 44,02%) и *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,0255 г, 60,65 мкмоль, выход 59,64%).

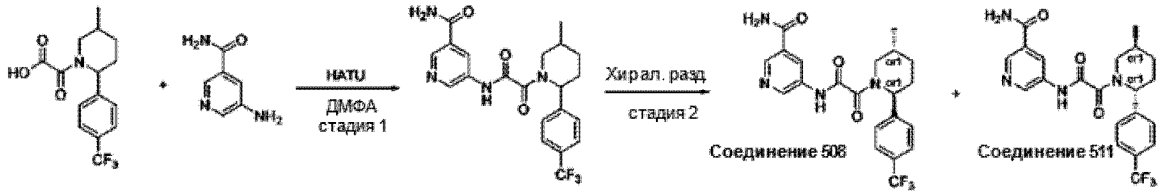
Соединение 548: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,05 (м, 3H), 1,26-1,40 (м, 1H), 1,56-1,67 (м, 1H), 1,81-1,92 (м, 1H), 1,96-2,03 (м, 3H), 2,03-2,15 (м, 1H), 2,16-2,29 (м, 1H), 2,70-3,23 (м, 1H), 3,45-4,08 (м, 1H), 5,20-5,67 (м, 3H), 7,40-7,49 (м, 1H), 7,50-7,59 (м, 2H), 7,71-7,77 (м, 2H), 7,93-8,04 (м, 1H), 10,30-10,61 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 420,2; найдено 421,2; Rt=2,728 мин.

Соединение 575: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,97-1,03 (м, 3H), 1,24-1,39 (м, 1H), 1,55-1,67 (м, 1H), 1,75-1,93 (м, 1H), 1,94-2,03 (м, 3H), 2,03-2,15 (м, 1H), 2,16-2,29 (м, 1H), 2,75-3,24 (м, 1H), 3,46-4,06 (м, 1H), 5,19-5,64 (м, 3H), 7,41-7,49 (м, 1H), 7,49-7,60 (м, 2H), 7,69-7,80 (м, 2H), 7,90-8,06 (м, 1H), 10,45-10,55 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 420,2; найдено 421,2; Rt=2,647 мин.

Синтез 5-(2-(5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 511, соединение 508)



Стадия 1. Синтез 5-(2-(5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

2-[5-Метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-уксусную кислоту (0,3 г, 931,02 мкмоль, Li^+) смешивали с HATU (389,40 мг, 1,02 ммоль) в ДМФА (5 мл), а полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 10 мин с последующим добавлением 5-аминопиридин-3-карбоксамида (127,68 мг, 931,02 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Полученный раствор подвергли очистке ВЭЖХ (колонка: SunFire 19 * 100 мм, 5 мкл; вода-MeCN в качестве элюирующей смеси) с

получением 5-[[2-[5-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,1145. г, 263,58 мкмоль, выход 28,31%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 434,2; найдено 435,2; Rt=3,492 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 511** и соединение **508**)*

5-[[2-[5-Метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (114,5 мг, 263,58 мкмоль) разделяли, используя колонку Chiralpak IC 250 * 20, 5 мкм; гексан-ИПС-МеОН, 60-20-20 в качестве подвижной фазы; скорость потока 12 мл/мин; объем вводимой пробы: 300 мкл; получая **соединение 511-5**-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (50,03 мг, 115,17 мкмоль, выход 43,69%) (RT=22,82 мин) и **соединение 508-5**-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (58,4 мг, 134,43 мкмоль, выход 51%) (RT=38,04 мин). Время удерживания для соединения **511** в аналитических условиях (колонка: IC-3, гексан-ИПС-МеОН, 60-20-20, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 16,70 мин и для соединения **508** 27,34 мин.

Соединение 511: время удерживания: 16,70 мин

^{1}Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,00-1,04 (м, 3Н), 1,27-1,40 (м, 1Н), 1,58-1,69 (м, 1Н), 1,83-1,95 (м, 1Н), 2,01-2,18 (м, 1Н), 2,18-2,30 (м, 1Н), 2,78-3,27 (м, 1Н), 3,50-4,09 (м, 1Н), 5,20-5,68 (м, 1Н), 7,50-7,65 (м, 3Н), 7,68-7,83 (м, 2Н), 8,05-8,19 (м, 1Н), 8,42-8,55 (м, 1Н), 8,70-8,81 (м, 1Н), 8,81-8,97 (м, 1Н), 11,15-11,36 (м, 1Н).

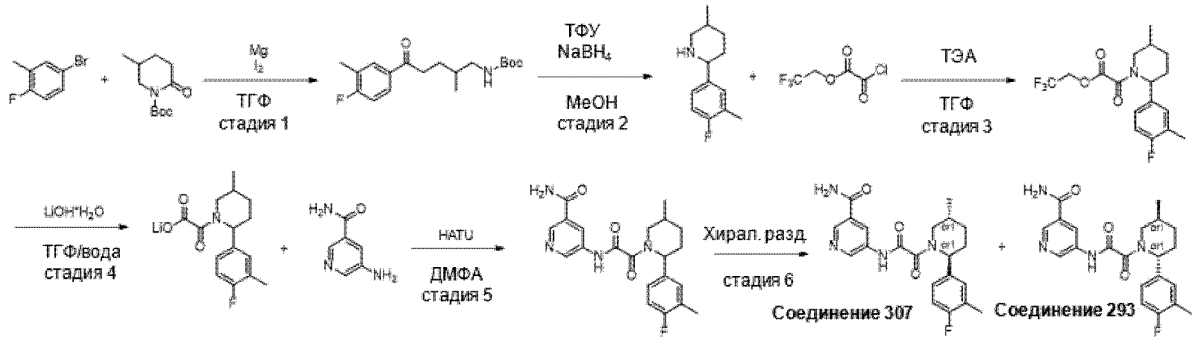
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 434,2; найдено 435,2; Rt=2,927 мин.

Соединение 508: время удерживания: 27,34 мин

^{1}Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,05 (м, 3Н), 1,28-1,40 (м, 1Н), 1,58-1,71 (м, 1Н), 1,83-1,94 (м, 1Н), 2,03-2,18 (м, 1Н), 2,18-2,28 (м, 1Н), 2,74-3,26 (м, 1Н), 3,49-4,10 (м, 1Н), 5,22-5,88 (м, 1Н), 7,50-7,64 (м, 3Н), 7,69-7,79 (м, 2Н), 8,08-8,24 (м, 1Н), 8,40-8,54 (м, 1Н), 8,72-8,81 (м, 1Н), 8,81-8,94 (м, 1Н), 11,11-11,40 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 434,2; найдено 435,2; Rt=2,929 мин.

Синтез 5-(2-(2-(4-фтор-3-метилфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 307, соединение 293)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(5-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метил-5-оксопентил)карбамата

трет-Бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (5,64 г, 26,45 ммоль) (15% в ТГФ растворе) охлаждали до комн. темп. и добавляли по каплям к раствору 4-бром-1-фтор-2-метил-бензола (5 г, 26,45 ммоль, 3,36 мл) в ТГФ (50 мл) при -78 °С. Полученную смесь оставляли нагреваться до комн. темп., а затем выливали в водн. раствор NH_4Cl. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением *трет*-бутил-N-[5-(4-фтор-3-метил-фенил)-2-метил-5-оксо-пентил]карбамата (5 г, 15,46 ммоль, выход 58,45%), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98 (д, 3H), 1,49 (с, 9H), 1,85 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,95 (м, 2H), 3,80 (м, 1H), 5,55 (м, 1H), 7,12 (м, 3H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 223,2; найдено 224,2; Rt=1,556 мин

Стадия 2: Синтез 2-(4-фтор-3-метилфенил)-5-метилпиперидина

трет-Бутил-*N*-[5-(4-фтор-3-метил-фенил)-2-метил-5-оксо-пентил]карбамат (5 г, 15,46 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (44,07 г, 386,52 ммоль, 29,78 мл), а полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. 50% водн. раствор NaOH до pH 11-12. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (4×40 мл), объединенный органический слой упаривали досуха. Остаток растворяли в МеОН (50 мл) и добавляли боргидрид натрия (584,92 мг, 15,46 ммоль, 546,65 мкл). Полученную смесь перемешивали при 20°С в течение 12 ч и упаривали. К остатку добавляли 50% водн. раствор NaOH. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (4×40 мл), объединенный органический слой упаривали досуха с получением 2-(4-фтор-3-метил-фенил)-5-метил-пиперидина (1,4 г, 6,75 ммоль, выход 43,68%), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,82 (д, 3H), 1,46 (м, 1H), 1,50 (м, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 2,19 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,98 (д, 1H), 3,40 (д, 1H), 4,17 (уш. с, 1H), 7,00 (м, 1H), 7,22 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 207,2; найдено 208,2; Rt=0,950 мин.

Стадия 3: Синтез 2,2,2-трифторэтил-2-(2-(4-фтор-3-метилфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетата

2,2,2-Трифторэтил-2-хлор-2-оксо-ацетат (919,04 мг, 4,82 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-(4-фтор-3-метил-фенил)-5-метил-пиперидина (1 г, 4,82 ммоль) и ТЕА (488,17 мг, 4,82 ммоль, 672,40 мкл) в ТГФ (20 мл) при -10 °С. Полученную смесь оставляли нагреваться до комн. темп. и перемешивали в течение 12 ч. Полученный осадок отфильтровали. Фильтрат упаривали с получением 2,2,2-трифторэтил-2-[2-(4-фтор-3-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата (1,7 г, 4,70 ммоль, выход 97,52%), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96 (д, 3H), 1,45 (м, 2H), 1,68 (м, 2H), 1,98 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 3,09 (м, 1H), 3,62 (с, 2H), 5,13 (м, 1H), 7,20 (м, 3H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 361,2; найдено 362,2; Rt=1,645 мин

Стадия 4. Синтез 2-(2-(4-фтор-3-метилфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетата лития

Моногидрат гидроксида лития, 98% (197,43 мг, 4,70 ммоль, 130,75 мкл) добавляли к раствору 2,2,2-трифторэтил-2-[2-(4-фтор-3-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата (1,7 г, 4,70 ммоль) в воде (3 мл) и ТГФ (30 мл), а полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Полученную смесь упаривали досуха с получением [2-[2-(4-фтор-3-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]оксилития (1 г, 3,51 ммоль, выход 74,52%), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.)

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 285,2; найдено 286,2; Rt=мин.

Стадия 5. Синтез 5-(2-(2-(4-фтор-3-метилфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

[2-[2-(4-Фтор-3-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]оксилитий (0,3 г, 1,05 ммоль) смешивали с HATU (399,91 мг, 1,05 ммоль) в ДМФА (5 мл), а полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 10 мин с последующим добавлением 5-аминопиридин-3-карбоксамида (144,24 мг, 1,05 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Полученный раствор подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 19*100 5 мкм и MeCN-вода в качестве элюирующей смеси) с получением 5-[[2-[2-(4-фтор-3-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,1354 г, 339,83 мкмоль, выход 32,31%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.)

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 398,2; найдено 399,2; Rt=3,091 мин

*Стадия 6: Хиральное разделение (**соединение 307** и **соединение 293**)*

5-(2-(2-(4-Фтор-3-метилфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамид (135,4 мг, 339,83 мкмоль) разделяли, используя колонку Chiralpak IC-I 250 * 20, 5 мкм; гексан-ИПС-MeOH, 50-5-25 в качестве подвижной фазы; скорость потока 10 мл/мин; объем вводимой пробы: 900 мкл; получая **соединение 307-5**-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-фтор-3-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (41 мг, 102,90 мкмоль, выход 30,28%) (RT (IC-3, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,155 мл/мин)=9,67 мин) в виде желтого твердого вещества и **соединение 293-5**-[[2-[(*2R,5S*)-2-(4-фтор-3-метил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (60,8 мг, 143,91 мкмоль, выход 35,87%) (RT (IC-3, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,155 мл/мин)=15,26 мин) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 307: время удерживания: 9,67 мин

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,00-1,05 (м, 3H), 1,30-1,42 (м, 1H), 1,63-1,74 (м, 1H), 1,84-1,96 (м, 1H), 2,01-2,15 (м, 1H), 2,16-2,27 (м, 4H), 2,80-3,19 (м, 1H), 3,47-4,03 (м, 1H), 5,07-5,61 (м, 1H), 7,11-7,29 (м, 3H), 7,57-7,69 (м, 1H), 8,10-8,23 (м, 1H), 8,43-8,56 (м, 1H), 8,74-8,83 (м, 1H), 8,83-9,00 (м, 1H), 11,16-11,32 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 398,2; найдено 399,2; Rt=3,274 мин.

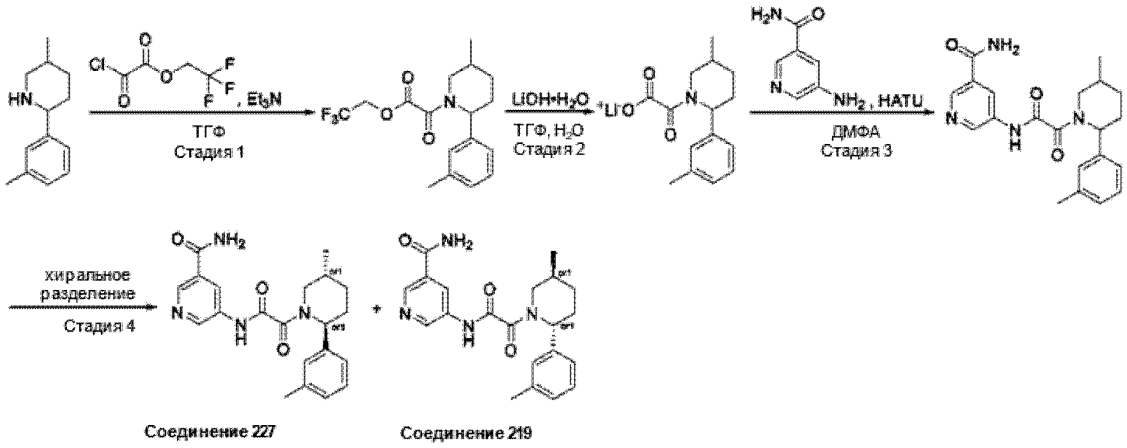
Соединение 293: время удерживания: 15,26 мин

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01-1,06 (м, 3H), 1,23-1,41 (м, 1H), 1,63-1,79

(м, 1H), 1,84-1,96 (м, 1H), 2,00-2,12 (м, 1H), 2,16-2,28 (м, 4H), 2,79-3,24 (м, 1H), 3,49-4,05 (м, 1H), 5,08-5,62 (м, 1H), 7,11-7,30 (м, 3H), 7,53-7,68 (м, 1H), 8,07-8,29 (м, 1H), 8,41-8,53 (м, 1H), 8,74-8,82 (м, 1H), 8,82-8,94 (м, 1H), 11,15-11,35 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 398,2; найдено 399,2; Rt=3,264 мин.

Синтез 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-метил-2-(*м-толил*)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида и 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-метил-2-(*м-толил*)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (соединение 227 и соединение 219)



Синтез трет-бутил-N-[2-метил-5-(м-толил)-5-оксо-пентил]карбамата

К перемешиваемому раствору 5-метил-2-(*м-толил*)пиперидина (1 г, 5,28 ммоль) и триэтиламина (534,56 мг, 5,28 ммоль, 736,31 мкл) в ТГФ (30 мл) при - 10°C по каплям добавляли 2,2,2-трифторэтил-2-хлор-2-оксо-ацетат (1,01 г, 5,28 ммоль). Полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов при той же температуре. Через 12 часов реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2,2,2-трифторэтил-2-[5-метил-2-(*м*-толил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата (1,6 г, 4,66 ммоль, выход 88,21%). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 343,2; найдено 344,2; Rt=1,590 мин.

Стадия 2: Синтез [2-[5-метил-2-(м-толил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]оксилития

К перемешиваемому раствору 2,2,2-трифторэтил-2-[5-метил-2-(*м*-толил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата (1,6 г, 4,66 ммоль) в ТГФ (20 мл) и воде (2 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития, 98% (195,55 мг, 4,66 ммоль). Полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться при 20°C в течение 12 часов.После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением [2-[5-метил-2-(*м-толил*)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]оксилития (0,9 г, 3,37 ммоль, выход

72,27%). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 261,1; найдено 262,2; Rt=1,110 мин.

Стадия 3: Синтез 5-[[2-[5-метил-2-(м-толил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

К перемешиваемому раствору [2-[5-метил-2-(*м-толил*)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]оксилития (0,3 г, 1,12 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли HATU (426,83 мг, 1,12 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 10 минут. Через 10 минут добавляли 5-аминопиридин-3-карбоксамид (153,95 мг, 1,12 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Полученную реакционную смесь подвергали очистке обращенно-фазной ВЭЖХ (Элюент: вода-ацетонитрил, 28%, 0,5-6,5 мин; скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл/мин; колонка: SunFire 19 * 100 мм, 5 мкм) с получением 5-[[2-[5-метил-2-(*м-толил*)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,0844 г, 221,85 мкмоль, выход 19,76%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 380,2; найдено 381,2; Rt=3,375 мин.

*Хиральное разделение 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(м-толил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида и 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(м-толил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**соединение 227** и **соединение 219**)*

5-[[2-[5-Метил-2-(*м*-толил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (0,084 г, 220,80 мкмоль) подвергли хиральной хроматографии (Колонка: Chiralpak IA II, 250 * 20 мм, 5 мкм, элюент: гексан-МеОН-ИПС, 70-15-15, скорость потока: 12 мл/мин) с получением 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-метил-2-(*м*-толил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 227,** 33 мг) и 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-метил-2-(*м*-толил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 219**, 31 мг) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 227: ^{1}H ЯМР(ДМСО-d_6, 400 МГц): δ (м. д.) 1,05 (м, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,04 (м, 1H), 2,21 (м, 1H), 2,32 (м, 3H), 3,13 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 5,36 (м, 1H), 7,18 (м, 4H), 7,63 (м, 1H), 8,18 (м, 1H), 8,50 (м, 1H), 8,83 (м, 2H), 11,26 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 380,2; найдено 381,4; Rt=3,232 мин.

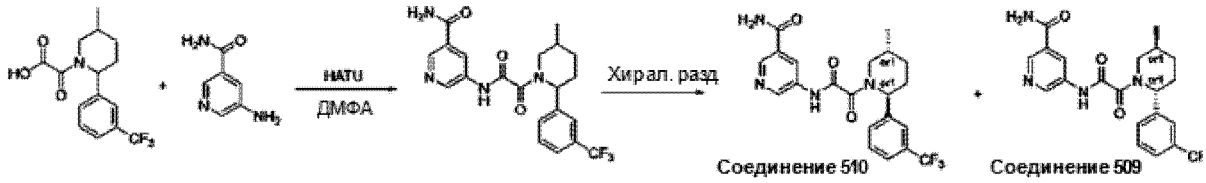
Хиральная ВЭЖХ: Rt=24,77 мин (Колонка: IA; элюент: гексан-МеОН-ИПС, 70-15-15; скорость потока: 0,6 мл/мин).

Соединение 219: ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ (м. д.) 1,04 (м, 3H), 1,36 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 2,13 (м, 2H), 2,32 (м, 3H), 3,11 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 5,36 (м, 1H), 7,13 (м, 3H), 7,27 (м, 1H), 7,63 (м, 1H), 8,18 (м, 1H), 8,50 (м, 1H), 8,78 (м, 1H), 8,89 (м, 1H), 11,26 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 380,2; найдено 381,2; Rt=3,248 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=31,95 мин (Колонка: IA; элюент: гексан-МеОН-ИПС, 70-15-15; скорость потока: 0,6 мл/мин).

Синтез 5-(2-(5-метил-2-(3-(трифторметил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 509, соединение 510)



Стадия 1. Синтез 5-(2-(5-метил-2-(3-(трифторметил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

2-[5-Метил-2-[3-(трифторметил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-уксусную кислоту (0,3 г, 931,02 мкмоль, Li^+) смешивали с HATU (354,00 мг, 931,02 мкмоль) в ДМФА (5 мл), а полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 10 мин с последующим добавлением 5-аминопиридин-3-карбоксамида (127,68 мг, 931,02 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Полученный раствор подвергли очистке ВЭЖХ (колонка: SunFire 19 * 100 мм, 5 мкл; вода-MeCN в качестве элюирующей смеси) с получением 5-[[2-[5-метил-2-[3-(трифторметил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,166 г, 382,13 мкмоль, выход 41,04%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 434,2; найдено 435,2; Rt=3,308 мин.

*Стадия 2: Хиральное разделение (**соединение 509** и **соединение 510**)*

5-[[2-[5-Метил-2-[3-(трифторметил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (166 мг, 382,13 мкмоль) разделяли, используя колонку Chiralpak IC-I 250 * 20, 5 мкм; гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20 в качестве подвижной фазы; скорость потока 12 мл/мин; объем вводимой пробы: 400 мкл; получая **соединение 509-5**-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-(трифторметил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино] пиридин-3-карбоксамид (60,41 мг, 139,06 мкмоль, 36,39% выход) (RT=22,68 мин) и **соединение 510-5**-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-[3-(трифторметил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (54,87 мг, 166 мкмоль, выход 33,05%) (RT=15,63 мин). Время удерживания для соединения **509** в аналитических условиях (колонка: IC, гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 23,08 мин и для соединения **510** 15,71 мин.

Соединение 509: время удерживания: 23,08 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99-1,06 (м, 3H), 1,27-1,38 (м, 1H), 1,56-1,66 (м, 1H), 1,84-1,96 (м, 1H), 2,06-2,18 (м, 1H), 2,20-2,30 (м, 1H), 2,74-3,28 (м, 1H), 3,49-4,07 (м, 1H), 5,20-5,64 (м, 1H), 7,57-7,69 (м, 5H), 8,06-8,25 (м, 1H), 8,41-8,56 (м, 1H), 8,68-8,80 (м, 1H), 8,80-8,93 (м, 1H), 11,21-11,32 (м, 1H).

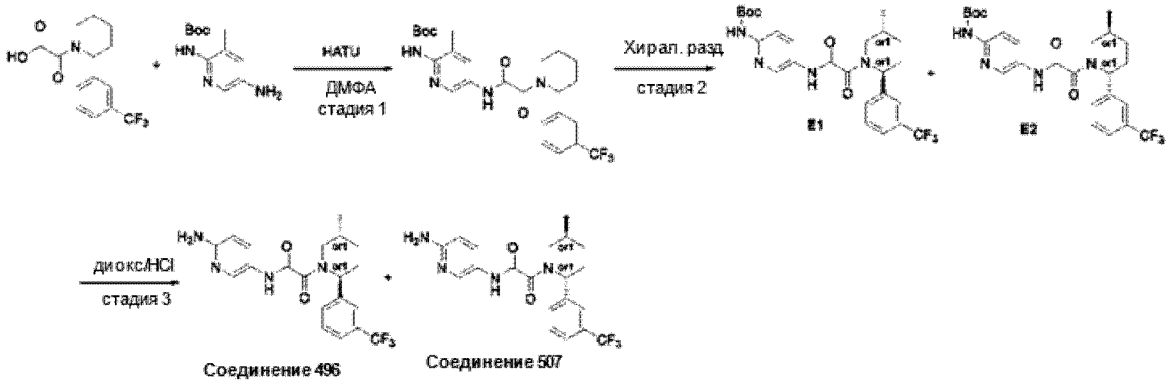
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 434,2; найдено 435,2; Rt=3,363 мин.

Соединение 510: время удерживания: 15,71 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,06 (м, 3H), 1,27-1,41 (м, 1H), 1,57-1,67 (м, 1H), 1,85-1,95 (м, 1H), 2,06-2,20 (м, 1H), 2,20-2,32 (м, 1H), 2,74-3,27 (м, 1H), 3,48-4,10 (м, 1H), 5,24-5,65 (м, 1H), 7,55-7,70 (м, 5H), 8,07-8,22 (м, 1H), 8,38-8,53 (м, 1H), 8,69-8,80 (м, 1H), 8,80-8,94 (м, 1H), 11,17-11,37 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 434,2; найдено 435,2; Rt=3,367 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(3-(трифторметил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 507, соединение 496)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(3-метил-5-(2-(5-метил-2-(3-(трифторметил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)пиридин-2-ил)карбамата

2-[5-Метил-2-[3-(трифторметил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-уксусной кислоты (0,3 г, 931,02 мкмоль, Li^+) смешивали с HATU (389,40 мг, 1,02 ммоль) в ДМФА (5 мл), а полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 10 мин с последующим добавлением *трет*-бутил-N-(5-амино-3-метил-2-пиридил)карбамата (207,87 мг, 931,02 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Полученный раствор подвергли очистке ВЭЖХ (колонка: SunFire 19 * 100 мм, 5 мкл; вода-MeCN в качестве элюирующей смеси) с получением *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-[3-(трифторметил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (323,90 мг, 622,24 мкмоль, выход 66,83%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 520,2; найдено 521,2; Rt=4,245 мин.

Стадия 2: Хиральное разделение

трет-Бутил-*N*-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-[3-(трифторметил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил] амино]-2-пиридил]карбамат (323,9 мг, 620,51 мкмоль) разделяли, используя колонку Chiralpak IC 250 * 20, 5 мкм; гексан-ИПС-MeOH, 80-10-10 в качестве подвижной фазы; скорость потока 12 мл/мин; объем вводимой пробы: 200 мкл; получая E1 - *трет*-бутил-*N*-[3-метил-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-[3-(трифторметил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (132,86 мг, 255,23 мкмоль, выход 41,13%) (RT=39,76 мин) и E2- *трет*-бутил-*N*-[3-метил-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-(трифторметил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (107,18 мг, 205,90 мкмоль, выход 33,18%) (RT=32,18 мин). Время удерживания для E1 в аналитических условиях (колонка: IC, гексан-ИПС-MeOH, 80-10-10, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 25,79 мин и для E2 23,60 мин.

E1: Время удерживания: 25,79 мин

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 520,2; найдено 521,2; Rt=6,125 мин.

E2: Время удерживания: 23,60 мин

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 520,2; найдено 521,2; Rt=6,199 мин.

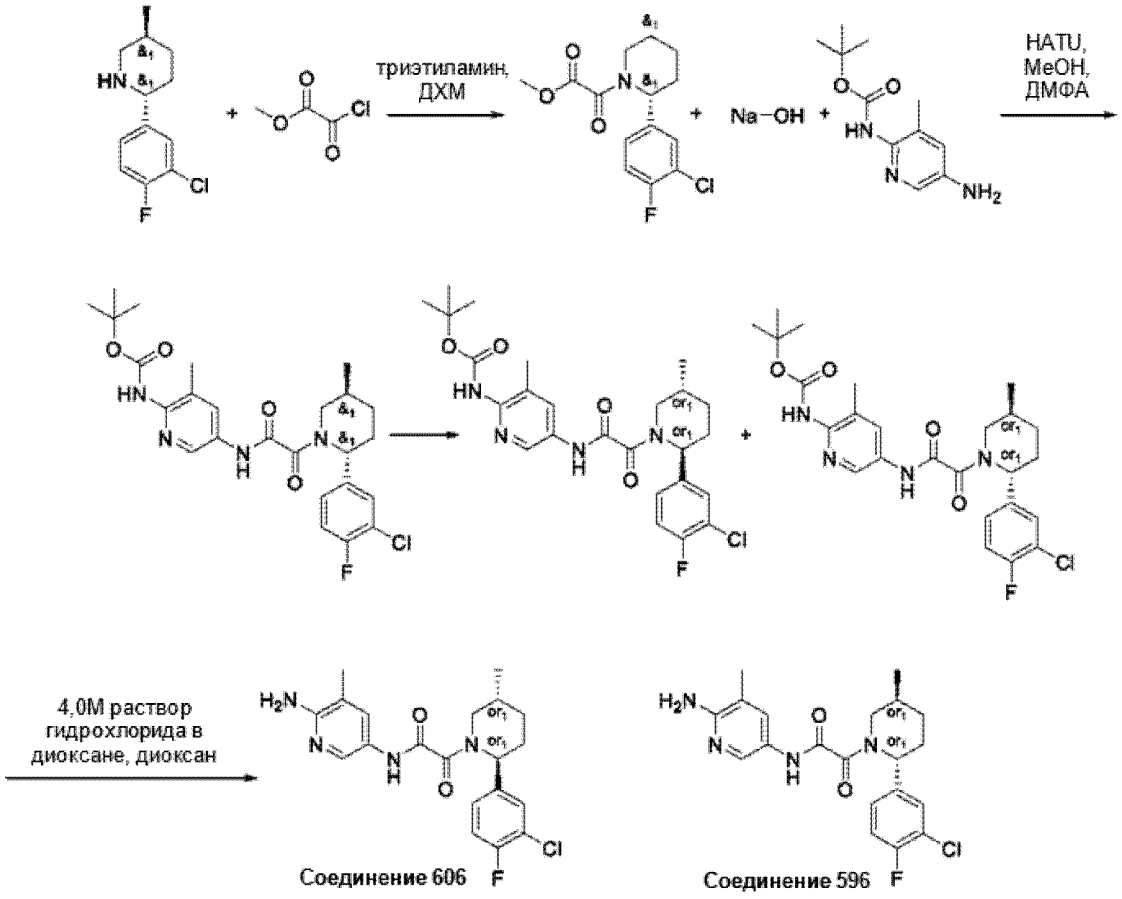
*Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(3-(трифторметил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (***соединение 507 и соединение 496)**

трет-Бутил-*N*-[3-метил-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-(трифторметил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (0,107 г, 205,55 мкмоль) и *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-[3-(трифторметил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (0,132 г, 253,58 мкмоль) растворяли в диоксан/HCl (3 мл), а полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Полученную смесь упаривали, а остаток подвергли очистке ВЭЖХ (колонка: Triart 20 * 100 мм, 5 мкл; вода-MeOH+NH_3 в качестве элюирующей смеси) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[3-(трифторметил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,0582 г, 138,43 мкмоль, выход 67,34%) и *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-[3-(трифторметил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,0156 г, 37,11 мкмоль, выход 14,63%).

Соединение 507: ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 420,2; найдено 421,2; Rt=1,063 мин.

Соединение 496: ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 420,2; найдено 421,2; Rt=1,072 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(3-хлор-4-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 606) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(3-хлор-4-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 596)



Стадия 1. Синтез метил-2-[2-(3-хлор-4-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата

К раствору 2-(3-хлор-4-фтор-фенил)-5-метил-пиперидина (0,5 г, 2,20 ммоль) и триэтиламина (266,63 мг, 2,63 ммоль, 367,27 мкл) в ДХМ добавляли метил-2-хлор-2-оксо-ацетат (295,90 мг, 2,42 ммоль) при 0 °C. После перемешивания при комн. темп. в течение 1 ч полученную смесь разбавляли Et2O и фильтровали, а затем упаривали досуха с получением метил-2-[2-(3-хлор-4-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата (0,75 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ 1,08 (д, 3H), 1,47 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,94 (м, 1H), 2,17-2,24 (м, 2H), 3,23 (дд, 2H), 3,80-3,91 (два синглета, 3H), 5,72 (с, 1H), 7,17-7,29 (м, 3H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 313,1; найдено 314,2; Rt=1,453 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(3-хлор-4-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

К раствору метил-2-[2-(3-хлор-4-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата (0,75 г, 2,39 ммоль) в MeOH (12,50 мл) добавляли гидроксид натрия (105,17 мг, 2,63 ммоль, 49,38 мкл), а полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем растворитель упаривали, а остаток повторно упаривали с EtOH. После этого твердые вещества растворяли в ДМФА и добавляли HATU (908,91 мг, 2,39 ммоль) с последующим добавлением трет-бутил-N-(5-амино-3-метил-2-пиридил)карбамата (533,71 мг, 2,39

ммоль), а полученную смесь перемешивали в течение 12 ч. Полученную смесь выливали в воду, экстрагировали 3 раза EtOAc, объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором и упаривали. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (55-80% 2-7 мин вода-ацетонитрил; скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин, ацетонитрил); колонка: SunFireC18 100×19 мм 5 мкм). Получали две фракции трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(3-хлор-4-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (654,6 мг, 1,30 ммоль, выход 54,23%): 385,7 мг (100% по ЖХМС, почти чистый индивидуальный диастереомер) и 268,9 мг (100% по ЖХМС, 3:1=транс/цис).

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 1,06 (м, 3Н), 1,47 (м, 10Н), 1,79 (м, 1Н), 1,94 (м, 1Н), 2,17-2,24 (м, 2Н), 3,23 (дд, 2Н), 3,80-3,91 (два синглета, 3Н), 5,72 (с, 1Н), 7,17-7,29 (м, 3Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 504,2; найдено 505,4; Rt=3,312 мин.

Стадия 3. Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-хлор-4-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (P1) и трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-хлор-4-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (P2)

трет-Бутил-N-[5-[[2-[2-(3-хлор-4-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (385,7 мг, 763,79 мкмоль) разделяли хирально (Колонка: Chiralpak IC (250*20 мм, 5 мкм); гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15 в качестве подвижной фазы; скорость потока: 14 мл/мин; температура колонки: 20 °C; длина волны: 205 нм), получая отн-трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-хлор-4-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (106,44 мг, выход 27,60%; **P1**) и отн-трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-хлор-4-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (131,29 мг, выход 34,04%; **P2**).

P2: ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 504,9; найдено 505,2; Rt=6,158 мин.

RT (IA-3, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 14 мл/мин)=29,07 мин

P1: ЖХМС (ИЭР): $[M-BOC]^+$ m/z: рассчит. 504,9; найдено 449,2; Rt=6,163 мин.

RT (IA-3, гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15, 14 мл/мин)=25,61 мин

*Стадия 4: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(3-хлор-4-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 606**)*

К раствору трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-хлор-4-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (106,44 мг, 210,78 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (38,43 мг, 1,05 ммоль, 48,03 мкл) при 21 °C. Полученную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Полученную смесь упаривали досуха и подвергли ВЭЖХ (40-100% 2-7 мин вода-MeOH-NH_3; скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин, MeOH+NH_3); колонка: ymc-actus triat 100 * 19 мм 5 мкм (L)). N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(3-хлор-4-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (43,6 мг, 107,69 мкмоль, выход 51,09%) получали в виде белого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d6) δ 0,97-1,01 (м, 3Н), 1,24-1,37 (м, 1Н), 1,59-1,68 (м,

1H), 1,81-1,93 (м, 1H), 1,95-2,07 (м, 4H), 2,12-2,24 (м, 1H), 2,69-3,26 (м, 1H), 3,42-4,03 (м, 1H), 5,09-5,54 (м, 1H), 5,58-5,66 (м, 2H), 7,26-7,37 (м, 1H), 7,39-7,46 (м, 2H), 7,46-7,54 (м, 1H), 7,92-8,04 (м, 1H), 10,38-10,60 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 404,1; найдено 405,2; Rt=2,663 мин.

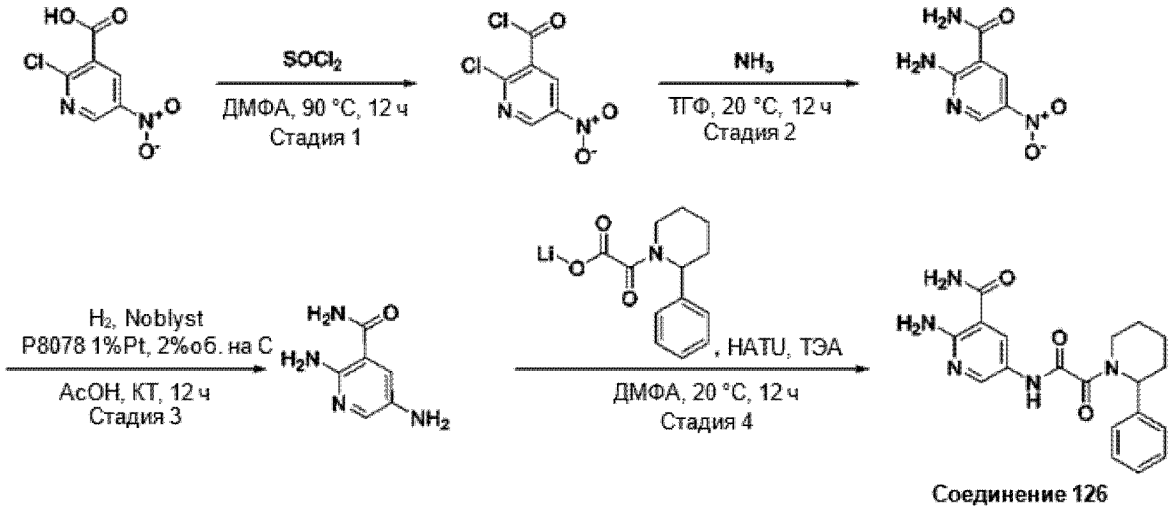
Стадия 6. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(3-хлор-4-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида ***(Соединение 596)***

К раствору трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-хлор-4-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (131,29 мг, 259,99 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (47,40 мг, 1,30 ммоль, 59,25 мкл) при 21 °С. Полученную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Полученную смесь упаривали досуха и подвергли ВЭЖХ (40-100% 2-7 мин вода-MeOH-NH_3; скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин, MeOH+NH_3); колонка: ymc-actus triat 100×19 мм 5 мкм (L)). N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(3-хлор-4-фтор-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (55,7 мг, 137,58 мкмоль, выход 52,92%) получали в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d6) δ 0,96-1,02 (м, 3H), 1,24-1,38 (м, 1H), 1,56-1,71 (м, 1H), 1,81-1,92 (м, 1H), 1,96-2,10 (м, 4H), 2,11-2,25 (м, 1H), 2,68-3,24 (м, 1H), 3,41-4,04 (м, 1H), 5,08-5,54 (м, 1H), 5,55-5,69 (м, 2H), 7,27-7,37 (м, 1H), 7,39-7,46 (м, 2H), 7,46-7,53 (м, 1H), 7,93-8,04 (м, 1H), 10,45-10,65 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 404,1; найдено 405,2; Rt=2,654 мин.

Синтез 2-амино-5-[[2-оксо-2-(2-фенил-1-пиперидил)ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 126)



Стадия 1: Синтез 2-хлор-5-нитро-пиридин-3-карбонилхлорида

2-Хлор-5-нитро-пиридин-3-карбоновую кислоту (5,00 г, 24,69 ммоль) смешивали с тионилхлоридом (29,37 г, 246,85 ммоль). Добавляли 3 капли ДМФА, а полученную смесь нагревали при 90°С при интенсивном перемешивании в течение 12 ч. Избыток тионилхлорида удаляли в вакууме с получением 2-хлор-5-нитро-пиридин-3-

карбонилхлорида (5 г, 22,62 ммоль, выход 91,65%), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (с, 1H), 9,38 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 219,9; найдено 221,0; Rt=0,431 мин.

Стадия 2: Синтез 2-амино-5-нитро-пиридин-3-карбоксамида

2-Хлор-5-нитро-пиридин-3-карбонилхлорид (5 г, 22,62 ммоль) растворяли в ТГФ (100 мл). Аммиак (385,31 мг, 22,62 ммоль) пропускали через раствор в течение 10 минут, а полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. ЖХМС аликвоты показала 63% желаемого продукта. Реакционную смесь упаривали досуха. Добавляли 50 мл насыщенного водного раствора аммиака. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение дополнительных 12 ч. Полученный осадок фильтровали, промывали водой и сушили с получением 2-амино-5-нитро-пиридин-3-карбоксамида (2,25 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,64 (м, 2H), 8,39 (м, 2H), 8,79 (с, 1H), 8,96 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 182,0; найдено 183,0; Rt=0,643 мин.

Стадия 3: Синтез 2,5-диаминопиридин-3-карбоксамида

Раствор 2-амино-5-нитро-пиридин-3-карбоксамида (1 г, 5,49 ммоль) в AcOH (3 мл) гидрировали под давлением 1 атм., используя Noblyst P8078 1%Pt, 2%V на угле (54,90 мкмоль) в качестве катализатора в течение 12 ч. Полученную смесь фильтровали, а фильтрат упаривали с получением неочищенного продукта (1,5 г) в форме ацетата с избытком уксусной кислоты. 0,4 г данного материала перерастворяли в 6N HCl и упаривали досуха с получением 2,5-диаминопиридин-3-карбоксамида (0,3 г, 1,33 ммоль, выход 24,28%, 2HCl), который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 152,1; найдено 153,2; Rt=0,169 мин.

Стадия 4. Синтез 2-амино-5-[[2-оксо-2-(2-фенил-1-пиперидил)ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (EN-TG-3082)

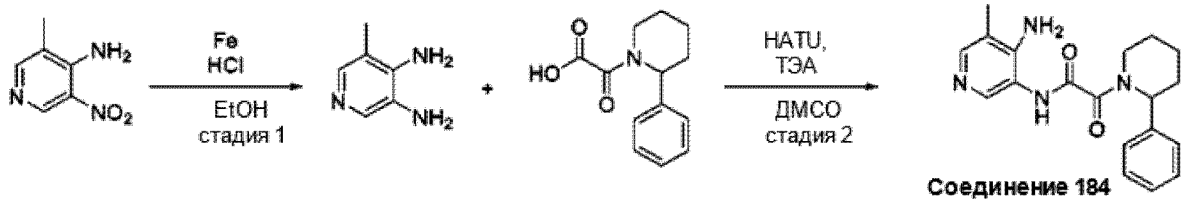
[2-Оксо-2-(2-фенил-1-пиперидил)ацетил]оксилитий (318,82 мг, 1,33 ммоль) смешивали с HATU (557,48 мг, 1,47 ммоль) и триэтиламином (337,19 мг, 3,33 ммоль, 464,44 мкл) в ДМФА (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 10 мин с последующим добавлением 2,5-диаминопиридин-3-карбоксамида (0,3 г, 1,33 ммоль, 2HCl). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Полученный раствор подвергли очистке ВЭЖХ (16_вода-MeOH+NH_3; 20-55% вода-MeOH+NH_3 в качестве подвижной фазы; колонка Waters SunFire C18 19 * 100 5 мкм, скорость потока 12 мл/мин) с получением 2-амино-5-[[2-оксо-2-(2-фенил-1-пиперидил)ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,0579 г, 157,59 мкмоль, выход 11,82%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,52 (м, 4H), 1,90 (м, 1H), 2,99 (м, 1H), 3,40 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 5,46 (м, 1H), 7,02 (м, 2H), 7,31 (м, 3H), 7,40 (м, 3H), 7,99 (м, 1H), 8,09 (м, 1H), 8,18 (м, 1H), 10,68 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 367,2; найдено 368,2; Rt=2,596 мин.

Синтез *N*-(4-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-2-(2-фенилпиперидин-1-

ил)ацетамида (Соединение 184)



Стадия 1. Синтез 5-метилпиридин-3,4-диамина

3-Метил-5-нитро-пиридин-4-амин (0,5 г, 3,27 ммоль), порошок Fe (0,72 г, 12,89 ммоль, 91,60 мкл) и 5 мл HCl смешивали в этаноле (25 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Этанол отгоняли. Полученную суспензию разбавляли водой, а pH доводили до 13 путем добавления 2N NaOH. Экстракция этилацетатом, сушка объединенных органических фаз безводным сульфатом натрия и упаривание полученного растворителя дали 5-метилпиридин-3,4-диамин (90 мг, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 123,3; найдено 124,2; Rt=0,225 мин.

Стадия 2. Синтез N-(4-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-2-(2-фенилпиперидин-1-ил)ацетамида

5-Метилпиридин-3,4-диамин (90 мг, 365,39 мкмоль), 2-оксо-2-(2-фенил-1-пиперидил)уксусную кислоту (45,00 мг, 192,92 мкмоль), HATU (138,93 мг, 365,39 мкмоль) и TEA (36,97 мг, 365,39 мкмоль, 50,93 мкл) смешивали в ДМСО (1 мл). Раствор ДМСО без выделения желаемого продукта подвергли очистке ВЭЖХ (колонка: SUNFIRE C18 100 * 19 мм, 5 мкм и MeCN+FA в качестве подвижной фазы) с получением чистого *N*-(4-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-(2-фенил-1-пиперидил)ацетамида (15,2 мг, 44,92 мкмоль, выход 12,29%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,66 (м, 5H), 2,02 (м, 1H), 2,14 (м, 3H), 2,42 (м, 1H), 2,90 (м, 1H), 4,16 (м, 1H), 5,64 (м, 1H), 6,35 (м, 2H), 7,35 (м, 4H), 7,78 (м, 1H), 8,39 (м, 1H), 8,58 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 338,4; найдено 339,2; Rt=2,527 мин.

Синтез N-(2-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-2-(2-фенилпиперидин-1-ил)ацетамида ***(Соединение 160)***

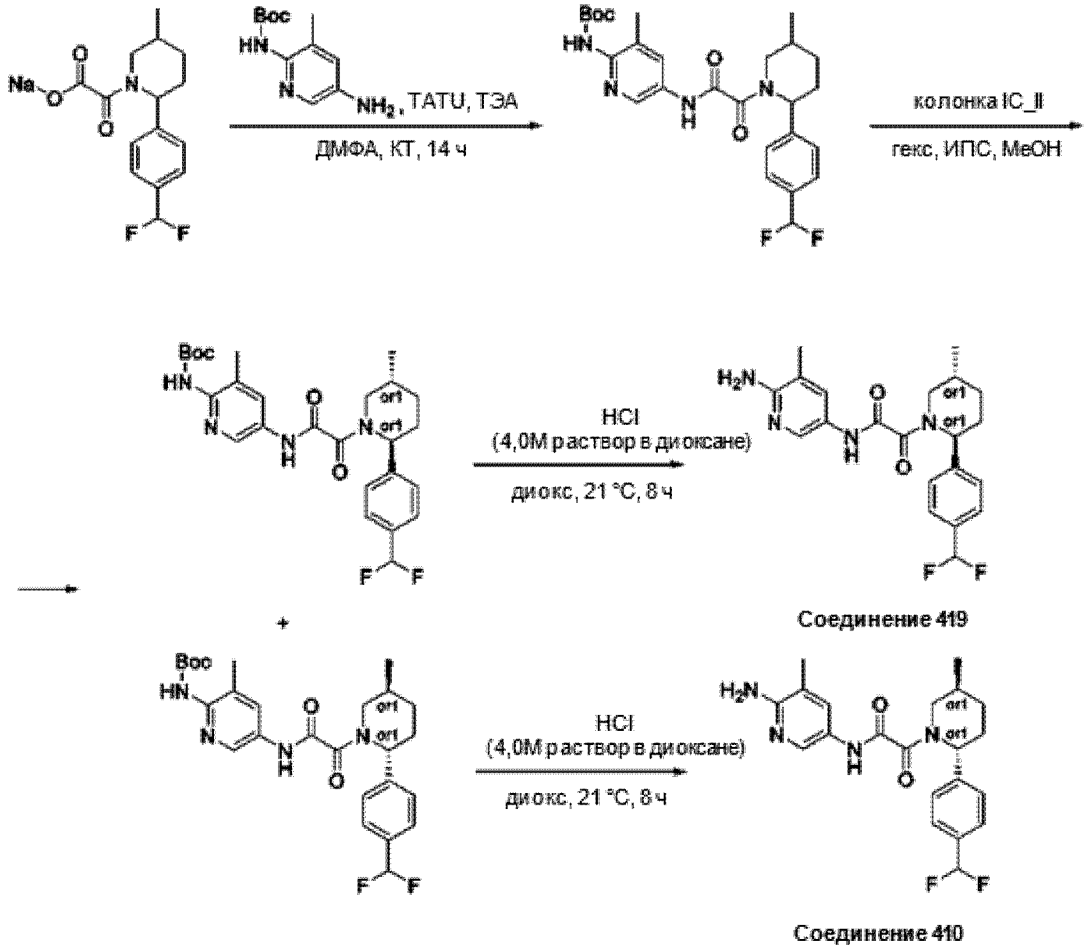
TEA (1,23 г, 12,18 ммоль, 1,70 мл) добавляли к перемешиваемой смеси 5-метилпиридин-2,3-диамина (150 мг, 1,22 ммоль), 2-оксо-2-(2-фенил-1-пиперидил)уксусной кислоты (284,11 мг, 1,22 ммоль) и HATU (509,42 мг, 1,34 ммоль) в ДМФА (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, затем непосредственно очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм ВД S-5 мкм), используя 0-5 мин 30-75% вода-метанол (NH_3 0,1%) с получением *N*-(2-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-(2-фенил-1-пиперидил)ацетамида (156 мг, 460,99 мкмоль, выход 37,85%) в виде коричневого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,53 (м, 4H), 1,89 (м, 1H), 2,11 (м, 3H), 3,00

(м, 1H), 3,99 (м, 1H), 5,58 (м, 3H), 7,36 (м, 6H), 7,62 (м, 2H), 10,10 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 338,4; найдено 339,2; Rt=2,530 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[4-(дифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 410) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[4-(дифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 419)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[2-[4-(дифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

[2-[2-[4-(Дифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]оксинатрий (0,45 г, 1,41 ммоль), TATU (544,72 мг, 1,69 ммоль) (полученный как указано выше) и триэтиламин (142,62 мг, 1,41 ммоль, 196,45 мкл) смешивали в сухом ДМФА (5 мл) при 21 °С, а полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. трет-Бутил-N-(5-амино-3-метил-2-пиридил)карбамат (314,68 мг, 1,41 ммоль) добавляли к ней, а полученную смесь перемешивали при 21°С в течение ночи. Полученную смесь выливали в воду, экстрагировали 3 раза EtOAc, объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором и упаривали. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (50-75% 2-7 мин; вода-ацетонитрил 30 мл/мин; загрузочный насос: ацетонитрил 4 мл/мин; колонка SunFire 19 * 100 мм). трет-Бутил-N-[5-[[2-[2-[4-(дифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-

оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (0,44 г, 875,53 мкмоль, выход 62,12%) получали в виде светло-желтой смолы.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,07 (д, 3H), 1,48 (с, 9H), 1,97 (м, 4H), 2,28 (м, 5H), 3,20 (м, 1H), 4,80 (м, 1H), 5,77 (м, 2H), 7,36 (м, 2H), 7,50 (м, 2H), 8,02 (с, 1H), 8,32 (м, 1H), 9,33 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 502,2; найдено 503,2; Rt=1,341 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(дифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата и трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-[4-(дифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

Хиральное разделение IC_II (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-МеОН, 60-20-20, 12 мл/мин

Изомер 1 - RT трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(дифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (83,83 мг, 166,81 мкмоль, выход 20,55%) 18,493 (IC, гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, 0,6 мл/мин).

Изомер 2 - RT трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(дифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (83,83 мг, 166,81 мкмоль, выход 20,55%) 14,346 мин (IC, гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25, 0,6 мл/мин).

Изомер 1:

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 502,2; найдено 503,2; Rt=5,806 мин.

Изомер 2:

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 502,2; найдено 503,2; Rt=5,806 мин.

*Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[4-(дифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 419**)*

К раствору трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(дифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (83,83 мг, 166,81 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (30,41 мг, 834,04 мкмоль, 38,01 мкл) при 21 °C. Полученную смесь оставляли перемешиваться в течение 8 ч. Полученную смесь упаривали досуха и подвергли ВЭЖХ (C18, H_2O-MeCN, 34-50% MeCN, 30 мл/мин). N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[4-(дифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (24,32 мг, 60,43 мкмоль, выход 36,23%) получали в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,99-1,05 (м, 3H), 1,27-1,44 (м, 1H), 1,57-1,70 (м, 1H), 1,81-1,93 (м, 1H), 1,97-2,10 (м, 4H), 2,17-2,28 (м, 1H), 2,71-3,17 (м, 1H), 3,49-4,14 (м, 1H), 5,22-5,67 (м, 3H), 6,92-7,17 (м, 1H), 7,44-7,54 (м, 3H), 7,57-7,66 (м, 2H), 7,94-8,11 (м, 1H), 10,45-10,65 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 402,2; найдено 403,0; Rt=2,740 мин.

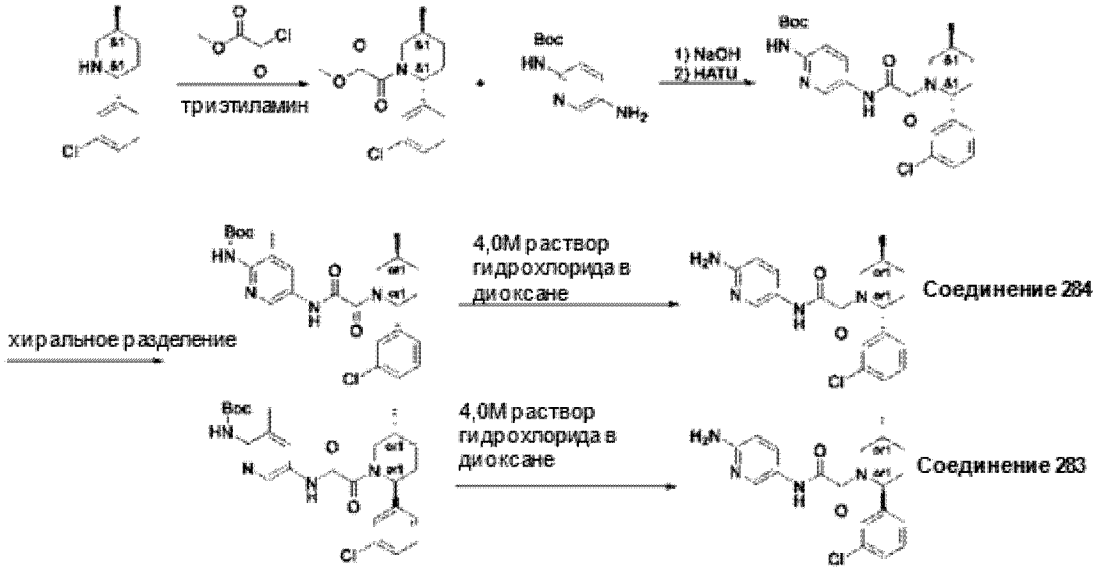
*Стадия 4: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[4-(дифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 410**)*

К раствору трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-[4-(дифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (87,01 мг, 173,14 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (31,56 мг, 865,68 мкмоль, 39,45 мкл) при 21 °С. Полученную смесь оставляли перемешиваться в течение 8 ч. Полученную смесь упаривали досуха и подвергли ВЭЖХ (50-100% 0,5-6 мин; вода-MeOH+NH_3 30 мл/мин; загрузочный насос MeOH+NH_3 4 мл/мин; колонка xbridge 20 * 100 мм; а затем C18, H_2O-MeCN, 34-50% MeCN, 30 мл/мин). N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[4-(дифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (33,34 мг, 82,85 мкмоль, выход 47,85%) получали в виде белого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,00-1,11 (м, 3Н), 1,30-1,41 (м, 1Н), 1,57-1,76 (м, 1Н), 1,83-1,95 (м, 1Н), 1,97-2,12 (м, 4Н), 2,13-2,30 (м, 1Н), 2,72-3,23 (м, 1Н), 3,48-4,14 (м, 1Н), 5,20-5,67 (м, 3Н), 6,88-7,15 (м, 1Н), 7,42-7,53 (м, 3Н), 7,56-7,66 (м, 2Н), 7,85-8,12 (м, 1Н), 10,47-10,65 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 402,2; найдено 403,0; Rt=2,753 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(3-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 283) и синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(3-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида Соединение 284)



Стадия 1: Синтез метил-2-[2-(3-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата

К раствору 2-(3-хлорфенил)-5-метил-пиперидина (0,5 г, 2,38 ммоль) и триэтиламина (265,38 мг, 2,62 ммоль, 365,54 мкл) в ДХМ (25 мл) добавляли метил-2-хлор-2-оксо-ацетат (292,08 мг, 2,38 ммоль) при 0 °С. После перемешивания при комн. темп. в течение 1 ч полученную смесь фильтровали и упаривали досуха с получением метил-2-[2-(3-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата (0,9 г, неочищенный) в виде желтого

твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,789-1,07 (м, 3H), 1,37 (м, 2H), 1,56-2,00 (м, 2H), 2,16 (м, 1H), 2,84-3,08 (м, 1H), 3,20 (дд, 1H), 3,79-3,88 (м, 3H), 4,83 (с, 0,5H), 6,71 (с, 0,5H), 7,24 (м, 4H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 295,2; найдено 296,2; Rt=1,443 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(3-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

К раствору метил-2-[2-(3-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата (0,9 г, 3,04 ммоль) в MeOH (12,50 мл) добавляли гидроксид натрия (121,71 мг, 3,04 ммоль, 57,14 мкл), а полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем растворитель упаривали, а остаток повторно упаривали с EtOH. После этого твердые вещества растворяли в ДМФА и добавляли HATU (1,16 г, 3,04 ммоль) с последующим добавлением трет-бутил-N-(5-амино-3-метил-2-пиридил)карбамата (679,41 мг, 3,04 ммоль), а полученную смесь перемешивали в течение 12 ч. Полученную смесь выливали в воду, экстрагировали 3 раза EtOAc, объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором и упаривали. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (50-75% 2-7 мин; вода-ацетонитрил; 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин; ацетонитрил; колонка SunFire 19 * 100 мм). Получали две фракции трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(3-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (495,2 мг, 1,02 ммоль, выход 33,42%): 131 мг (80,66% по ЖХМС, единичный диастереомер) и 364,2 мг (94,21% по ЖХМС, ~4:1 смесь диастереомеров).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,85-1,07 (м, 3H), 1,36 (м, 1H), 1,48 (с, 9H), 1,85 (м, 1H), 1,99 (м, 1H), 2,15 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,96-3,33 (м, 1H), 3,76 (с, 1H), 4,24-4,80 (м, 1H), 5,73-6,41 (м, 1H), 6,80 (м, 1H), 7,15-7,25 (м, 4H), 8,03 (с, 1H), 8,34-8,36 (м, 1H), 9,41 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 486,2; найдено 487,2; Rt=3,523 мин.

Стадия 3: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата и трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

Рацемат разделяли в следующих условиях: колонка: IC-II (250 * 20, 5 мкм), подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 60-20-20; скорость потока: 14 мл/мин. 24 °C, длина волны: 205 нм, 215 нм

RT трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (133,55 мг, 274,24 мкмоль, выход 36,67%)=27,9 мин и RT трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,14 г, 287,48 мкмоль, выход 38,44%)=20,6 мин

*Стадия 4: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(3-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 283**)*

К раствору трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (133,55 мг, 274,24 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (49,99 мг, 1,37 ммоль, 62,49 мкл) при 21 °С. Полученную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Полученную смесь упаривали досуха и подвергли ВЭЖХ (50-100% 2-7 мин вода-ацетонитрил; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин; MeOH+NH_3); колонка YMC-actus triat 100×19 мм 5 мкм). N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(3-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (56,8 мг, 146,82 мкмоль, выход 53,54%) получали в виде белого твердого вещества (в виде двух фракций).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,94-1,02 (м, 3H), 1,25-1,38 (м, 1H), 1,56-1,66 (м, 1H), 1,81-1,91 (м, 1H), 1,91-2,06 (м, 4H), 2,14-2,24 (м, 1H), 2,70-3,22 (м, 1H), 3,33-4,05 (м, 1H), 5,09-5,56 (м, 1H), 5,57-5,64 (м, 2H), 7,21-7,37 (м, 3H), 7,37-7,42 (м, 1H), 7,42-7,50 (м, 1H), 7,93-8,04 (м, 1H), 10,45-10,58 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+H]+ m/z: рассчит. 386,2; найдено 387,2; Rt=2,528 мин.

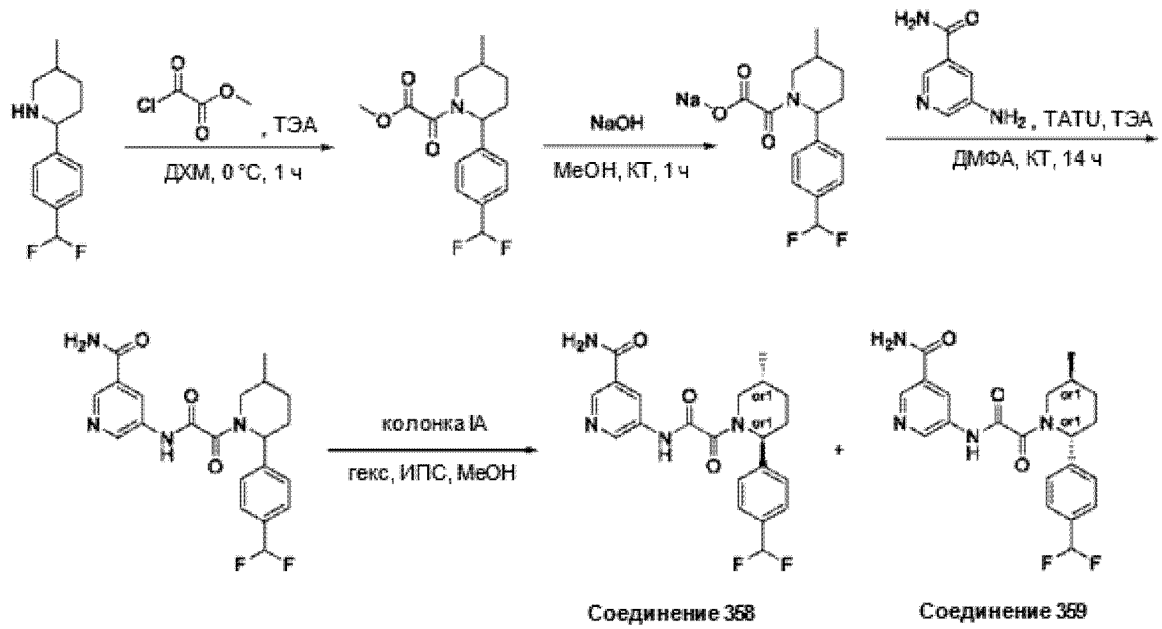
*Стадия 5: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(3-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 284**)*

К раствору трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (140,00 мг, 287,48 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (52,41 мг, 1,44 ммоль, 65,51 мкл) при 21 °С. Полученную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Полученную смесь упаривали досуха и подвергли ВЭЖХ (40-65% 2-7 мин вода-ацетонитрил; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин; ацетонитрил); колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм). N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(3-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид(40,7 мг, 105,20 мкмоль, выход 36,59%) получали в виде белого твердого вещества (в виде двух фракций).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,95-1,04 (м, 3H), 1,25-1,38 (м, 1H), 1,56-1,66 (м, 1H), 1,79-1,92 (м, 1H), 1,94-2,11 (м, 4H), 2,13-2,26 (м, 1H), 2,70-3,22 (м, 1H), 3,43-4,05 (м, 1H), 5,11-5,56 (м, 1H), 5,56-5,66 (м, 2H), 7,18-7,42 (м, 4H), 7,42-7,50 (м, 1H), 7,91-8,04 (м, 1H), 10,47-10,58 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 386,2; найдено 387,2; Rt=1,615 мин.

Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-[4-(дифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 358) и 5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(дифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 359)



Стадия 1. Синтез метил-2-[2-[4-(дифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата

К раствору 2-[4-(дифторметил)фенил]-5-метил-пиперидина (0,63 г, 2,80 ммоль) и триэтиламина (339,58 мг, 3,36 ммоль, 467,74 мкл) в ДХМ (15 мл) добавляли метил-2-хлор-2-оксо-ацетат (376,86 мг, 3,08 ммоль) при 0 °C. После перемешивания при комн. темп. в течение 1 ч полученную смесь фильтровали и упаривали досуха с получением метил-2-[2-[4-(дифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетат (0,88 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,08 (д, 3H), 1,44 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 2,17 (м, 2H), 3,20 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 5,78 (м, 2H), 7,34 (м, 2H), 7,51 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 311,2; найдено 312,0; Rt=1,426 мин.

Стадия 2: Синтез [2-[2-[4-(дифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]оксинатрия

К раствору метил-2-[2-[4-(дифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата (0,88 г, 2,83 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли гидроксид натрия (124,36 мг, 3,11 ммоль, 58,39 мкл), а полученную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Затем полученную смесь упаривали досуха с получением [2-[2-[4-(дифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]оксинатрия (0,9 г, 2,82 ммоль, выход 99,72%), которую использовали в виде натриевой соли на следующей стадии.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 297,1; найдено 298,2; Rt=1,537 мин.

Стадия 3: Синтез 5-[[2-[2-[4-(дифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

[2-[2-[4-(Дифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]оксинатрий (0,45 г, 1,41 ммоль), TATU (544,72 мг, 1,69 ммоль) и триэтиламин (142,62 мг, 1,41 ммоль, 196,45 мкл) смешивали в сухом ДМФА (5 мл) при 21 °C, а полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. 5-аминопиридин-3-карбоксамид (193,29 мг, 1,41 ммоль) добавляли к ней, а полученную смесь перемешивали при 21°C в течение ночи. Полученную смесь выливали в воду, экстрагировали 3 раза EtOAc, объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором и упаривали. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (30-65% 2-7 мин; вода-MeOH (+ NH_3); 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин; ацетонитрил; колонка xbridge 19*100 мм). 5-[[2-[2-[4-(Дифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (156,2 мг, 375,10 мкмоль, выход 26,61%) получали в виде желтой смолы.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,95 (м, 3H), 1,39 (м, 1H), 1,77 (м, 4H), 2,20 (м, 2H), 3,37 (м, 1H), 4,30 (м, 1H), 5,77 (м, 2H), 7,37 (м, 2H), 7,49 (м, 2H), 8,60 (м, 1H), 8,81 (с, 1H), 9,01 (м, 1H), 9,87 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 416,2; найдено 417,2; Rt=1,136 мин.

*Стадия 4: Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-[4-(дифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 358**) и 5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(дифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 359**)*

Хиральное разделение: IA (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH,50-25-25, 12 мл/мин

RT 5-[[2-[(2S,5R)-2-[4-(дифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (62,76 мг, 150,71 мкмоль, выход 40,18%) 24,9482 мин (IA, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)

RT 5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(дифторметил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (65,89 мг, 158,23 мкмоль, выход 42,18%) 33,4822 мин (IA, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)

Соединение 358: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,00-1,04 (м, 3H), 1,28-1,38 (м, 1H), 1,60-1,68 (м, 1H), 1,82-1,95 (м, 1H), 2,05-2,18 (м, 1H), 2,19-2,30 (м, 1H), 2,75-3,24 (м, 1H), 3,38-4,11 (м, 1H), 5,19-5,67 (м, 1H), 6,90-7,12 (м, 1H), 7,43-7,51 (м, 2H), 7,55-7,65 (м, 3H), 8,09-8,20 (м, 1H), 8,41-8,52 (м, 1H), 8,71-8,80 (м, 1H), 8,81-8,93 (м, 1H), 11,13-11,39 (м, 1H).

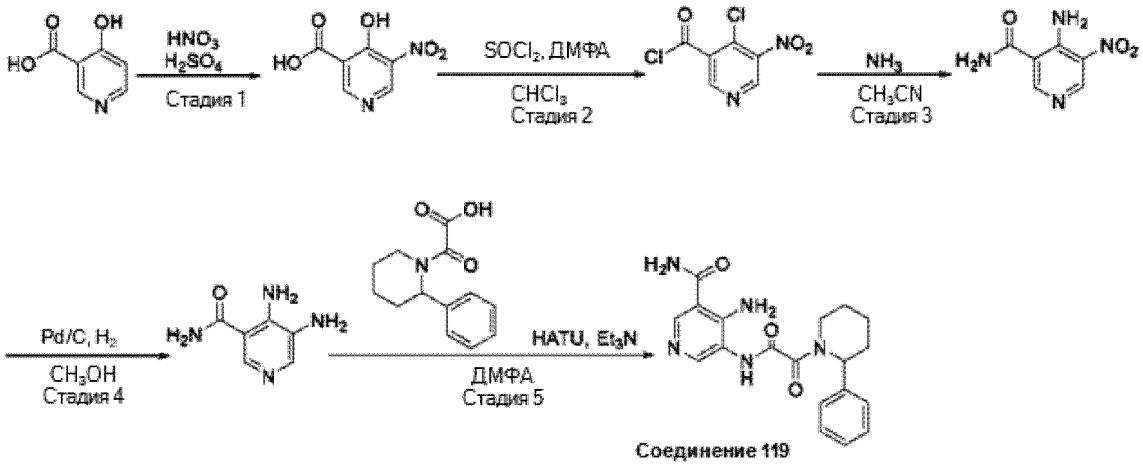
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 416,2; найдено 417,2; Rt=3,134 мин.

Соединение 359: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,00-1,04 (м, 3H), 1,28-1,38 (м, 1H), 1,60-1,68 (м, 1H), 1,82-1,95 (м, 1H), 2,05-2,18 (м, 1H), 2,19-2,30 (м, 1H), 2,75-3,24 (м, 1H), 3,38-4,11 (м, 1H), 5,19-5,67 (м, 1H), 6,90-7,12 (м, 1H), 7,43-7,51 (м, 2H), 7,55-7,65 (м, 3H), 8,09-8,20 (м, 1H), 8,41-8,52 (м, 1H), 8,71-8,80 (м, 1H), 8,81-8,93 (м, 1H), 11,13-11,39 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 416,2; найдено 417,2; Rt=3,135 мин.

Синтез 4-амино-5-[[2-оксо-2-(2-фенил-1-пиперидил)ацетил]амино]пиридин-3-

карбоксамида (Соединение 119)



Стадия 1: Синтез 4-гидрокси-5-нитро-пиридин-3-карбоновой кислоты

Азотную кислоту (18,36 г, 291,37 ммоль, 12 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 4-гидроксипиридин-3-карбоновой кислоты (6 г, 43,13 ммоль) в серной кислоте (50 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 24 часов. Через 24 часов реакционную смесь оставляли охлаждаться и выливали на колотый лед (500 г). Осажденное твердое вещество фильтровали, промывали водой (5×20 мл) и сушили в вакууме с получением 4-гидрокси-5-нитро-пиридин-3-карбоновой кислоты (4,90 г, 26,62 ммоль, выход 61,71%) в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ИЭР): $[M-H]^-$ m/z: рассчит. 184,0; найдено 183,0; Rt=0,508 мин.

Стадия 2: Синтез 4-хлор-5-нитро-пиридин-3-карбонилхлорида

К перемешиваемой суспензии 4-гидрокси-5-нитро-пиридин-3-карбоновой кислоты (4,90 г, 26,62 ммоль) и диметилформамида (194,54 мг, 2,66 ммоль, 206,08 мкл) в хлороформе (100 мл) добавляли тионилхлорид (31,66 г, 266,15 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 24 часов. Полученный раствор затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 4-хлор-5-нитро-пиридин-3-карбонилхлорида (5,80 г, 26,24 ммоль, выход 98,61%) в виде светло-желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ (м. д.) 9,17 (с, 1H), 9,33 (с, 1H).

Стадия 3: Синтез 4-амино-5-нитро-пиридин-3-карбоксамида

Газообразный аммиак барботировали через раствор 4-хлор-5-нитро-пиридин-3-карбонилхлорида (5,80 г, 26,24 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) при 0 °C. Цвет реакционной смеси сразу изменился с бесцветного на желтый. Охлаждающую баню удаляли и барботировали аммиак при 25°C в течение 1 часа. Осажденное твердое вещество фильтровали, промывали ацетонитрилом (2×20 мл) и водой (2×20 мл), и сушили

в вакууме с получением 4-амино-5-нитро-пиридин-3-карбоксамида (3,80 г, 20,86 ммоль, выход 79,50%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 182,0; найдено 183,0; Rt=0,499 мин.

Стадия 4: Синтез 4,5-диаминопиридин-3-карбоксамида

Раствор 4-амино-5-нитро-пиридин-3-карбоксамида (500 мг, 2,75 ммоль) в метаноле (20 мл) гидрировали на палладии, 10% на угле (200 мг, 2,75 ммоль) в атмосфере водорода при 25°C в течение 12 часов. Через 12 часов катализатор фильтровали, а фильтр-прессную лепешку промывали метанолом (2×20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4,5-диаминопиридин-3-карбоксамида (350 мг, 2,30 ммоль, выход 83,79%) в виде белого твердого вещества.

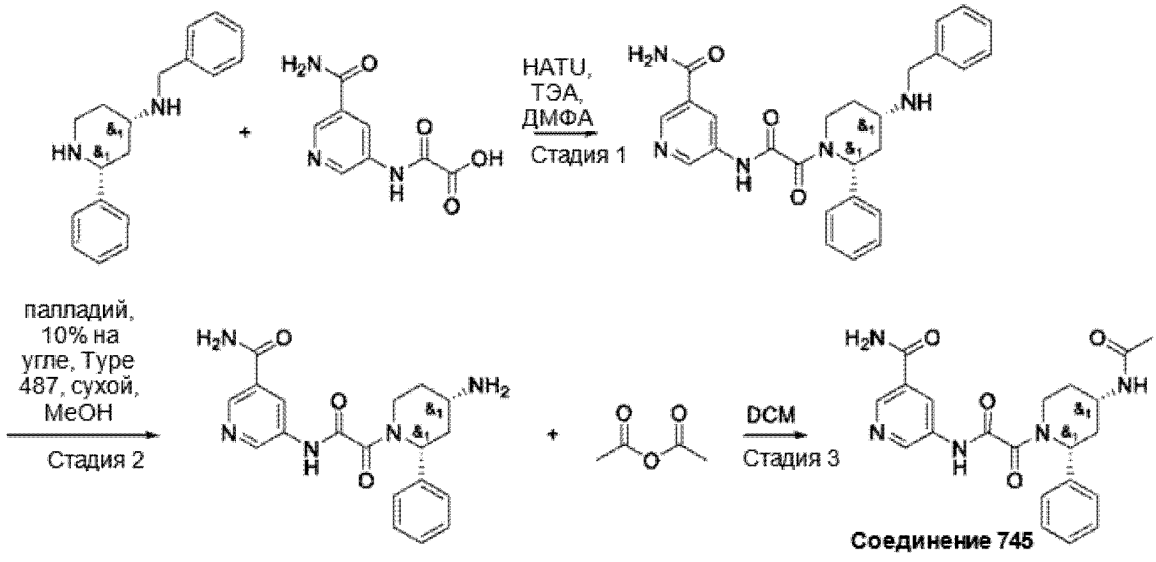
^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ (м. д.) 4,71 (с, 2H), 6,80 (с, 2H), 7,16 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 8,05 (д, 1H).

*Стадия 5: Синтез 4-амино-5-[[2-оксо-2-(2-фенил-1-пиперидил)ацетил]амино]тридин-3-карбоксамида (**Соединение 119**)*

К перемешиваемой смеси 4,5-диаминопиридин-3-карбоксамида (200 мг, 1,31 ммоль), 2-оксо-2-(2-фенил-1-пиперидил)уксусной кислоты (306,61 мг, 1,31 ммоль) и HATU (549,78 мг, 1,45 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли триэтиламин (1,33 г, 13,14 ммоль, 1,83 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Через 2 часа реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Элюент: 25-70%, вода - метанол (0,1% NH_3); колонка: SunFireC18 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением 4-амино-5-[[2-оксо-2-(2-фенил-1-пиперидил)ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 119**, 26 мг, 70,77 мкмоль, выход 5,38%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 367,2; найдено 368,4; Rt=2,198 мин.

Синтез 5-[[2-[(2R,4S)-4-ацетамидо-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 745)



Стадия 1. Синтез 5-[[2-[(2R,4S)-4-(бензиламино)-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

(2R,4S)-N-Бензил-2-фенил-пиперидин-4-амин (0,5 г, 1,47 ммоль, 2HCl), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (308,22 мг, 1,25 ммоль, HCl) и триэтиламин (671,01 мг, 6,63 ммоль, 924,26 мкл) смешивали в ДМФА (5 мл). HATU (616,34 мг, 1,62 ммоль) добавляли к ним малыми порциями при интенсивном перемешивании, а полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь подвергли очистке ВЭЖХ с получением 5-[[2-[(2R,4S)-4-(бензиламино)-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,1896 г, 414,41 мкмоль, выход 28,12%).

Условия ВЭЖХ: 24% 0,5-6,5 мин вода-ацетонитрил; скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин ацетонитрил); масса целевого пика 457; колонка SunFire 100×19 мм 5 мкм (L)

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц): 1,75 (м, 2H), 2,21 (м, 2H), 2,95 (м, 1H), 3,20 (с, 2H), 3,66 (м, 4H), 4,13 (м, 1H), 5,16 (м, 1H), 7,40 (м, 9H), 8,30 (м, 4H), 11,28 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 457,2; найдено 458,2; Rt=1,263 мин.

Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(2R,4S)-4-амино-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

Раствор 5-[[2-[(2R,4S)-4-(бензиламино)-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,1896 г, 414,41 мкмоль) в MeOH (10 мл) гидрировали под давлением 1 атм. на палладии, 10% на угле, тип 487, сухой (2,21 мг, 20,72 мкмоль) в качестве катализатора в течение 24 ч. Полученную смесь фильтровали, а фильтрат упаривали досуха с получением 5-[[2-[(2R,4S)-4-амино-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,12 г, 326,62 мкмоль, выход 78,82%), который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 367,2; найдено 368,0; Rt=0,746 мин.

Стадия 3: 5-[[2-[(2R,4S)-4-Ацетамидо-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид ***(Соединение 745)***

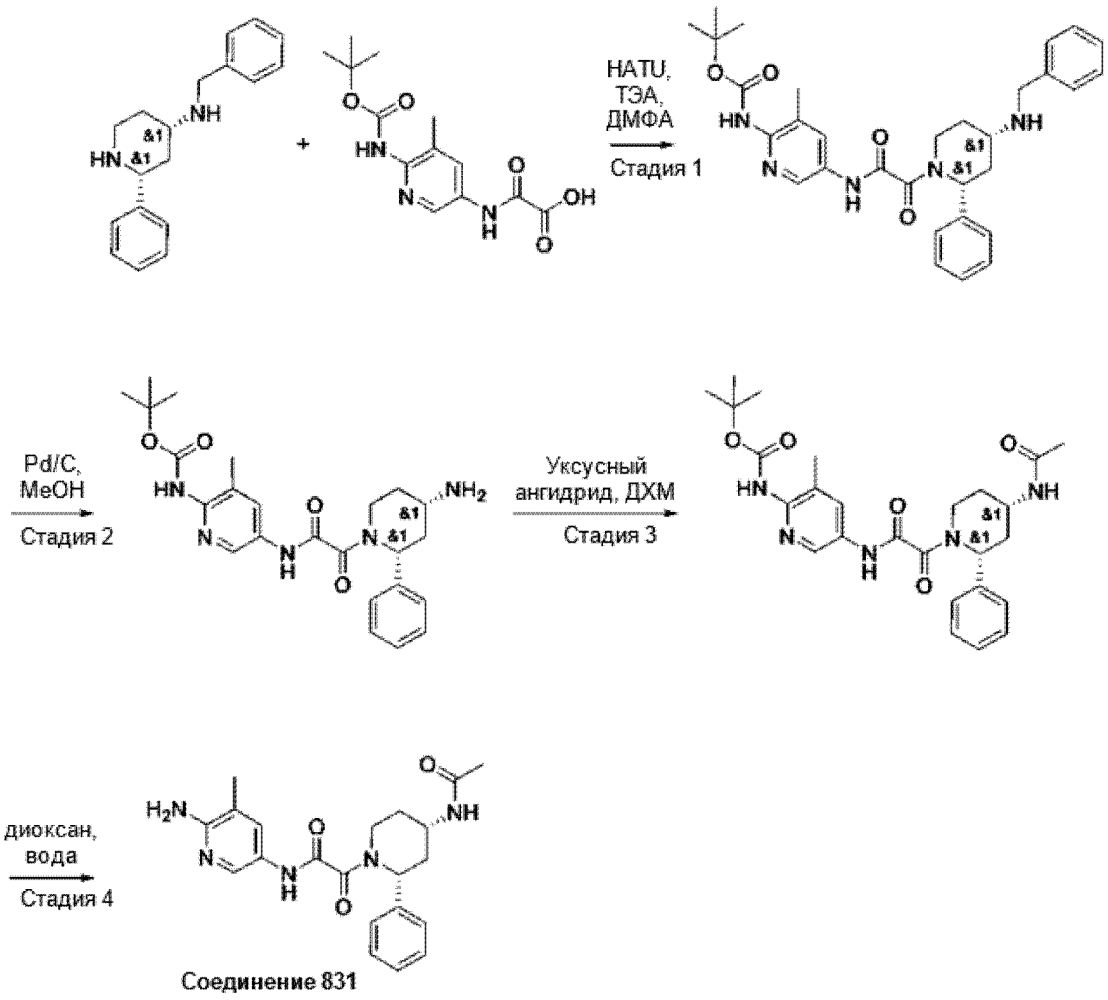
5-[[2-[(2R,4S)-4-Амино-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (0,12 г, 326,62 мкмоль) смешивали с ацетил-ацетатом (66,69 мг, 653,24 мкмоль, 61,75 мкл) в ДХМ (5 мл), а полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Полученную смесь упаривали, а остаток подвергли очистке ВЭЖХ с получением 5-[[2-[(2R,4S)-4-ацетамидо-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (33,30 мг, 81,33 мкмоль, выход 24,90%)

Условия ВЭЖХ: 0-10% 0,5-6,5 мин вода-ацетонитрил; скорость потока 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин ацетонитрил); масса целевого пика 409; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (L)

^{1}H ЯМР (400 МГц, ТФУ) δ 3,02-3,25 (м, 2H), 3,25-3,34 (м, 3H), 3,36-3,75 (м, 3H), 3,76-3,96 (м, 1H), 4,84-5,15 (м, 1H), 5,45-6,19 (м, 3H), 6,73-7,24 (м, 1H), 8,34-8,45 (м, 3H), 8,47-8,58 (м, 3H), 10,26-10,51 (м, 2H), 10,62-10,88 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 409,2; найдено 410,4; Rt=1,411 мин.

Синтез 2-[(2R,4S)-4-ацетамидо-2-фенил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 831)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,4S)-4-(бензиламино)-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

(2R,4S)-N-Бензил-2-фенил-пиперидин-4-амин (392,54 мг, 1,47 ммоль, 2HCl), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (435,14 мг, 1,47 ммоль) и DIPEA (761,81 мг, 5,89 ммоль, 1,03 мл) растворяли в ДМСО (5 мл) при щадящем нагреве. HATU (672,37 мг, 1,77 ммоль) добавляли малыми порциями при интенсивном перемешивании и периодическом нагревании. После завершения реакции смесь очищали с помощью ВЭЖХ с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,4S)-4-(бензиламино)-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,5 г, 919,70 мкмоль, выход 62,41%).

Условия ВЭЖХ: (2-4 58-62% 0,5-6,5 мин вода-MeOH+NH_3; скорость потока 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH); масса целевого пика 543; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (L)).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 543,3; найдено 544,0; Rt=2,183 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,4S)-4-амино-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2R,4S)-4-(бензиламино)-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (80,00 мг, 147,15 мкмоль) растворяли в MeOH (5 мл) с последующим добавлением Pd/C (1,79 мг, 14,72 мкмоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм.) в течение ночи. После завершения реакции твердые вещества отфильтровали, а органические растворители упаривали с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,4S)-4-амино-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (60 мг, 132,29 мкмоль, выход 89,90%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 453,3; найдено 454,2; Rt=0,982 мин.

Стадия 3: трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2R,4S)-4-ацетамидо-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат

трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2R,4S)-4-амино-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (30 мг, 66,15 мкмоль) растворяли в ДХМ (3 мл) с последующим добавлением уксусного ангидрида (8,10 мг, 79,38 мкмоль, 7,50 мкл). После завершения реакции органический растворитель упаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,4S)-4-ацетамидо-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (60 мг, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 409,2; найдено 410,4; Rt=1,411 мин.

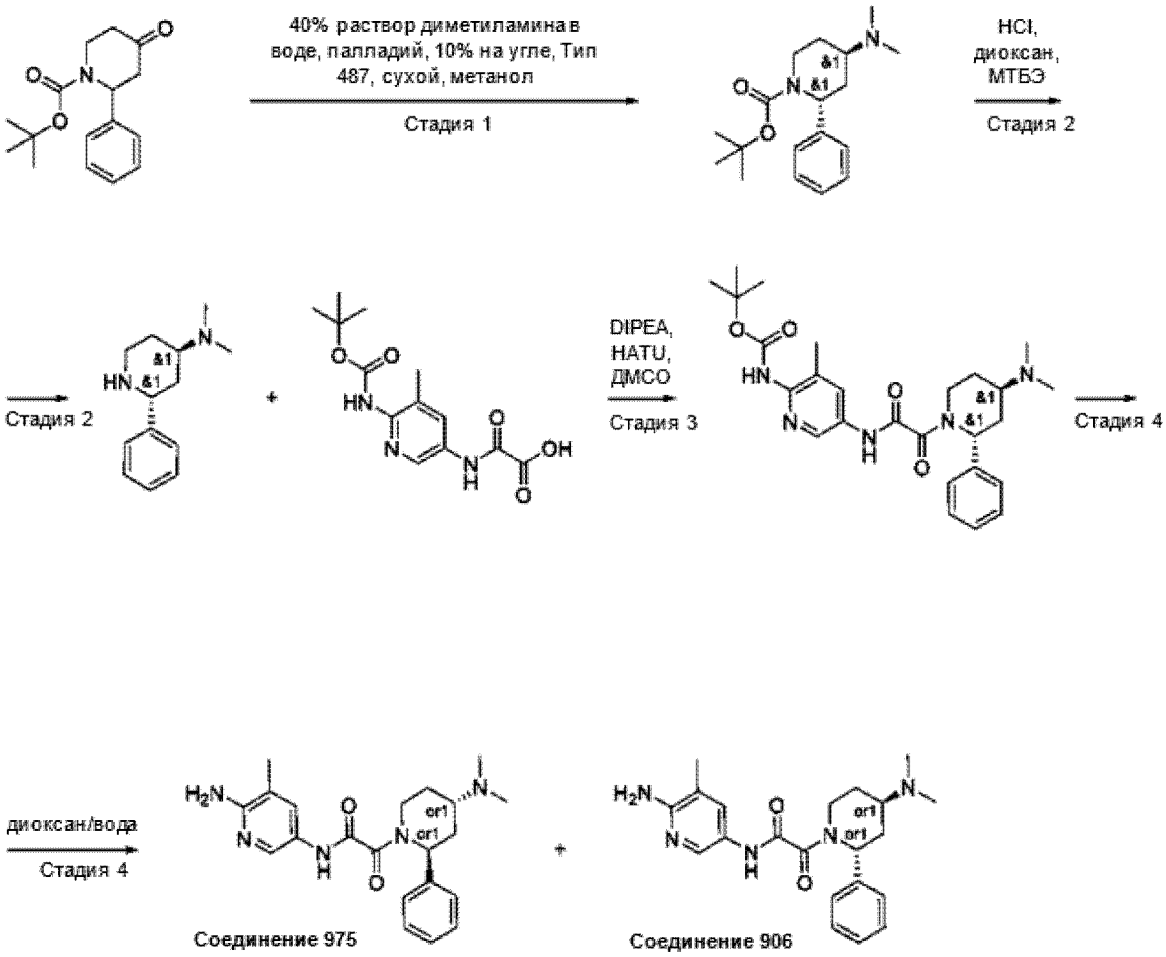
*Стадия 4: Синтез 2-[(2R,4S)-4-ацетамидо-2-фенил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 831**)*

трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2R,4S)-4-ацетамидо-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (60 мг, 60,54 мкмоль) растворяли в смеси H_2O (1 мл) / диоксан (2 мл) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Аликвота показывает полное израсходование исходного материала; упаривание растворителей при пониженном давлении, а очистка ВЭЖХ (10-60% 0,5-7,5 мин вода-MeOH+NH_3 скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN) масса целевого пика 396, колонка: sunfire C18 100 * 19 мм 5 мкм) приводит к получению 2-[(2R,4S)-4-ацетамидо-2-фенил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (10 мг, 25,29 мкмоль, выход 41,77%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,43-1,55 (м, 4H), 1,94-2,07 (м, 5H), 2,26-2,35 (м, 1H), 3,47-3,59 (м, 1H), 3,67-3,79 (м, 1H), 3,82-4,27 (м, 1H), 5,13-5,35 (м, 1H), 5,52-5,66 (м, 2H), 7,17-7,24 (м, 3H), 7,28-7,34 (м, 2H), 7,34-7,56 (м, 2H), 7,80-8,07 (м, 1H), 10,26-10,56 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 395,2; найдено 396,4; Rt=1,286 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,4S)-4-(диметиламино)-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 975) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,4S)-4-(диметиламино)-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 906)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-4-(диметиламино)-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата

трет-Бутил-4-оксо-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилат (0,5 г, 1,82 ммоль) растворяли в смеси метанол (20 мл) / 40% раствор диметиламина в воде (818,68 мг, 18,16 ммоль, 1,06 мл) и гидрировали в атмосфере водорода в автоклаве. После завершения реакции твердое вещество отфильтровали, а органический растворитель упаривали досуха, получая неочищенный трет-бутил- 4-(диметиламино)-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилат (0,6 г, 1,97 ммоль, выход 108,54%), который использовали на следующей стадии без очистки.

Примечание: получали смесь диастереомеров.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 304,3; найдено 305,2; Rt=0,986 мин.

Стадия 2. Синтез N, N-диметил-2-фенил-пиперидин-4-амина

трет-Бутил-4-(диметиламино)-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилат (0,6 г, 1,97 ммоль) растворяли в диоксане (3 мл), с последующим добавлением HCl (10 М, 1,97 мл) и перемешиванием в течение ночи. После завершения реакции полученное твердое вещество фильтровали, промывали МТБЭ (10 мл) и сушили на воздухе с получением N, N-диметил-2-фенил-пиперидин-4-амина (0,4 г, 1,44 ммоль, выход 73,21%, 2HCl).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц): 2,10 (м, 4H), 2,37 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,62 (м, 2H),

4,32 (м, 1H), 7,43 (м, 5H), 9,97 (м, 2H), 11,43 (с, 1H).

Стадия 3. Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[4-(диметиламино)-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

2-[[6-(трет-Бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (426,05 мг, 1,44 ммоль), N, N-диметил-2-фенил-пиперидин-4-амин (0,4 г, 1,44 ммоль, 2HCl) и DIPEA (559,41 мг, 4,33 ммоль, 753,93 мкл) растворяли в ДМСО (6 мл) при щадящем нагреве. HATU (658,33 мг, 1,73 ммоль) добавляли малыми порциями при интенсивном перемешивании и периодическом нагревании. После завершения реакции смесь очищали с помощью ВЭЖХ 24% 0,5-6,5 мин вода-ацетонитрил+NH_3; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин ацетонитрил); масса целевого пика 481; колонка XBridge 100×19 мм 5 мкм (R)) с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[4-(диметиламино)-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,55 г, 1,14 ммоль, выход 79,15%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 481,3; найдено 482,2; Rt=1,952 мин.

*Стадия 4: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,4S)-4-(диметиламино)-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 975**) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,4S)-4-(диметиламино)-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 906**)*

трет-Бутил-N-[5-[[2-[4-(диметиламино)-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (0,5 г, 1,04 ммоль) растворяли в смеси диоксан (5 мл) / вода (1 мл) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Аликвота показывает полное израсходование исходного материала; упаривание растворителей при пониженном давлении и очистка ВЭЖХ (5-40% 0,5-6,5 мин вода-ацетонитрил; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, ацетонитрил); масса целевого пика 382; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (R)) приводит к получению N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,4S)-4-(диметиламино)-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (140 мг, 367,00 мкмоль, выход 35,35%) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,4S)-4-(диметиламино)-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (90 мг, 235,93 мкмоль, выход 22,72%)

Относительную конфигурацию определяли с помощью 2D ЯМР.

Соединение 975: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d6) δ 1,54-1,64 (м, 1H), 1,70-1,79 (м, 1H), 1,93-1,97 (м, 1H), 1,97-2,04 (м, 3H), 2,05-2,12 (м, 6H), 2,11-2,24 (м, 3H), 3,43-3,61 (м, 1H), 3,77-4,30 (м, 1H), 4,95-5,21 (м, 1H), 5,47-5,69 (м, 2H), 7,14-7,33 (м, 5H), 7,49 (с, 1H), 7,66-8,10 (м, 1H), 9,93-10,50 (м, 1H).

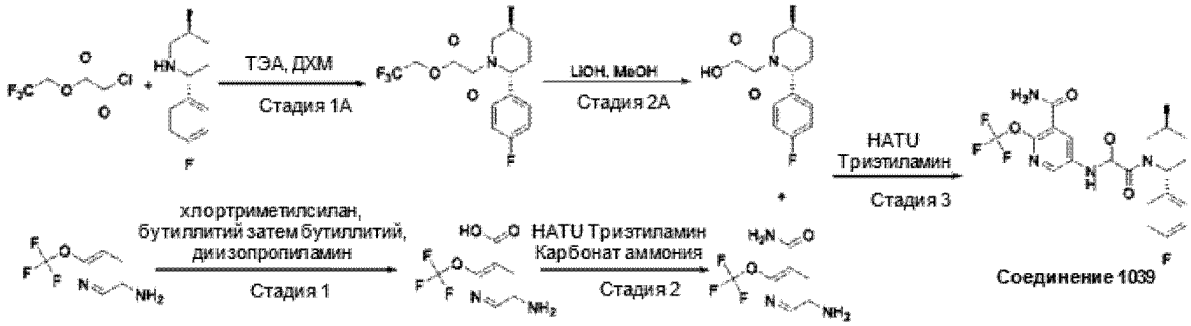
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 381,3; найдено 382,4; Rt=0,846 мин.

Соединение 906: ^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,36 (м, 1H), 1,70 (м, 2H), 2,00 (м, 4H), 2,15 (д, 6H), 2,27 (м, 1H), 2,86 (м, 1H), 4,05 (м, 1H), 5,66 (м, 3H), 7,29 (м, 3H), 7,38 (м, 2H), 7,47 (м, 1H), 7,99 (м, 1H), 10,54 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 381,3; найдено 382,2; Rt=1,061 мин.

Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-

ацетил]амино]-2-(трифторметокси)пиридин-3-карбоксамида (Соединение 1039)



Стадия 1А. Синтез 2,2,2-трифторэтил-2-[(2R,5S)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата

К раствору (2R,5S)-2-(4-фторфенил)-5-метил-пиперидина (3,00 г, 15,52 ммоль) (Промежуточное соединение 4А) и ТЕА (1,88 г, 18,63 ммоль, 2,60 мл) в ДХМ (50 мл) добавляли 2,2,2-трифторэтил-2-хлор-2-оксо-ацетат (3,25 г, 17,08 ммоль) при 0 °С. После перемешивания при комн. темп. в течение 1 ч, полученную смесь фильтровали и упаривали досуха с получением 2,2,2-трифторэтил-2-[(2R,5S)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата (5,72 г, неочищенный) в виде желтой смолы, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ (м. д.) 1,06 (м, 3Н), 1,43 (м, 1Н), 1,86-2,00 (м, 2Н), 2,17 (м, 2Н), 2,89 (дд, 0,3Н, ротамерный), 3,08 (м, 1Н), 3,30 (дд, 0,7Н), 4,09 (д, 0,3Н), 4,58 (м, 1Н), 4,77 (м, 1Н), 5,73 (с, 0,7Н), 7,04 (м, 2Н), 7,20 (м, 2Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 347,1; найдено 348,2; Rt=3,756 мин.

Стадия 2А. Синтез 2-[(2R,5S)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-уксусной кислоты

К раствору 2,2,2-трифторэтил-2-[(2R,5S)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата (3,81 г, 10,97 ммоль) в МеОН (50 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития, 98% (598,45 мг, 14,26 ммоль, 396,33 мкл), а полученную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 1 ч. Затем полученную смесь упаривали досуха, растворяли в воде, воду подкисляли до pH=1 и дважды экстрагировали ДХМ, органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали. 2-[(2R,5S)-2-(4-Фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-уксусную кислоту (2,5 г, 9,42 ммоль, выход 85,91%) получали в виде белого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ (м. д.) 1,06 (м, 3Н), 1,40 (м, 1Н), 1,83 (м, 1Н), 1,95 (м, 1Н), 2,18 (м, 2Н), 2,90-3,30 (два дублета, 1Н, ротамерные), 4,18 (м, 1Н), 5,79 (м, 1Н), 7,04 (т, 2Н), 7,23 (м, 2Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 265,1; найдено 266,2; Rt=1,212 мин.

Стадия 1 Синтез 2-бензилокси-5-бром-пиридина

При -78°С бутиллитий (1,20 г, 18,75 ммоль, 7,51 мл) добавляли по каплям к раствору 6-(трифторметокси)пиридин-3-амина (1,67 г, 9,38 ммоль) в ТГФ (20 мл) с

последующим добавлением хлортриметилсилана (2,14 г, 19,69 ммоль, 2,50 мл) через 1 мин. Реакционную смесь оставляли до достижения 25 °C в течение 2 ч перед тем, как фильтровали через слой целита. Растворитель удаляли, а неочищенное масло перегоняли под вакуумом (101-103 0C/1 мбар) с получением 6-(трифторметокси)-N, N-бис(триметилсилил)пиридин-3-амина (2,93 г, неочищенный). При 0°C бутиллитий (1,18 г, 18,43 ммоль, 7,38 мл) добавляли по каплям к раствору диизопропиламина (1,95 г, 19,31 ммоль, 2,72 мл) в ТГФ (56 мл). При -78 0°C раствор 6-(трифторметокси)-N, N-бис(триметилсилил)пиридин-3-амина (2,83 г, 8,78 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли по каплям, а реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при данной температуре. Затем в раствор барботировали CO2 через осушитель с серной кислотой в течение 15 мин. Через 30 мин при -78°C раствор оставляли нагреваться до комн. темп. Растворитель упаривали. Полученный неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (МТБЭ/метанол) с получением 5-амино-2-(трифторметокси)пиридин-3-карбоновой кислоты (0,1 г, 450,20 мкмоль, выход 5,13%)

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ (м. д.) 5,20-5,30 (уш. с, 2H), 7,35 (с, 1H), 7,65 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 222,0; найдено 223,0; Rt=0,641 мин.

Стадия 2. Синтез 5-амино-2-(трифторметокси)-пиридин-3-карбоксамида

5-Амино-2-(трифторметокси)пиридин-3-карбоновую кислоту (90 мг, 405,18 мкмоль), карбонат аммония (116,80 мг, 1,22 ммоль), триэтиламин (205,00 мг, 2,03 ммоль, 282,37 мкл) смешивали в ДМФА (2 мл), а затем добавляли HATU (231,09 мг, 607,78 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 13 ч. Растворитель упаривали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ (35-55% (метанол) -2-10 мин скорость потока: 30 мл/мин) с получением 5-амино-2-(трифторметокси)пиридин-3-карбоксамида (18,9 мг, 85,47 мкмоль, выход 21,09%)

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 5,19 (д, 1H), 5,37 (с, 2H), 5,65 (д, 1H), 6,63 (м, 1H), 6,78 (д, 1H), 7,24-7,63 (м, 5), 7,71 (д, 1H), 8,19 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 221,0; найдено 222,0; Rt=0,727 мин.

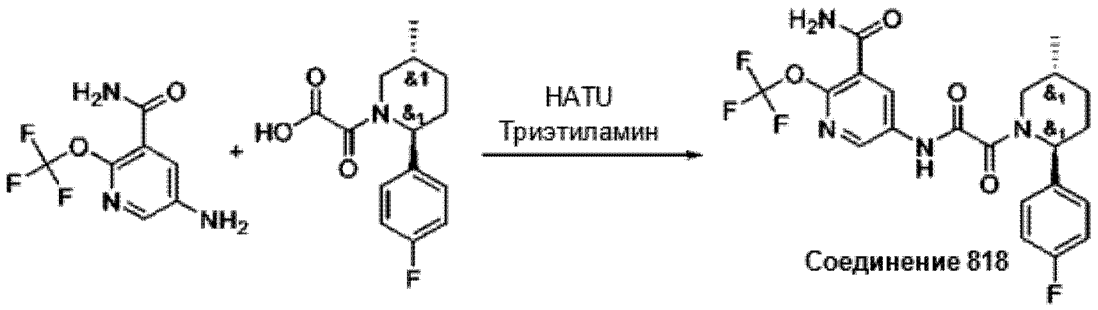
*Стадия 3. Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-(трифторметокси)пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 1039**)*

5-Амино-2-(трифторметокси)пиридин-3-карбоксамид (0,154 г, 696,40 мкмоль), 2-[(2R,5S)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-уксусную кислоту (184,74 мг, 696,40 мкмоль), триэтиламин (704,69 мг, 6,96 ммоль, 970,65 мкл) смешивали в ДМФА (5 мл), а затем добавляли HATU (397,19 мг, 1,04 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Растворитель упаривали, а полученную смесь перемешивали с SiliaMetS® DMT (50 мг) в метаноле (10 мл). Смесь фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин 50-100% метанол/H_2O) с получением 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-(трифторметокси)пиридин-3-карбоксамида (104,80 мг, 223,74 мкмоль, выход 32,13%).

^{1}H ЯМР (ДМСО, 600 МГц): δ (м. д.) 0,97-1,06 (м, 3H), 1,27-1,39 (м, 1H), 1,59-1,73 (м, 1H), 1,82-1,94 (м, 1H), 2,00-2,13 (м, 1H), 2,14-2,24 (м, 1H), 2,74-3,23 (м, 1H), 3,44-4,07 (м, 1H), 5,11-5,65 (м, 1H), 7,16-7,26 (м, 2H), 7,30-7,40 (м, 2H), 7,74-7,85 (м, 1H), 7,91-8,04 (м, 1H), 8,29-8,37 (м, 1H), 8,54-8,67 (м, 1H), 11,23-11,60 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 468,0; найдено 469,0; Rt=3,289 мин.

Синтез рац-5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-(трифторметокси)пиридин-3-карбоксамида (Соединение 818)

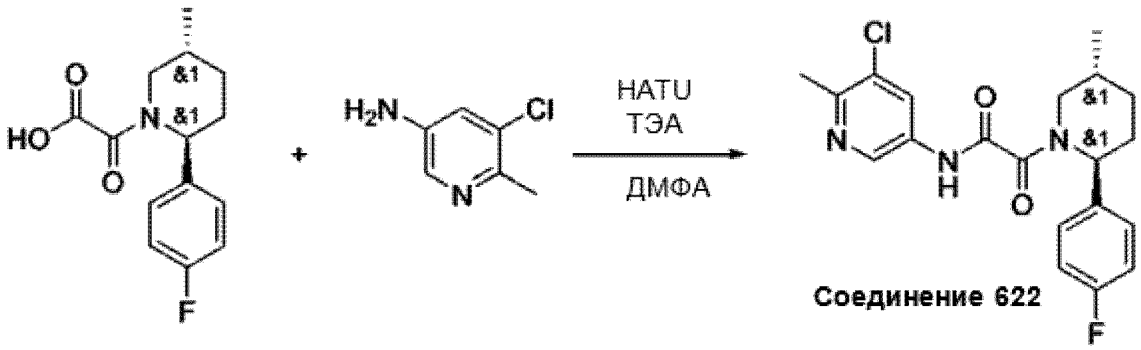


5-Амино-2-(трифторметокси)пиридин-3-карбоксамид (18,9 мг, 85,47 мкмоль) (полученный как указано выше), рац-2-[(2R,5S)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-уксусную кислоту (22,67 мг, 85,47 мкмоль) (полученная способом, аналогичным тому, который указан выше в методике для получения энантиочистого материала), триэтиламин (43,24 мг, 427,34 мкмоль, 59,56 мкл) смешивали в ДМФА (2 мл), а затем добавляли HATU (48,75 мг, 128,20 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 11 ч. Растворитель упаривали, а полученную смесь перемешивали с SiliaMetS® DMT (50 мг) в метаноле (10 мл). Смесь фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин 50-100% метанол/H_2O) с получением рац-5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-(трифторметокси)пиридин-3-карбоксамида (14,1 мг, 30,10 мкмоль, выход 35,22%)

^{1}H ЯМР (ДМСО, 600 МГц): δ (м. д.) 0,97-1,06 (м, 3H), 1,27-1,39 (м, 1H), 1,59-1,73 (м, 1H), 1,82-1,94 (м, 1H), 2,00-2,13 (м, 1H), 2,14-2,24 (м, 1H), 2,74-3,23 (м, 1H), 3,44-4,07 (м, 1H), 5,11-5,65 (м, 1H), 7,16-7,26 (м, 2H), 7,30-7,40 (м, 2H), 7,74-7,85 (м, 1H), 7,91-8,04 (м, 1H), 8,29-8,37 (м, 1H), 8,54-8,67 (м, 1H), 11,23-11,60 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 468,0; найдено 469,0; Rt=3,289 мин.

Синтез *N*-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(4-фторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 622)

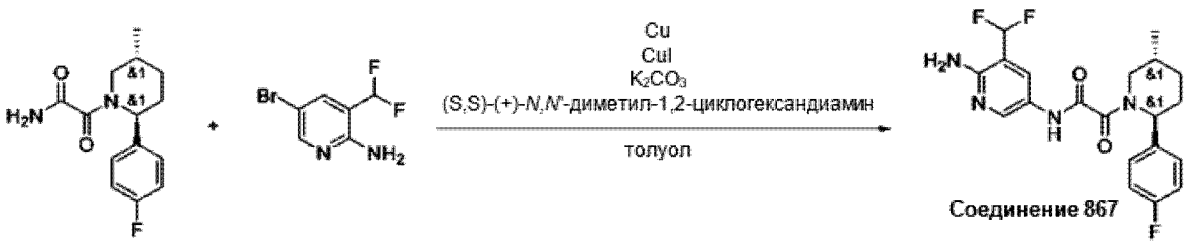


рац-2-[(*2S,5R*)-2-(4-Фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-уксусную кислоту (300,00 мг, 1,13 ммоль) (полученная способом аналогичным тому, который был указан для энантиочистого материала), 5-хлор-6-метил-пиридин-3-амин (161,25 мг, 1,13 ммоль) и ТЕА (1,14 г, 11,31 ммоль, 1,58 мл) смешивали вместе в ДМФА (5 мл). HATU (644,99 мг, 1,70 ммоль) добавляли к предыдущей смеси, а полученную смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин 50-60% вода/MeOH (загрузочный насос 4 мл MeOH) колонка: TRIART 100 * 20 5 мкм) с получением *N*-(5-хлор-6-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,1985 г, 509,17 мкмоль, выход 45,02%).

Соединение 622: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,68-1,02 (м, 3H), 1,22-1,38 (м, 1H), 1,61-1,71 (м, 1H), 1,80-1,95 (м, 1H), 1,98-2,13 (м, 1H), 2,13-2,30 (м, 1H), 2,42-2,46 (м, 3H), 2,73-3,26 (м, 1H), 3,43-4,25 (м, 1H), 5,08-5,67 (м, 1H), 7,15-7,28 (м, 2H), 7,30-7,40 (м, 2H), 8,11-8,27 (м, 1H), 8,53-8,69 (м, 1H), 11,05-11,34 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 389,2; найдено 390,2; Rt=1,504 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2-(2-(4-фторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 867)

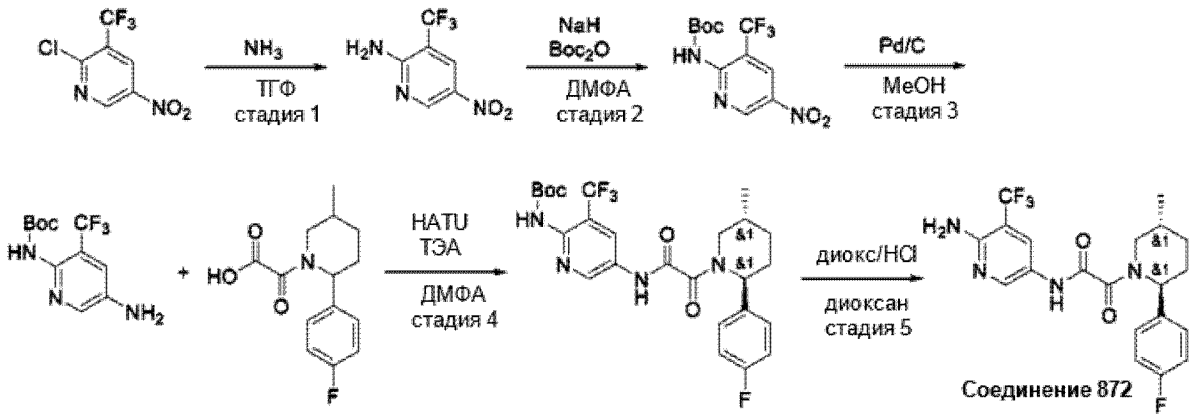


2-[(*2R,5S*)-2-(4-Фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (590 мг, 2,23 ммоль), 5-бром-3-(дифторметил)пиридин-2-амин (497,86 мг, 2,23 ммоль), медь (70,93 мг, 1,12 ммоль), иодид меди(I) (42,52 мг, 223,24 мкмоль, 7,56 мкл), (*S, S*)-(+)-*N, N'*-диметил-1,2-циклогександиамин (31,75 мг, 223,24 мкмоль, 35,20 мкл) и карбонат калия (617,05 мг, 4,46 ммоль, 269,45 мкл) смешивали вместе в толуоле (12 мл). Поток аргона барботировали через реакционную смесь в течение 2 мин перед тем, как перемешивали в герметично закрытой колбе при 105°C в течение 18 ч. Затем разбавляли этилацетатом (20 мл) и 5% водн. раствором NH_3 (15 мл). Полученную двухфазную смесь фильтровали через слой

флорисила. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (1--й прогон: 50-70% 0-5 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; 2--й прогон: 50-60% 0-6 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин; колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм), получая *N*-[6-амино-5-(дифторметил)-3-пиридил]-2-[(*2R,5S*)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (190 мг, 467,52 мкмоль, выход 20,94%). **Соединение 867:** ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,72-1,05 (м, 3H), 1,21-1,38 (м, 1H), 1,58-1,69 (м, 1H), 1,78-1,93 (м, 1H), 1,96-2,08 (м, 1H), 2,09-2,26 (м, 1H), 2,71-3,20 (м, 1H), 3,47-4,05 (м, 1H), 5,09-5,68 (м, 1H), 6,10-6,23 (м, 2H), 6,87-7,13 (м, 1H), 7,14-7,25 (м, 2H), 7,30-7,42 (м, 2H), 7,87-8,00 (м, 1H), 8,20-8,32 (м, 1H), 10,64-10,91 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 406,2; найдено 407,2; Rt=2,966 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-(2-(4-фторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 872)



Стадия 1: Синтез 5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амина

Раствор 2-хлор-5-нитро-3-(трифторметил)пиридина (4,5 г, 19,86 ммоль) и раствор аммиака (338,29 мг, 19,86 ммоль) в ТГФ (50 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 14 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амина (3,5 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 7,96 (уш. с, 2H), 8,35 (с, 1H), 9,01 (с, 1H).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 207,2; найдено 208,2; Rt=0,985 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-(5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамата

К раствору 5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-амина (3,5 г, 16,90 ммоль) в ДМФА (15 мл) порциями добавляли гидрид натрия (в суспензии в масле), 60% дисперсию в минеральном масле (743,50 мг, 18,59 ммоль, 60% чистота) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч (до конца выделения газа) и по каплям добавляли раствор ди-*трет*-бутил-дикарбоната (4,06 г, 18,59 ммоль, 4,27 мл) в ДМФА (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь гасили водой (1000 мл),

экстрагировали 3 раза водой, объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором, сушили и упаривали с получением *трет*-бутил-N-[5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]карбамата (6,8 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,42 (с, 9H), 8,69 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 10,12 (с, 1H).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 307,2; найдено 308,2; Rt=1,222 мин.

Стадия 3. Синтез трет-бутил-(5-амино-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамата

К раствору *трет*-бутил-N-[5-нитро-3-(трифторметил)-2-пиридил]карбамата (0,65 г, 2,12 ммоль) в MeOH (25 мл) в трехгорлую круглодонную колбу добавляли Pd/C (0,06 г, 2,12 ммоль). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполняли молекулярным водородом (4,26 мг, 2,12 ммоль), а смесь оставили перемешиваться в течение ночи. Фильтрация через тонкий слой силикагеля с последующим концентрированием и сушкой под вакуумом дала получить *трет*-бутил-N-[5-амино-3-(трифторметил)-2-пиридил]карбамат (0,5 г, 1,80 ммоль, выход 85,24%) в виде бежевого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,38 (с, 9H), 5,78 (уш. с, 2H), 7,23 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 8,73 (с, 1H).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 277,2; найдено 278,2; Rt=1,091 мин.

Стадия 4: Синтез рац-трет-бутил-(5-(2-((2R,5S)-2-(4-фторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамата

трет-Бутил-*N*-[5-амино-3-(трифторметил)-2-пиридил]карбамат (252,91 мг, 912,24 мкмоль), TEA (184,62 мг, 1,82 ммоль, 254,30 мкл) и HATU (346,86 мг, 912,24 мкмоль) смешивали в сухом ДМФА (5 мл) при 21 °C, а полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. 2-[2-(4-Фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-уксусную кислоту (0,242 г, 912,24 мкмоль) добавляли к ней, а полученную смесь перемешивали при 21°C в течение ночи. Полученную смесь выливали в воду, экстрагировали 3 раза EtOAc, объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором и упаривали. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (50-75% 2-7 мин вода-MeCN скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин acn; колонка sunfire 100×19 мм 5 мкм (R)). *трет*-Бутил-*N*-[5-[[2-[2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-(трифторметил)-2-пиридил]карбамат (256,7 мг, 489,41 мкмоль, выход 53,65%) получали в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (присутствует *цис*-примесь).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,38 (с, 9H), 5,78 (уш. с, 2H), 7,23 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 8,73 (с, 1H).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 524,2; найдено 525,2; Rt=4,018 мин.

*Стадия 5: Синтез N-(6-амино-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-(2-(4-фторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**Соединение 872**)*

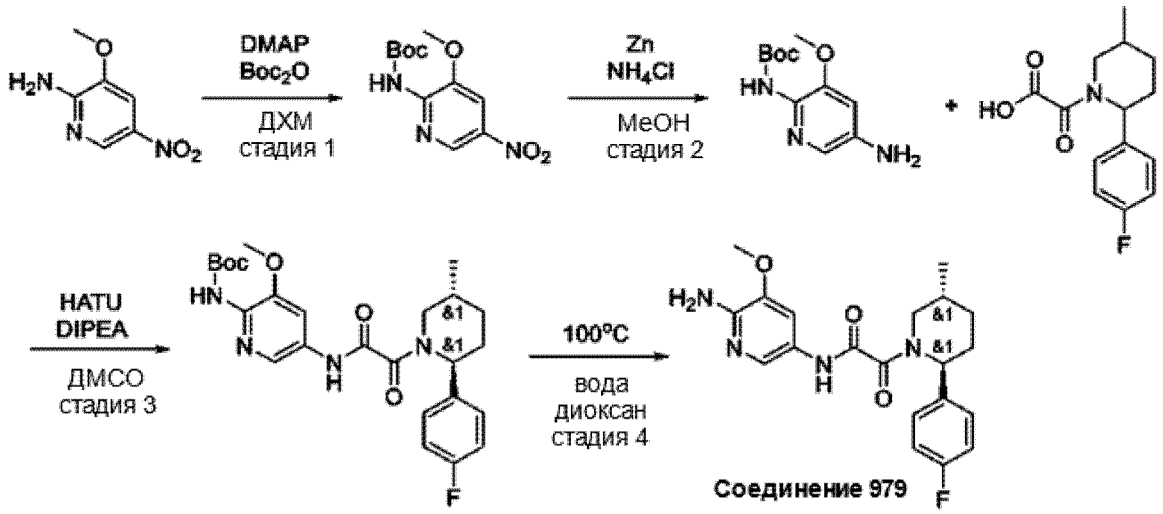
К раствору *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-(трифторметил)-2-пиридил]карбамата (0,2567 г, 489,41 мкмоль) в диоксане (5 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0M в диоксане (89,22 мг, 2,45

ммоль, 111,53 мкл) при 21 °C. Полученную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Полученную смесь упаривали досуха и подвергли ВЭЖХ (40-65% 2-7 мин вода-MeCN; скорость потока 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN); колонка sunfire 100×19 мм 5 мкм (L)). *N*-[6-Амино-5-(трифторметил)-3-пиридил]-2-[(*2S,5R*)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (114,2 мг, 269,09 мкмоль, выход 54,98%) получали в виде бежевого твердого вещества в виде трех фракций: 1-я - 29,5 мг (100% по ЖХМС, индивидуальный диастереомер); 2-я - 70,4 мг (84,06% по ЖХМС, 15,94% *цис*-); 3-я - 14,3 мг (59,51% по ЖХМС, 40,49% *цис*-).

Соединение 872: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96-1,03 (м, 3H), 1,20-1,37 (м, 1H), 1,59-1,70 (м, 1H), 1,80-1,94 (м, 1H), 1,99-2,13 (м, 1H), 2,13-2,24 (м, 1H), 2,70-3,20 (м, 1H), 3,44-4,02 (м, 1H), 5,12-5,60 (м, 1H), 6,32-6,41 (м, 2H), 7,15-7,24 (м, 2H), 7,27-7,40 (м, 2H), 7,96-8,11 (м, 1H), 8,32-8,45 (м, 1H), 10,70-10,93 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 424,2; найдено 425,2; Rt=3,503 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метоксипиридин-3-ил)-2-(2-(4-фторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 979)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(3-метокси-5-нитропиридин-2-ил)карбамата

3-Метокси-5-нитро-пиридин-2-амин (2,00 г, 11,82 ммоль), *трет*-бутоксикарбонил-*трет*-бутил-карбонат (3,87 г, 17,74 ммоль, 4,07 мл) и DMAP (72,23 мг, 591,23 мкмоль) кипятили с обратным холодильником в ДХМ (50 мл) в течение 16 ч. После охлаждения реакционную смесь промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-N-(3-метокси-5-нитро-2-пиридил)карбамата (1,2 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 269,2; найдено 270,2; Rt=1,128 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-(5-амино-3-метоксипиридин-2-ил)карбамата

Неочищенный *трет*-бутил-N-(3-метокси-5-нитро-2-пиридил)карбамат (250,00 мг, 928,49 мкмоль) растворяли в MeOH (20 мл) с последующим добавлением хлорида аммония (695,33 мг, 13,00 ммоль, 454,46 мкл) и цинка (425,00 мг, 6,50 ммоль, 59,52 мкл) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 48 ч, а затем

фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток растворяли в смеси ДХМ и воде. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали на роторном испарителе с получением *трет*-бутил-N-(5-амино-3-метокси-2-пиридил)карбамата (0,18 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 239,2; найдено 240,2; Rt=0,906 мин.

Стадия 3: Синтез рац-трет-бутил-(5-(2-((2R,5S)-2-(4-фторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метоксипиридин-2-ил)карбамата

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-N-(5-амино-3-метокси-2-пиридил)карбамата (0,18 г, 752,29 мкмоль), 2-[(*2R,5S*)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-уксусной кислоты (199,57 мг, 752,29 мкмоль) и DIPEA (97,23 мг, 752,29 мкмоль, 131,03 мкл) в ДМСО (2 мл) добавляли HATU (286,04 мг, 752,29 мкмоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 14 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метокси-2-пиридил]карбамата (0,3 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 486,2; найдено 487,2; Rt=1,331 мин.

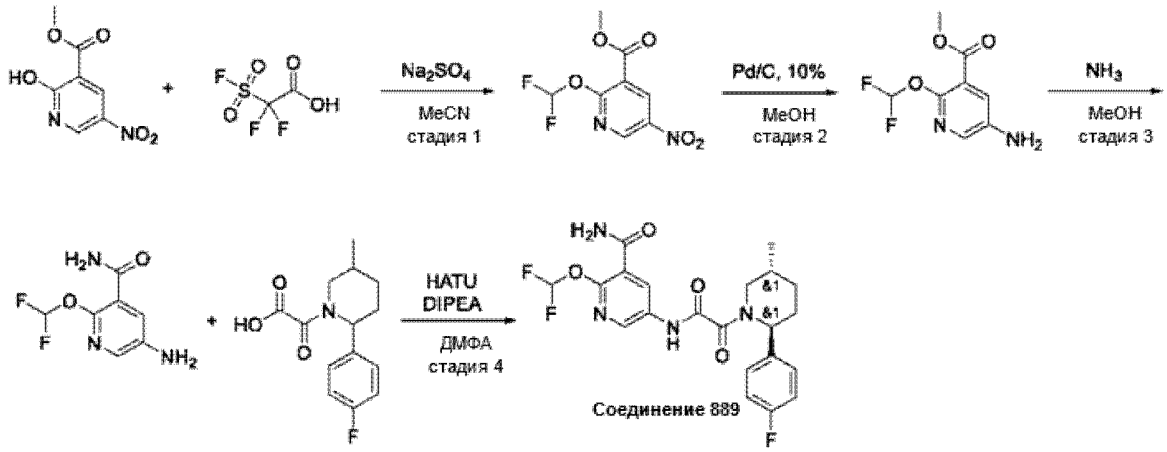
*Стадия 4: Синтез N-(6-амино-5-метоксипиридин-3-ил)-2-(2-(4-фторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**Соединение 979**)*

трет-Бутил-*N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метокси-2-пиридил]карбамат (0,3 г, 616,61 мкмоль) растворяли в смеси воды (1 мл) и 1,4-диоксана (2,5 мл), а реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 17 ч. После охлаждения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (2-10 мин 0-100% MeOH/вода+FA, 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeOH); колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-метокси-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,056 г, 144,92 мкмоль, выход 23,50%).

Соединение 979: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,97-1,05 (м, 3H), 1,25-1,39 (м, 1H), 1,59-1,71 (м, 1H), 1,80-1,92 (м, 1H), 1,97-2,13 (м, 1H), 2,13-2,25 (м, 1H), 2,69-3,21 (м, 1H), 3,43-3,47 (м, 0,6H), 3,70-3,77 (м, 3H), 3,96-4,04 (м, 0,4H), 5,13-5,56 (м, 1H), 5,56-5,64 (м, 2H), 7,16-7,24 (м, 2H), 7,28-7,34 (м, 2H), 7,34-7,41 (м, 1H), 7,71-7,81 (м, 1H), 10,47-10,64 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 386,2; найдено 387,2; Rt=2,282 мин.

Синтез 2-(дифторметокси)-5-(2-(2-(4-фторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (Соединение 889)



Стадия 1: Синтез метил-2-(дифторметокси)-5-нитроникотината

К перемешиваемому раствору метил-2-гидрокси-5-нитро-пиридин-3-карбоксилата (5 г, 25,24 ммоль) в безводном MeCN (100 мл) добавляли 2,2-дифтор-2-фторсульфонил-уксусную кислоту (22,47 г, 126,18 ммоль, 13,06 мл) и сульфат натрия (11,95 г, 50,47 ммоль, 4,46 мл, 60% чистота), а смесь перемешивали при комн. темп. в течение 120 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$, а смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали CC (Companion combiflash; 120 г SiO_2, хлороформ/MeCN с MeCN от 0~5%, скорость потока=85 мл/мин, Rv=2-2,5 CV) с получением метил-2-(дифторметокси)-5-нитро-пиридин-3-карбоксилата (1 г, 4,03 ммоль, выход 15,97%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 3,90 (с, 3H), 7,78 (т, 1H), 8,91 (с, 1H), 9,23 (с, 1H).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 248,2; найдено 249,2; Rt=1,249 мин.

Стадия 2. Синтез метил-5-амино-2-(дифторметокси)никотината

К раствору метил-2-(дифторметокси)-5-нитро-пиридин-3-карбоксилата (0,91 г, 3,67 ммоль) в MeOH (25 мл) в трехгорлую круглодонную колбу добавляли палладий, 10% на угле (91,00 мг, 855,10 мкмоль). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполняли молекулярным водородом (7,39 мг, 3,67 ммоль), а смесь оставили перемешиваться в течение ночи. Фильтрование через тонкий слой силикагеля позволило получить раствор метанола, который использовали на следующей стадии без упаривания. Массу рассчитывали как если бы выход был 80%.

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 218,2; найдено 219,2; Rt=0,780 мин.

Стадия 3: Синтез 5-амино-2-(дифторметокси)никотинамида

Аммиак (49,96 мг, 2,93 ммоль) барботировали в раствор метил-5-амино-2-(дифторметокси)пиридин-3-карбоксилата (0,64 г, 2,93 ммоль). Через 16 ч реакционную смесь упаривали досуха с получением 5-амино-2-(дифторметокси)пиридин-3-карбоксамида (700 мг, неочищенный) в виде бежевого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 5,35 (уш. с, 2H), 7,44 (м, 5H).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 203,2; найдено 204,2; Rt=0,644 мин.

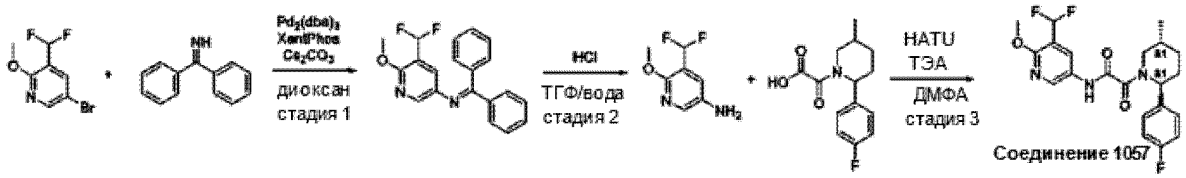
*Стадия 4: Синтез 2-(дифторметокси)-5-(2-(2-(4-фторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (**Соединение 889**)*

5-Амино-2-(дифторметокси)пиридин-3-карбоксамид (114,87 мг, 565,44 мкмоль), HATU (215,00 мг, 565,44 мкмоль) и TEA (57,22 мг, 565,44 мкмоль, 78,81 мкл) смешивали в сухом ДМФА (5 мл) при комн. темп., а полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. 2-[2-(4-Фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-уксусную кислоту (0,15 г, 565,44 мкмоль) добавляли к ней, а полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Полученную смесь выливали в воду, экстрагировали 3 раза EtOAc, объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором и упаривали. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (35-60% 0,5-6 мин вода-MeCN; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин; MeCN); колонка SunFire 100×19 мм 5 мкм (R)). Получали три фракции: 1-я - 13,4 мг (94,68% *транс*-, 5,32% *цис*-), 2-я - 37,3 мг (90,84% *транс*-; 9,16% *цис*-), 3-я - 13,5 мг (68,57% *транс*-, 31,43% *цис*-) в виде бежевых твердых веществ.

Соединение 889: ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,32 (м, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 2,14 (м, 2H), 3,23 (м, 1H), 3,74 (м, 1H), 5,36 (м, 1H), 7,22 (м, 2H), 7,35 (м, 2H), 7,67 (м, 3H), 8,32 (д, 1H), 8,54 (д, 1H), 11,23 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 450,2; найдено 451,2; Rt=3,172 мин.

Синтез *N*-(5-(дифторметил)-6-метоксипиридин-3-ил)-2-(2-(4-фторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1057)



Стадия 1: Синтез 5-(дифторметил)-N-(дифенилметилен)-6-метоксипиридин-3-амина

Смесь 5-бром-3-(дифторметил)-2-метокси-пиридина (1 г, 4,20 ммоль), дифенилметанимина (837,53 мг, 4,62 ммоль, 775,49 мкл), Xantphos (729,26 мг, 1,26 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (192,36 мг, 210,06 мкмоль) и карбоната цезия (4,11 г, 12,60 ммоль) в диоксане (50 мл) дегазировали барботированием аргона в смесь в течение нескольких минут. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере Ar. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, а остаток разбавляли водой. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением *N*-[5-(дифторметил)-6-метокси-3-пиридил]-1,1-дифенил-метанимина (1,65 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 3,89 (с, 3H), 6,69 (т, 1H), 7,32 (м, 10H), 7,74 (м, 2H).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 338,2; найдено 339,2; Rt=1,549 мин.

Стадия 2: Синтез 5-(дифторметил)-6-метоксипиридин-3-амина

Соляную кислоту, 36% масс./масс. водн. раств. (8,00 г, 219,41 ммоль, 10 мл) добавляли к раствору *N*-[5-(дифторметил)-6-метокси-3-пиридил]-1,1-дифенил-метанимина (1,65 г, 4,88 ммоль) в ТГФ (20 мл) и воде (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 15 ч. Затем разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали МТБЭ (2×20 мл). Органические слои собирали и отбрасывали. Водный слой подщелачивали до pH ≈ 10-11 с помощью твердого K_2CO_3 и экстрагировали ДХМ (4×10 мл). Объединенные ДХМ слои сушили над K_2CO_3 и концентрировали при пониженном давлении, получая 5-(дифторметил)-6-метокси-пиридин-3-амин (0,64 г, 3,68 ммоль, выход 75,36%) в виде красного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 3,52 (уш. с, 2H), 3,89 (с, 3H), 6,77 (т, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,72 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 174,2; найдено 175,2; Rt=0,744 мин.

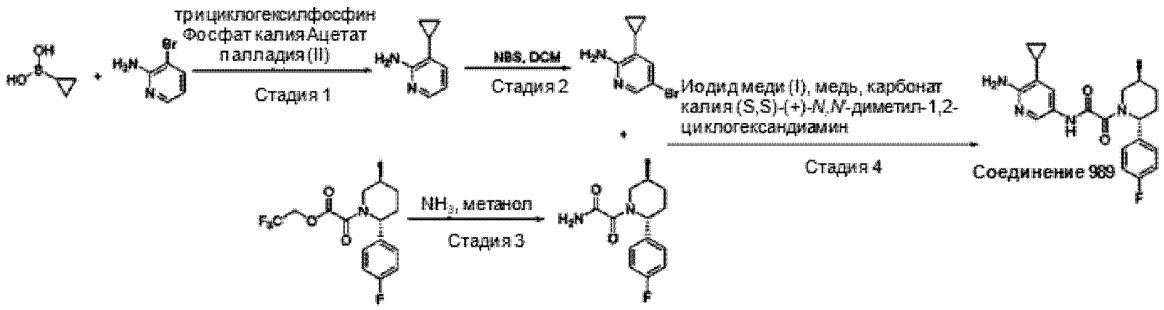
*Стадия 3: Синтез N-(5-(дифторметил)-6-метоксипиридин-3-ил)-2-(2-(4-фторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**Соединение 1057**)*

5-(Дифторметил)-6-метокси-пиридин-3-амин (0,05 г, 287,11 мкмоль), HATU (109,17 мг, 287,11 мкмоль) и TEA (29,05 мг, 287,11 мкмоль, 40,02 мкл) смешивали в сухом ДМФА (5 мл) при комн. темп., а полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. 2-[(*2R,5S*)-2-(4-Фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-уксусную кислоту (76,17 мг, 287,11 мкмоль) добавляли к ней, а полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Полученную смесь выливали в воду, экстрагировали 3 раза EtOAc, объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором и упаривали. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (1-й прогон: 45-70% 0,5-6,5 мин вода-MeCN; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин; MeCN); колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (R), 2-й прогон: 50-100% 0,5-6,5 мин вода-MeOH; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH); колонка xbridge C18 100×19 мм 5 мкм (R)). *N*-[5-(Дифторметил)-6-метокси-3-пиридил]-2-[(*2R,5S*)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (63,5 мг, 150,68 мкмоль, выход 52,48%) получали в виде желтой смолы.

Соединение 1057: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01 (д, 3H), 1,32 (м, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 2,03 (м, 1H), 2,17 (м, 1H), 3,21 (м, 1H), 3,48 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 5,48 (м, 1H), 7,03 (м, 1H), 7,21 (м, 2H), 7,35 (м, 2H), 8,23 (м, 1H), 8,55 (м, 1H), 11,12 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 421,2; найдено 422,2; Rt=3,962 мин.

Синтез N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 989)



Стадия 1. Синтез 3-циклопропилпиридин-2-амина

К раствору 3-бромпиридин-2-амина (50 г, 289,00 ммоль) в толуоле (500 мл) и воде (100 мл) добавляли циклопропилбороновую кислоту (32,27 г, 375,70 ммоль), трициклогексилфосфин (8,10 г, 28,90 ммоль), безводный трехосновный фосфат калия (184,03 г, 867,00 ммоль) и ацетат палладия(II) (3,24 г, 14,45 ммоль). Реакционную смесь продували Ar в течение 2 мин и нагревали до 90°C в течение 16 ч и последовательно концентрировали досуха в вакууме. Полученную вязкую массу разбавляли водой и экстрагировали МТБЭ (3×500 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха в вакууме. 3-Циклопропилпиридин-2-амин (59 г, неочищенный) получали в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,57 (м, 2H), 0,92 (м, 2H), 1,61 (м, 1H), 4,88 (уш. с, 2H), 6,58 (м, 1H), 7,23 (м, 1H), 7,94 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 134,1; найдено 135,2; Rt=0,609 мин.

Стадия 2. Синтез 5-бром-3-циклопропил-пиридин-2-амина

NBS (50,87 г, 285,81 ммоль, 24,22 мл) порциями добавляли к раствору 3-циклопропилпиридин-2-амина (59 г, 285,81 ммоль) в сухом ДХМ, а реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Промывали водой (1×), а водный слой повторно экстрагировали дихлорметаном (3×). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (1×) и сушили (Na_2SO_4). Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением остатка, который очищали CC (Interchim; 800 г SiO2, хлороформ/ацетонитрил с ацетонитрилом от 0~40%, скорость потока=150 мл/мин, Rv=5-6 CV) с получением 5-бром-3-циклопропил-пиридин-2-амина (30,4 г, 142,67 ммоль, выход 49,92%) в виде коричневого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,59 (м, 2H), 0,94 (м, 2H), 1,59 (м, 1H), 4,78 (уш. с, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,96 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 212,1; найдено 213,2; Rt=0,834 мин.

Стадия 3. Синтез трет-бутил-6-[5-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]-2-пиридил]-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Аммиак (93,66 мг, 5,50 ммоль) барботировали через раствор 2,2,2-трифторэтил-2-[(2R,5S)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата (1,91 г, 5,50 ммоль) (полученный как описано выше) в MeOH (50 мл) при комн. темп. Через 1 ч полученную

смесь упаривали досуха и повторно упаривали с бензолом. 2-[(2R,5S)-2-(4-Фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (1,35 г, неочищенный) получали в виде белого полутвердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ (м. д.) 0,98 (м, 3H), 1,32 (м, 1H), 1,65-1,97 (м, 3H), 2,60 (м, 1H), 3,14 (д, 1H), 3,39-3,96 (м, 1H), 5,04 and 5,51 (два одиночных ротамера, 1H), 7,21 (м, 3H), 7,29 (м, 1H), 7,72 (м, 1H), 8,21 (м, 1H).

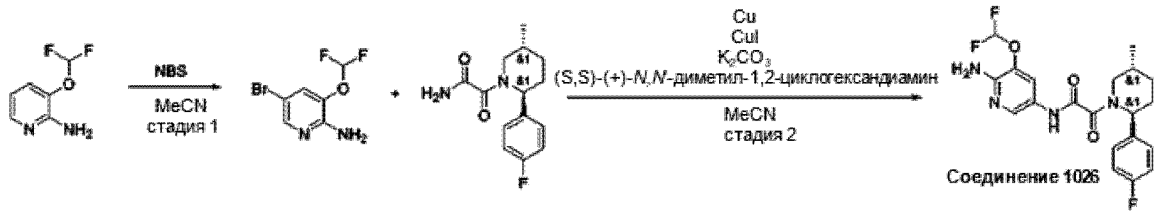
ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 264,1; найдено 265,2; Rt=2,369 мин.

*Стадия 4. Синтез N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 989**)*

2-[(2R,5S)-2-(4-Фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (0,1 г, 378,37 мкмоль), 5-бром-3-циклопропил-пиридин-2-амин (120,93 мг, 567,55 мкмоль), медь (12,02 мг, 189,18 мкмоль), иодид меди(I) (7,21 мг, 37,84 мкмоль, 1,28 мкл), (S, S)-(+)-N, N′-диметил-1,2-циклогександиамин (5,38 мг, 37,84 мкмоль, 5,97 мкл) и карбонат калия (104,59 мг, 756,73 мкмоль, 45,67 мкл) смешивали вместе в толуоле (12 мл). Поток аргона барботировали через реакционную смесь в течение 2 мин перед тем, как перемешивали в герметично закрытой колбе при 105°C в течение 18 ч. Затем разбавляли этилацетатом (20 мл) и 5% водн. раствор NH_3 (15 мл), полученную двухфазную смесь фильтровали через слой флорисила. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (35-60% 0,5-6,5 мин вода-ацетонитрил; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, ацетонитрил); колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (R)), получая N-(6-амино-5-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (2,7 мг, 6,81 мкмоль, выход 1,80%) в виде желтой смолы.

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 396,2; найдено 397,2; Rt=2,41 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-2-(2-(4-фторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 1026)



Стадия 1: Синтез 5-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-амина

К перемешиваемому раствору 3-(дифторметокси)пиридин-2-амина (3 г, 18,74 ммоль) в MeCN (25 мл) добавляли *N*-бромсукцинимид (3,50 г, 19,67 ммоль, 1,67 мл). Полученную смесь перемешивали 25°C в течение 12 ч. MeCN упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2 * 50 мл). Объединенный органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4. EtOAc упаривали при пониженном давлении с получением 5-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-амина (4 г, 16,74 ммоль, выход 89,32%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 4,75 (уш. с, 2H), 6,52 (т, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,98 (с, 1H).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 239,2; найдено 240,2; Rt=1,192 мин.

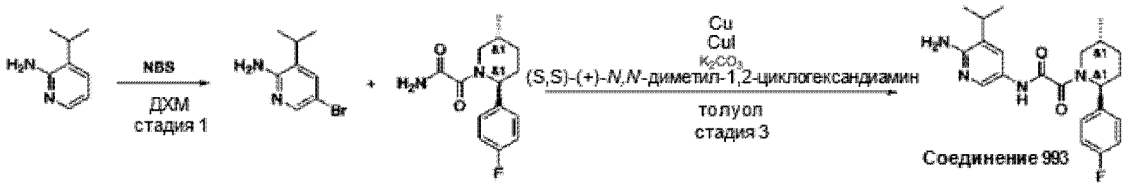
*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-2-(2-(4-фторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**Соединение 1026**)*

Смесь 5-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-амина (0,2 г, 836,76 мкмоль), 2-[(*2R,5S*)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (221,15 мг, 836,76 мкмоль) (полученного как проиллюстрировано выше), иодида меди(I) (31,87 мг, 167,35 мкмоль, 5,67 мкл), карбоната калия, безводного, 99% (231,30 мг, 1,67 ммоль, 101,00 мкл), *N*^{1},*N*^{2}-диметилциклогексан-1,2-диамина (23,80 мг, 167,35 мкмоль), меди (2,66 мг, 41,84 мкмоль) и MeCN (10 мл) в 100 мл одногорлой круглодонной колбе, оснащенной обратным холодильником и стеклянной пробкой, вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном. Реакционную смесь затем перемешивали при кипячении с обратным холодильником в атмосфере аргона при 100°C в течение 36 ч. Реакционную смесь затем очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (50-65% 0-6 мин H_2O/MeOH/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH) масса целевого пика 423, колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением *N*-[6-амино-5-(дифторметокси)-3-пиридил]-2-[(*2R,5S*)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (19 мг, 44,98 мкмоль, выход 5,38%).

Соединение 1026: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98 (д, 3H), 1,31 (м, 1H), 2,01 (м, 3H), 3,20 (м, 1H), 3,65 (м, 2H), 5,53 (м, 1H), 5,98 (м, 2H), 7,18 (м, 1H), 7,21 (м, 2H), 7,31 (м, 2H), 7,68 (м, 1H), 8,07 (м, 1H), 10,74 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 422,2; найдено 423,2; Rt=2,925 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-изопропилпиридин-3-ил)-2-(2-(4-фторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 993)



Стадия 1: Синтез 5-бром-3-изопропилпиридин-2-амина

NBS (1,37 г, 7,71 ммоль, 653,42 мкл) добавляли, одной порцией, к раствору 3-изопропилпиридин-2-амина (1 г, 7,34 ммоль) в сухом ДХМ (25 мл), а реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Промывали водой, а водный слой повторно экстрагировали дихлорметаном. Объединенные экстракты промывали солевым раствором и сушили Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного 5-бром-3-изопропил-пиридин-2-амина (1,44 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,26 (д, 6H), 2,73 (м, 1H), 5,02 (уш. с, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,96 (с, 1H).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 215,2; найдено 216,2; Rt=0,902 мин.

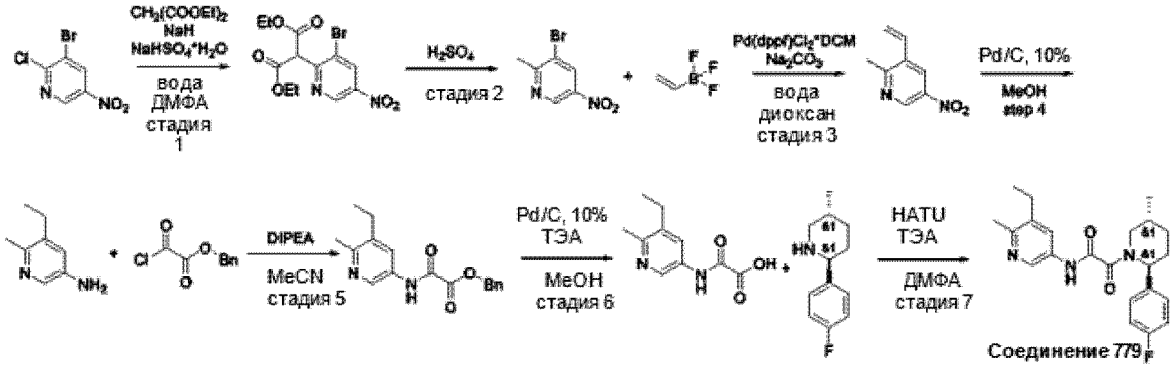
*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-изопропилпиридин-3-ил)-2-(2-(4-фторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**Соединение 993**)*

2-[(*2R,5S*)-2-(4-Фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (0,1 г, 378,37 мкмоль), 5-бром-3-*изопропил*-пиридин-2-амин (81,38 мг, 378,37 мкмоль), медь (12,02 мг, 189,18 мкмоль), иодид меди(I) (7,21 мг, 37,84 мкмоль, 1,28 мкл), (*S, S*)-(+)-*N, N'-ди*метил-1,2-циклогександиамин (5,38 мг, 37,84 мкмоль, 5,97 мкл) и карбонат калия (104,59 мг, 756,73 мкмоль, 45,67 мкл) смешивали вместе в толуоле (12 мл). Поток аргона барботировали через реакционную смесь в течение 2 мин перед тем, как перемешивали в герметично закрытой колбе при 105°C в течение 18 ч. Затем разбавляли этилацетатом (20 мл) и 5% водн. раствором NH_3 (15 мл). Полученную двухфазную смесь фильтровали через слой целита. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (40-70 0,5-6,5 мин вода-MeCN; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин; MeCN); колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (R)), получая *N*-(6-амино-5-изопропил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (7,4 мг, 18,57 мкмоль, выход 4,91%) в виде желтой смолы. Получали две фракции: 1-я - 1,7 мг (93,81% по ЖХМС); 2-я - 5,7 мг (96,8% *транс-*; 3,2% *цис-*).

Соединение 993: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96-1,04 (м, 3H), 1,06-1,15 (м, 6H), 1,26-1,38 (м, 1H), 1,59-1,71 (м, 1H), 1,79-1,94 (м, 1H), 1,96-2,12 (м, 1H), 2,13-2,26 (м, 1H), 2,67-2,74 (м, 0,3H), 2,84-2,91 (м, 1H), 3,17-3,22 (м, 0,7H), 3,44-4,05 (м, 1H), 5,11-5,60 (м, 1H), 5,61-5,71 (м, 2H), 7,17-7,24 (м, 2H), 7,31-7,41 (м, 2H), 7,47-7,57 (м, 1H), 7,98-8,11 (м, 1H), 10,39-10,69 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 398,2; найдено 399,2; Rt=2,635 мин.

Синтез *N*-(5-этил-6-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(4-фторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 779)



Стадия 1: Синтез диэтил-2-(3-бром-5-нитропиридин-2-ил)малоната

Диэтилпропандиоат (20,24 г, 126,35 ммоль, 19,09 мл) добавляли по каплям к суспензии гидрида натрия (в масляной дисперсии), 60% дисперсия в минеральном масле (5,81 г, 145,30 ммоль, 60% чистота), в ДМФА (200 мл). После того, как прекратилось выделение H_2 3-бром-2-хлор-5-нитро-пиридин (15 г, 63,17 ммоль) добавляли порциями в

течение 30 минут. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 15 ч. Затем выливали в охлажденный льдом раствор гидросульфата натрия (21,81 г, 157,94 ммоль) в воде (800 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×250 мл). Органический слой отделяли и последовательно промывали водой (2×150 мл) и солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли охлажденным (-5-0 °C) гексаном (150 мл). Осажденное оранжевое твердое вещество собирали и сушили, получая диэтил-2-(3-бром-5-нитро-2-пиридил)пропандиоат (21,8 г, 60,36 ммоль, выход 95,55%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,30 (т, 6H), 4,31 (м, 4H), 5,28 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 9,33 (с, 1H).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 361,2; найдено 362,2; Rt=1,373 мин.

Стадия 2: Синтез 3-бром-2-метил-5-нитропиридина

Диэтил-2-(3-бром-5-нитро-2-пиридил)пропандиоат (21,8 г, 60,36 ммоль) суспендировали в серной кислоте (10%) (214,00 г, 218,19 ммоль, 200 мл, 10% чистота), а полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 5 ч. Затем охлаждали и экстрагировали ДХМ (3×60 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая 3-бром-2-метил-5-нитро-пиридин (12,5 г, 57,60 ммоль, выход 95,42%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 2,78 (с, 3H), 8,58 (с, 1H), 9,22 (с, 1H).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 217,2; найдено 218,2; Rt=1,188 мин.

Стадия 3: Синтез 2-метил-5-нитро-3-винилпиридина

Карбонат натрия (7,33 г, 69,12 ммоль, 2,90 мл) добавляли к раствору 3-бром-2-метил-5-нитро-пиридина (6 г, 27,65 ммоль) и трифтор(винил)боранида (5,18 г, 38,71 ммоль, K^+) в диоксане (80 мл) и воде (30 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (903,11 мг, 1,11 ммоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 24 ч в инертной атмосфере. Затем концентрировали при пониженном давлении, а остаток экстрагировали смесью 50:50 гексан/МТБЭ (100 мл). Полученный раствор фильтровали через небольшой слой силикагеля и упаривали при пониженном давлении, получая 2-метил-5-нитро-3-винил-пиридин (3,2 г, 19,49 ммоль, выход 70,51%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 2,69 (с, 3H), 5,61 (д, 1H), 5,86 (д, 1H), 6,92 (м, 1H), 8,47 (с, 1H), 9,20 (с, 1H).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 164,2; найдено 165,2; Rt=1,132 мин.

Стадия 4: Синтез 5-этил-6-метилпиридин-3-амина

Палладий, 10% на угле (400 мг, 375,87 мкмоль, 10% чистота) добавляли к раствору 2-метил-5-нитро-3-винил-пиридина (3,2 г, 19,49 ммоль) в MeOH (60 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполняли водородом (785,88 мг, 389,86 ммоль) из присоединенного баллона. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Затем катализатор отфильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая 5-этил-6-метил-пиридин-3-амин (2,6 г, 19,09 ммоль, выход 97,93%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,15 (т, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,52 (м, 2H), 3,45 (м,

2H), 6,77 (с, 1H), 7,82 (с, 1H).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 136,2; найдено 137,2; Rt=0,568 мин.

Стадия 5: Синтез бензил-2-((5-этил-6-метилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоацетата

Раствор бензил-2-хлор-2-оксо-ацетата (4,17 г, 21,00 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляли по каплям при 0°C к перемешиваемому раствору 5-этил-6-метил-пиридин-3-амина (2,6 г, 19,09 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (2,96 г, 22,91 ммоль, 3,99 мл) в MeCN (30 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до 25°C и перемешивали в течение 4 ч, затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (60 мл) и перемешивали в течение 0,5 ч. Осадок фильтровали, последовательно промывали водой (2×30 мл) и гексаном (30 мл) и сушили на воздухе с получением бензил-2-[(5-этил-6-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетата (5,06 г, 16,96 ммоль, выход 88,84%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,15 (т, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,59 (м, 2H), 5,33 (с, 2H), 7,46 (м, 5H), 7,88 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 10,94 (с, 1H).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 298,2; найдено 299,2; Rt=1,002 мин.

Стадия 6.Синтез 2-((5-этил-6-метилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоуксусной кислоты

Смесь бензил-2-[(5-этил-6-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетата (5,06 г, 16,96 ммоль) и палладия, 10% на угле (0,6 г, 563,80 мкмоль, 10% чистота) в MeOH (100 мл) перемешивали в атмосфере водорода при 20°C в течение 12 ч. Затем добавляли TEA (3,43 г, 33,92 ммоль, 4,73 мл), а перемешивание продолжали в течение 5 минут. Катализатор отфильтровали, а фильтрат упаривали досуха при пониженном давлении, получая 2-[(5-этил-6-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту(5,06 г, 16,35 ммоль, выход 96,42%, Et_3N).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,13 (т, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,52 (м, 2H), 7,88 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 10,13 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 208,2; найдено 209,2; Rt=0,636 мин.

*Стадия 7: Синтез N-(5-этил-6-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(4-фторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**Соединение 779**)*

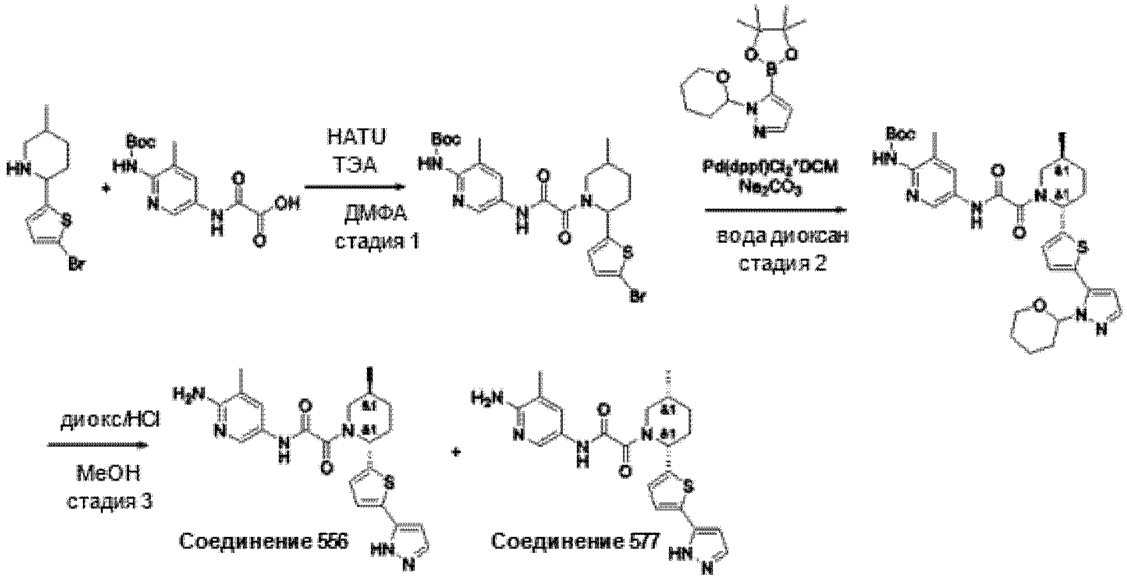
К перемешиваемой смеси 2-[(5-этил-6-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (128 мг, 413,70 мкмоль, Et_3N), (*2R,5S*)-2-(4-фторфенил)-5-метил-пиперидина (80 мг, 413,95 мкмоль) и TEA (62,79 мг, 620,55 мкмоль, 86,49 мкл) в ДМФА (2 мл) добавляли HATU (173,03 мг, 455,07 мкмоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм 50-90% 0-5 мин; H_2O-MeOH (0,1% NH_3), скорость потока: 30 мл/мин) и последовательно очищали хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak AD-H (250×20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25 скорость потока: 12 мл/мин; температура колонки: 24 °C), получая *N*-(5-этил-6-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (96 мг, 250,35 мкмоль, выход 60,52%).

Соединение 779: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96-1,03 (м, 3H), 1,08-1,17

(м, 3H), 1,27-1,38 (м, 1H), 1,59-1,71 (м, 1H), 1,81-1,91 (м, 1H), 1,98-2,13 (м, 1H), 2,14-2,24 (м, 1H), 2,36-2,42 (м, 3H), 2,50-2,58 (м, 2H), 2,70-3,25 (м, 1H), 3,38-4,04 (м, 1H), 5,07-5,62 (м, 1H), 7,15-7,26 (м, 2H), 7,31-7,42 (м, 2H), 7,75-7,85 (м, 1H), 8,37-8,57 (м, 1H), 10,83-11,03 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 383,2; найдено 384,2; Rt=1,088 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(5-(1-(тетрагидро-*2H*-пиран-2-ил)-*1H*-пиразол-5-ил)тиофен-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 556 и соединение 577)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(5-(2-(2-(5-бромтиофен-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

2-(5-Бром-2-тиенил)-5-метил-пиперидин (0,35 г, 1,35 ммоль) (получен как описано в синтезе промежуточного соединения 3C) и 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (397,21 мг, 1,35 ммоль) смешивали в ДМФА (30 мл). Реакционную суспензию охлаждали до 20°C и добавляли HATU (511,47 мг, 1,35 ммоль) с последующим добавлением TEA (136,12 мг, 1,35 ммоль, 187,49 мкл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме и выливали в воду (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2×60 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2*30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением продукта *трет*-бутил-N-[5-[[2-[2-(5-бром-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,5 г, 930,29 мкмоль, выход 69,16%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,26 (д, 3H), 1,49 (с, 9H), 2,02 (с, 3H), 2,27 (м, 4H), 2,77 (м, 1H), 3,69 (м, 1H), 4,76 (м, 2H), 6,71 (м, 2H), 6,93 (м, 1H), 8,04 (м, 1H), 8,32 (м, 1H), 9,20 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 537,2; найдено 538,2; Rt=1,443 мин.

Стадия 2. Синтез рац-трет-бутил-(3-метил-5-(2-((2R,5S)-5-метил-2-(5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)тиофен-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-

оксоацетамидо)пиридин-2-ил)карбамата

трет-Бутил-*N*-[5-[[2-[2-(5-бром-2-тиенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (0,5 г, 930,29 мкмоль) и 1-тетрагидропиран-2-ил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (258,76 мг, 930,29 мкмоль) смешивали вместе в воде (2 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли карбонат натрия (197,20 мг, 1,86 ммоль, 77,95 мкл) в воде (2 мл) и [1,1′-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с ДХМ (37,99 мг, 46,51 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 100°C в течение 18 ч, затем охлаждали и упаривали в вакууме выливали в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2 * 10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением продукта *трет*-бутил-*N*-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-[5-(2-тетрагидропиран-2-илпиразол-3-ил)-2-тиенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,63 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,09 (д, 3H), 1,23 (с, 9H), 1,57 (м, 5H), 2,02 (с, 3H), 3,36 (м, 1H), 3,68 (м, 4H), 4,09 (м, 4H), 4,36 (м, 2H), 5,34 (м, 2H), 6,93 (м, 2H), 7,72 (м, 3H), 8,04 (м, 1H), 9,04 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 508,2; найдено 509,2; Rt=1,054 мин.

*Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(5-(1-(тетрагидро-2H-тиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)тиофен-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**соединение 556** и **соединение 577**)*

Раствор хлористого водорода 4,0M в диоксане (2,40 г, 65,82 ммоль, 3 мл) добавляли к раствору *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-[5-(2-тетрагидропиран-2-илпиразол-3-ил)-2-тиенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,63 г, 1,03 ммоль) в MeOH (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 14 ч, затем упаривали в вакууме, а полученный неочищенный продукт 0,36 г очищали препаративной 50-100% 0-9,5 мин вода-MeOH (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин с получением продуктов *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[5-(*1H*-пиразол-5-ил)-2-тиенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,0159 г, 37,45 мкмоль, выход 3,62%) и *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5R*)-5-метил-2-[5-(*1H*-пиразол-5-ил)-2-тиенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,0045 г, 10,60 мкмоль, выход 1,02%).

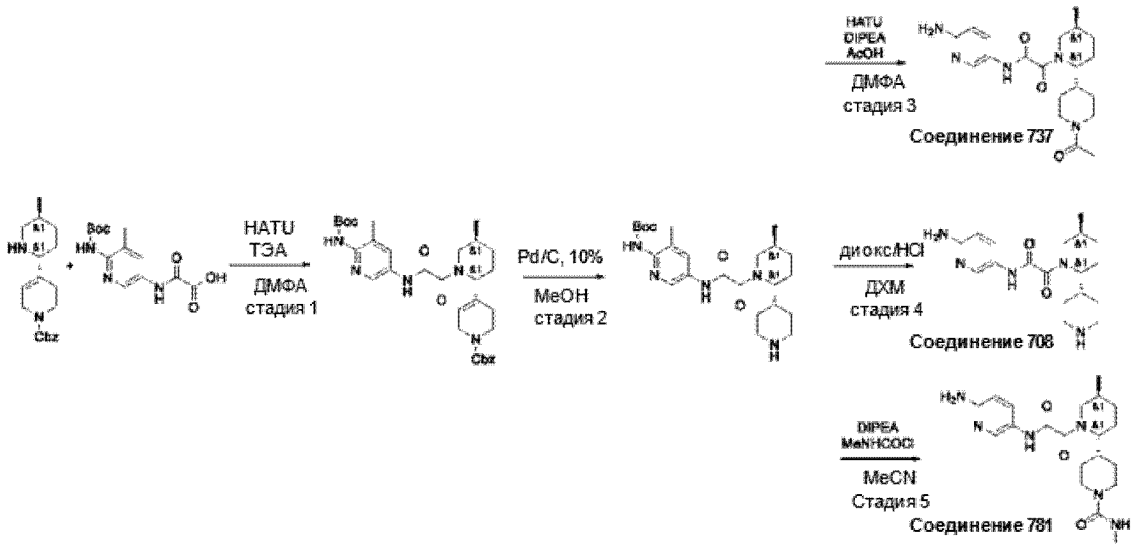
Соединение 556: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,75-1,00 (м, 3H), 1,27-1,43 (м, 1H), 1,64-1,93 (м, 2H), 1,97-2,04 (м, 4H), 2,05-2,29 (м, 1H), 2,59-2,96 (м, 1H), 3,44-4,23 (м, 1H), 5,36-5,81 (м, 3H), 6,86-6,93 (м, 1H), 7,03-7,10 (м, 1H), 7,45-7,52 (м, 1H), 7,66-7,75 (м, 1H), 7,97-8,06 (м, 2H), 10,43-10,53 (м, 1H), 12,95 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 424,2; найдено 425,2; Rt=0,873 мин.

Соединение 577: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,84 (д, 3H), 1,85 (м, 1H), 1,97 (м, 1H), 2,00 (с, 3H), 2,17 (м, 1H), 3,03 (м, 1H), 3,13 (м, 1H), 5,68 (м, 2H), 5,91 (м, 1H), 6,53 (д, 1H), 6,85 (д, 1H), 7,01 (д, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,88 (т, 1H), 10,34 (с, 1H), 12,96 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 424,2; найдено 425,2; Rt=2,092 мин.

Синтез 2-(1'-ацетил-5-метил-[2,4'-бипиперидин]-1-ил)-*N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 737), *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-[2,4'-бипиперидин]-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 708) и 1-(2-((6-амино-5-метилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-*N*,5-диметил-[2,4'-бипиперидин]-1'-карбоксамида (Соединение 781)



Стадия 1: Синтез рац-бензил-4-((2R,5S)-1-(2-((6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-метилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-5-метилпиперидин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

HATU (3,39 г, 8,91 ммоль) добавляли порциями при комн. темп. к суспензии 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (2,63 г, 8,91 ммоль), бензил-4-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]-3,6-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (7 г, 8,91 ммоль) и DIPEA (6,91 г, 53,43 ммоль, 9,31 мл) в ДМФА (100 мл). Прозрачный раствор перемешивали при 25°C в течение 32 ч, а растворители упаривали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (300 мл), промывали водой (5×100 мл), упаривали в вакууме и очищали флэш-хроматографией на силикагеле градиентом от 0 до 100 процентов МТБЭ-хлороформ с получением бензил-4-[(*2R,5S*)-1-[2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]-3,6-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (3,3 г, 5,58 ммоль, выход 62,63%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,06 (д, 3H), 1,39 (с, 9H), 2,14 (м, 8H), 2,36 (м, 4H), 3,89 (м, 4H), 4,36 (м, 1H), 5,06 (с, 2H), 5,86 (м, 1H), 7,31 (м, 5H), 7,86 (м, 1H), 8,38 (м, 1H), 9,03 (м, 1H), 10,89 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 591,2; найдено 592,2; Rt=1,390 мин.

Стадия 2: Синтез рац-трет-бутил-(3-метил-5-(2-((2R,5S)-5-метил-[2,4'-бипиперидин]-1-ил)-2-оксоацетамидо)пиридин-2-ил)карбамата

К раствору бензил-4-[(*2R,5S*)-1-[2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]-3,6-дигидро-*2H*-пиридин-1-

карбоксилата (3,5 г, 5,92 ммоль) в MeOH (350 мл) добавляли палладий, 10% на угле (629,50 мг, 5,92 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу водорода (1 бар) и интенсивно перемешивали при 45 °C. Через 48 ч катализатор удаляли фильтрацией, а фильтрат концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(4-пиперидил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (2,5 г, 5,44 ммоль, выход 91,96%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,92 (д, 3H), 1,36 (с, 3H), 1,41 (с, 9H), 1,96 (м, 4H), 2,19 (м, 4H), 2,96 (м, 3H), 3,14 (м, 4H), 4,26 (м, 1H), 7,91 (м, 2H), 8,38 (м, 1H), 9,02 (м, 2H), 11,05 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 459,2; найдено 460,2; Rt=1,014 мин.

*Стадия 3: Синтез 2-(1'-ацетил-5-метил-[2,4'-битиперидин]-1-ил)-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (**Соединение 737**)*

HATU (413,67 мг, 1,09 ммоль) добавляли порциями при комн. темп. к суспензии *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(4-пиперидил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,5 г, 1,09 ммоль), уксусной кислоты (65,33 мг, 1,09 ммоль, 62,22 мкл) и DIPEA (843,64 мг, 6,53 ммоль, 1,14 мл) в ДМФА (50 мл). Прозрачный раствор перемешивали при 25°C в течение 32 ч, а растворители упаривали в вакууме. Остаток очищали ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм ВД S-5 мкм; 25-65% 0-5 мин вода-MeOH (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин) с получением *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(1-ацетил-4-пиперидил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (26 мг, 51,83 мкмоль, выход 4,76%) и **соединения 737** 2-[(*2R,5S*)-2-(1-ацетил-4-пиперидил)-5-метил-1-пиперидил]-*N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (222 мг, 552,93 мкмоль, выход 50,82%).

Соединение 737: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,94 (м, 3H), 0,96 (м, 1H), 1,33 (м, 1H), 1,61 (м, 2H), 1,85 (м, 2H), 1,95 (м, 7H), 2,11 (м, 2H), 2,91 (м, 3H), 3,70 (м, 3H), 4,05 (м, 1H), 4,36 (м, 1H), 5,59 (с, 2H), 7,44 (м, 1H), 7,97 (м, 1H), 10,28 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 401,2; найдено 402,2; Rt=1,215 мин.

*Стадия 4. Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-[2,4'-битиперидин]-1-ил)-2-оксоацетамида (**Соединение 708**)*

Раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (1,98 г, 7,62 ммоль, 1,89 мл, 14% чистота) осторожно добавляли при комн. темп. к раствору *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(4-пиперидил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,35 г, 761,56 мкмоль) в ДХМ (3,5 мл). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 12 ч при комн. темп., а растворители упаривали в вакууме. Остаток подвергали ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; 40-60% 0-5 мин 0,1% NH_3-MeOH в качестве подвижной фазы) с получением **соединения 708** *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(4-пиперидил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (62 мг, 172,48 мкмоль, выход 22,65%).

Соединение 708: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,93 (м, 5H), 1,27 (м, 1H), 1,41 (м, 1H), 1,58 (м, 3H), 1,85 (м, 4H), 2,00 (м, 3H), 2,37 (м, 2H), 2,88 (м, 3H), 3,46 (м, 1H),

4,03 (м, 1H), 5,58 (м, 2H), 7,45 (м, 1H), 7,98 (м, 1H), 10,27 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 359,2; найдено 360,2; Rt=0,997 мин.

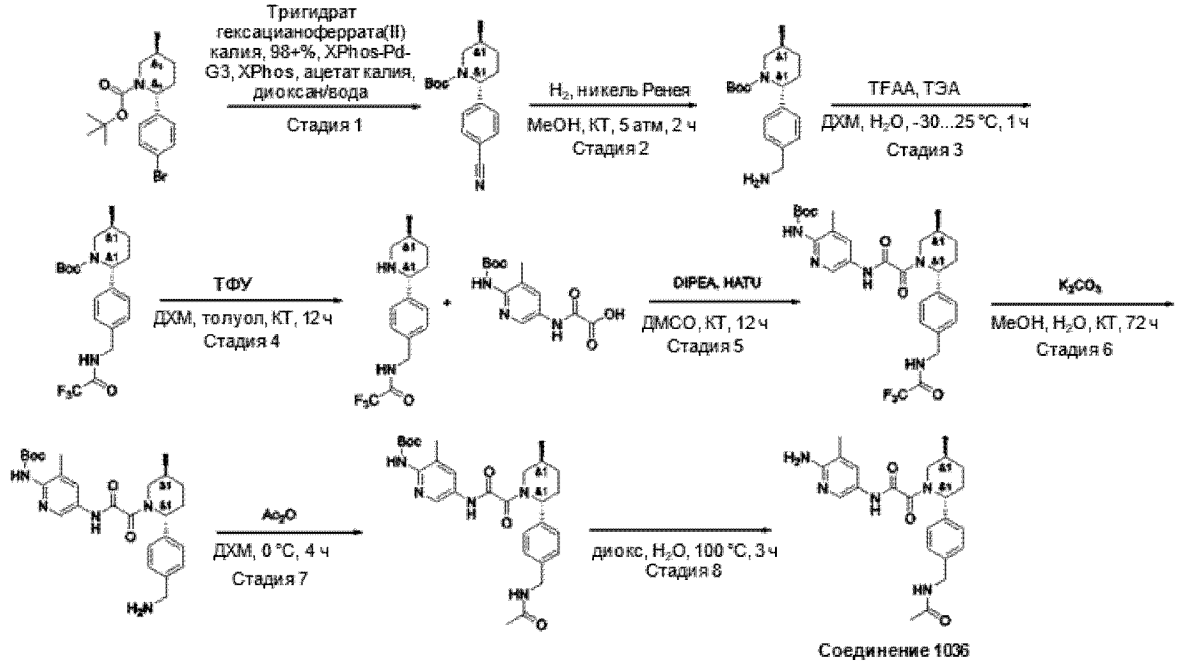
*Стадия 5: Синтез 1-(2-((6-амино-5-метилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-N,5-диметил-[2,4'-бипиперидин]-1'-карбоксамида (**Соединение 781**)*

DIPEA (140,61 мг, 1,09 ммоль, 189,50 мкл) добавляли порциями при комн. темп. к суспензии *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(4-пиперидил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,5 г, 1,09 ммоль), DIPEA (140,61 мг, 1,09 ммоль, 189,50 мкл) в ACN (50 мл). Прозрачный раствор перемешивали при 25°C в течение 18 ч, а растворители упаривали в вакууме. Остаток очищали ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм ВД S-5 мкм; 0-5 мин 30-50% вода-MeOH (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин в качестве подвижной фазы затем другой колонкой: C18 вода-ACN 5-95% 30 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением **соединения 781** 4-[(*2R,5S*)-1-[2-[(6-амино-5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]-N-метил-пиперидин-1-карбоксамида (38 мг, 91,23 мкмоль, выход 8,39%).

Соединение 781: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,74-0,92 (м, 2H), 0,92-0,97 (м, 3H), 1,22-1,32 (м, 1H), 1,38-1,48 (м, 1H), 1,48-1,74 (м, 3H), 1,74-1,99 (м, 3H), 1,99-2,08 (м, 4H), 2,51-2,57 (м, 4H), 2,83-3,28 (м, 1H), 3,32-3,49 (м, 1H), 3,84-4,14 (м, 3H), 5,55-5,63 (м, 2H), 6,29-6,37 (м, 1H), 7,40-7,49 (м, 1H), 7,94-8,02 (м, 1H), 10,24-10,36 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 416,2; найдено 417,2; Rt=1,658 мин.

Синтез рац-2-[(2R,5S)-2-[4-(ацетамидометил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 1036)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(2R,5S)-2-(4-цианофенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

Тригидрат гексацианоферрата(II) калия, 98+% (741,85 мг, 1,01 ммоль, 401,00 мкл) и ацетат калия (24,76 мг, 252,27 мкмоль, 15,77 мкл) добавляли к раствору трет-бутил-(2R,5S)-2-(4-бромфенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (715 мг, 2,02 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (5 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. XPhos-Pd-G3 (17,08 мг, 20,18 мкмоль) и XPhos (9,62 мг, 20,18 мкмоль) добавляли к нему в потоке аргона, а полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении, а остаток перерастворяли в этилацетате (20 мл). Данный раствор фильтровали через небольшой слой силикагеля и упаривали в вакууме, получая трет-бутил-(2R,5S)-2-(4-цианофенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (887 мг, неочищенный).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): 1,05 (д, 3H), 1,30 (м, 1H), 1,43 (с, 9H), 1,65 (м, H), 1,84 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 2,15 (м, 1H), 2,99 (м, 1H), 3,70 (м, 1H), 5,28 (с, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,62 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 300,2; найдено 301,8; Rt=1,619 мин.

Стадия 2. Синтез рац-трет-бутил-(2R,5S)-2-[4-(аминометил)фенил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

рац-трет-Бутил-(2R,5S)-2-(4-цианофенил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (0,9 г, 3,00 ммоль) добавляли к суспензии никеля Ренея (149,80 мкмоль) в MeOH (20 мл) и перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. в автоклаве в атмосфере водорода. После завершения реакции смесь отфильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(2R,5S)-2-[4-(аминометил)фенил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (1 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 247,0; найдено 247,0; Rt=1,573 мин.

Стадия 3. Синтез рац-трет-бутил-(2R,5S)-5-метил-2-[4-[[(2,2,2-трифторацетил)амино]метил]фенил]пиперидин-1-карбоксилата

рац-трет-Бутил-(2R,5S)-2-[4-(аминометил)фенил]-5-метил-пиперидин-1-карбоксилат (1 г, 3,28 ммоль) растворяли в ДХМ (20 мл) и охлаждали до -30°C с последующим добавлением триэтиламина (498,59 мг, 4,93 ммоль, 686,77 мкл) и ТФУА (827,91 мг, 3,94 ммоль, 555,65 мкл) по каплям. После дополнительного перемешивания в течение 15 мин гасили H_2O (2 мл), а водный слой промывали 10% водн. $NaHCO_3$. Сушили растворитель над Na_2SO_4 и упаривание при пониженном давлении приводит к получению рац-трет-бутил-(2R,5S)-5-метил-2-[4-[[(2,2,2-трифторацетил)амино]метил]фенил]пиперидин-1-карбоксилата (1,1 г, 2,75 ммоль, выход 83,63%).

ЖХМС (ИЭР): $[M-Boc]^+$ m/z: рассчит. 300,2; найдено 301,2; Rt=1,602 мин.

Стадия 4: Синтез рац-2,2,2-трифтор-N-[[4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенил]метил]ацетамида

рац-трет-Бутил-(2R,5S)-5-метил-2-[4-[[(2,2,2-трифторацетил)амино]метил]фенил]пиперидин-1-карбоксилат (1,1 г, 2,75 ммоль)

растворяли в ДХМ (30 мл) с последующим добавлением ТФУ (3,13 г, 27,47 ммоль, 2,12 мл) и дополнительным перемешиванием в течение 12 ч. После завершения реакции органический растворитель упаривали при пониженном давлении, а смесь повторно упаривали с толуолом (100 мл) с получением неочищенного рац-2,2,2-трифтор-N-[[4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенил]метил]ацетамида (1,3 г, неочищенный, ТФУ), который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 300,2; найдено 301,0; Rt=0,795 мин.

Стадия 5. Синтез рац-трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-[[(2,2,2-трифторацетил)амино]метил]фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

2-[[6-(трет-Бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (287,67 мг, 974,21 мкмоль), рац-2,2,2-трифтор-N-[[4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенил]метил]ацетамид (292,57 мг, 974,21 мкмоль) и DIPEA (377,73 мг, 2,92 ммоль, 509,07 мкл) растворяли в ДМСО (6 мл) при щадящем нагреве. HATU (444,51 мг, 1,17 ммоль) добавляли малыми порциями при интенсивном перемешивании и периодическом нагревании. После завершения реакции смесь очищали с помощью ВЭЖХ с получением рацемического продукта, который подвергли хиральной ВЭЖХ с получением рац-трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-[[(2,2,2-трифторацетил)амино]метил]фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (60 мг, 103,88 мкмоль, выход 10,66%).

Условия ВЭЖХ: (42% 0,5-6,5 мин вода-ацетонитрил; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, ацетонитрил); масса целевого пика 577; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (R))

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 577,2; найдено 578,2; Rt=3,417 мин.

Стадия 6: Синтез рац-трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(аминометил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

рац-трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-[4-[[(2,2,2-трифторацетил)амино]метил]-фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (60 мг, 103,88 мкмоль) растворяли в смеси MeOH (5 мл) /H_2O (1 мл) с последующим добавлением карбоната калия, безводного, 99% (71,78 мг, 519,40 мкмоль, 31,35 мкл). После перемешивания в течение 72 ч, органический растворитель упаривали досуха, а неочищенный остаток разделяли между ДХМ (6 мл) и водой (1 мл). Водный слой отбрасывали; органический слой разделяли на 2 части, которые использовали для синтеза 2 целевых соединений.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 481,2; найдено 482,4; Rt=0,894 мин.

Стадия 7: Синтез рац-трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(ацетамидометил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

Полученный ранее раствор рац-трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(аминометил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-

пиридил]карбамата (25 мг, 51,91 мкмоль) в ДХМ охлаждали до 0°C и одной порцией добавляли уксусный ангидрид (5,30 мг, 51,91 мкмоль, 4,91 мкл). После завершения реакции органический растворитель упаривали досуха, а неочищенный остаток использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 523,2; найдено 524,4; Rt=0,674 мин.

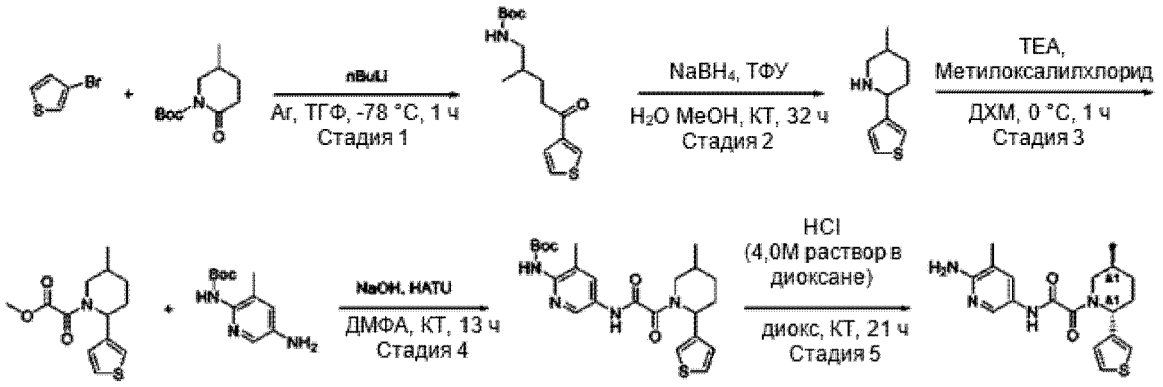
Стадия 8: Синтез рац-2-[(2R,5S)-2-[4-(ацетамидометил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида ***(Соединение 1036)***

рац-трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(ацетамидометил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (25 мг, 47,74 мкмоль) растворяли в диоксане (2 мл) и H_2O (0,5 мл) и перемешивали при 100°C в течение 3 ч. После завершения реакции неочищенную реакционную смесь подвергли очистке ВЭЖХ (12-14% 0,5-6,5 мин вода-ацетонитрил+NH_3; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, ацетонитрил); масса целевого пика 423; колонка XBridge 100×19 мм 5 мкм (R)) с получением рац-2-[(2R,5S)-2-[4-(ацетамидометил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (7 мг, 16,53 мкмоль, выход 34,62%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,95-1,02 (м, 3H), 1,26-1,37 (м, 1H), 1,59-1,67 (м, 1H), 1,79-1,87 (м, 4H), 1,97-2,10 (м, 4H), 2,15-2,25 (м, 1H), 2,66-3,21 (м, 1H), 3,40-4,03 (м, 1H), 4,18-4,23 (м, 2H), 5,07-5,56 (м, 1H), 5,56-5,65 (м, 2H), 7,20-7,31 (м, 4H), 7,41-7,52 (м, 1H), 7,93-8,04 (м, 1H), 8,26-8,32 (м, 1H), 10,47 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 423,2; найдено 424,4; Rt=1,634 мин.

Синтез рац-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(3-тиенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 977)



Соединение 977

Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[2-метил-5-оксо-5-(3-тиенил)пентил]карбамата

К раствору 3-бромтиофена (5 г, 30,67 ммоль, 2,91 мл) в ТГФ (50 мл) добавляли н-бутиллитий (8,54 г, 30,67 ммоль, 12,33 мл, 23% чистота) при -78°C в атмосфере Ar. Через 1 ч полученную смесь добавляли по каплям к раствору трет-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (5,45 г, 25,56 ммоль) в ТГФ при -78 °C. После этого оставляли нагреваться до комн. темп. Полученную смесь гасили водн. NH_4Cl, воду экстрагировали EtOAc, объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили и

упаривали. трет-Бутил-N-[2-метил-5-оксо-5-(3-тиенил)пентил]карбамат (6,55 г, неочищенный) получали в виде светло-желтого масла и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. Синтез 5-метил-2-(3-тиенил)пиперидина

трет-Бутил-N-[2-метил-5-оксо-5-(3-тиенил)пентил]карбамат (6,55 г, 22,02 ммоль) растворяли в ТФУ (7,53 г, 66,07 ммоль, 5,09 мл), а полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Через 1 час добавляли 50% водн. раствор NaOH к реакционной смеси до pH=13-14. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (4×20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над MgSO4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в воде (25 мл) и MeOH (100 мл) и порциями добавляли боргидрид натрия (833,19 мг, 22,02 ммоль, 778,69 мкл). Полученную реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 21°C в течение 16 часов. Через 16 часов реакционную смесь подкисляли 1-2M HCl до pH 1-3 и перемешивали в течение 30 минут. Затем добавляли 50% водн. раствор NaOH до pH=13-14. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (4×100 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали CC (Companion combiflash; 220 г SiO2, хлороформ/ацетонитрил с ацетонитрилом от 10 до 100% дополнительно ацетонитрил/метанол с метанолом от 0 до 25% скорость потока=85 мл/мин, Rv=14 CV) с получением 5-метил-2-(3-тиенил)пиперидина (0,15 г, 827,37 мкмоль, выход 3,76%) в виде светло-желтого масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 181,2; найдено 182,0; Rt=0,637 мин.

Стадия 3. Синтез метил-2-[5-метил-2-(3-тиенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата

К раствору 5-метил-2-(3-тиенил)пиперидина (0,15 г, 827,37 мкмоль) и триэтиламина (100,47 мг, 992,84 мкмоль, 138,38 мкл) в ДХМ (25 мл) добавляли метил-2-хлор-2-оксо-ацетат (111,49 мг, 910,11 мкмоль) при 0 °C. После перемешивания при комн. темп. в течение 1 ч полученную смесь фильтровали и упаривали досуха с получением метил-2-[5-метил-2-(3-тиенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата (200 мг, неочищенный) в виде коричневатого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 267,2; найдено 268,2; Rt=1,305 мин.

Стадия 4. Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(3-тиенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

К раствору метил-2-[5-метил-2-(3-тиенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата (200 мг, 748,10 мкмоль) в MeOH (5 мл) добавляли гидроксид натрия, гранулы (29,92 мг, 748,10 мкмоль, 14,05 мкл), а полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем растворитель упаривали, а остаток повторно упаривали с EtOH. После этого твердые вещества растворяли в ДМФА и добавляли HATU (284,45 мг, 748,10 мкмоль) с последующим добавлением трет-бутил-N-(5-амино-3-метил-2-пиридил)карбамата (167,03 мг, 748,10 мкмоль), а полученную смесь перемешивали в течение 12 ч. Полученную смесь выливали

в воду, экстрагировали 3 раза EtOAc, объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором и упаривали. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (45-70% 0,5-6,5 мин вода-ацетонитрил; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, ацетонитрил); колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (R)) с получением трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(3-тиенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (91,8 мг, 200,19 мкмоль, выход 26,76%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 458,2; найдено 459,2; Rt=3,517 мин.

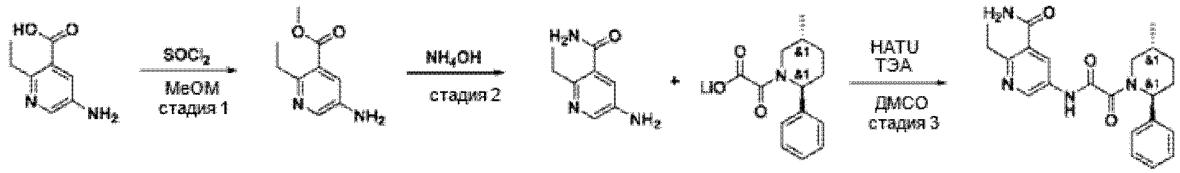
*Стадия 5: Синтез рац-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(3-тиенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 977**)*

К раствору трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(3-тиенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (91,8 мг, 200,19 мкмоль) в диоксане (5 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (36,49 мг, 1,00 ммоль, 45,62 мкл) при 21 °C. Полученную смесь оставляли перемешиваться в течение 21 ч. Полученную смесь упаривали досуха и подвергли ВЭЖХ (0-30% 0,5-6,5 мин вода-ацетонитрил; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин вода); колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (R)). N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(3-тиенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (17,2 мг, 47,98 мкмоль, выход 23,97%) получали в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,97-1,04 (м, 3H), 1,31-1,42 (м, 1H), 1,65-1,80 (м, 1H), 1,82-1,93 (м, 1H), 1,96-2,09 (м, 1H), 2,11-2,14 (м, 3H), 2,73-3,16 (м, 1H), 3,39-4,01 (м, 2H), 5,07-5,64 (м, 1H), 6,96-7,05 (м, 1H), 7,05-7,33 (м, 2H), 7,34-7,41 (м, 1H), 7,51-7,59 (м, 1H), 7,74 (с, 1H), 8,17-8,23 (м, 1H), 10,75-11,03 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 358,2; найдено 359,2; Rt=2,187 мин.

Синтез 2-этил-5-(2-(5-метил-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (Соединение 747)



Стадия 1. Синтез метил-5-амино-2-этилникотината

К перемешиваемому раствору 5-амино-2-этил-пиридин-3-карбоновой кислоты (1,05 г, 6,32 ммоль) в MeOH (20 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (826,89 мг, 6,95 ммоль, 504,20 мкл) при 20 °C. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч при 70 °C. Смесь охлаждали, концентрировали в вакууме с получением метил-5-амино-2-этил-пиридин-3-карбоксилата (1,25 г, 5,77 ммоль, выход 91,31%, HCl).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,16 (т, 3H), 3,06 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 6,45 (м, 2H), 8,01 (с, 1H), 8,04 (с, 1H).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 180,2; найдено 181,2;

Rt=0,465 мин.

Стадия 2: Синтез 5-амино-2-этилникотинамида

Метил-5-амино-2-этил-пиридин-3-карбоксилат (1,1 г, 5,08 ммоль, HCl) растворяли в гидроксиде аммония, 28% NH_3 (5,40 г, 154,07 ммоль, 6 мл) и нагревали в течение ночи при 70 °C. Реакционную смесь упаривали и подвергли ВЭЖХ (2-10 мин 0-60% acn/H_2O 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeCN) колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм). Получали 5-амино-2-этил-пиридин-3-карбоксамид (220 мг, 1,33 ммоль, выход 26,23%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,12 (т, 3H), 2,68 (м, 2H), 5,28 (м, 2H), 6,89 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,92 (с, 1H).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 165,2; найдено 166,2; Rt=0,141 мин.

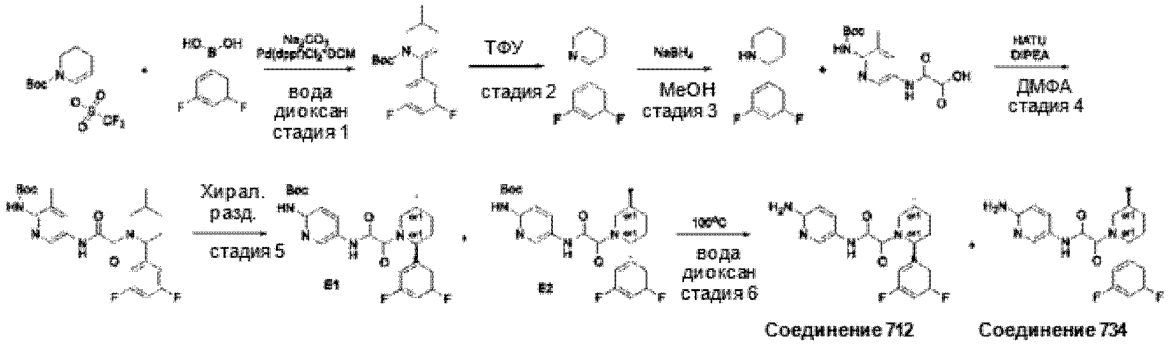
*Стадия 3: Синтез 2-этил-5-(2-(5-метил-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (**Соединение 747**)*

5-Амино-2-этил-пиридин-3-карбоксамид (220 мг, 1,33 ммоль), [2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]оксилитий (337,24 мг, 1,33 ммоль), HATU (557,02 мг, 1,46 ммоль) и TEA (336,91 мг, 3,33 ммоль, 464,06 мкл) смешивали в ДМСО (4 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Раствор ДМСО подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин 45-60% вода/MeCN (загрузочный насос 4 мл MeCN) колонка: TRIART 100 * 20 5 мкм). 2-Этил-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (303,3 мг, 768,89 мкмоль, выход 57,73%).

Соединение 747: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,03 (м, 3H), 1,14 (дт, 3H), 1,33 (дд, 1H), 1,66 (д, 1H), 1,87 (д, 1H), 2,01-2,16 (м, 1H), 2,17-2,29 (м, 1H), 2,73-2,81 (м, 2H), 3,22-3,26 (м, 1H), 3,37-4,06 (м, 1H), 5,09-5,64 (м, 1H), 7,22-7,31 (м, 2H), 7,33-7,43 (м, 3H), 7,49-7,60 (м, 1H), 7,84-7,94 (м, 1H), 7,94-8,02 (м, 1H), 8,66-8,78 (м, 1H), 11,03-11,25 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 394,2; найдено 395,2; Rt=1,088 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(3,5-дифторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 712 и соединение 734)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-6-(3,5-дифторфенил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

трет-Бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (5 г, 14,48 ммоль), (3,5-дифторфенил)бороновую кислоту (2,29 г, 14,48 ммоль) и карбонат натрия (4,60 г, 43,44 ммоль, 1,82 мл) добавляли к смеси воды (15 мл) и

диоксана (45 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (591,19 мг, 723,94 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 70°C в течение 14 ч, затем охлаждали и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали 1,4-диоксаном (2 * 20 мл) и отбрасывали. Фильтрат упаривали в вакууме с получением *трет*-бутил-6-(3,5-дифторфенил)-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (4 г, 12,93 ммоль, выход 89,31%) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,89 (д, 3H), 1,04 (с, 9H), 1,81 (м, 1H), 2,33 (м, 1H), 2,96 (м, 1H), 3,80 (д, 1H), 5,46 (м, 1H), 6,87 (м, 2H), 7,06 (м, 1H), 7,53 (м, 1H).ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 209,2; найдено 210,2; Rt=1,626 мин.

Стадия 2. Синтез 6-(3,5-дифторфенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина

Раствор *трет*-бутил-6-(3,5-дифторфенил)-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (4 г, 12,93 ммоль) в ТФУ (22,12 г, 193,96 ммоль, 14,94 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли колотый лед (15 г), а pH доводили до 10 с помощью 10% водного раствора гидроксида натрия. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (2 * 30 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 6-(3,5-дифторфенил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридина (2,5 г, 11,95 ммоль, выход 92,41%) в виде коричневого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,93 (д, 3H), 1,36 (м, 1H), 1,77 (м, 2H), 2,80 (м, 1H), 3,21 (м, 1H), 3,82 (д, 1H), 4,31 (м, 1H), 7,20 (м, 1H), 7,34 (м, 1H), 8,39 (м, 1H).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 209,2; найдено 210,2; Rt=0,832 мин.

Стадия 3. Синтез 2-(3,5-дифторфенил)-5-метилпиперидина

Боргидрид натрия (723,26 мг, 19,12 ммоль, 675,94 мкл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 6-(3,5-дифторфенил)-3-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридина (2 г, 9,56 ммоль) в MeOH (25 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2 * 40 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Полученное масло подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 19 * 100 5 мкм и H_2O-MeOH+HCl в качестве элюирующей смеси) с получением 2-(3,5-дифторфенил)-5-метил-пиперидина (0,85 г, 3,43 ммоль, выход 35,90%, HCl).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,88 (д, 3H), 1,27 (м, 1H), 1,84 (м, 3H), 2,07 (м, 1H), 2,62 (м, 1H), 3,19 (д, 1H), 4,18 (м, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,42 (м, 2H), 9,53 (м, 1H).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 211,2; найдено 212,2; Rt=1,447 мин.

Стадия 4: Синтез трет-бутил-(5-(2-(2-(3,5-дифторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

DIPEA (615,66 мг, 4,76 ммоль, 829,73 мкл) добавляли к раствору соответствующего 2-(3,5-дифторфенил)-5-метил-пиперидина (0,295 г, 1,19 ммоль, HCl) и 2-[[6-(*трет*-

бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (351,66 мг, 1,19 ммоль) в ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением HATU (498,10 мг, 1,31 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20 * 100 5 мкм и H_2O-MeCN в качестве элюирующей смеси) с получением *трет*-бутил-N-[5-[[2-[2-(3,5-дифторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,32 г, 655,03 мкмоль, выход 55,00%).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98 (д, 3Н), 1,25 (м, 2Н), 1,39 (с, 9Н), 1,59 (м, 1Н), 1,87 (м, 1Н), 2,04 (м, 1Н), 2,13 (с, 3Н), 3,24 (м, 1Н), 3,46 (м, 1Н), 5,51 (м, 1Н), 7,03 (м, 3Н), 7,88 (м, 1Н), 8,39 (м, 1Н), 9,03 (м, 1Н), 11,03 (м, 1Н).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 488,2; найдено 489,2; Rt=3,673 мин.

Стадия 5: Хиральное разделение

Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка: IC (250 * 20, 5 мкм), CO_2-MeOH, 55-45, 15 мл/мин в качестве подвижной фазы) с получением двух индивидуальных энантиомеров E1 *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3,5-дифторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (50,82 мг, 104,03 мкмоль, выход 15,88%) и E2 *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3,5-дифторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (32,01 мг, 65,52 мкмоль, выход 10%).

Время удерживания для E1 в аналитических условиях (колонка: IC, CO_2-MeOH, 60-40, 2 мл/мин в качестве подвижной фазы) 5,90 мин и для E2 4,60 мин.

E1: ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 488,2; найдено 489,2; Rt=1,478 мин.

E2: ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 488,2; найдено 489,2; Rt=1,479 мин.

*Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(3,5-дифторфенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**соединение 712** и соединение **734**)*

трет-Бутил-*N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3,5-дифторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (32,01 мг, 65,52 мкмоль) и *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3,5-дифторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (50,82 мг, 104,03 мкмоль) растворяли в смеси воды (5 мл) и диоксана (2 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 17 ч при 100 °C. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20 * 100 5 мкм и H_2O-MeOH (100-50%) + FA в качестве элюирующей смеси) с получением чистого *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-(3,5-дифторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (10,7 мг, 27,55 мкмоль, выход 42,04%) и *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-2-(3,5-дифторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (24,7 мг, 63,59 мкмоль, выход 61,13%).

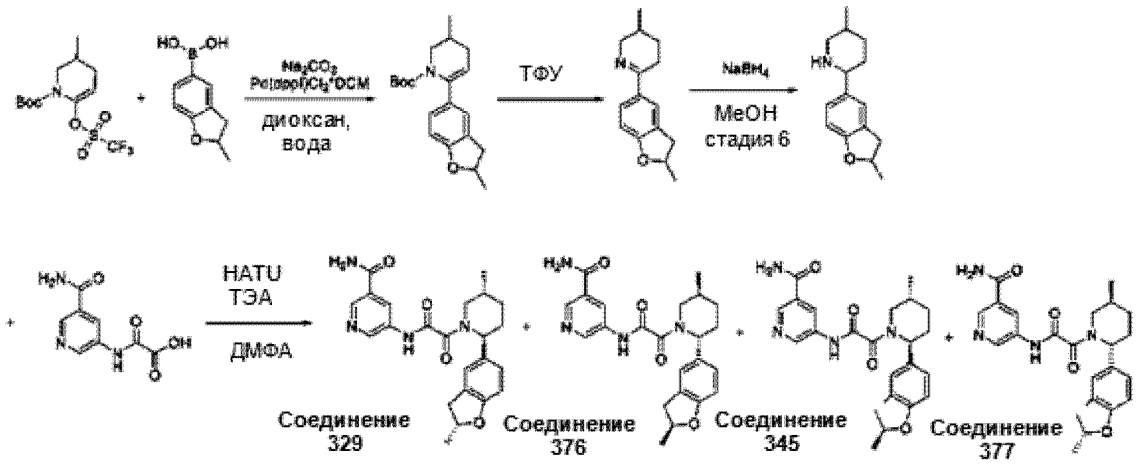
Соединение 712: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99 (м, 3H), 1,30 (м, 1H), 1,61 (м, 1H), 1,84 (м, 1H), 2,00 (м, 4H), 2,17 (м, 1H), 2,72 (м, 1H), 3,72 (м, 1H), 5,57 (м, 3H), 7,05 (м, 3H), 7,45 (м, 1H), 7,97 (м, 1H), 10,52 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,2; Rt=2,308 мин.

Соединение 734: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,99 (м, 3H), 1,31 (м, 1H), 1,60 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 2,00 (м, 4H), 2,19 (м, 1H), 2,71 (м, 1H), 3,62 (м, 1H), 5,57 (м, 3H), 7,05 (м, 3H), 7,45 (м, 1H), 7,97 (м, 1H), 10,52 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 388,2; найдено 389,2; Rt=2,319 мин.

Синтез 5-(2-(5-метил-2-(2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 329, соединение 376, соединение 345, соединение 377)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-3-метил-6-(2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

трет-Бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (4,5 г, 13,03 ммоль), (2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)бороновую кислоту (2,78 г, 15,64 ммоль) и карбонат натрия (4,14 г, 39,09 ммоль, 1,64 мл) добавляли к смеси 1,4-диоксана (60 мл) и воды (20 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли Pd(dppf)Cl2 ДХМ (425,33 мг, 521,23 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 75°C в течение 12 ч, затем охлаждали и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали 1,4-диоксаном (2 * 20 мл) и отбрасывали. Фильтрат упаривали в вакууме, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент гексан/МТБЭ (0-100% МТБЭ) с получением трет-бутил-3-метил-6-(2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (1,1 г, 3,34 ммоль, выход 25,62%) в виде светло-желтой смолы.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,02 (д, 3H), 1,12 (с, 9H), 1,48 (д, 3H), 1,86 (м, 2H), 2,39 (д, 1H), 2,96 (м, 2H), 3,30 (м, 1H), 4,08 (д, 1H), 4,93 (м, 1H), 5,20 (м, 1H), 6,67 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 7,09 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M-Boc]+ m/z: рассчит. 229,2; найдено 230,2; Rt=1,798 мин.

*Стадия 2: Синтез 5-(2-(5-метил-2-(2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (**соединение 329**, **соединение 376** и соединен**ие 345**, **соединение 377**)*

HATU (328,73 мг, 864,56 мкмоль) одной порцией добавляли к перемешиваемой смеси 5-метил-2-(2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)пиперидина (200 мг, 864,56 мкмоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (268,31 мг, 864,56 мкмоль) и TEA (87,48 мг, 864,56 мкмоль, 120,50 мкл) в ДМФА (10 мл) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме до приблизительно 5 мл и подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; подвижная фаза 45-75% 0-5 мин 0,1% NH_3-MeOH, скорость потока: 30 мл/мин) с получением 100 мг рацемического амида в виде светло-желтой смолы, которую затем подвергли хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak OJ-H (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 40-30-30 скорость потока: 10 мл/мин; температура колонки: 24 °C; длина волны: 205 нм, 236 нм) с получением первых двух энантиомеров в виде смеси (rt=14,67 и 16,566 мин, соответственно) и двух неочищенных энантиомеров с R.T. 36,105 и 68,199 мин, соответственно. Смесь первых двух энантиомеров с R.T.=14,67 и 16,566 мин, соответственно, затем снова очищали хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak OJ-H (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 70-15-15 скорость потока: 12 мл/мин; температура колонки: 24 oC; длина волны: 205 нм, 236 нм) с получением **соединения 329** 5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-[(*2R*)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (16,8 мг, 39,77 мкмоль, выход 4,60%) (R.T.=25,258 мин) в виде белого твердого вещества, и соединен**ия 345** 5-[[2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-[(*2S*)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (17,6 мг, 41,66 мкмоль, выход 4,82%) (R.T.=31,452 мин) в виде белого твердого вещества. Неочищенный третий энантиомер с R.T. 36,105 (87% чистота по ЖХМС) очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка C18, подвижная фаза H_2O-MeCN, 35-60% MeCN, скорость потока 30 мл/мин) с получением **соединения 376** 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[(*2S*)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (14,5 мг, 34,32 мкмоль, выход 3,97%). Четвертый энантиомер с R.T.=68,199 мин получали без дополнительной очистки в виде **соединения 377** 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-[(*2R*)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (17,1 мг, 40,48 мкмоль, выход 4,68%). Время удерживания для **соединения 329** в аналитических условиях (колонка: OJ-H, CO_2-MeOH, 60-40, 2 мл/мин в качестве подвижной фазы) 3,66 мин, для **соединения 376** 5,68 мин, для **соединения 345** 4,09 мин и для **соединения 377** 8,90 мин.

Соединение 329: время удерживания: 3,66 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,01 (м, 3H), 1,29 (м, 1H), 1,35 (м, 3H), 1,71 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,97 (м, 1H), 2,14 (м, 1H), 2,77 (м, 1H), 3,24 (м, 1H), 3,52 (м, 2H), 4,87

(м, 1H), 5,27 (м, 1H), 6,68 (м, 1H), 7,02 (м, 1H), 7,14 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,46 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,85 (м, 1H), 11,18 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 422,2; найдено 423,2; Rt=3,143 мин.

Соединение 376: время удерживания: 5,68 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98-1,04 (м, 3H), 1,19-1,32 (м, 2H), 1,32-1,39 (м, 3H), 1,69-1,78 (м, 1H), 1,82-1,93 (м, 1H), 1,99-2,10 (м, 1H), 2,12-2,21 (м, 1H), 2,67-2,79 (м, 1H), 2,83-3,22 (м, 1H), 3,32-3,99 (м, 1H), 4,79-4,95 (м, 1H), 4,99-5,54 (м, 1H), 6,65-6,75 (м, 1H), 6,98-7,05 (м, 1H), 7,11-7,18 (м, 1H), 7,52-7,63 (м, 1H), 8,09-8,21 (м, 1H), 8,43-8,51 (м, 1H), 8,71-8,81 (м, 1H), 8,81-8,94 (м, 1H), 11,07-11,29 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 422,2; найдено 423,2; Rt=3,184 мин.

Соединение 345: время удерживания: 4,09 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,03 (м, 3H), 1,35 (м, 3H), 1,72 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 2,01 (м, 1H), 2,14 (м, 1H), 2,74 (м, 1H), 3,00 (м, 1H), 3,42 (м, 2H), 4,22 (м, 1H), 4,87 (м, 1H), 5,27 (м, 1H), 6,69 (м, 1H), 7,02 (м, 1H), 7,14 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,46 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,85 (м, 1H), 11,17 (м, 1H).

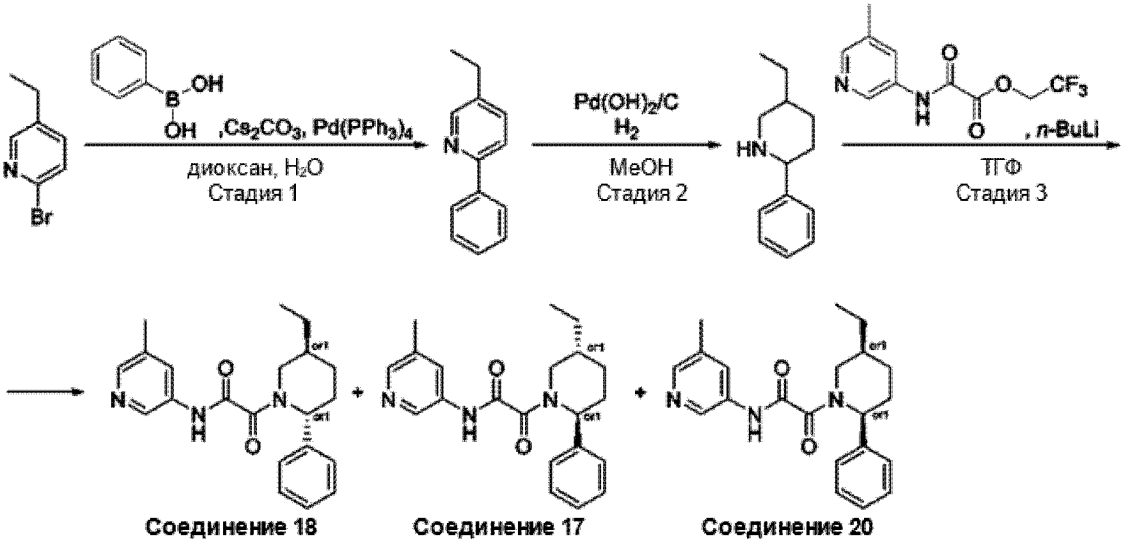
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 422,2; найдено 423,2; Rt=3,139 мин.

Соединение 377: время удерживания: 8,90 мин

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,97-1,03 (м, 3H), 1,19-1,32 (м, 2H), 1,33-1,41 (м, 3H), 1,69-1,78 (м, 1H), 1,83-1,93 (м, 1H), 1,97-2,10 (м, 1H), 2,13-2,20 (м, 1H), 2,69-2,79 (м, 1H), 2,79-3,24 (м, 1H), 3,39-3,97 (м, 1H), 4,83-4,92 (м, 1H), 5,00-5,55 (м, 1H), 6,64-6,73 (м, 1H), 6,98-7,06 (м, 1H), 7,11-7,18 (м, 1H), 7,56-7,66 (м, 1H), 8,09-8,20 (м, 1H), 8,41-8,51 (м, 1H), 8,71-8,78 (м, 1H), 8,81-8,92 (м, 1H), 11,06-11,31 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 422,2; найдено 423,2; Rt=3,184 мин.

Синтез 2-[(2*S*,5*S*)-5-этил-2-фенил-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида, 2-[(2*S*,5*R*)-5-этил-2-фенил-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида и 2-[(*2R*,5*S*)-5-этил-2-фенил-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (соединение 20, соединение 17 и соединение 18)



Стадия 1: Синтез 5-этил-2-фенил-пиридина

К перемешиваемому раствору 2-бром-5-этил-пиридина (1 г, 5,37 ммоль) и фенилбороновой кислоты (655,36 мг, 5,37 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли карбонат цезия (5,25 г, 16,12 ммоль). Полученную суспензию дегазировали аргоном. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (620 мг, 0,537 ммоль) . Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали, а фильтрат упаривали в вакууме с получением маслянистого остатка. Остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (49% вода - ацетонитрил; 0,5-6,5 мин; скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл/мин, ацетонитрил; колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением продукта 5-этил-2-фенил-пиридина (0,56 г, 3,06 ммоль, выход 56,86%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ (м. д.) 1,22 (т, 3H), 2,65 (к, 2H), 7,44 (м, 3H), 7,71 (дд, 1H), 7,87 (д, 1H), 8,06 (д, 2H), 8,53 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 183,1; найдено 184,2; Rt=2,645 мин.

Стадия 2. Синтез 5-этил-2-фенил-пиперидина

Раствор 5-этил-2-фенил-пиридина (0,5 г, 2,73 ммоль) в MeOH (20 мл) гидрировали на 5% $Pd(OH)_2$ на угле (16,84 мг, 136,43 мкмоль) под давлением 100 атм. H_2 при 50°C в течение 18 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали, остаток промывали MeOH (10 мл), а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5-этил-2-фенил-пиперидина (0,38 г, 2,01 ммоль, выход 73,57%). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

*Стадия 3: Синтез 2-[(2S,5S)-5-этил-2-фенил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида, 2-[(2S,5R)-5-этил-2-фенил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида и 2-[(2R,5S)-5-этил-2-фенил-1-пиперидил]-N-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**соединение 20**, **соединение 17** и соединение **18**)*

К перемешиваемому раствору 5-этил-2-фенил-пиперидина (0,38 г, 2,01 ммоль) в ТГФ (10 мл) при - 78°C добавляли *н*-бутиллитий (2,5М в гексане, 385,76 мг, 6,02 ммоль, 2,4 мл) в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 5 минут. Через 5 минут 2,2,2-трифторэтил-2-[(5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетат (526,32 мг, 2,01 ммоль), растворенный в ТГФ (10 мл), добавляли к реакционной смеси. Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи при той же температуре. После завершения реакции добавляли MeOH (5 мл), а реакционную смесь упаривали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Элюент: 44% вода-ацетонитрил, 0,5-6,5 мин; скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл/мин, ацетонитрил; колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) и хиральной колоночной хроматографией (колонка: IA, 250 * 20 мм, 5 мкм, элюент: гексан-MeOH-ИПС, 80-10-10, скорость потока: 12 мл/мин) с получением продукта 2-[(2*S*,5*S*)-5-этил-2-фенил-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 20**) (2 мг, 5,69 мкмоль, выход 2,83e-1%), 2-[(2*S*,5*R*)-5-этил-2-фенил-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 17**) (24 мг, 68,29 мкмоль, выход 3,40%) и 2-[(2*R*,5*S*)-5-этил-2-

фенил-1-пиперидил]-*N*-(5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 18**) (28 мг, 79,67 мкмоль, выход 3,97%) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 18: ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 0,92 (м, 3H), 1,44 (м, 1H), 1,50 (м, 1H), 1,61 (м, 2H), 1,74 (м, 1H), 2,16 (м, 2H), 2,33 (м, 3H),2,76 (м, 0,4H) 3,26 (м, 0,6H), 3,99 (м, 1H), 5,46 (м, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,36 (м, 3H), 7,96 (м, 1H), 8,07 (м, 1H), 8,56 (м, 1H), 10,86 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 351,2; найдено 352,0; Rt=4,946 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=24,87 мин (Колонка: IA; подвижная фаза: гексан-MeOH-ИПС, 80-10-10; скорость потока: 0,8 мл/мин).

Соединение 17: ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 0,92 (м, 3H), 1,44 (м, 1H), 1,50 (м, 1H), 1,61 (м, 2H), 1,74 (м, 1H), 2,16 (м, 2H), 2,33 (м, 3H), 2,76 (м, 0,4H), 3,26 (м, 0,6H), 3,99 (м, 1H), 5,46 (м, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,36 (м, 3H), 7,96 (м, 1H), 8,07 (м, 1H), 8,56 (м, 1H), 10,86 (м, 1H).

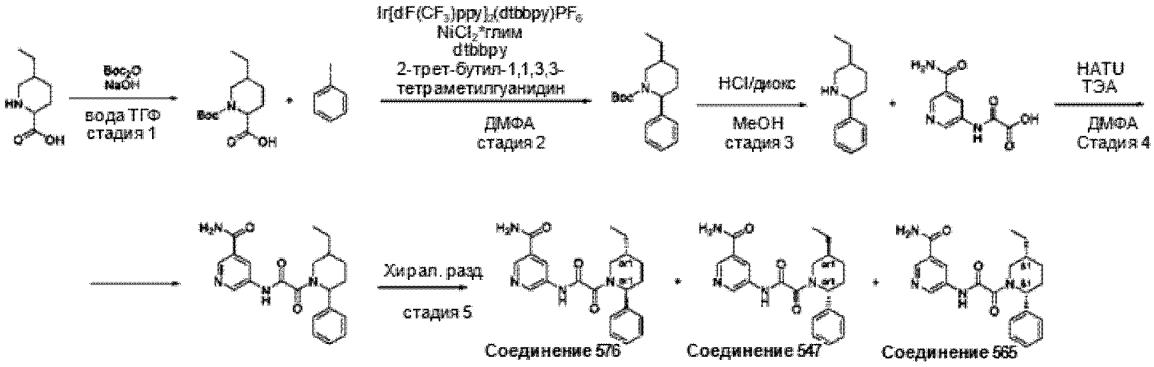
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 351,2; найдено 352,0; Rt=4,996 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=32,61 мин (Колонка: IA; подвижная фаза: гексан-MeOH-ИПС, 80-10-10; скорость потока: 0,8 мл/мин).

Соединение 20: ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 351,2; найдено 352,0; Rt=5,027 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=17,96 мин (Колонка: IA; подвижная фаза: гексан-MeOH-ИПС, 80-10-10; скорость потока: 0,8 мл/мин).

Синтез 5-(2-(5-этил-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 547, соединение 576 и соединение 565)



Стадия 1: Синтез 1-(трет-бутоксикарбонил)-5-этилпиперидин-2-карбоновой кислоты

5-Этилпиперидин-2-карбоновую кислоту (5 г, 25,82 ммоль, HCl) растворяли в воде (50 мл) и добавляли к ней гидроксид натрия, гранулы (4,13 г, 103,27 ммоль, 1,94 мл). Полученную смесь разбавляли ТГФ (50 мл) и ди-*трет*-бутилдикарбонат (8,45 г, 38,73 ммоль, 8,89 мл) добавляли по каплям к предыдущей смеси. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток разбавляли водой (50 мл). Полученную смесь промывали МТБЭ (3 * 50 мл), а затем

подкисляли $NaHSO_4$. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3 * 50 мл), а объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением 1-*трет*-бутоксикарбонил-5-этил-пиперидин-2-карбоновой кислоты (4,03 г, 15,65 ммоль, выход 60,62%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,87 (м, 3H), 1,26 (м, 2H), 1,38 (с, 9H), 1,48 (м, 3H), 1,79 (м, 2H), 3,06 (м, 1H), 3,68 (м, 1H), 4,53 (м, 1H), 12,55 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 157,2; найдено 158,2; Rt=1,289 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-5-этил-2-фенилпиперидин-1-карбоксилата

$Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$ (43,60 мг, 38,86 мкмоль), $NiCl_2$· глим (85,39 мг, 388,61 мкмоль) и dtbbpy (156,45 мг, 582,92 мкмоль) смешивали вместе в ДМФА (50 мл). 1-*трет*-Бутоксикарбонил-5-этил-пиперидин-2-карбоновую кислоту (1 г, 3,89 ммоль), 2-*трет*-бутил-1,1,3,3-тетраметилгуанидин (665,62 мг, 3,89 ммоль) и иодбензол (792,80 мг, 3,89 ммоль, 433,22 мкл) добавляли к предыдущей смеси, а полученную смесь дегазировали в течение 15 мин продуванием аргоном. Сосуд герметично закрыли, обернули парафильмом и поместили в фотореактор с синим светодиодом. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а вода (50 мл) добавляли к остатку. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 * 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 * 50 мл), солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин 50-70% MeOH/H_2O 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeOH), колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением *трет*-бутил-5-этил-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата (0,2822 г, 975,08 мкмоль, выход 25,09%) и *трет*-бутил-5-этил-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата (112,20 мг, 387,68 мкмоль, выход 9,98%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,89 (т, 3H), 1,08 (м, 1H), 1,40 (с, 9H), 1,61 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,97 (м, 1H), 2,28 (м, 2H), 2,90 (д, 1H), 3,77 (д, 1H), 3,96 (м, 1H), 5,25 (м, 1H), 7,22 (м, 3H), 7,36 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 189,2; найдено 190,2; Rt=1,550 мин.

Стадия 3: Синтез 5-этил-2-фенилпиперидина

трет-Бутил-5-этил-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилат (0,464 г, 1,60 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл) и добавляли к нему раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (584,56 мг, 16,03 ммоль, 730,70 мкл). Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч, а затем упаривали досуха с получением 5-этил-2-фенил-пиперидина (0.337 г, 1,49 ммоль, выход 93,11%, HCl).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,90 (д, 3H), 1,68 (м, 6H), 2,72 (м, 1H), 3,06 (м, 1H), 3,26 (м, 1H), 4,22 (м, 1H), 7,42 (м, 3H), 7,54 (м, 2H), 9,52 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 189,2; найдено 190,2; Rt=0,775 мин.

Стадия 4: Синтез 5-(2-(5-этил-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида

5-Этил-2-фенил-пиперидин (0,337 г, 1,49 ммоль, HCl), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (366,65 мг, 1,49 ммоль, HCl) и TEA (1,51 г,

14,93 ммоль, 2,08 мл) смешивали вместе в ДМФА (6 мл) и к ним добавляли HATU (851,39 мг, 2,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин 50-70% MeOH/H_2O 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeOH), колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм) с получением 5-[[2-(5-этил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,2344 г, 616,13 мкмоль, выход 41,27%)

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,82 (м, 3H), 1,22 (м, 2H), 1,86 (м, 4H), 2,70 (м, 1H), 3,18 (м, 2H), 3,68 (м, 1H), 4,32 (м, 1H), 5,55 (м, 1H), 7,34 (м, 4H), 7,58 (м, 1H), 8,22 (м, 1H), 8,48 (м, 1H), 8,76 (м, 1H), 11,38 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 380,2; найдено 381,2; Rt=1,129 мин.

*Стадия 5. Хиральное разделение (**соединение 547**, **соединение 576** и соединение **565**)*

5-[[2-(5-Этил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (0,2344 г, 616,13 мкмоль) разделяли хирально (*цис-/транс-* разделение: C18,19 * 100, H_2O-ACN, 70-30, 30 мл/мин, 10 вводимых проб, 23 мг/вводимая проба, время удерживания=15,166; разделение *транс*-изомеров: Chiralpak IA II (250 * 20 мм, 5 мкм) гексан-ИПС-MeOH,50-25-25, 13 мл/мин, 2 вводимые пробы, 20 мг/вводимая проба, время удерживания=20,247) с получением 5-[[2-[(*2S,5R*)-5-этил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,02606 г, 68,50 мкмоль, выход 11,12%).

5-[[2-(5-Этил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (0,2344 г, 616,13 мкмоль) разделяли хирально (*цис-/транс-* разделение: C18,19 * 100, H_2O-ACN, 70-30, 30 мл/мин, 10 вводимых проб, 23 мг/вводимая проба, время удерживания=15,166; разделение *транс*-изомеров: Chiralpak IA II (250 * 20 мм, 5 мкм) гексан-ИПС-MeOH,50-25-25, 13 мл/мин, 2 вводимые пробы, 20 мг/вводимая проба, время удерживания=34,381) с получением 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-этил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,02981 г, 78,36 мкмоль, выход 12,72%).

5-[[2-(5-этил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (0,2344 г, 616,13 мкмоль) разделяли хирально (C18,19 * 100, H_2O-ACN, 70-30, 30 мл/мин, 10 вводимых проб, 23 мг/вводимая проба, время удерживания=18,860) с получением 5-[[2-[(*2R,5R*)-5-этил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (97,35 мг, 255,89 мкмоль, выход 41,53%).

Соединение 547: время удерживания: 34,38 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,74-0,94 (м, 3H), 1,32-1,47 (м, 2H), 1,47-1,57 (м, 2H), 1,59-1,68 (м, 1H), 1,91-2,09 (м, 1H), 2,14-2,28 (м, 1H), 2,75-3,23 (м, 1H), 3,59-4,20 (м, 1H), 5,10-5,61 (м, 1H), 7,23-7,29 (м, 1H), 7,29-7,32 (м, 1H), 7,32-7,42 (м, 3H), 7,54-7,70 (м, 1H), 8,05-8,20 (м, 1H), 8,40-8,55 (м, 1H), 8,70-8,80 (м, 1H), 8,80-8,96 (м, 1H), 11,06-11,38 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 380,2; найдено 381,2; Rt=1,077 мин.

Соединение 576: время удерживания: 20,25 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,71-0,93 (м, 3H), 1,30-1,48 (м, 2H), 1,48-1,58

(м, 2H), 1,59-1,69 (м, 1H), 1,92-2,10 (м, 1H), 2,14-2,27 (м, 1H), 2,74-3,26 (м, 1H), 3,56-4,26 (м, 1H), 5,12-5,59 (м, 1H), 7,23-7,29 (м, 1H), 7,29-7,32 (м, 1H), 7,32-7,41 (м, 3H), 7,53-7,67 (м, 1H), 8,09-8,22 (м, 1H), 8,39-8,53 (м, 1H), 8,70-8,80 (м, 1H), 8,81-8,94 (м, 1H), 11,01-11,46 (м, 1H).

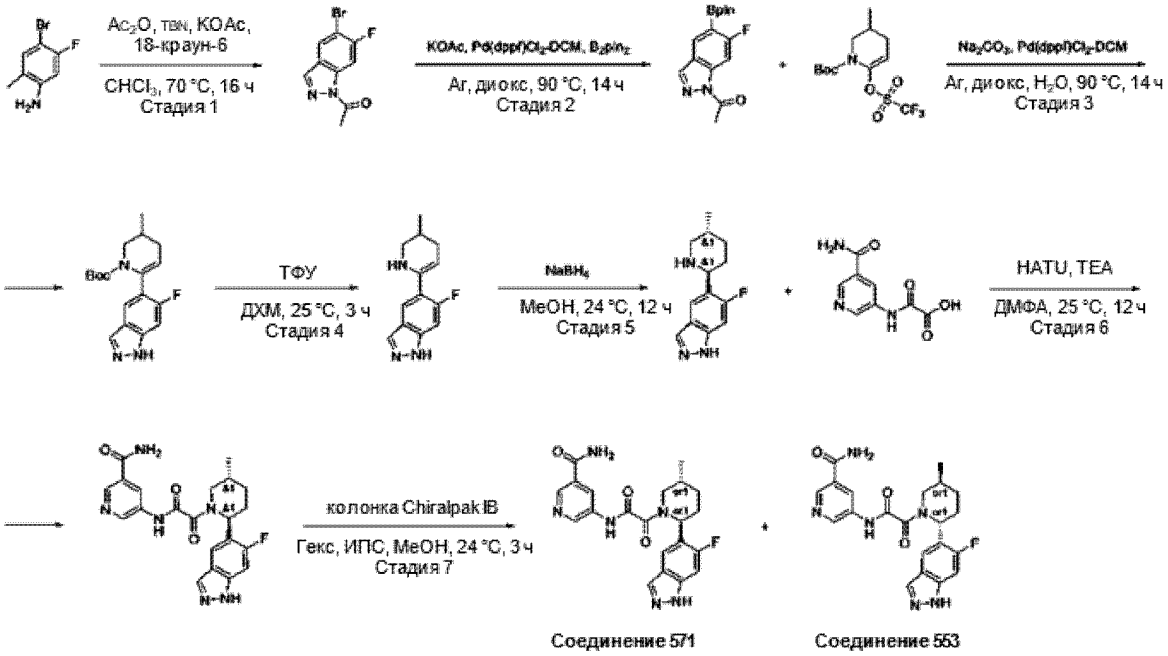
ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 380,2; найдено 381,2; Rt=1,073 мин.

Соединение 565: время удерживания: 18,86 мин

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,71-0,85 (м, 3H), 0,99-1,13 (м, 3H), 1,41-1,57 (м, 1H), 1,69-1,75 (м, 1H), 1,84-1,96 (м, 1H), 2,54-2,63 (м, 2 H), 3,64-4,36 (м, 1H), 5,14-5,76 (м, 1H), 7,24-7,29 (м, 1H), 7,29-7,32 (м, 1H), 7,32-7,36 (м, 1H), 7,36-7,42 (м, 2H), 7,53-7,66 (м, 1H), 8,11-8,20 (м, 1H), 8,39-8,54 (м, 1H), 8,70-8,80 (м, 1H), 8,80-8,96 (м, 1H), 11,26 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 380,2; найдено 381,2; Rt=2,860 мин.

Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-Фтор-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 571) и 5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-фтор-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 553)



Стадия 1: Синтез 1-(5-бром-6-фтор-1H-индазол-1-ил)этанона

Уксусный ангидрид (10,01 г, 98,02 ммоль, 9,27 мл) добавляли к суспензии 4-бром-5-фтор-2-метил-анилина (10 г, 49,01 ммоль) в хлороформе (100 мл) при охлаждении на ледяной бане, а смесь перемешивали при комн. темп. в течение 5 мин. Затем добавляли ацетат калия (5,29 г, 53,91 ммоль, 3,37 мл), раствор 18-краун-6 (25,91 г, 98,02 ммоль, 21,96 мл) в хлороформе (30 мл) и трет-бутилнитрит (10,61 г, 102,92 ммоль, 12,24 мл), а смесь нагревали 75°C в течение 16 ч. Темно-коричневую смесь затем охлаждали, добавляли

ДХМ (20 мл), а органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2,76 (с, 3H), 7,92 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,23 (с, 1H).

Стадия 2: Синтез 1-[6-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-1-ил]этанона

Ацетат калия (1,68 г, 17,12 ммоль, 1,07 мл) добавляли к раствору 1-(5-бром-6-фтор-индазол-1-ил)этанона (2 г, 7,78 ммоль) в диоксане (20 мл), с последующим добавлением бис(пинаколато)дибора (2,17 г, 8,56 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (284,64 мг, 389,02 мкмоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере Ar. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, разбавляли EtOAc, фильтровали и упаривали. Полученный неочищенный осадок очищали колоночной хроматографией (гексан/МТБЭ, скорость потока: 85 мл/мин) с получением 1-[6-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-1-ил]этанона (1,29 г, 4,24 ммоль, выход 54,52%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,40 (с, 12H), 2,79 (с, 3H), 8,10 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,13 (с, 1H).

Стадия 3. Синтез трет-бутил-6-(6-фтор-1H-индазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Раствор карбоната калия (1,76 г, 12,73 ммоль, 768,01 мкл) в воде (15 мл) добавляли к раствору трет-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (1,46 г, 4,24 ммоль) в диоксане (15 мл) с последующим добавлением 1-[6-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-1-ил]этанона (1,29 г, 4,24 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (155,18 мг, 212,08 мкмоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере Ar. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, разбавляли EtOAc, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин 10-50% MeCN, 30 мл/мин) с получением трет-бутил-6-(6-фтор-1H-индазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (1,8 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 331,2; найдено 332,2; Rt=1,312 мин.

Стадия 4: Синтез 6-фтор-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1H-индазола

Раствор трет-бутил-6-(6-фтор-1H-индазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (1,8 г, 5,43 ммоль) в ТФУ (10 мл) и ДХМ (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Насыщенный водн. раствор карбоната калия добавляли к раствору (50 мл), а затем экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением 6-фтор-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1H-индазола (1,45 г, неочищенный). Полученный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной обработки.

Стадия 5. Синтез 6-фтор-5-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]-1H-индазола

Боргидрид натрия (170,79 мг, 4,51 ммоль, 159,61 мкл) добавляли порциями к раствору 6-фтор-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1H-индазола (1,45 г, 3,76

ммоль) в метаноле (15 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 12 ч. Добавляли воду (50 мл), а полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением 6-фтор-5-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]-1H-индазола (753 мг, неочищенный).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 0,94 (д, 3H), 1,25 (м, 2H), 1,58 (м, 2H), 1,93 (м, 2H), 2,51 (м, 1H), 3,20 (м, 1H), 3,93 (м, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 10,51 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 233,2; найдено 234,0; Rt=0,802 мин.

Стадия 6: Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-фтор-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

6-Фтор-5-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]-1H-индазол (450 мг, 1,93 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (473,80 мг, 1,93 ммоль, HCl), триэтиламин (975,97 мг, 9,64 ммоль, 1,34 мл) смешивали в ДМФА (10 мл), а затем добавляли HATU (1,10 г, 2,89 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь упаривали при пониженном давлении и очищали ВЭЖХ (2-10 мин 30-100% метанол/H_2O, 30 мл/мин) с получением 5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-фтор-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (127,3 мг, 299,93 мкмоль, выход 15,55%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 424,2; найдено 425,2; Rt=1,081 мин.

*Стадия 7: Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-фтор-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 571**) и 5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-фтор-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 553**)*

Смесь диастереомеров разделяли хиральной хроматографией (Chiralpak IB 250 * 20, 5 В гексан-ИПС-MeOH,50-25-25, 15 мл/мин 0,113l) с получением **соединения 571-5**-[[2-[(2S,5R)-2-(6-фтор-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (49,4 мг, 116,39 мкмоль, выход 38,81%) (RT=9,988) и **соединения 553-5**-[[2-[(2R,5S)-2-(6-фтор-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (46,71 мг, 110,05 мкмоль, выход 36,69%) (RT=14,543).

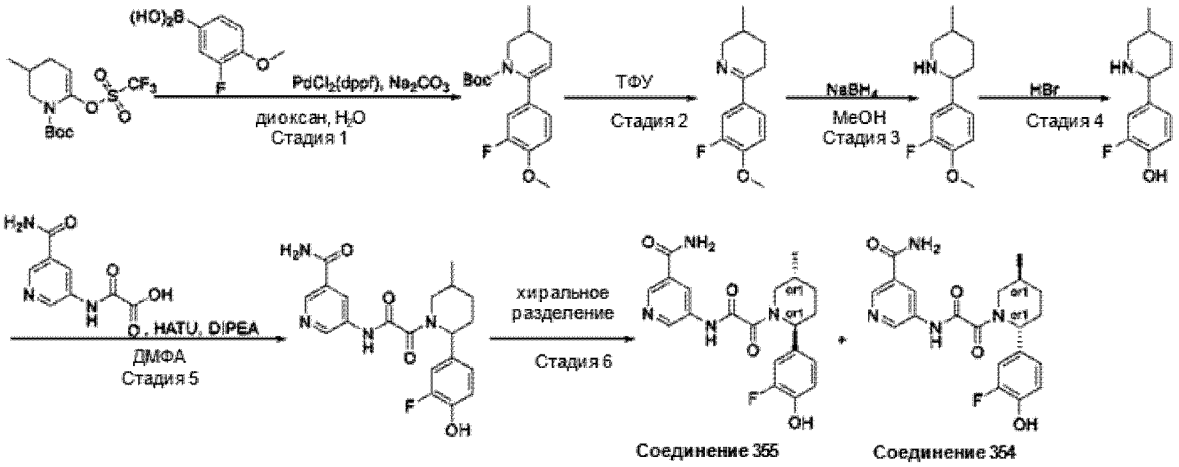
Соединение 571: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,93-1,02 (м, 3H), 1,18-1,42 (м, 1H), 1,82-1,91 (м, 1H), 1,91-2,07 (м, 2H), 2,10-2,27 (м, 1H), 3,37-3,67 (м, 1H), 3,69-3,97 (м, 1H), 5,44-5,55 (м, 1H), 7,19-7,41 (м, 1H), 7,49-7,65 (м, 1H), 7,68-7,83 (м, 1H), 7,90-8,24 (м, 2H), 8,26-8,57 (м, 1H), 8,60-8,93 (м, 2H), 10,70-11,34 (м, 1H), 12,95-13,22 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 424,2; найдено 425,2; Rt=2,168 мин.

Соединение 553: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,99-1,02 (м, 3H), 1,19-1,39 (м, 1H), 1,82-1,91 (м, 1H), 1,93-2,10 (м, 2H), 2,11-2,26 (м, 1H), 3,38-3,65 (м, 1H), 3,71-3,97 (м, 1H), 5,46-5,55 (м, 1H), 7,18-7,38 (м, 1H), 7,50-7,64 (м, 1H), 7,70-7,81 (м, 1H), 7,97-8,19 (м, 2H), 8,28-8,54 (м, 1H), 8,61-8,93 (м, 2H), 10,81-11,31 (м, 1H), 12,91-13,20 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 424,2; найдено 425,2; Rt=2,168 мин.

Синтез 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-(3-фтор-4-гидрокси-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида и 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2-(3-фтор-4-гидрокси-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (соединение 355 и соединение 354)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-6-(3-фтор-4-метокси-фенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Перемешиваемую суспензию *трет*-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (3,8 г, 11,00 ммоль), (3-фтор-4-метокси-фенил)бороновой кислоты (1,87 г, 11,00 ммоль) и карбоната натрия (3,50 г, 33,01 ммоль, 1,38 мл) в 1,4-диоксане (30 мл) и воде (10 мл) продували аргоном в течение 10 минут. Через 10 минут добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (450 мг, 550,19 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 70°C в течение 13 часов. Через 13 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали 1,4-диоксаном (2×20 мл) и отбрасывали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-6-(3-фтор-4-метокси-фенил)-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (3 г, 9,33 ммоль, выход 84,83%) в виде желтого масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+Boc]^+$ m/z: рассчит. 321,2; найдено 266,0 (масса продукта с отщепленным *трет*-Bu); Rt=1,528 мин

Стадия 2: Синтез 6-(3-фтор-4-метокси-фенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина

Трифторуксусную кислоту (21,29 г, 186,69 ммоль, 14,38 мл) добавляли к *трет*-бутил-6-(3-фтор-4-метокси-фенил)-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилату (3 г, 9,33 ммоль), а полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Через 1 час реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в 20 мл ледяной воды и по каплям добавляли 10% раствор NaOH до pH=10. Полученную суспензию экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл). Объединенную

органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-(3-фтор-4-метокси-фенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (1,5 г, 6,78 ммоль, выход 72,62%) в виде желтой смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 221,2; найдено 222,2; Rt=0,828 мин.

Стадия 3. Синтез 2-(3-фтор-4-метокси-фенил)-5-метил-пиперидина

Боргидрид натрия (512,94 мг, 13,56 ммоль) одной порцией добавляли при 0°C к перемешиваемому раствору 6-(3-фтор-4-метокси-фенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (1,5 г, 6,78 ммоль) в метаноле (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Через 1 час реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в воде (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×40 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением 2-(3-фтор-4-метокси-фенил)-5-метил-пиперидина (0,8 г, 3,58 ммоль, выход 52,85%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 223,2; найдено 224,1; Rt=0,873 мин.

Стадия 4: Синтез 2-фтор-4-(5-метил-2-пиперидил)фенола

Смесь 2-(3-фтор-4-метокси-фенил)-5-метил-пиперидина (0,4 г, 1,79 ммоль) в HBr (1,48 г, 18,27 ммоль, 992,26 мкл) перемешивали при 100°C в течение 24 часов. Полученную реакционную смесь упаривали в вакууме. Полученный неочищенный продукт подвергли очистке ВЭЖХ с получением 2-фтор-4-(5-метил-2-пиперидил)фенола (0,26 г, 1,24 ммоль, выход 69,36%) в виде коричневой смолы.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 209,2; найдено 210,4; Rt=1,766 мин.

Стадия 5: Синтез рац-5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-фтор-4-гидрокси-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида)

К перемешиваемому раствору 2-фтор-4-(5-метил-2-пиперидил)фенола (0,26 г, 1,24 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (259,88 мг, 1,06 ммоль, соль HCl) и DIPEA (562,04 мг, 4,35 ммоль, 757,46 мкл) в ДМФА (10 мл) при 25°C добавляли HATU (519,67 мг, 1,37 ммоль) порциями. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25 °C. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали обращенно-фазной ВЭЖХ с получением *рац*-5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2-(3-фтор-4-гидрокси-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,15 г, 374,62 мкмоль, выход 30,15%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 400,2; найдено 401,2; Rt=2,593 мин.

*Стадия 6: Хиральное разделение 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-фтор-4-гидрокси-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида и 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-фтор-4-гидрокси-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**соединение 355** и соединен**ие 354**)*

рац-5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2-(3-Фтор-4-гидрокси-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид подвергли очистке хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IA-I (250×20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 75-15-15; скорость потока: 12 мл/мин) с получением 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-(3-фтор-4-гидрокси-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 355**, 54,5 мг) и 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2-(3-фтор-4-гидрокси-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 354**, 54,6 мг) в виде бежевых твердых веществ.

Соединение 355:

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,99-1,03 (м, 3H), 1,28-1,35 (м, 1H), 1,63-1,73 (м, 1H), 1,81-1,94 (м, 1H), 1,97-2,06 (м, 1H), 2,10-2,18 (м, 1H), 2,71-3,21 (м, 1H), 3,41-4,02 (м, 1H), 5,00-5,53 (м, 1H), 6,90-6,99 (м, 2H), 7,01-7,15 (м, 1H), 7,53-7,66 (м, 1H), 8,10-8,19 (м, 1H), 8,42-8,50 (м, 1H), 8,73-8,81 (м, 1H), 8,81-8,91 (м, 1H), 9,77-9,83 (м, 1H), 11,17-11,28 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 400,2; найдено 401,4; Rt=2,596 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=12,14 мин (Колонка: IA; подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25; скорость потока: 0,6 мл/мин).

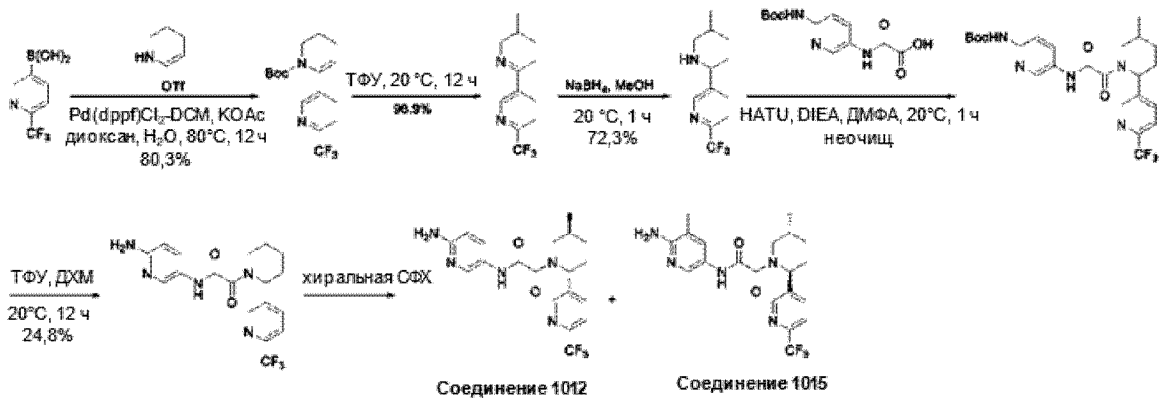
Соединение 354:

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,98-1,02 (м, 3H), 1,27-1,37 (м, 1H), 1,63-1,73 (м, 1H), 1,82-1,92 (м, 1H), 1,94-2,04 (м, 1H), 2,11-2,17 (м, 1H), 2,75-3,21 (м, 1H), 3,36-4,00 (м, 1H), 5,01-5,52 (м, 1H), 6,91-6,97 (м, 2H), 7,02-7,14 (м, 1H), 7,54-7,65 (м, 1H), 8,12-8,24 (м, 1H), 8,43-8,51 (м, 1H), 8,71-8,81 (м, 1H), 8,81-8,90 (м, 1H), 9,80 (с, 1H), 11,16-11,31 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 400,2; найдено 401,4; Rt=2,605 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=16,37 мин (Колонка: IA; подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25; скорость потока: 0,6 мл/мин).

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[6-(трифторметил)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1012) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[6-(трифторметил)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1015)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-3-метил-6-[6-(трифторметил)-3-пиридил]-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата

В круглодонную колбу добавляли [6-(трифторметил)-3-пиридил]бороновую кислоту (500 мг, 2,62 ммоль), трет-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (1,00 г, 2,90 ммоль), Pd(dppf)Cl_2-ДХМ (450 мг, 0,551 ммоль), Na_2CO_3 (850 мг, 8,02 ммоль), H_2O (5 мл) и диоксан (20 мл). Смесь дегазировали и повторно заполняли азотом трижды, а затем перемешивали в течение 12 часов при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь гасили добавлением воды (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл * 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 20 г AgelaFlash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~40%, скорость потока: 30 мл/мин) с получением трет-бутил-3-метил-6-[6-(трифторметил)-3-пиридил]-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (720 мг, выход 80,3%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м. д. 8,65 (д, *J*=1,5 Гц, 1 Н), 7,73 (дд, *J*=8,1, 1,5 Гц, 1 Н), 7,62 (д, *J*=8,1 Гц, 1 Н), 5,44 (т, *J*=3,7 Гц, 1 Н), 4,08 (шир. дд, *J*=12,5, 2,8 Гц, 1 Н), 3,05 (дд, *J*=12,5, 9,5 Гц, 1 Н), 2,38-2,54 (м, 1 Н), 1,98-2,17 (м, 1 Н), 1,84-1,97 (м, 1 Н), 1,12 (шир. с, 9 Н), 1,05 (д, *J*=6,6 Гц, 3 Н); ^{19}F ЯМР (377 МГц, хлороформ-*d*) δ м. д. -67,63.

Стадия 2. Синтез 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-2-(трифторметил)пиридина

К раствору трет-бутил-3-метил-6-[6-(трифторметил)-3-пиридил]-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (700 мг, 2,04 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (2 мл, 26,0 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Полученную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (30 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл * 3). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-2-(трифторметил)пиридина (480 мг, выход 96,9%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 243,1, найдено 243,1.

Стадия 3: Синтез 5-(5-метил-2-пиперидил)-2-(трифторметил)пиридина

К раствору 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-2-(трифторметил)пиридина (480 мг, 1,98 ммоль) в МеОН (20 мл) добавляли $NaBH_4$ (120 мг, 3,17 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Полученную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл * 3). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-(5-метил-2-пиперидил)-2-(трифторметил)пиридина (350 мг, выход 72,3%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 245,1, найдено 245,1.

Стадия 4. Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-[6-(трифторметил)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

К раствору 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (150 мг, 0,508 ммоль) и 5-(5-метил-2-пиперидил)-2-(трифторметил)пиридина (150 мг, 0,614 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли HATU (200 мг, 0,526 ммоль) и DIPEA (0,3 мл, 1,72 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Полученную смесь гасили добавлением воды (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл * 2), солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-[6-(трифторметил)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (250 мг, неочищенный) в виде желтого масла.ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 522,2, найдено 522,3.

Стадия 5. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-[6-(трифторметил)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

К раствору трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-[6-(трифторметил)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (250 мг, 0,479 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1 мл, 13,0 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Полученную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (30 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл * 3). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Прибор: Жидкостный манипулятор Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Waters Xbridge 150 × 50 мм × 10 мкм; подвижная фаза A: H_2O с 0,04% гидроксида аммония (% об.) + 10 ммоль NH_4HCO_3); подвижная фаза B: MeCN; градиент: B от 29% до 59% за 9,5 мин, выдерживание 100% B в течение 2 мин; скорость потока: 25 мл/мин; температура колонки: 30 °C; длина волны: 220 нм, 254 нм) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-[6-(трифторметил)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (50 мг, выход 24,8%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 422,2, найдено 422,2.

*Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[6-(трифторметил)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 1012**) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[6-(трифторметил)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 1015**)*

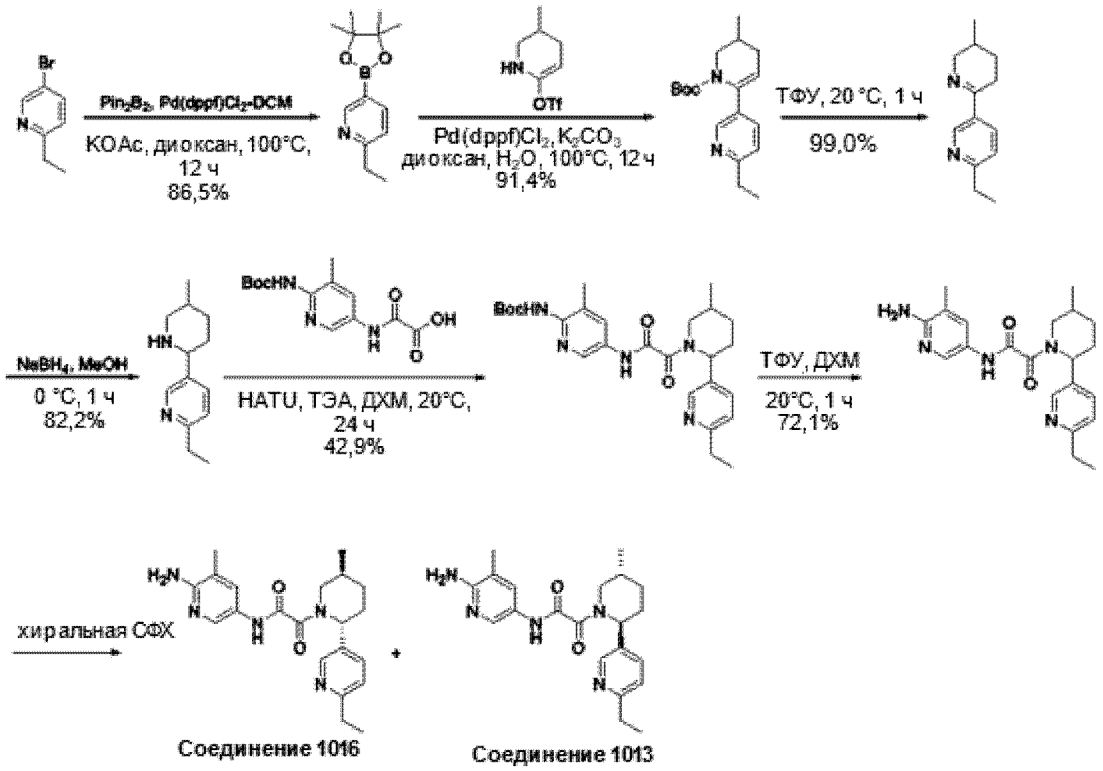
N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-[6-(трифторметил)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (60 мг, 0,142 ммоль) разделяли хиральной СФХ (Прибор: Thar80; колонка: Daicel Chiralcel OJ (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: сверхкритический CO_2/EtOH (0,1% NH_3-H_2O, % об.)=55/45; скорость потока: 80 мл/мин; температура колонки: 38 °C; давление в насадке: 100 бар; температура в насадке: 60 °C; температура испарителя: 20 °C; температура триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм с получением **соединения 1012** (пик 2, время удерживания: 2,081 мин) и **соединения 1015** (пик 3, время удерживания: 3,816 мин).

Соединение 1012: N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[6-

(трифторметил)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (29 мг, индивидуальный неизвестный энантиомер с относительной транс-конфигурацией, пик 2, время удерживания =2,081 мин, белое твердое вещество). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 10,25 (уш. с, 1 Н), 8,75 (с, 1 Н), 8,02 (уш. д, J=5,3 Гц, 2 Н), 7,87 (д, J=8,0 Гц, 1 Н), 7,49 (уш. с, 1 Н), 5,55 (уш. с, 1 Н), 5,36 (уш. с, 2 Н), 3,18-3,95 (м, 2 Н), 2,19 (уш. с, 2 Н), 2,06 (с, 3 Н), 1,95 (уш. с, 1 Н), 1,68-1,80 (м, 1 Н), 1,31-1,42 (м, 1 Н), 1,06 (д, J=7,0 Гц, 3 Н); ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. -66,25; ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 422,2; найдено 422,1; ВЭЖХ: 100% при 254 нм; 100% ее.

Соединение 1015: N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[6-(трифторметил)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (29 мг, индивидуальный неизвестный энантиомер с относительной транс-конфигурацией, пик 3, время удерживания=3,816 мин, белое твердое вещество). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 10,30 (уш. с, 1 Н), 8,75 (с, 1 Н), 7,99-8,10 (м, 2 Н), 7,87 (д, J=8,3 Гц, 1 Н), 7,52 (уш. с, 1 Н), 5,55 (уш. с, 2 Н), 3,74 (с, 2 Н), 3,10-3,15 (м, 1 Н), 2,19 (уш. с, 2 Н), 2,07 (с, 3 Н), 1,95 (уш. с, 1 Н), 1,66-1,80 (м, 1 Н), 1,31-1,43 (м, 1 Н), 1,06 (д, J=7,0 Гц, 3 Н); ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. -66,25; ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 422,2, найдено 422,1; ВЭЖХ: 100% при 254 нм; 100% э. и.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(6-этил-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1016) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(6-этил-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1013)



Стадия 1. Синтез 2-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)пиридина

Смесь 5-бром-2-этил-пиридина (4,8 г, 25,8 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (7,2 г, 28,4 ммоль), Pd(dppf)Cl_2-ДХМ (632 мг, 0,774 ммоль), KOAc (7,6 г, 77,5 ммоль) в диоксане (150 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Полученную смесь гасили добавлением воды (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл * 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 40 г AgelaFlash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~55%, 40 мл/мин, 254 нм) с получением 2-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (5,2 г, выход 86,5%) в виде коричневого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м. д. 8,86 (с, 1H), 7,98 (дд, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,16 (д, J=7,8 Гц, 1H), 2,84 (д, J=7,6 Гц, 2H), 1,35 (с, 12H), 1,30 (т, J=7,7 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 234,2, найдено 234,1.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-6-(6-этил-3-пиридил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Смесь трет-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (1 г, 2,90 ммоль), 2-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (1,5 г, 6,43 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (106 мг, 0,145 ммоль), K_2CO_3 (1,2 г, 8,68 ммоль), диоксана (20 мл) и H_2O (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Полученную смесь гасили добавлением воды (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл * 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл * 3), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 25 г SepaFlash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~15%, 35 мл/мин, 254 нм) с получением трет-бутил-6-(6-этил-3-пиридил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (800 мг, выход 91,4%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м. д. 8,45 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=8,1, 2,3 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,31 (т, J=3,6 Гц, 1H), 4,03-4,11 (м, 1H), 3,00 (дд, J=12,4, 9,6 Гц, 1H), 2,82 (к, J=7,5 Гц, 2H), 2,35-2,48 (м, 1H), 1,80-1,99 (м, 2H), 1,29 (т, J=7,6 Гц, 3H), 1,10 (с, 9H), 1,02 (д, J=6,6 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 303,2, найдено 303,2.

Стадия 3. Синтез 2-этил-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)пиридина

Раствор трет-бутил-6-(6-этил-3-пиридил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (800 мг, 2,65 ммоль) в ТФУ (3,3 мл, 42,8 ммоль) перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Смесь упаривали в вакууме.Колотый лед (10 г) добавляли к остатку, а pH доводили до 8 с помощью 10% масс. водного раствора NaOH. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (20 мл * 3). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-этил-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)пиридина (530 мг, выход

99,0%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,3 Гц, 1H), 3,87-3,96 (м, 1H), 3,22 (дд, J=17,4, 9,9 Гц, 1H), 2,80-2,91 (м, 3H), 1,96 (д, J=12,5 Гц, 1H), 1,69-1,83 (м, 1H), 1,37-1,46 (м, 1H), 1,27-1,33 (м, 4H), 1,02 (д, J=6,5 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 203,1, найдено 203,2.

Стадия 4. Синтез 2-этил-5-(5-метил-2-пиперидил)пиридина

$NaBH_4$ (149 мг, 3,94 ммоль) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 2-этил-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)пиридина (530 мг, 2,62 ммоль) в MeOH (10 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Смесь упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл * 3).Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-этил-5-(5-метил-2-пиперидил)пиридина (440 мг, выход 82,2%) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,42 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=8,0, 2,3 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,59 (дд, J=11,5, 2,5 Гц, 1H), 3,04-3,12 (м, 1H), 2,79 (к, J=7,5 Гц, 2H), 2,39 (т, J=11,5 Гц, 1H), 1,88-1,96 (м, 1H), 1,82 (dq, J=13,2, 3,1 Гц, 1H), 1,54-1,72 (м, 2H), 1,25-1,30 (м, 4H), 0,92 (д, J=6,5 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 205,2, найдено 205,2.

Стадия 5: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(6-этил-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

К перемешиваемому раствору 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (100 мг, 0,339 ммоль) и 2-этил-5-(5-метил-2-пиперидил)пиридина (83 мг, 0,406 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли HATU (129 мг, 0,339 ммоль) и TEA (0,14 мл, 1,00 ммоль) при 20 °C.Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Согласно ЖХМС в ходе реакции не произошло полное превращение. Добавляли HATU (129 мг, 0,339 ммоль) и TEA (0,14 мл, 1,00 ммоль), а смесь перемешивали при 20°C в течение дополнительных 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и выливали в воду (10 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (15 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл * 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 4 г * 3 SepaFlash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~85%, 25 мл/мин, 254 нм) с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(6-этил-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (70 мг, выход 42,9%) в виде бесцветного масла.ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 482,3, найдено 382,3 (масса с отщепленной группой Boc).

Стадия 6. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(6-этил-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

К раствору трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(6-этил-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (70 мг, 0,145 ммоль) в ДХМ (2 мл)

добавляли ТФУ (0,25 мл, 3,24 ммоль) при 20 °С.Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°С в течение 1 часа. Полученную смесь доводили до pH=8 с помощью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$, и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 4 г * 2 SepaFlash® Silica Flash, ДХМ/MeOH с MeOH от 0~7%, 25 мл/мин, 254 нм) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(6-этил-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (40 мг, выход 72,1%) в виде бесцветного масла.ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 382,2, найдено 382,2; рацемический.

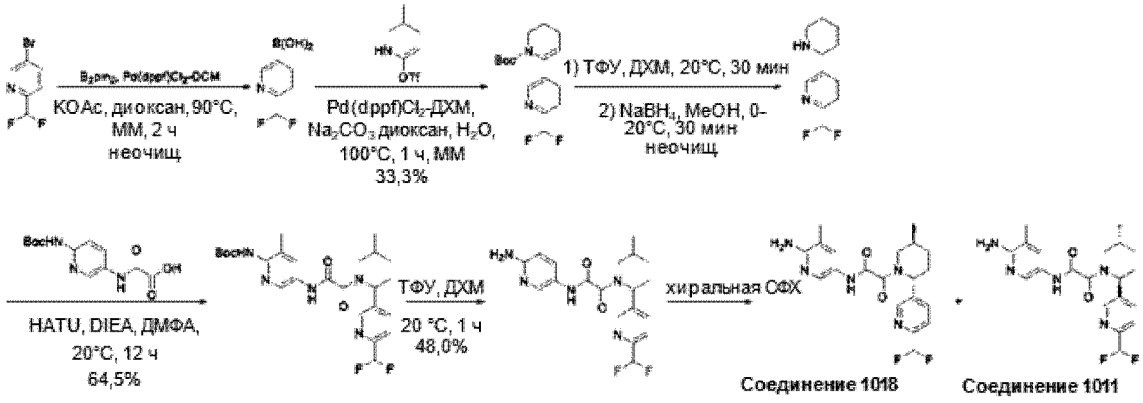
Стадия 7: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(6-этил-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида ***(Соединение 1016)*** *и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(6-этил-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида* ***(Соединение 1013)***

N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(6-этил-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (40 мг, 0,105 ммоль) разделяли хиральной СФХ (Прибор: Sepiatec Prep SFC100; колонка: Daicel Chiralpak IC 250 × 30 мм ВД 10 мкм; подвижная фаза: сверхкритический CO_2/EtOH (0,1% NH_3-H_2O, % об.)=55/45; скорость потока: 80 мл/мин; температура колонки: 38 °С; давление в насадке: 100 бар; температура в насадке: 60 °С; температура испарителя: 20 °С; температура триммера: 25 °С; длина волны: 220 нм) с получением **соединения 1016** и **соединения 1013**.

Соединение 1016: N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-(6-этил-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (30,9 мг, индивидуальный неизвестный энантиомер с относительной транс-конфигурацией, пик 2, время удерживания=2,802 мин, белый сухой порошок). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 10,23 (шир с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,63 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,25 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,24-5,61 (м, 3H), 2,76 (к, J=7,5 Гц, 2H), 1,98-2,24 (м, 6H), 1,93 (с, 1H), 1,68-1,79 (м, 1H), 1,31-1,39 (м, 1H), 1,24 (т, J=7,5 Гц, 4H), 1,05 (д, J=7,0 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 382,2, найдено 382,2; ВЭЖХ: 100% при 254 нм; 100% э. и.; 98,2% д. и.

Соединение 1013: N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(6-этил-3-пиридил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (30,8 мг, индивидуальный неизвестный энантиомер с относительной транс-конфигурацией, пик 4, время удерживания=3,896 мин, белый сухой порошок). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 10,23 (уш. с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,63 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,25 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,30-5,54 (м, 3H), 2,76 (к, J=7,5 Гц, 2H), 1,98-2,23 (м, 6H), 1,88-1,97 (м, 1H), 1,69-1,79 (м, 1H), 1,31-1,39 (м, 1H), 1,24 (т, J=7,5 Гц, 4H), 1,05 (д, J=7,0 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 382,2, найдено 382,2; ВЭЖХ: 98,97% при 254 нм; 100% э. и; 100% д. и.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[6-(дифторметил)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[6-(дифторметил)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1018) и (Соединение 1011)



Стадия 1: Синтез [6-(дифторметил)-3-пиридил]бороновой кислоты

К раствору 5-бром-2-(дифторметил)пиридина (1 г, 4,81 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,55 г, 6,10 ммоль), CH_3COOK (1,03 г, 10,5 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$-ДХМ (200 мг, 0,245 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов в микроволновом реакторе. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением [6-(дифторметил)-3-пиридил]бороновой кислоты (1,5 г, неочищенная) в виде черного масла.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-6-[6-(дифторметил)-3-пиридил]-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Смесь [6-(дифторметил)-3-пиридил]бороновой кислоты (800 мг, 4,63 ммоль), трет-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (1,5 г, 4,34 ммоль), Na_2CO_3 (1,50 г, 14,2 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$-ДХМ (200 мг, 0,245 ммоль), диоксан (10 мл) и H_2O (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 час в микроволновом реакторе. Полученную смесь гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл * 2), солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, очищенного флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 12 г AgelaFlash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~13%, скорость потока: 30 мл/мин, 254 нм) с получением трет-бутил 6-[6-(дифторметил)-3-пиридил]-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (500 мг, выход 33,3%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м. д. 8,58 (д, *J*=1,51 Гц, 1 H), 7,71 (дд, *J*=8,03, 2,01 Гц, 1 H), 7,57 (д, *J*=8,03 Гц, 1 H), 6,45-6,83 (м, 1 H), 5,41 (т, *J*=3,76 Гц, 1 H), 4,08 (дд, *J*=12,42, 2,89 Гц, 1 H), 3,04 (дд, *J*=12,42, 9,41 Гц, 1 H), 2,32-2,53 (м, 1 H), 1,96-2,11 (м, 1 H), 1,84-1,96 (м, 1 H), 1,65 (с, 1 H), 1,06-1,24 (м, 9 H), 1,04 (д, *J*=6,53 Гц, 3 H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) δ м. д. -115,056 м. д.

Стадия 3. Синтез 2-(дифторметил)-5-(5-метил-2-пиперидил)пиридина

Смесь трет-бутил-6-[6-(дифторметил)-3-пиридил]-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (400 мг, 1,23 ммоль), ТФУ (2 мл, 26,0 ммоль) и ДХМ (5 мл)

перемешивали при 20°C в течение 30 минут. Затем смесь гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл * 2), солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (5 мл) и $NaBH_4$ (200 мг, 5,29 ммоль) добавляли при 0 °C, затем смесь перемешивали при 20°C в течение 30 минут.Полученную смесь доводили до pH=8~9 с помощью раствора Na_2CO_3 и экстрагировали ДХМ (50 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл * 2), солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(дифторметил)-5-(5-метил-2-пиперидил)пиридина (300 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 227,2, найдено 227,2.

Стадия 4: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[2-[6-(дифторметил)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

К смеси 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (100 мг, 0,339 ммоль) и 2-(дифторметил)-5-(5-метил-2-пиперидил)пиридина (100 мг, 0,442 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли HATU (150 мг, 0,394 ммоль) и DIPEA (297 мг, 2,30 ммоль), а смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Полученную смесь гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл * 2), солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (колонка ISCO®; 12 g AgelaFlash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~50%, скорость потока: 30 мл/мин) с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[2-[6-(дифторметил)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (110 мг, выход 64,5%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 504,2, найдено 504,2.

Стадия 5. Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-[6-(дифторметил)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида

Смесь трет-бутил-N-[5-[[2-[2-[6-(дифторметил)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (130 мг, 0,258 ммоль), ТФУ (1,19 г, 10,4 ммоль) и ДХМ (3 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Полученную смесь доводили до pH=7~8 с помощью NH_3-H_2O и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией (Колонка: SepaFlash® Sphercial C18, 25 г, 40-60 мкм, 120Å; MeCN/вода (0,5% NH_3-H_2O) с MeCN от 0-45%, 25 мл/мин, 254 нм) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-[6-(дифторметил)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (50 мг, выход 48,0%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 404,3, найдено 404,2.

Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[6-

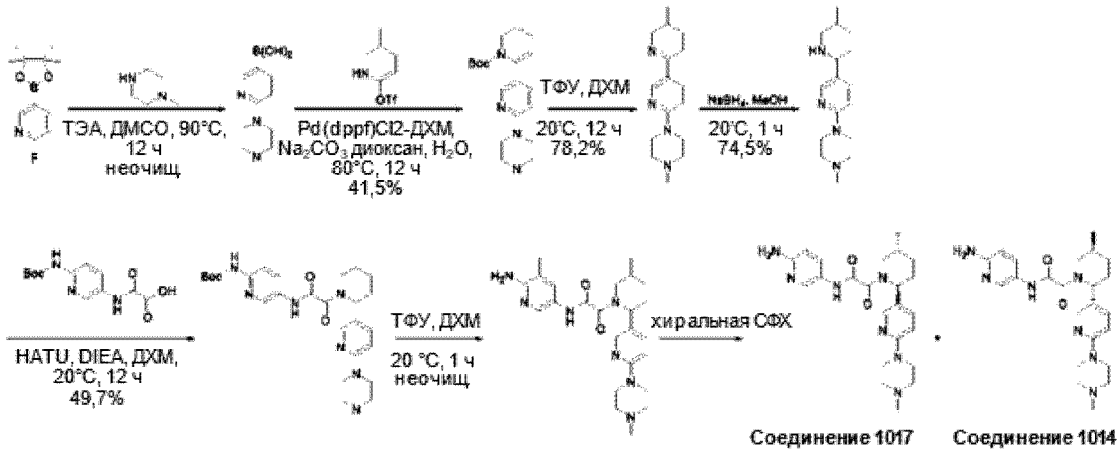
*(дифторметил)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[6-(дифторметил)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 1018**) и (**Соединение 1011**)*

N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-[6-(дифторметил)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (49 мг, 0,121 ммоль) очищали СФХ (Прибор: Berger, Multigr AM-II; колонка: Daicel Chiralpak AD (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: сверхкритический CO_2/EtOH (0,1% NH_3-H_2O, % об.)=50/50; скорость потока: 60 мл/мин; температура колонки: 38 °C; давление в насадке: 100 бар; температура в насадке: 60 °C; температура испарителя: 20 °C; температура триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм) с получением **соединения 1018**и**соединения 1011**.

Соединение 1018: N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[6-(дифторметил)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (20 мг, известный индивидуальный энантиомер с относительной транс-конфигурацией, пик 3, время удерживания=2,434 мин, белое твердое вещество). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 10,26 (уш. с, 1 Н), 8,67 (с, 1 Н), 7,89-8,06 (м, 2 Н), 7,70 (д, J=8,03 Гц, 1 Н), 7,49 (уш. с, 1 Н), 6,68-7,05 (м, 1 Н), 5,54 (уш. с, 1 Н), 5,36 (уш. с, 2 Н), 3,06 (уш. с, 1 Н), 2,19 (уш. с, 2 Н), 2,01-2,09 (м, 3 Н), 1,95 (уш. с, 1 Н), 1,64-1,78 (м, 1 Н), 1,37 (уш. д, J=9,54 Гц, 1 Н), 1,06 (д, J=7,03 Гц, 3 Н); ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. -115,086 м. д.; ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 404,3, найдено 404,3; ВЭЖХ 100% при 254 нм; 100% ее; 98,3% de.

Соединение 1011: N-(6-Амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-[6-(дифторметил)-3-пиридил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (20 мг, индивидуальный неизвестный энантиомер с относительной транс-конфигурацией, пик 4, время удерживания=2,890 мин, белое твердое вещество). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 10,25 (уш. с, 1 Н), 8,67 (с, 1 Н), 8,03 (уш. с, 1 Н), 7,94 (уш. д, J=6,78 Гц, 1 Н), 7,70 (д, J=8,28 Гц, 1 Н), 7,50 (уш. с, 1 Н), 6,70-7,08 (м, 1 Н), 5,54 (уш. с, 1 Н), 5,36 (уш. с, 2 Н), 3,04 (уш. д, J=5,52 Гц, 2 Н), 2,19 (уш. с, 2 Н), 2,07 (с, 3 Н), 1,95 (уш. с, 1 Н), 1,67-1,80 (м, 1 Н), 1,37 (уш. д, J =8,53 Гц, 1 Н), 1,06 (д, J=7,03 Гц, 3 Н); ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. -115,085 м. д.; ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 404,3, найдено 404,3; ВЭЖХ: 100% при 254 нм; 99,8% э. и.; 99,6% д. и.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S, 5R)-5-метил-2-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1017) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R, 5S)-5-метил-2-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1014)



Стадия 1. Синтез [6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]бороновой кислоты

К раствору 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (3 г, 0,013 моль), 1-метилпиперазина (2 г, 0,020 моль) в ДМСО (10 мл) добавляли ТЕА (5,8 мл, 0,041 моль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов. Полученную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл * 2), солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением [6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]бороновой кислоты (2,5 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-3-метил-6-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Смесь [6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]бороновой кислоты (1 г, 4,52 ммоль), трет-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (1,2 г, 3,47 ммоль), Pd(dppf)Cl_2-ДХМ (175 мг, 0,214 ммоль), Na_2CO_3 (1,47 г, 0,014 моль), диоксана (3 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Полученную смесь гасили добавлением воды (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл * 2), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 25 г AgelaFlash® Silica Flash ДХМ/MeOH с MeOH от 0~10%, скорость потока=30 мл/мин, 254 нм) с получением трет-бутил- 3-метил-6-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (700 мг, выход 41,5%) в виде коричневого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,01 (с, 1 H), 7,46 (шир д, J=8,5 Гц, 1 H), 6,81 (шир д, J=8,8 Гц, 1 H), 5,29 (шир. с, 1 H), 3,94 (шир. дд, J=12,4, 2,4 Гц, 1 H), 3,54 (шир. с, 4 H), 3,08 (шир. дд, J=12,2, 9,2 Гц, 1 H), 2,57 (шир д, J=4,3 Гц, 4 H), 2,27-2,48 (м, 4 H), 1,79-2,01 (м, 2 H), 1,15 (с, 9 H), 1,02 (шир д, J=6,5 Гц, 3 H).

Стадия 3: Синтез 1-метил-4-[5-(3-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-ил)-2-

пиридил]пиперазина

К раствору трет-бутил-3-метил-6-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (700 мг, 1,88 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (2,0 мл, 0,026 моль). Смесь перемешивали при 20°С в течение 12 часов. Полученную смесь доводили до pH=8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ (50 мл * 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-метил-4-[5-(3-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-ил)-2-пиридил]пиперазина (400 мг, выход 78,2%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

Стадия 4: Синтез 1-метил-4-[5-(5-метил-2-пиперидил)-2-пиридил]пиперазина

К раствору 1-метил-4-[5-(3-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-ил)-2-пиридил]пиперазина (400 мг, 1,47 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли $NaBH_4$ (120 мг, 3,17 ммоль). Смесь перемешивали при 20°С в течение 1 часа. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH и гасили добавлением воды (30 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (30 мл * 2), солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-метил-4-[5-(5-метил-2-пиперидил)-2-пиридил]пиперазина (300 мг, выход 74,5%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,08 (д, J=2,0 Гц, 1 Н), 7,60 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1 Н), 6,81 (д, J=8,8 Гц, 1 Н), 3,44-3,57 (м, 5 Н), 3,05 (шир. дд, J=11,9, 1,9 Гц, 1 Н), 2,55 (т, J=5,1 Гц, 4 Н), 2,36-2,43 (м, 1 Н), 2,33 (с, 3 Н), 1,73-1,97 (м, 2 Н), 1,53-1,70 (м, 2 Н), 1,15-1,32 (м, 1 Н), 0,91 (д, J=6,5 Гц, 3 Н).

Стадия 5. Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата)

К раствору 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (50 мг, 0,169 ммоль), 1-метил-4-[5-(5-метил-2-пиперидил)-2-пиридил]пиперазина (50 мг, 0,182 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли HATU (100 мг, 0,263 ммоль) и DIEA (100 мкл, 0,573 ммоль). Смесь перемешивали при 20°С в течение 2 часов. Полученную смесь гасили добавлением воды (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл * 2), солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 12 г AgelaFlash® Silica Flash, MeOH/EtOAc с EtOAc от 0~60%, скорость потока =30 мл/мин, 254 нм) с получением трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (50 мг, выход 49,7%) в виде светло-желтого масла.

Стадия 6: Синтез N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

К раствору трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (50 мг, 0,091 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (160 мкл, 2,12 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Полученную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (40 мг) в виде белого твердого вещества.

*Стадия 7: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S, 5R)-5-метил-2-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 1017**) и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R, 5S)-5-метил-2-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 1014**)*

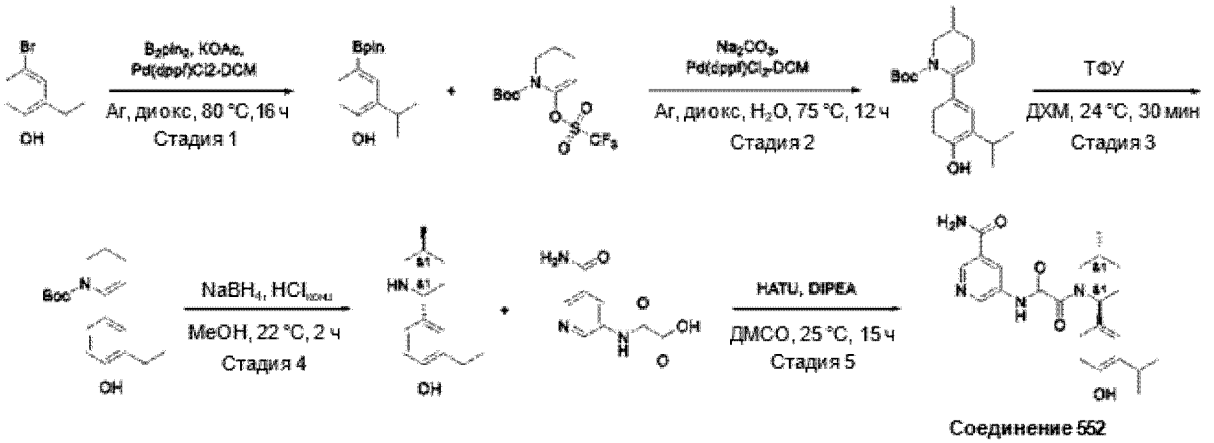
N-[3-Метил-5-[[2-[5-метил-2-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (40 мг) очищали **хиральной СФХ 1** (Прибор: Berger, Multigr AM-II; Колонка: Chiralpak AD 250 × 30 мм ВД 20 мкм; подвижная фаза: сверхкритический CO_2/EtOH (0,1% NH_3-H_2O, % об.)=60/40; скорость потока: 80 мл/мин; температура колонки: 38 °C; давление в насадке: 100 бар; температура в насадке: 60 °C; температура испарителя: 20 °C; температура триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм) с получением **соединения 1017** (смешанного одним диастереомером, пик 2, время удерживания=5,910 мин) **соединения 1014** (пик 3, время удерживания=6,357 мин).

Соединение 1014: N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (29 мг, известный индивидуальный энантиомер с относительной транс-конфигурацией, пик 3, время удерживания=6,357 мин, белое твердое вещество). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_4) δ м. д. 10,19 (уш. с, 1 H), 7,94-8,20 (м, 2 H), 7,44-7,53 (м, 2 H), 6,78 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 5,34 (уш. с, 3 H), 3,36-3,61 (м, 5 H), 2,34-2,46 (м, 5 H), 2,23 (с, 3 H), 2,00-2,13 (м, 5 H), 1,72-1,96 (м, 2 H), 1,34 (уш. д, J=12,5 Гц, 1 H), 1,04 (д, J=7,0 Гц, 3 H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 452,2, найдено 452,3; ВЭЖХ: 99,50% при 254 нм; 97,9%ее.

Соединение 1017: N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (смешанный с одним диастереомером, пик 2, время удерживания=5,910 мин) дополнительно разделяли **хиральной СФХ 2** (Прибор: SFC-80Q; Колонка: Daicel Chiralpak IC 250 × 30 мм ВД 10 мкм; подвижная фаза: сверхкритический CO_2/EtOH (0,1% NH_3-H_2O, % об.)=55/45; скорость потока: 80 мл/мин; температура колонки: 38 °C; давление в насадке: 100 бар; температура в насадке: 60 °C; температура испарителя: 20 °C; температура триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм) с получением **соединения 1017**: N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (30 мг, индивидуальный неизвестный энантиомер с относительной транс-конфигурацией, пик 2, время удерживания=3,832 мин, белое твердое вещество). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 10,08 (шир. с, 1 H), 7,92-8,26 (м, 2 H), 7,49 (шир. с, 2 H), 6,79

(д, *J*=8,8 Гц, 1 Н), 5,34 (шир. с, 3 Н), 3,34-3,63 (м, 5 Н), 2,35-2,45 (м, 5 Н), 2,23 (с, 3 Н), 2,01-2,13 (м, 5 Н), 1,71-1,96 (м, 2 Н), 1,34 (шир д, *J*=13,3 Гц, 1 Н), 1,04 (д, *J*=7,0 Гц, 3 Н); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 452,2, найдено 452,3; ВЭЖХ: 100% при 254 нм; 100,0% э. и.

Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-гидрокси-3-изопропил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 552)



Стадия 1: Синтез 2-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола

4-Бром-2-изопропил-фенол (10 г, 46,49 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (12,6 г, 49,62 ммоль), ацетат калия (18,25 г, 185,97 ммоль, 11,63 мл) и $Pd(dppf)Cl_2$ ДХМ (1,54 г, 1,86 ммоль) смешивали в 1,4-диоксане (200 мл) и перемешивали в инертной атмосфере при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали ДХМ (3×200 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал подвергли колоночной хроматографии с получением 2-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (7,5 г, 28,61 ммоль, выход 61,54%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 262,2; найдено 263,2; Rt=1,333 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-6-(4-гидрокси-3-изопропил-фенил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата

2-Изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол (3 г, 11,44 ммоль), трет-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (3,16 г, 9,16 ммоль), карбонат натрия (3,64 г, 34,33 ммоль, 1,44 мл) и $Pd(dppf)Cl_2$ ДХМ (378,43 мг, 457,75 мкмоль) растворяли в смеси 1,4-диоксана (25 мл) и воды (9 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 75°C в течение 12 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (3×40 мл). Объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4, концентрировали в вакууме, а остаток подвергли колоночной хроматографии с получением трет-бутил-6-(4-гидрокси-3-

изопропил-фенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (0,8 г, 2,41 ммоль, выход 21,09%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,93 (д, 3H), 0,99 (с, 9H), 1,05 (м, 6H), 1,81 (м, 2H), 2,13 (м, 1H), 2,98 (м, 1H), 3,81 (м, 1H), 5,02 (м, 1H), 6,34 (д, 1H), 6,45 (д, 1H), 6,98 (с, 1H), 9,02 (с, 1H).

Стадия 3. Синтез 2-изопропил-4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)фенола

трет-Бутил-6-(4-гидрокси-3-изопропил-фенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (0,3 г, 905,12 мкмоль) добавляли к смеси ТФУ (1,48 г, 12,98 ммоль, 1 мл) и ДХМ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч и концентрировали в вакууме с получением 2-изопропил-4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)фенола (0,2 г, неочищенный, ТФУ), который использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 231,2; найдено 232,2; Rt=0,988 мин.

Стадия 4. Синтез 2-изопропил-4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]фенола

Неочищенный 2-изопропил-4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)фенол (0,2 г, 580,81 мкмоль, ТФУ) растворяли в метаноле (3 мл) и одной порцией добавляли боргидрид натрия (26,37 мг, 696,97 мкмоль, 24,64 мкл) при перемешивании. Когда ЖХ-МС реакционной смеси показала завершение реакции, добавляли избыток раствора диоксана HCl, а реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-изопропил-4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]фенола (0,18 г, неочищенный) который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 233,2; найдено 234,2; Rt=0,791 мин.

Стадия *5: Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-гидрокси-3-изопропил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида* ***(Соединение 552)***

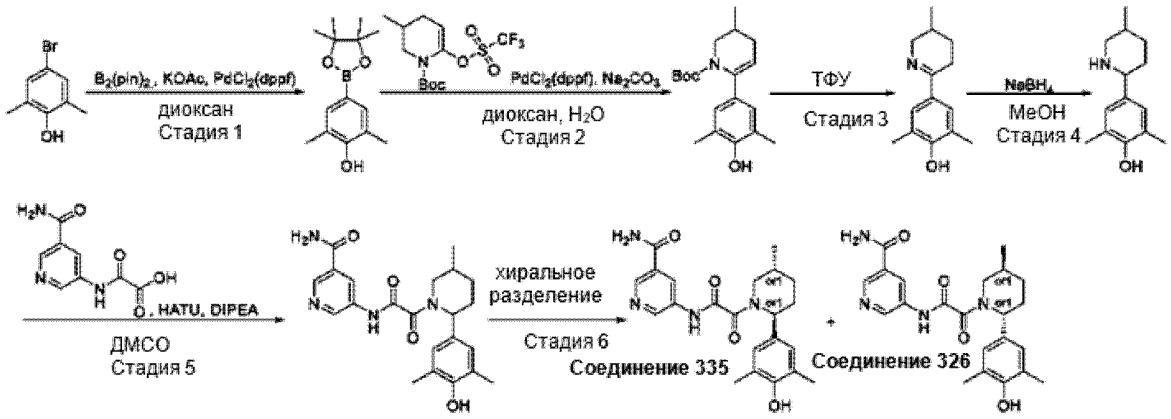
Неочищенный 2-изопропил-4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]фенол (0,18 г, 667,14 мкмоль, HCl), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (167,45 мг, 800,57 мкмоль), HATU (304,40 мг, 800,57 мкмоль) и DIPEA (742,00 мг, 5,74 ммоль, 1 мл) смешивали в ДМСО (3 мл) и перемешивали при 25°C в течение 15 ч. После завершения реакции реакционную смесь подвергли ВЭЖХ с получением 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-гидрокси-3-изопропил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,166 г, 391,06 мкмоль, выход 58,62%).

Данные ВЭЖХ: 2-10 мин 40-60% вода+NH_3/MeOH+NH_3 (загрузочный насос 4 мл MeOH+NH_3)колонка: TRIART 100 * 20 5 мкм, объем ввод. пробы 1500,000

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,03 (м, 3H), 1,08-1,16 (м, 6H), 1,26-1,36 (м, 1H), 1,63-1,76 (м, 1H), 1,80-1,92 (м, 1H), 1,96-2,11 (м, 1H), 2,11-2,20 (м, 1H), 2,77-3,24 (м, 2H), 3,39-4,02 (м, 1H), 4,99-5,59 (м, 1H), 6,70-6,81 (м, 1H), 6,85-6,97 (м, 1H), 6,98-7,05 (м, 1H), 7,53-7,67 (м, 1H), 8,06-8,19 (м, 1H), 8,41-8,51 (м, 1H), 8,69-8,78 (м, 1H), 8,81-8,93 (м, 1H), 9,21 (с, 1H), 10,99-11,44 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 424,2; найдено 425,2; Rt=2,662 мин.

Синтез 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-гидрокси-3,5-диметил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида и 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-(4-гидрокси-3,5-диметил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (соединение 335 и соединение 326)



Стадия 1: Синтез 2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола

Перемешиваемый раствор 4-бром-2,6-диметил-фенола (18,7 г, 93,01 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (28,34 г, 111,61 ммоль) и KOAc (27,38 г, 279,02 ммоль, 17,44 мл) в 1,4-диоксане (400 мл) продували аргоном в течение 10 минут. Через 10 минут добавляли $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (1,5 г, 1,84 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (SiO_2, элюент: $CHCl_3$:ацетонитрил) с получением 2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (10,4 г, 41,91 ммоль, выход 45,07%).

ЖХМС (ИЭР): $[M-H]^-$ m/z: рассчит. 248,2; найдено 247,2; Rt=1,475 мин

Стадия 2: Синтез трет-бутил-6-(4-гидрокси-3,5-диметил-фенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Перемешиваемый раствор *трет*-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (1,11 г, 3,22 ммоль), 2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (1 г, 4,03 ммоль) и карбоната натрия (1,03 г, 9,67 ммоль, 405,21 мкл) в 1,4-диоксане (7,5 мл) и воде (2,5 мл) продували аргоном. Затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (131,55 мг, 161,21 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 75°C в течение 40 часов. Через 40 часов реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали 1,4-диоксаном (10 мл) и отбрасывали. Фильтрат промывали водой и экстрагировали ДХМ. Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с

получением *трет*-бутил-6-(4-гидрокси-3,5-диметил-фенил)-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (1,15 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 317,2; найдено 318,2; Rt=1,594 мин.

Стадия 3. Синтез 2,6-диметил-4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)фенола

трет-Бутил-6-(4-гидрокси-3,5-диметил-фенил)-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат (1,15 г, неочищенный) растворяли в трифторуксусной кислоте (4,44 г, 38,94 ммоль, 3 мл) и перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Через 16 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением темно-коричневого масла. Полученный неочищенный продукт обрабатывали водным раствором NaOH, а затем нейтрализовали $NaHSO_4$ до pH=4-5. Полученную суспензию экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением 2,6-диметил-4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)фенола (0,5 г, неочищенный). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 203,2; найдено 204,2; Rt=0,680 мин.

Стадия 4: Синтез 2,6-диметил-4-(5-метил-2-пиперидил)фенола

Боргидрид натрия (87,05 мг, 2,30 ммоль) добавляли порциями при 0°C к перемешиваемому раствору 2,6-диметил-4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)фенола (0,5 г, 2,30 ммоль) в метаноле (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Через 1 час реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (2×25 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме с получением 2,6-диметил-4-(5-метил-2-пиперидил)фенола (0,4 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 219,2; найдено 220,2; Rt=0,780 мин.

Стадия 5: Синтез 5-[[2-[2-(4-гидрокси-3,5-диметил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

К перемешиваемому раствору 2,6-диметил-4-(5-метил-2-пиперидил)фенола (0,4 г, 1,82 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (283,31 мг, 912,88 мкмоль, соль Et_3N) и HATU (416,85 мг, 1,10 ммоль) в ДМСО (4 мл) добавляли DIPEA (120,39 мг, 931,48 мкмоль, 162,24 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Через 16 часов реакционную смесь очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Элюент: 2-10 мин, 0-85%, MeOH/H_2O; скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл, MeOH; колонка: SunFireC18 100×19 мм, 5 мкм) с получением 5-[[2-[2-(4-гидрокси-3,5-диметил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (60 мг, 146,18 мкмоль, выход 8,01%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 410,2; найдено 411,2; Rt=2,913 мин.

Стадия 6: Хиральное разделение 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-гидрокси-3,5-диметил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида и 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-гидрокси-3,5-диметил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-

*карбоксамида (**соединение 335** и соединен**ие 326**)*

5-[[2-[2-(4-Гидрокси-3,5-диметил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (60 мг, 146,18 мкмоль) подвергли очистке хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IC (250×20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: CO_2 - MeOH, 60-40; скорость потока: 40 мл/мин) с получением 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-гидрокси-3,5-диметил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 335**, 18,7 мг) и 5-[[2-[(2*R*,5S)-2-(4-гидрокси-3,5-диметил-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 326**, 19,7 мг) в светло-коричневых твердых веществ.

Соединение 335:

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,00 (м, 3H), 1,31 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,95 (м, 1H), 2,07 (м, 1H), 2,15 (м, 6H), 3,02 (м, 1H), 3,68 (м, 1H), 5,23 (м, 1H), 6,84 (м, 2H), 7,59 (м, 1H), 8,16 (м, 2H), 8,47 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,85 (м, 1H), 11,21 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 410,2; найдено 411,2; Rt=4,399 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=5,29 мин (колонка: IC; подвижная фаза: CO_2-MeOH, 60-40; скорость потока: 0,6 мл/мин).

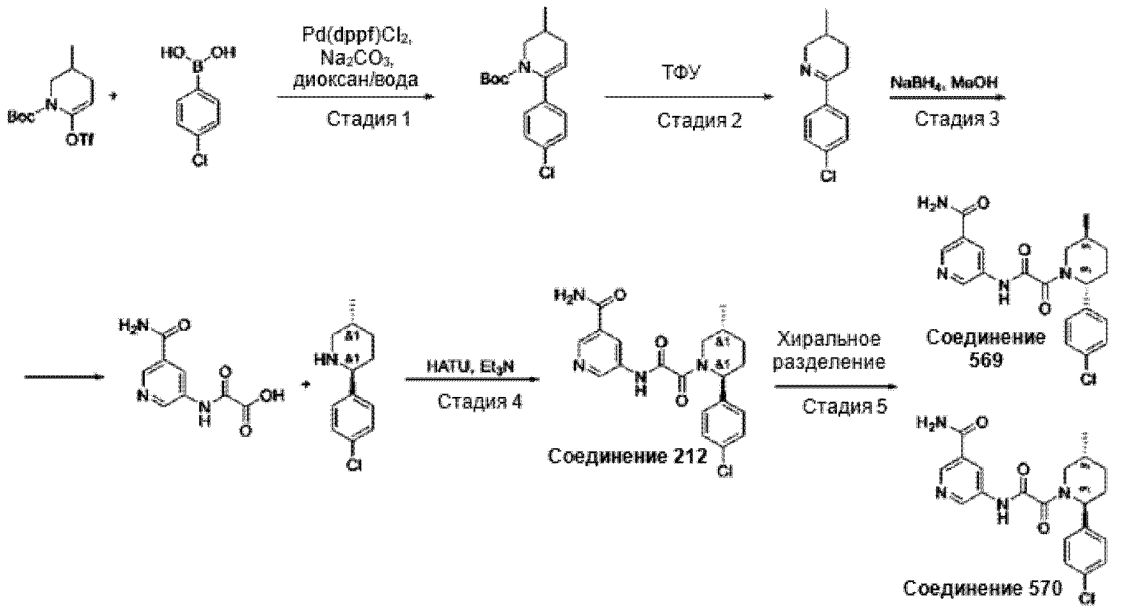
Соединение 326:

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,00 (м, 3H), 1,30 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 2,00 (м, 1H), 2,13 (м, 8H), 2,92 (м, 1H), 3,68 (м, 1H), 5,23 (м, 1H), 6,86 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 8,16 (м, 2H), 8,47 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,85 (м, 1H), 11,21 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 410,2; найдено 411,2; Rt=4,398 мин.

Хиральная ВЭЖХ: Rt=6,28 мин (Колонка: IC; подвижная фаза: CO_2 - MeOH, 60-40; скорость потока: 0,6 мл/мин).

Синтез рац-5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 212), отн-5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 570) и отн-5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 569)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-6-(4-хлорфенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

трет-Бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (6 г, 17,37 ммоль), (4-хлорфенил)бороновую кислоту (3,53 г, 22,59 ммоль) и карбонат натрия (5,52 г, 52,12 ммоль, 2,18 мл) добавляли к смеси 1,4-диоксана (90 мл) и воды (30 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли Pd(dppf)Cl2 ДХМ (567,10 мг, 694,98 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 70°C в течение 12 ч, затем охлаждали и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали 1,4-диоксаном (2 * 20 мл) и отбрасывали. Фильтрат упаривали в вакууме, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент гексан/МТБЭ (0-70% МТБЭ), с получением трет-бутил-6-(4-хлорфенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (3,2 г, 10,40 ммоль, выход 59,83%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 0,98 (д, 3H), 1,08 (с, 9H), 1,78 (м, 1H), 1,98 (м, 1H), 2,38 (м, 1H), 2,97 (т, 1H), 4,02 (д, 1H), 5,26 (с, 1H), 7,24 (м, 4H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-}tBu]^+$ m/z: рассчит. 307,8; найдено 252,0; Rt=1,829 мин.

Стадия 2. Синтез 6-(4-хлорфенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина

трет-Бутил-6-(4-хлорфенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (3,2 г, 10,40 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (22,56 г, 197,87 ммоль, 15,24 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем добавляли колотый лед (20 г), а pH доводили до 10 раствором гидроксида натрия, гранулы (10,40 г, 259,90 ммоль, 4,88 мл) в воде (50 мл). Полученный мутный раствор переносили в делительную воронку и экстрагировали дихлорметаном (2 * 50 мл). Объединенные экстракты промывали водой (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 6-(4-

хлорфенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (2,1 г, 10,11 ммоль, выход 97,26%) в виде желтой смолы.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ 1,0 (д, 3H), 1,30 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,95 (м, 1H), 2,50 (м, 1H), 2,70 (д, 1H), 3,20 (м, 1H), 4,00 (д, 1H), 7,33 (д, 2H), 7,73 (д, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 207,0; найдено 208,0; Rt=0,89 мин.

Стадия 3. Синтез 2-(4-хлорфенил)-5-метил-пиперидина

Боргидрид натрия (764,98 мг, 20,22 ммоль, 714,94 мкл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 6-(4-хлорфенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (2,1 г, 10,11 ммоль) в метаноле (20 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 * 40 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 2-(4-хлорфенил)-5-метил-пиперидина (1,9 г, 9,06 ммоль, выход 89,61%) в виде бесцветного масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 0,80 (д, 3H), 1,15 (м, 1H), 1,45 (м, 1H), 1,60 (шир с, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 2,38 (т, 1H), 3,11 (д, 1H), 3,50 (д, 1H), 7,30 (м, 4H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 209,2; найдено 210,2; Rt=0,861 мин.

*Стадия 4: Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 212**)*

Триэтиламин (1,21 г, 11,92 ммоль, 1,66 мл) добавляли к смеси 2-(4-хлорфенил)-5-метил-пиперидина (250 мг, 1,19 ммоль) (неочищенный с предыдущей стадии), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (369,96 мг, 1,19 ммоль, N(C2H5)3) и HATU (498,60 мг, 1,31 ммоль) в ДМФА (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, затем подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC-Triart C18 100×20 мм 5 мкм, подвижная фаза: 35-75% 1-6 мин 0,1% NH_3-метанол) с получением **соединения 212** 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (173 мг, 431,57 мкмоль, выход 36,20%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,03 (м, 3H), 1,34 (м, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,91 (д, 1H), 2,14 (м, 2H), 3,01 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 5,38 (д, 1H), 7,41 (м, 4H), 7,61 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,48 (м, 1H), 8,83 (м, 2H), 11,25 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 400,2; найдено 401,2; Rt=3,189 мин

*Стадия 5. Синтез отн-5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 570**) и отн-5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 569**)*

5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-Хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (150 мг, 374,20 мкмоль) разделяли хирально (Система: колонка: IA-I (250 * 20, 5 мкм), подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25; скорость потока: 13 мл/мин. 24 °C, длина волны: 205 нм, 215 нм)

Rt1=14,03 - цис-примесь

Rt2=20,5 - **Соединение 569**

Rt3=27,1 - **Соединение 570**)

с получением **соединения 570-5**-[[2-[(2S,5R)-2-(4-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (59,69 мг, 148,91 мкмоль, выход 39,79%) (RT (IA, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=30,693 мин) в виде бежевого твердого вещества и соединен**ия 569-5**-[[2-[(2R,5S)-2-(4-хлорфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (65,53 мг, 163,47 мкмоль, выход 43,69%) (RT (IA, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)=23,405 мин) в виде бежевого твердого вещества.

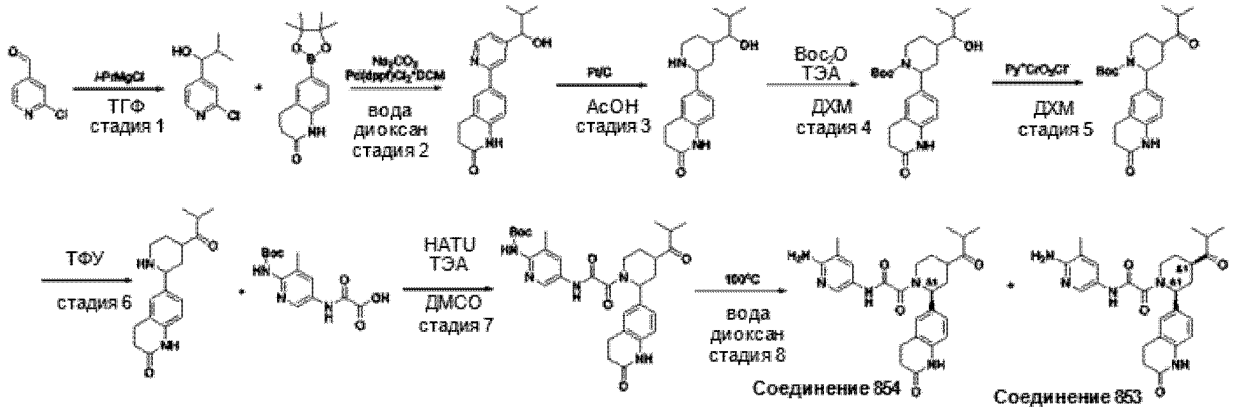
Соединение 569: 1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,98-1,07 (м, 3H), 1,26-1,40 (м, 1H), 1,56-1,70 (м, 1H), 1,82-1,97 (м, 1H), 2,00-2,13 (м, 1H), 2,14-2,25 (м, 1H), 2,76-3,25 (м, 1H), 3,43-4,06 (м, 1H), 5,11-5,63 (м, 1H), 7,30-7,40 (м, 2H), 7,39-7,48 (м, 2H), 7,54-7,65 (м, 1H), 8,09-8,20 (м, 1H), 8,43-8,52 (м, 1H), 8,72-8,80 (м, 1H), 8,81-8,93 (м, 1H), 11,13-11,40 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 400,2; найдено 401,2; Rt=2,845 мин

Соединение 570: 1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,99-1,07 (м, 3H), 1,27-1,36 (м, 1H), 1,56-1,70 (м, 1H), 1,82-1,95 (м, 1H), 2,02-2,14 (м, 1H), 2,14-2,23 (м, 1H), 2,73-3,24 (м, 1H), 3,45-4,04 (м, 1H), 5,10-5,66 (м, 1H), 7,29-7,39 (м, 2H), 7,40-7,49 (м, 2H), 7,54-7,67 (м, 1H), 8,08-8,22 (м, 1H), 8,40-8,51 (м, 1H), 8,68-8,80 (м, 1H), 8,80-8,94 (м, 1H), 11,13-11,34 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 400,2; найдено 401,2; Rt=2,845 мин

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(4-изобутирил-2-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (соединение 854 и соединение 853)



Стадия 1: Синтез 1-(2-хлорпиридин-4-ил)-2-метилпропан-1-ола

К перемешиваемому раствору 2-хлорпиридин-4-карбальдегида (13,6 г, 96,08 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0°C по каплям добавляли хлор(*изопропил*)магний (104,50 г, 135,27 ммоль, 110 мл, LiCl) в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при той же температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь оставляли нагреваться до

комн. темп. и перемешивали в течение 12 ч при 20 °C. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. раствором NH_4Cl и экстрагировали МТБЭ. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (градиент хлороформ-ацетонитрил, скорость потока: 65 мл/мин) с получением 1-(2-хлор-4-пиридил)-2-метил-пропан-1-ола (4,6 г, 24,78 ммоль, выход 25,79%).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,70 (д, 6Н), 1,68 (м, 1Н), 4,15 (м, 1Н), 5,18 (м, 1Н), 7,14 (м, 2Н), 8,12 (с, 1Н).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 185,2; найдено 186,2; Rt=0,991 мин.

Стадия 2: Синтез 6-(4-(1-гидрокси-2-метилпропил)пиридин-2-ил)-3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-она

К перемешиваемому раствору 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-*1Н*-хинолин-2-она (6,62 г, 24,24 ммоль), 1-(2-хлор-4-пиридил)-2-метил-пропан-1-ола (4,5 г, 24,24 ммоль) и карбоната натрия (7,71 г, 72,72 ммоль, 3,05 мл) в смеси диоксана (90 мл) и воды (90 мл) в атмосфере аргона добавляли $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (1,19 г, 1,45 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (градиент гексан:$CHCl_3$) с получением 6-[4-(1-гидрокси-2-метил-пропил)-2-пиридил]-3,4-дигидро-*1Н*-хинолин-2-она (1,8 г, 6,07 ммоль, выход 25,06%).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,94 (д, 6Н), 1,98 (м, 1Н), 2,42 (м, 2Н), 3,06 (м, 2Н), 4,28 (м, 1Н), 5,24 (м, 1Н), 6,86 (м, 1Н), 7,18 (м, 1Н), 7,66 (м, 1Н), 7,91 (м, 2Н), 8,48 (м, 1Н), 10,22 (м, 1Н).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 296,2; найдено 297,2; Rt=0,852 мин.

Стадия 3: Синтез 6-(4-(1-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-2-ил)-3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-она

6-[4-(1-Гидрокси-2-метил-пропил)-2-пиридил]-3,4-дигидро-*1Н*-хинолин-2-он (900 мг, 3,04 ммоль) растворяли в CH_3COOH (25 мл). Исходный материал гидрировали на Pt/C (200 мг) под давлением H_2 (3,04 ммоль) 40 атм. при 20°C в течение 16 ч. Затем добавляли 200 мг катализатора Evonik Pt/C и гидрировали реакционную смесь при том же давлении при 20°C в течение следующих 24 ч. Затем добавляли 250 мг катализатора Evonik Pt/C и гидрировали реакционную смесь при том же давлении при 20°C в течение следующих 24 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-[4-(1-гидрокси-2-метил-пропил)-2-пиперидил]-3,4-дигидро-*1Н*-хинолин-2-она (1,2 г, неочищенный, CH_3COOH).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 302,2; найдено 303,2; Rt=0,871 мин.

Стадия 4: Синтез трет-бутил-4-(1-гидрокси-2-метилпропил)-2-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиперидин-1-карбоксилата

6-[4-(1-Гидрокси-2-метил-пропил)-2-пиперидил]-3,4-дигидро-*1Н*-хинолин-2-он (1,5 г, 4,96 ммоль, CH_3COOH) и ТЕА (1,51 г, 14,88 ммоль, 2,07 мл) смешивали в ДХМ (40 мл),

охлаждали баней лед-вода и по каплям добавляли Boc_2O (1,19 г, 5,46 ммоль, 1,25 мл) в 5 мл ДХМ, затем перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-4-(1-гидрокси-2-метил-пропил)-2-(2-оксо-3,4-дигидро-*1H*-хинолин-6-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,2 г, неочищенный).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,80 (д, 6Н), 1,21 (с, 9Н), 1,36 (м, 1Н), 1,64 (м, 4Н), 2,39 (м, 2Н), 2,81 (м, 2Н), 3,13 (м, 1Н), 3,81 (м, 1Н), 4,31 (м, 1Н), 4,58 (м, 1Н), 6,75 (д, 1Н), 6,95 (д, 1Н), 6,99 (с, 1Н), 9,98 (с, 1Н).ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 302,2; найдено 303,2; Rt=1,389 мин.

Стадия 5. Синтез трет-бутил-4-изобутирил-2-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиперидин-1-карбоксилата

трет-Бутил-4-(1-гидрокси-2-метил-пропил)-2-(2-оксо-3,4-дигидро-1Н-хинолин-6-ил)пиперидин-1-карбоксилат (1 г, 2,48 ммоль) растворяли в сухом ДХМ (30 мл). Добавляли хлорхромат пиридиния (1,07 г, 4,97 ммоль), а реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 20 °С. Реакционную смесь промывали водой,, а затем упаривали досуха. *Получали трет*-бутил-4-(2-метилпропаноил)-2-(2-оксо-3,4-дигидро-*1H*-хинолин-6-ил)пиперидин-1-карбоксилат (1,5 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 300,2; найдено 301,2; Rt=1,249 мин.

Стадия 6: Синтез 6-(4-изобутирилпиперидин-2-ил)-3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-она

трет-Бутил-4-(2-метилпропаноил)-2-(2-оксо-3,4-дигидро-*1H*-хинолин-6-ил)пиперидин-1-карбоксилат (1,5 г, 3,75 ммоль) растворяли в ТФУ (10 г, 3,75 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме досуха. Неочищенный продукт обрабатывали водным раствором гидрокарбоната натрия, а желаемый продукт экстрагировали ЕА, сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме с получением 6-[4-(2-метилпропаноил)-2-пиперидил]-3,4-дигидро-*1H*-хинолин-2-она (200 мг, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 300,2; найдено 301,2; Rt=0,809 мин.

Стадия 7: Синтез трет-бутил-(5-(2-(4-изобутирил-2-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

6-[4-(2-Метилпропаноил)-2-пиперидил]-3,4-дигидро-*1H*-хинолин-2-он (200 мг, 665,79 мкмоль), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (196,60 мг, 665,79 мкмоль), HATU (303,78 мг, 798,95 мкмоль) и ТЕА (134,74 мг, 1,33 ммоль, 185,60 мкл) смешивали в ДМСО (2 мл) и перемешивали в течение ночи при 20 °С. Раствор в ДМСО подвергли очистке ВЭЖХ (50-75% R1 -2-10 мин скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин MeOH, колонка Sun Fire 100×19 мм, 5 мкм). Получали *трет*-бутил-*N*-[3-метил-5-[[2-[4-(2-метилпропаноил)-2-(2-оксо-3,4-дигидро-*1H*-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (109 мг, 188,69 мкмоль, выход 28,34%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 577,2; найдено 578,2; Rt=2,935 мин.

*Стадия 8: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(4-изобутирил-2-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**соединение 854** и соединение **853**)*

трет-Бутил-*N*-[3-метил-5-[[2-[4-(2-метилпропаноил)-2-(2-оксо-3,4-дигидро-*1H*-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (109 мг, 188,69 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (1,5 мл) и воды (0,5 мл) и перемешивали в течение ночи при 100°C в течение 12 ч. Раствор подвергли очистке ВЭЖХ (2-10 мин 10-40% MeCN/H_2O 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeCN), колонка: SunFire C18, 5 мкм). Получали *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S*)-4-(2-метилпропаноил)-2-(2-оксо-3,4-дигидро-*1H*-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (25,8 мг, 54,03 мкмоль, выход 28,63%) и *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,4R*)-4-(2-метилпропаноил)-2-(2-оксо-3,4-дигидро-*1H*-хинолин-6-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (25,5 мг, 53,40 мкмоль, выход 28,30%).

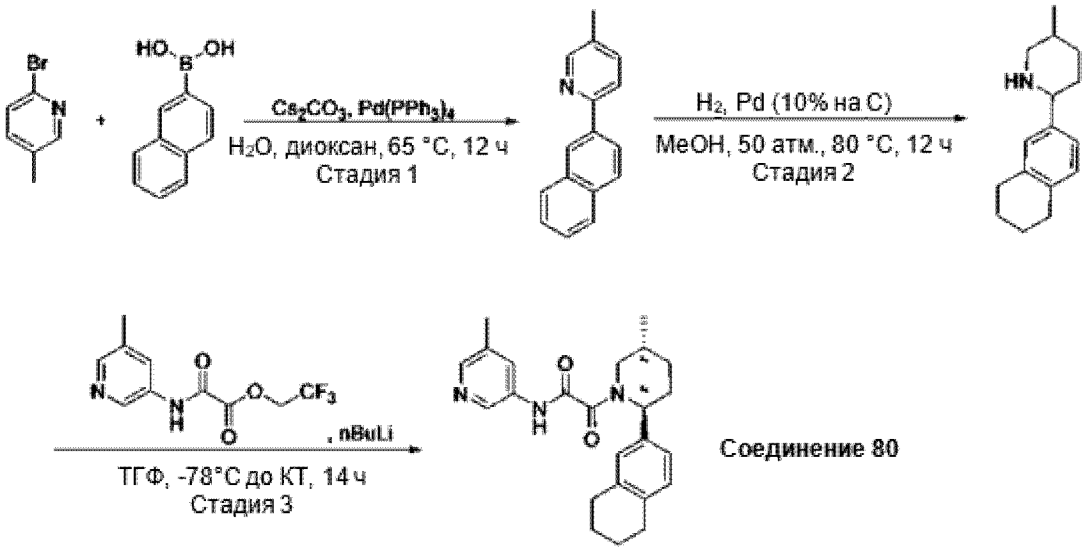
Соединение 854: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,91-0,98 (м, 6H), 1,71-1,76 (м, 1H), 1,78-1,89 (м, 1H), 1,98-2,04 (м, 3H), 2,16-2,32 (м, 1H), 2,39-2,44 (м, 2H), 2,80-2,88 (м, 3H), 2,93-3,06 (м, 1H), 3,40-3,72 (м, 1H), 3,76-4,35 (м, 1H), 5,05-5,58 (м, 1H), 5,59-5,75 (м, 2H), 6,64-6,86 (м, 1H), 6,86-7,05 (м, 1H), 7,04-7,18 (м, 2H), 7,41-7,54 (м, 1H), 7,91-8,17 (м, 1H), 9,98-10,08 (м, 1H), 10,37-10,58 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 477,2; найдено 478,2; Rt=1,783 мин.

Соединение 853: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,88-1,00 (м, 6H), 1,69-1,77 (м, 1H), 1,79-1,87 (м, 1H), 1,87-1,98 (м, 2H), 1,98-2,06 (м, 3H), 2,14-2,35 (м, 2H), 2,36-2,45 (м, 2H), 2,81-2,87 (м, 2H), 2,91-3,04 (м, 1H), 3,43-3,90 (м, 1H), 5,03-5,08 (м, 1H), 5,49-5,65 (м, 2H), 6,67-6,79 (м, 1H), 6,93-7,12 (м, 2H), 7,11-7,55 (м, 1H), 7,58-8,14 (м, 1H), 9,95-10,51 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 477,2; найдено 478,2; Rt=1,775 мин.

Синтез N-(5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-тетралин-6-ил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 80)



Стадия 1. Синтез 5-метил-2-(нафталин-2-ил)пиридина

2-Бром-5-метилпиридин (3 г, 17,44 ммоль) и нафталин-2-илбороновую кислоту (3,60 г, 20,93 ммоль) растворяли в смеси диоксана (40 мл) и воды (4 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением карбоната цезия (14,21 г, 43,60 ммоль) и тетракис(трифенилфосфан)палладия(0) (87,20 мкмоль). Затем реакционную колбу быстро вакуумировали и повторно заполняли аргоном. Полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 12 ч. После этого охлаждали и упаривали. Остаток разделили между EtOAc (100 мл) и водой (100 мл). Органическую фазу собирали, сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Остаток подвергли колоночной хроматографии с получением 5-метил-2-(нафталин-2-ил)пиридина (0,7 г, 3,19 ммоль, выход 18,30%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2,388 (с, 3H), 7,46 (м, 2H), 7,59 (д, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,84 (м, 1H), 7,92 (м, 2H), 8,11 (м, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,56 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 219,1; найдено 220,2; Rt=1,217 мин.

Стадия 2. Синтез 5-метил-2-тетралин-6-ил-пиперидина

Палладий, 10% на угле, тип 487, сухой (33,97 мг, 319,23 мкмоль) добавляли к раствору 5-метил-2-(2-нафтил)пиридина (0,7 г, 3,19 ммоль) в MeOH (10 мл). Полученную смесь гидрировали под давлением 50 атм. и при 80°C в течение 12 ч. После израсходования исходного материала (отслеживание хода реакции с помощью H ЯМР), полученную смесь охлаждали до комн. темп. и фильтровали. Фильтрат упаривали досуха с получением 5-метил-2-тетралин-6-ил-пиперидина (0,35 г, 1,53 ммоль, выход 47,80%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,82 (м, 3H), 1,15 (м, 1H), 1,34 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,76 (м, 6H), 2,28 (м, 1H), 2,61 (м, 4H), 2,98 (м, 1H), 3,48 (м, 1H), 6,94 (м, 1H), 7,10 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 229,1; найдено 230,2; Rt=1,01 мин.

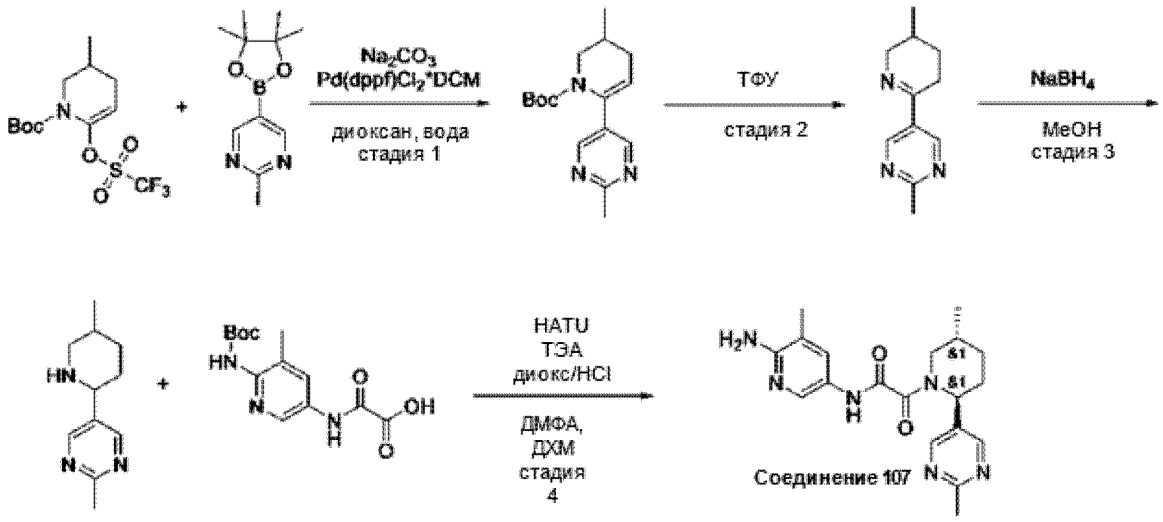
*Стадия 3: Синтез N-(5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-тетралин-6-ил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 80**)*

Бутиллитий (195,50 мг, 3,05 ммоль) (2,5M в гексане) по каплям добавляли к раствору 5-метил-2-тетралин-6-ил-пиперидина (350,00 мг, 1,53 ммоль) в ТГФ (30 мл) при -78 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением 2,2,2-трифторэтил-2-[(5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетата (400,09 мг, 1,53 ммоль). Полученную смесь оставляли нагреваться до комн. темп. и перемешивали при той же температуре в течение 12 ч. Добавляли водн. раствор NH_4Cl (0,6 г). Полученную смесь упаривали досуха. Остаток (1 г) очищали ВЭЖХ (58% 0,5-6,5 мин; вода-ацетонитрил в качестве подвижной фазы; скорость потока 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин, ацетонитрил); масса целевого пика 391; колонка SunFire 100 * 19 мм 5 мкм) с получением N-(5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-тетралин-6-ил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,027 г, 68,96 мкмоль, выход 4,52%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,03 (м, 3H), 1,33 (м, 1H), 1,72 (м, 5H), 1,94 (м, 2H), 2,19 (м, 1H), 2,28 (м, 3H), 2,70 (м, 4H), 2,89 (м, 1H), 3,43 (м, 1H), 5,30 (м, 1H), 7,03 (м, 3H), 7,91 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,59 (м, 1H), 11,03 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 391,2; найдено 392,4; Rt=3,68 мин.

Синтез *рац-N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(2-метилпиримидин-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 107)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-3-метил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

трет-Бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (9 г, 26,06 ммоль), 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (7,17 г, 32,58 ммоль) и карбонат натрия (8,29 г, 78,19 ммоль, 3,28 мл) добавляли к смеси 1,4-диоксана (75 мл) и воды (25 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (850,65 мг, 1,04 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 70°C в течение 12 ч, затем охлаждали и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали 1,4-диоксаном (2 * 20 мл) и отбрасывали. Фильтрат упаривали в вакууме, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент дихлорметан/МТБЭ (0-100% МТБЭ), с получением *трет*-бутил-3-метил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (4,5 г, 15,55 ммоль, выход 59,67%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,98 (д, 3H), 1,22 (с, 9H), 1,98 (м, 1H), 2,03 (м, 1H), 2,42 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 3,06 (м, 1H), 4,07 (д, 1H), 5,36 (м, 1H), 8,52 (с, 2H).

ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 289,3; найдено 290,2; Rt=1,389 мин.

Стадия 2: Синтез 2-метил-5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)пиримидина

трет-Бутил-3-метил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (1,6 г, 5,53 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (12 г, 105,24 ммоль, 8,11 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем добавляли колотый лед (20 г), а pH доводили до 10 раствором гидроксида натрия, гранулы (6,63 г, 165,88 ммоль, 3,11 мл) в воде (50 мл). Полученный мутный раствор переносили в

делительную воронку и экстрагировали дихлорметаном (2 * 50 мл). Объединенные экстракты промывали водой (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 2-метил-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)пиримидина (0,9 г, 4,76 ммоль, выход 86,01%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,98 (д, 3H), 1,42 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,95 (м, 1H), 2,52 (м, 1H), 2,68 (м, 1H), 2,76 (с, 3H), 3,27 (м, 1H), 4,04 (м, 1H), 8,98 (с, 2H).

ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 189,2; найдено 190,2; Rt=0,682 мин.

Стадия 3. Синтез 2-метил-5-(5-метилпиперидин-2-ил)пиримидина

Боргидрид натрия (107,95 мг, 2,85 ммоль, 100,88 мкл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 2-метил-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)пиримидина (0,9 г, 4,76 ммоль) в метаноле (15 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 * 40 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 2-метил-5-(5-метил-2-пиперидил)пиримидина (0,82 г, 4,29 ммоль, выход 90,15%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,88 (д, 3H), 1,21 (м, 1H), 1,68 (м, 5H), 2,39 (м, 1H), 2,71 (с, 3H), 3,15 (м, 1H), 3,57 (м, 1H), 8,65 (с, 2H).

ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 191,2; найдено 192,2; Rt=0,634 мин.

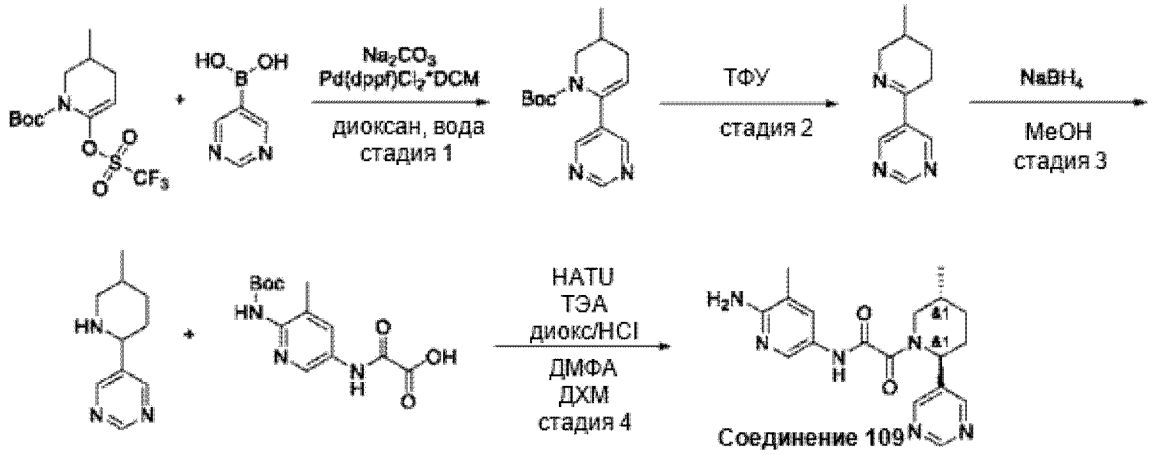
*Стадия 4: Синтез рац-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(2-метилпиримидин-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**Соединение 107**)*

TEA (1,16 г, 11,50 ммоль, 1,60 мл) добавляли к смеси 2-метил-5-(5-метил-2-пиперидил)пиримидина (220 мг, 1,15 ммоль), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (339,64 мг, 1,15 ммоль) и HATU (481,07 мг, 1,27 ммоль) в ДМФА (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (20 мл) и добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (15,09 г, 57,51 ммоль, 18,86 мл, 13,9% чистота). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, а затем снова упаривали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм), используя 30-40% 0-5 мин 0,1% NH_3-метанол в качестве подвижной фазы для первой ВЭЖХ, и 30-35% 0-6 мин 0,1% NH_3-MeCN для второй ВЭЖХ с получением **соединения 107** *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-(2-метилпиримидин-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (20 мг, 54,28 мкмоль, выход 4,72%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,08 (м, 3H), 1,42 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,99 (м, 1H), 2,12 (м, 5H), 2,69 (с, 3H), 3,07 (м, 1H), 4,63 (м, 3H), 6,07 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,55 (м, 2H), 9,27 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 368,4; найдено 369,2; Rt=1,992 мин.

Синтез *рац-N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(пиримидин-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 109)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-3-метил-6-(пиримидин-5-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

трет-Бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (7 г, 20,27 ммоль), пиримидин-5-илбороновую кислоту (3,27 г, 26,35 ммоль) и карбонат натрия (6,45 г, 60,81 ммоль, 2,55 мл) добавляли к смеси 1,4-диоксана (90 мл) и воды (30 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды, затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (827,02 мг, 1,01 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 75°C в течение 12 ч, затем охлаждали и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали 1,4-диоксаном (2 * 20 мл) и отбрасывали. Фильтрат упаривали в вакууме, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент ДХМ/МТБЭ (0-100% МТБЭ) с получением *трет*-бутил-3-метил-6-пиримидин-5-ил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (3,3 г, 11,98 ммоль, выход 59,13%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,03 (д, 3H), 1,21 (с, 9H), 1,98 (м, 1H), 2,04 (м, 1H), 2,42 (м, 1H), 3,07 (м, 1H), 4,08 (м, 1H), 5,41 (д, 1H), 8,64 (с, 2H), 9,09 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 275,3; найдено 276,2; Rt=1,371 мин.

Стадия 2: Синтез 5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)пиримидина

трет-Бутил-3-метил-6-пиримидин-5-ил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (1,7 г, 6,17 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (14,08 г, 123,48 ммоль, 9,51 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем добавляли колотый лед (20 г), а pH доводили до 10 раствором гидроксида натрия, гранулы (7,41 г, 185,22 ммоль, 3,48 мл) в воде (50 мл). Полученный мутный раствор переносили в делительную воронку и экстрагировали дихлорметаном (2 * 50 мл). Объединенные экстракты промывали водой (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)пиримидина (1 г, 5,71 ммоль, выход 92,43%) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,02 (д, 3H), 1,46 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,95 (м, 1H), 2,59 (м, 1H), 2,75 (м, 1H), 3,28 (м, 1H), 4,05 (м, 1H), 9,08 (с, 2H), 9,21 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 175,2; найдено 176,2; Rt=0,555 мин.

Стадия 3. Синтез 5-(5-метилпиперидин-2-ил)пиримидина

Боргидрид натрия (129,53 мг, 3,42 ммоль, 121,06 мкл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)пиримидина (1 г, 5,71 ммоль) в метаноле (15 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2 * 40 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 5-(5-метил-2-пиперидил)пиримидина (0,8 г, 4,51 ммоль, выход 79,09%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,88 (д, 3H), 1,21 (м, 1H), 1,68 (м, 5H), 2,44 (м, 1H), 3,17 (м, 1H), 3,61 (м, 1H), 8,75 (с, 2H), 9,11 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 177,2; найдено 178,2; Rt=0,573 мин.

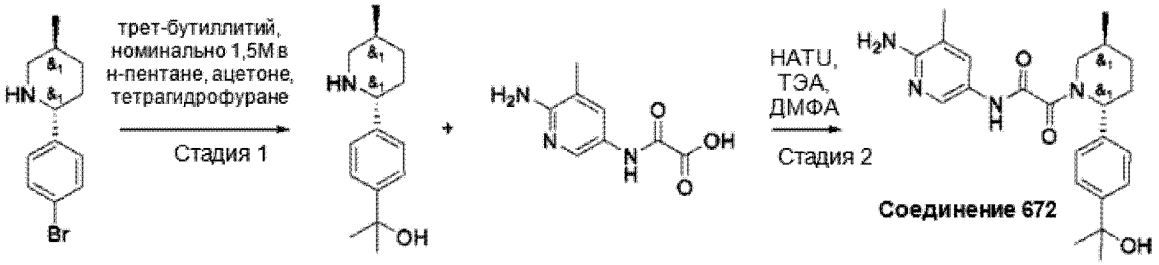
*Стадия 4: Синтез рац-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(пиримидин-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**Соединение 109**)*

TEA (1,43 г, 14,10 ммоль, 1,97 мл) добавляли к смеси 5-(5-метил-2-пиперидил)пиримидина (0,25 г, 1,41 ммоль), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (458,15 мг, 1,55 ммоль) и HATU (589,93 мг, 1,55 ммоль) в ДМФА (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (20 мл) и добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (18,50 г, 70,52 ммоль, 23,12 мл, 13,9% чистота). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, а затем снова упаривали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм), используя 30-30-50% 0-1-5 мин 0,1% NH_3-метанол в качестве подвижной фазы с получением **соединения 109** *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-5-метил-2-пиримидин-5-ил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (80 мг, 225,73 мкмоль, выход 16,00%) в виде светло-желтой пены.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,10 (м, 3H), 1,44 (м, 1H), 1,84 (м, 1H), 2,01 (м, 1H), 2,11 (м, 3H), 2,24 (м, 2H), 3,08 (м, 1H), 4,69 (м, 3H), 6,16 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,69 (м, 2H), 9,18 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 354,4; найдено 355,2; Rt=1,830 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[4-(1-гидрокси-1-метил-этил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 672)



Стадия 1: Синтез 2-[4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенил]пропан-2-ола

К перемешиваемому раствору (2R,5S)-2-(4-бромфенил)-5-метил-пиперидина (300 мг, 1,18 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при -80 °C, трет-бутиллитий, номинально 1,5М в н-пентане (1,65 г, 3,78 ммоль, 2,52 мл, 14,7% чистота) добавляли по каплям в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при той же температуре в течение 40 мин. Затем ацетон (274,21 мг, 4,72 ммоль, 346,66 мкл) добавляли к раствору по каплям. Полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и гасили 20% водн. раствором NH_4Cl (15 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении, получая 2-[4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенил]пропан-2-ол (290 мг, неочищенный).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): 0,85 (д, 3H), 1,28 (м, 2H), 1,23 (с, 3H), 1,55 (с, 3H), 1,88 (м, 1H), 1,87 (м, 2H), 2,39 (т, 1H), 2,60 (с, 1H), 3,10 (м, 1H), 3,53 (м, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,42 (м, 2H), NH не наблюдали.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 233,2; найдено 234,2; Rt=0,843 мин.

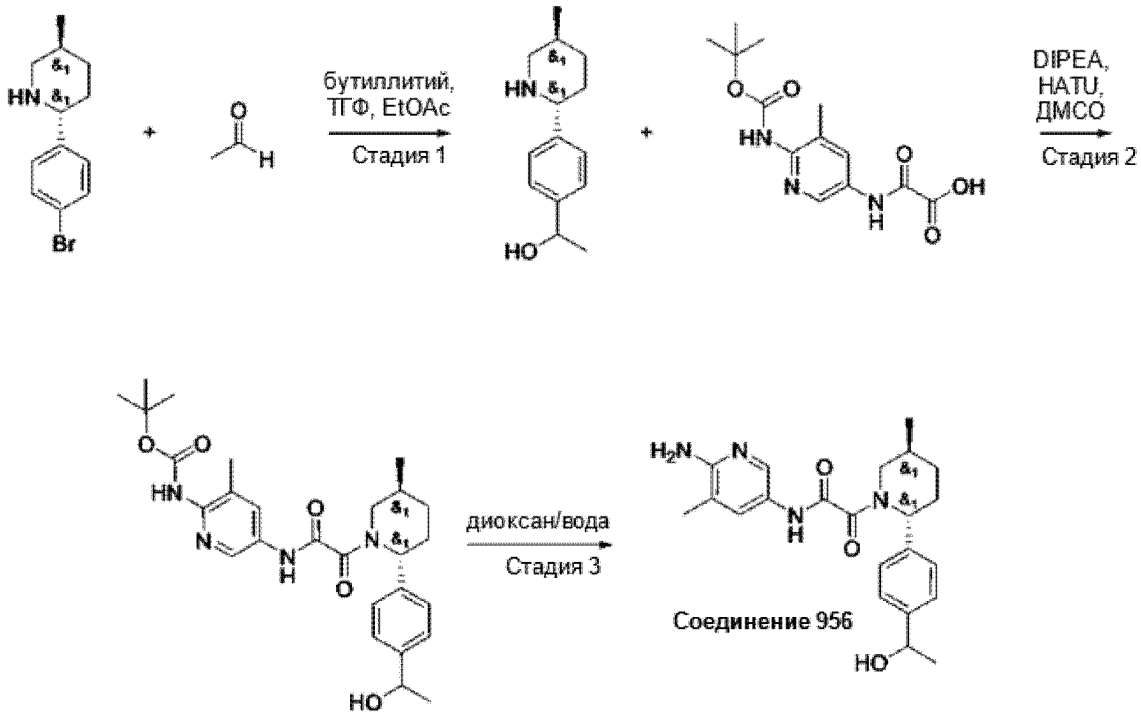
*Стадия 2: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[4-(1-гидрокси-1-метил-этил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 672**)*

К перемешиваемой смеси 2-[4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенил]пропан-2-ола (290 мг, 1,24 ммоль), 2-[(6-амино-5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (260 мг, 1,33 ммоль) и триэтиламина (251,51 мг, 2,49 ммоль, 346,44 мкл) в диметилформамиде (3 мл) добавляли HATU (519,80 мг, 1,37 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм ВД S-5 мкм; 0-5 мин 20-70% вода-MeOH (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин), получая N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[4-(1-гидрокси-1-метил-этил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (200 мг, 487,20 мкмоль, выход 39,20%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,00 (м, 3H), 1,39 (м, 8H), 1,67 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,97 (м, 4H), 2,21 (м, 1H), 2,70 (м, 1H), 3,61 (м, 1H), 4,95 (с, 1H), 5,57 (м, 3H), 7,23 (м, 2H), 7,46 (м, 3H), 7,98 (м, 1H), 10,47 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 410,3; найдено 411,2; Rt=1,475 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[4-(1-гидроксиэтил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 956)



Стадия 1: Синтез 1-[4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенил]этанола

(2R,5S)-2-(4-Бромфенил)-5-метил-пиперидин (0,5 г, 1,97 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и охлаждали с последующим добавлением бутиллития (2,5 М, 786,89 мкл) и перемешиванием в течение 10 мин. После короткой задержки одной порцией добавляли ацетальдегид (173,32 мг, 3,93 ммоль), а реакционную смесь медленно нагревали до 0 °C, выливали в насыщ. водн. NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (20 мл). Упаривание органических растворителей привело к получению неочищенного 1-[4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенил]этанола (0,5 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 219,2; найдено 220,2; Rt=0,701 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(1-гидроксиэтил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

2-[[6-(трет-Бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (419,24 мг, 1,42 ммоль), 1-[4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенил]этанол (311,39 мг, 1,42 ммоль, 185,76 мкл) и DIPEA (550,47 мг, 4,26 ммоль, 741,88 мкл) растворяли в ДМСО (6 мл) при щадящем нагреве. HATU (647,81 мг, 1,70 ммоль) добавляли малыми порциями при интенсивном перемешивании и периодическом нагревании. После завершения реакции смесь очищали с помощью ВЭЖХ (34-40% 0,5-5,5 мин вода-ацетонитрил; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, ацетонитрил); масса целевого пика 496; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (R)) с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(1-гидроксиэтил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (90 мг, 181,23 мкмоль, выход 12,76%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 496,3; найдено 497,2; Rt=3,130 мин.

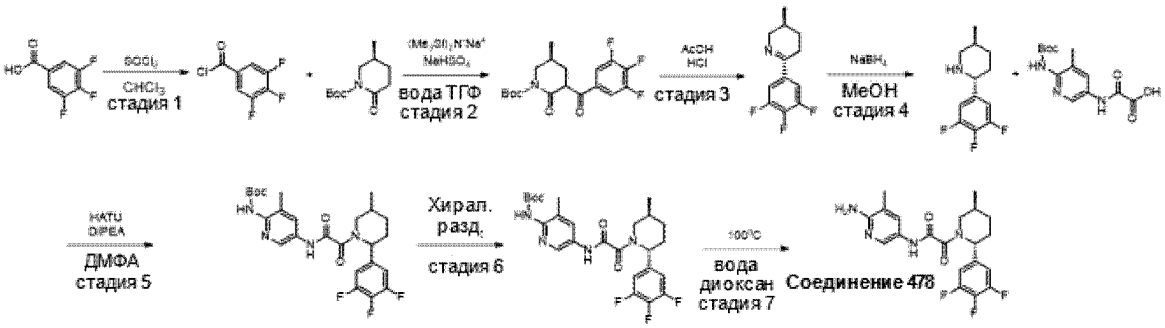
*Стадия 3: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[4-(1-гидроксиэтил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 956**)*

трет-Бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(1-гидроксиэтил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (80 мг, 136,93 мкмоль) растворяли в диоксане (3 мл) и h2o (1 мл). Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 3 ч; после того, как реакция завершилась смесь подвергли очистке ВЭЖХ (19% 0,5-6,5 мин вода-ацетонитрил; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, ацетонитрил); масса целевого пика 396; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (R)) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-2-[4-(1-гидроксиэтил)фенил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (35 мг, 88,28 мкмоль, выход 64,47%)

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d6) δ 0,97-1,01 (м, 3H), 1,27-1,33 (м, 4H), 1,60-1,67 (м, 1H), 1,80-1,90 (м, 1H), 1,95-2,04 (м, 4H), 2,15-2,25 (м, 1H), 2,67-3,21 (м, 1H), 3,39-4,03 (м, 1H), 4,67-5,10 (м, 2H), 5,55 (с, 1H), 5,56-5,63 (м, 2H), 7,19-7,28 (м, 2H), 7,29-7,35 (м, 2H), 7,41-7,50 (м, 1H), 7,93-8,04 (м, 1H), 10,47 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 396,3; найдено 397,2; Rt=1,997 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((*2R,5S*)-5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 478)



Стадия 1. Синтез 3,4,5-трифторбензоилхлорида

3,4,5-Трифторбензойную кислоту (25 г, 141,97 ммоль) порциями добавляли к перемешиваемому раствору тионилхлорида (50,67 г, 425,91 ммоль) в $CHCl_3$ (100 мл). Полученную смесь перемешивали при 68°C в течение 15 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток выливали в гексан (200 мл) и фильтровали. Фильтрат сушили и упаривали в вакууме с получением 3,4,5-трифторбензоилхлорида (22,1 г, 113,60 ммоль, выход 80,02%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 7,79 (с, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 194,2; найдено 195,2; Rt=1,205 мин.

Стадия 2: Синтез (5S)-трет-бутил-5-метил-2-оксо-3-(3,4,5-трифторбензоил)пиперидин-1-карбоксилата

К раствору *трет*-бутил-(*5S*)-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (4,1 г, 19,22 ммоль) в ТГФ (100 мл) при -78°C добавляли *бис*(триметилсилил)амид натрия, 98% (7,76 г, 42,29 ммоль, 27 мл) по каплям в атмосфере Ar. Полученную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч. 3,4,5-Трифторбензоилхлорид (4,11 г, 21,15 ммоль)

добавляли по каплям к *трет-boc*-лактама, поддерживая внутреннюю температуру ниже -70 °C. Раствор нагревали до комнатной температуры и по каплям добавляли бисульфат натрия (10,16 г, 84,59 ммоль) в воде (20 мл). Водный слой экстрагировали 3×50 мл EtOAc, а органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. *трет*-Бутил-(*5S*)-5-метил-2-оксо-3-(3,4,5-трифторбензоил)пиперидин-1-карбоксилат (10,2 г, неочищенный) получали в виде желтого масла и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,02 (д, 3H), 1,56 (с, 9H), 2,24 (м, 3H), 3,26 (м, 2H), 3,96 (м, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,72 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 271,2; найдено 272,2; Rt=1,617 мин.

Стадия 3. Синтез (S)-3-метил-6-(3,4,5-трифторфенил)-2,3,4,5-тетрагидропиридина

трет-Бутил-(*5S*)-5-метил-2-оксо-3-(3,4,5-трифторбензоил)пиперидин-1-карбоксилат (10,2 г, 27,47 ммоль) растворяли в соляной кислоте (40 мл) и порциями добавляли CH_3COOH (30 мл). После того, как добавление завершили полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Затем растворители удалили при пониженном давлении, а остаток разделяли между 1N HCl (150 мл) и ДХМ (30 мл). Органический слой отделяли и отбрасывали. Водный слой подщелачивали до ph ≈ 9 с помощью 10% $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ (2×60 мл). ДХМ раствор отделяли, сушили над K_2CO_3 и упаривали при пониженном давлении, получая (*3S*)-3-метил-6-(3,4,5-трифторфенил)-2,3,4,5-тетрагидропиридин (4,2 г, 18,48 ммоль, выход 67,29%).

Стадия 4. Синтез (2R,5S)-5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)пиперидина

Боргидрид натрия (1,40 г, 36,97 ммоль, 1,31 мл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору (*3S*)-3-метил-6-(3,4,5-трифторфенил)-2,3,4,5-тетрагидропиридина (4,2 г, 18,48 ммоль) в MeOH (50 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2 * 50 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением (*2R,5S*)-5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)пиперидина (4,1 г, 17,89 ммоль, выход 96,76%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,88 (д, 3H), 1,14 (м, 1H), 1,48 (м, 1H), 1,65 (м, 2H), 1,87 (м, 2H), 2,38 (т, 1H), 3,13 (д, 1H), 3,49 (д, 1H), 7,02 (с, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 229,2; найдено 230,2; Rt=0,618 мин.

Стадия 5: Синтез трет-бутил-(3-метил-5-(2-(5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)пиридин-2-ил)карбамата

2-[[6-(*трет*-Бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (5,28 г, 17,89 ммоль) и 5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)пиперидин (4,1 г, 17,89 ммоль) смешивали в ДМФА (100 мл). Реакционную суспензию охлаждали до 0°C и добавляли HATU (8,84 г, 23,25 ммоль) с последующим добавлением TEA (5,43 г, 53,66 ммоль, 7,48 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме и выливали в воду (300 мл) и экстрагировали

EtOAc (2×100 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2 * 50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 8,2 г неочищенного продукта, 8,2 г из которых очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент гексан/МТБЭ (10-100% МТБЭ) с получением продукта *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (5,5 г, 10,86 ммоль, выход 60,71%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,12 (д, 3H), 1,56 (с, 9H), 1,98 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,36 (м, 5H), 3,12 (м, 1H), 4,68 (м, 1H), 6,20 (м, 1H), 6,98 (м, 2H), 8,32 (м, 2H), 9,48 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 506,2; найдено 507,2; Rt=1,477 мин.

Стадия 6: Хиральное разделение

трет-Бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (10,5 г, 20,73 ммоль) (с ~10% цис-изомера) подвергли очистке хиральной ВЭЖХ (Колонка: AD-H III (250*30 мм, 20 мкм), элюент: CO_2-MeOH, 60-40, 90 мл/мин составляет скорость потока -30 мл/мин) с получением чистого продукта *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (6,1 г, 12,04 ммоль, выход 58,10%) в виде белого твердого вещества.

Время удерживания: 5,59 мин

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,09 (д, 3H), 1,41 (м, 1H), 1,56 (с, 9H), 1,86 (м, 1H), 2,04 (м, 2H), 2,28 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 3,26 (м, 1H), 4,68 (м, 1H), 6,20 (м, 1H), 6,71 (м, 1H), 6,90 (м, 2H), 8,03 (м, 1H), 8,38 (м, 1H), 9,32 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 506,2; найдено 507,2; Rt=1,354 мин.

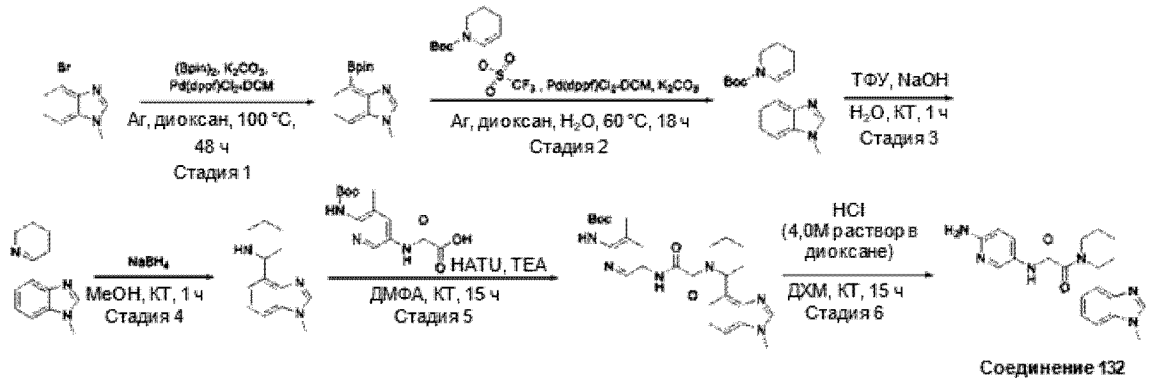
*Стадия 7: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-((2R,5S)-5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**Соединение 478**)*

Добавляли воду (50 мл) к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (6,1 г, 12,04 ммоль) в диоксане (100 мл) при комн. темп. Полученную смесь перемешивали при 95°C в течение 15 ч, а затем упаривали в вакууме с получением 4,75 г неочищенного продукта, 4,75 г из которых очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент МТБЭ/MeOH (10-100% MeOH), с получением чистого продукта 4,3 г, который разбавляли MeOH, упаривали на роторном испарителе при 30 °C, а затем сушили на масляном насосе (0,5 мм Hg) при 35°C в течение 12 ч с получением чистого продукта 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(4-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (23,4 г, 60,87 ммоль, выход 66,29%) **соединения 478** в виде белого твердого вещества. a21D =+103,2 (EtOH, 0,25 M)

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,96-1,01 (м, 3H), 1,25-1,36 (м, 1H), 1,56-1,69 (м, 1H), 1,81-1,93 (м, 1H), 1,97-2,09 (м, 4H), 2,11-2,23 (м, 1H), 2,72-3,24 (м, 1H), 3,38-4,02 (м, 1H), 5,05-5,49 (м, 1H), 5,57-5,66 (м, 2H), 7,20-7,32 (м, 2H), 7,42-7,50 (м, 1H), 7,93-8,02 (м, 1H), 10,42-10,60 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 406,2; найдено 407,2; Rt=1,752 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(1-метилбензимидазол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 132)



Стадия 1. Синтез 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензимидазола

Ацетат калия (3,72 г, 37,90 ммоль, 2,37 мл) добавляли к раствору 4-бром-1-метил-бензимидазола (4 г, 18,95 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (5,78 г, 22,74 ммоль) в диоксане (50 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли $PdCl_2DPPF*CH_2Cl_2$ (773,85 мг, 947,61 мкмоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 48 ч в инертной атмосфере. Затем охлаждали, разбавляли МТБЭ (80 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензимидазол (6,49 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,18 (м, 12H), 3,82 (с, 3H), 7,23 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,64 (д, 1H), 8,15 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M-C6H12]^+$ m/z: рассчит. 176,1; найдено 177,2; Rt=0,481 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-6-(1-метилбензимидазол-4-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Карбонат калия (6,46 г, 46,77 ммоль, 2,82 мл) добавляли к раствору 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензимидазола (6,49 г, 15,59 ммоль) и трет-бутил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (6,18 г, 17,15 ммоль) в диоксане (50 мл) и воде (15 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли $PdCl_2DPPF*CH_2Cl_2$ (636,51 мг, 779,43 мкмоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч в инертной атмосфере. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток очищали колоночной хроматографией (Колонка RediSep: 330 г; 22-38% хлороформ-MeCN; скорость потока: 90 мл/мин), получая трет-бутил-6-(1-метилбензимидазол-4-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (4,1 г, 13,08 ммоль, выход 83,92%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,02 (с, 9H), 1,24 (м, 1H), 1,40 (м, 1H), 1,66 (м, 2H), 1,95 (с, 3H), 2,37 (м, 1H), 3,83 (м, 1H), 5,75 (м, 1H), 7,26 (м, 3H), 7,84 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 313,2; найдено 314,2; Rt=0,986 мин.

Стадия 3. Синтез 1-метил-4-(2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)бензимидазола

трет-Бутил-6-(1-метилбензимидазол-4-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (4,1 г, 13,08 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (22,38 г, 196,24 ммоль, 15,12 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем выливали в охлажденный льдом раствор гидроксида натрия (10,47 г, 261,65 ммоль, 4,91 мл) в воде (150 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (4 * 30 мл). После сушки над Na_2SO_4 растворитель удаляли при пониженном давлении, получая 1-метил-4-(2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)бензимидазол (2,1 г, 9,85 ммоль, выход 75,26%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,21 (м, 1H), 1,74 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 2,30 (м, 1H), 3,09 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 5,27 (м, 1H), 7,31 (м, 2H), 7,57 (д, 1H), 7,87 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 213,1; найдено 214,2; Rt=0,818 мин.

Стадия 4: Синтез 1-метил-4-(2-пиперидил)бензимидазола

1-Метил-4-(2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)бензимидазол (2,1 г, 9,85 ммоль) растворяли в метаноле (40 мл), и порциями добавляли боргидрид натрия (744,97 мг, 19,69 ммоль, 696,23 мкл) в течение 20 мин. После того, как прибавление закончили полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем концентрировали при пониженном давлении, а остаток разделяли между водой (20 мл) и EtOAc (40 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и подкисляли 4M диоксан/HCl. Полученный осадок фильтровали и сушили, получая 1-метил-4-(2-пиперидил)бензимидазол (2,18 г, 7,56 ммоль, выход 76,82%, 2HCl).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,04 (м, 1H), 1,85 (м, 6H), 3,10 (м, 1H), 3,42 (м, 1H), 4,05 (с, 3H), 5,12 (м, 1H), 7,66 (дд, 1H), 7,95 (м, 2H), 9,57 (с, 1H), 10,01 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 215,1; найдено 216,1; Rt=0,748 мин.

Стадия 5. Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[2-(1-метилбензимидазол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (205,74 мг, 696,72 мкмоль), HATU (291,41 мг, 766,39 мкмоль) и триэтиламин (352,51 мг, 3,48 ммоль, 485,55 мкл) смешивали вместе в диметилформамиде (1,5 мл) и добавляли 1-метил-4-(2-пиперидил)бензимидазол (150 мг, 696,72 мкмоль, 2HCl). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Затем разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 * 15 мл). Органический слой промывали водой (3*10 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме, получая трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[2-(1-метилбензимидазол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (170 мг, 345,13 мкмоль, выход 49,54%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 492,2; найдено 494,2; Rt=1,048 мин.

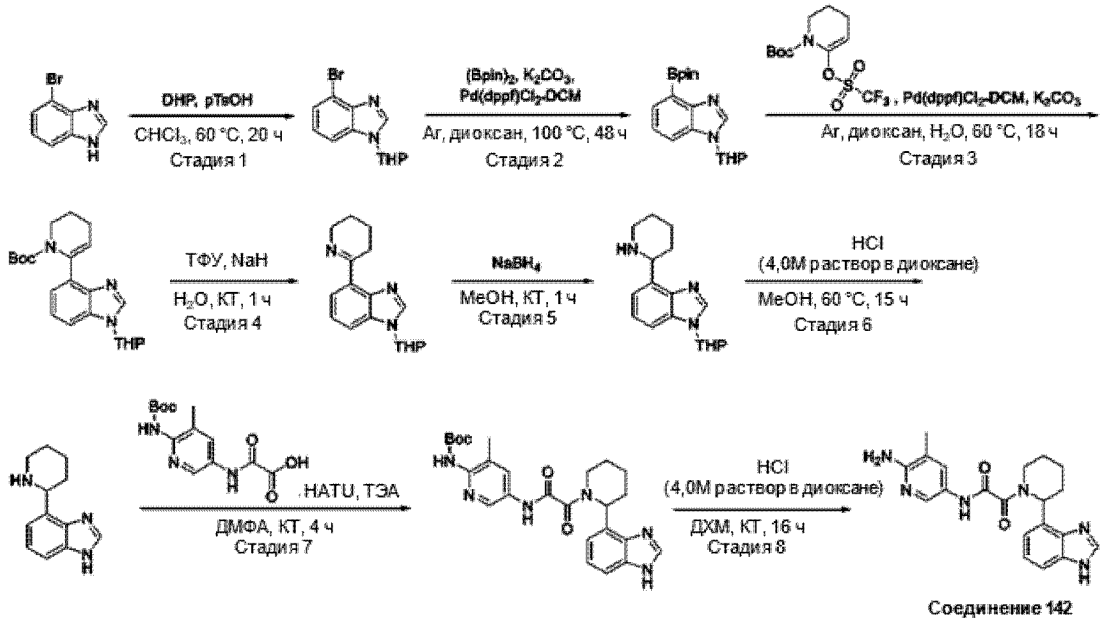
*Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(1-метилбензимидазол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 132**)*

Раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (1,52 г, 4,16 ммоль, 1,5 мл, 10% чистота) добавляли к раствору трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[2-(1-метилбензимидазол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (170 мг, 345,13 мкмоль) в дихлорметане (2 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Затем концентрировали при пониженном давлении, а остаток подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка: YMC-Actus Triart C18 100*20 мм, 5 мкм; 0-5 мин 20-70% вода-метанол (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин), получая N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(1-метилбензимидазол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (26 мг, 66,25 мкмоль, выход 19,20%).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,30 (м, 2Н), 1,61 (м, 2Н), 1,91 (м, 1Н), 2,01 (м, 3Н), 2,91 (м, 1Н), 3,47 (м, 1Н), 3,85 (м, 3Н), 4,15 (м, 1Н), 5,76 (м, 3Н), 7,10 (м, 1Н), 7,28 (м, 1Н), 7,50 (м, 2Н), 7,98 (м, 1Н), 8,24 (м, 1Н), 10,70 (д, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 392,2; найдено 393,2; Rt=1,766 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(1Н-бензимидазол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 142)



Стадия 1: Синтез 4-бром-1-тетрагидропиран-2-ил-бензимидазола

Дигидропиран (3,84 г, 45,68 ммоль, 4,15 мл) и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (144,81 мг, 761,30 мкмоль, 116,78 мкл) добавляли к суспензии 4-бром-1Н-бензимидазола (3 г, 15,23 ммоль) в хлороформе (50 мл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 20 ч. Затем охлаждали до комн. темп. и добавляли избыток твердого $NaHCO_3$ при интенсивном перемешивании с последующим добавлением 1 мл воды. Когда выделение газа прекратилось CO_2 смесь фильтровали через слой силикагеля. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток растирали с охлажденным гексаном (30 мл). Полученное твердое вещество фильтровали и сушили, получая 4-бром-1-тетрагидропиран-2-ил-бензимидазол (3,76 г, 13,37 ммоль, выход 87,84%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,76 (м, 4H), 2,13 (м, 3H), 3,75 (м, 1H), 4,12 (м, 1H), 5,48 (м, 1H), 7,17 (дд, 1H), 7,48 (м, 2H), 8,12 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 280,0; найдено 281,2; Rt=1,127 мин.

Стадия 2: Синтез 1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензимидазола

Ацетат калия (2,63 г, 26,75 ммоль, 1,67 мл) добавляли к раствору 4-бром-1-тетрагидропиран-2-ил-бензимидазола (3,76 г, 13,37 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (4,08 г, 16,05 ммоль) в диоксане (30 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли $PdCl_2DPPF{*}CH_2Cl_2$ (436,86 мг, 534,95 мкмоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 48 ч в инертной атмосфере. Затем охлаждали, разбавляли МТБЭ (50 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая 1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензимидазол (6,09 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M-THP]^+$ m/z: рассчит. 244,2; найдено 247,2; Rt=0,827 мин.

Стадия 3. Синтез трет-бутил-6-(1-тетрагидропиран-2-илбензимидазол-4-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Карбонат калия (3,19 г, 23,06 ммоль, 1,39 мл) добавляли к раствору 1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензимидазола (5,74 г, 11,53 ммоль) и трет-бутил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (4,98 г, 13,84 ммоль) в диоксане (50 мл) и воде (10 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли $PdCl_2DPPF{*}CH_2Cl_2$ (376,71 мг, 461,30 мкмоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч в инертной атмосфере. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток очищали колоночной хроматографией (Колонка RediSep: 220 г; 0-20% хлороформ-MeCN; скорость потока: 85 мл/мин), получая трет-бутил-6-(1-тетрагидропиран-2-илбензимидазол-4-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (3,4 г, 8,87 ммоль, выход 76,88%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,81 (с, 9H), 1,21 (м, 2H), 1,66 (м, 4H), 1,92 (м, 2H), 2,06 (м, 2H), 2,33 (м, 1H), 3,72 (м, 1H), 3,82 (м, 1H), 4,10 (м, 1H), 5,47 (м, 1H), 5,66 (с, 1H), 7,19 (м, 2H), 7,36 (д, 1H), 8,01 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 383,2; найдено 384,2; Rt=1,205 мин.

Стадия 4: Синтез 1-тетрагидропиран-2-ил-4-(2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)бензимидазола

трет-Бутил-6-(1-тетрагидропиран-2-илбензимидазол-4-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (3,4 г, 8,87 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (15,16 г, 132,99 ммоль, 10,25 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем выливали в охлажденный льдом раствор гидроксида натрия (7,09 г, 177,32 ммоль, 3,33 мл) в воде (150 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (4 * 30 мл). После сушки над Na_2SO_4, растворитель удаляли при пониженном давлении, получая 1-

тетрагидропиран-2-ил-4-(2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)бензимидазол (2 г, 7,06 ммоль, выход 79,61%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 283,2; найдено 284,2; Rt=0,906 мин.

Стадия 5: Синтез 4-(2-пиперидил)-1-тетрагидропиран-2-ил-бензимидазола)

1-Тетрагидропиран-2-ил-4-(2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)бензимидазол (2 г, 7,06 ммоль) растворяли в метаноле (40 мл) и порциями добавляли боргидрид натрия (534,04 мг, 14,12 ммоль, 499,11 мкл) в течение 20 мин. После того, как добавление завершили, полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем концентрировали при пониженном давлении, а остаток разделяли между водой (20 мл) и EtOAc (40 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и подкисляли 4М диоксан/HCl. Полученный осадок фильтровали и сушили, получая 4-(2-пиперидил)-1-тетрагидропиран-2-ил-бензимидазол (2,3 г, 6,42 ммоль, выход 90,95%, 2HCl).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,15 (м, 1H), 1,82 (м, 2H), 1,98 (м, 5H), 3,09 (м, 2H), 3,39 (м, 2H), 3,79 (м, 1H), 3,99 (м, 1H), 5,02 (м, 1H), 5,17 (м, 1H), 5,89 (м, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,92 (м, 2H), 9,55 (м, 2H), 9,74 (с, 1H), 10,04 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 285,2; найдено 286,2; Rt=0,883 мин.

Стадия 6: Синтез 4-(2-пиперидил)-1H-бензимидазола

Раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (3,03 г, 8,31 ммоль, 3 мл, 10% чистота) добавляли к раствору 4-(2-пиперидил)-1-тетрагидропиран-2-ил-бензимидазола (2,3 г, 6,42 ммоль, 2HCl) в метаноле (30 мл). Полученный раствор перемешивали при 60°C в течение 15 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток растирали с этилацетатом (20 мл). Полученный осадок фильтровали и сушили, получая 4-(2-пиперидил)-1H-бензимидазол (1,6 г, 5,84 ммоль, выход 90,91%, 2HCl).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,85 (м, 6H), (м, 2H), 3,40 (м, 2H), 5,14 (м, 1H), 7,63 (дд, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 9,56 (м, 1H), 9,67 (с, 1H), 9,95 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 201,1; найдено 202,2; Rt=0,623 мин.

Стадия 7. Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(1H-бензимидазол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

2-[[6-(трет-Бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (269,24 мг, 911,78 мкмоль), HATU (381,35 мг, 1,00 ммоль) и триэтиламин (461,32 мг, 4,56 ммоль, 635,42 мкл) смешивали вместе в диметилформамиде (2 мл) и добавляли 4-(2-пиперидил)-1H-бензимидазол (250 мг, 911,78 мкмоль, 2HCl). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Затем подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка: YMC Triart C18 100*20 мм, 5 мкм; 40-40-90% 0-1-6 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин), получая трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(1H-бензимидазол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (128 мг, 267,48 мкмоль, выход 29,34%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 478,2; найдено 480,2; Rt=2,824 мин.

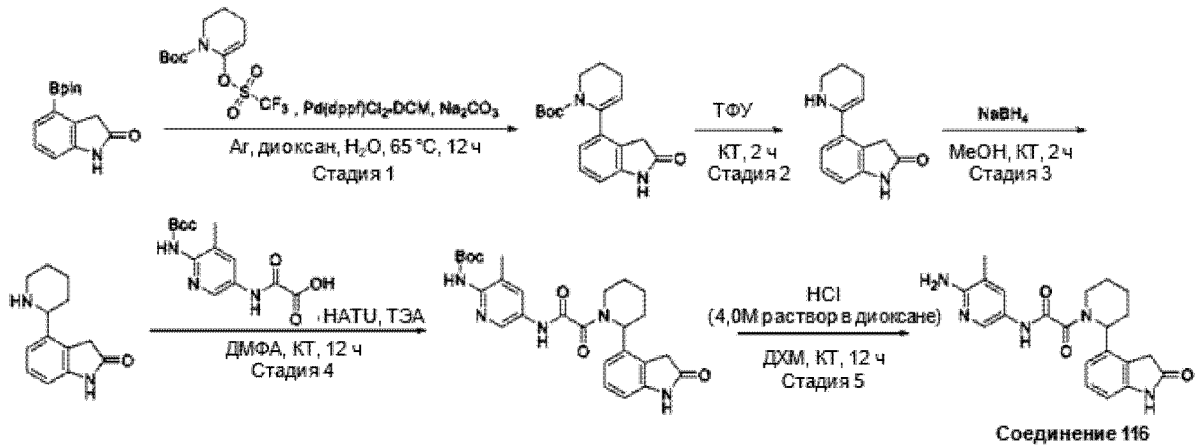
*Стадия 8: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(1H-бензимидазол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 142**)*

Раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (1,46 г, 4,01 ммоль, 1,45 мл, 10% чистота) добавляли к раствору трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(1Н-бензимидазол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (128 мг, 267,48 мкмоль) в дихлорметане (2 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°С в течение 16 ч. Затем концентрировали при пониженном давлении, а остаток подвергли очистке ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм; 0-5 мин 20-45% вода-ацетонитрил (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин.), получая N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(1Н-бензимидазол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамид (51 мг, 134,77 мкмоль, выход 50,38%).

^{1}Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,25 (м, 1Н), 1,47 (м, 1Н), 1,56 (м, 1Н), 1,64 (м, 1Н), 1,90 (м, 1Н), 1,98 (м, 3Н), 3,03 (м, 1Н), 3,44 (м, 1Н), 4,04 (м, 1Н), 5,58 (м, 3Н), 7,07 (м, 1Н), 7,19 (м, 1Н), 7,46 (м, 2Н), 7,94 (м, 1Н), 8,24 (м, 1Н), 10,54 (м, 1Н), 12,38 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+2H]^+$ m/z: рассчит. 378,2; найдено 380,2; Rt=0,734 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[2-(2-оксоиндолин-4-ил)-1-пиперидил]ацетамида (Соединение 116)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-6-(2-оксоиндолин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата

Суспензию трет-бутил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (8 г, 24,15 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она (5,96 г, 23,00 ммоль) и карбоната натрия (7,31 г, 68,99 ммоль, 2,89 мл) в диоксане (100 мл) и воде (20 мл) дегазировали и повторно заполняли Ar трижды. К данному раствору добавляли Pd(dppf)Cl_2*ДХМ (939,00 мг, 1,15 ммоль). Полученную смесь дегазировали, повторно заполняли Ar и перемешивали при 65°С в течение 12 ч. Осадок отфильтровали, промывали диоксаном (50 мл). Растворитель упаривали в вакууме, а остаток переносили в воду 150 мл и экстрагировали EtOAc (2*100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением неочищенного продукта (9 г). Неочищенный продукт очищали градиентной хроматографией (SiO_2; гексан-EtOAc) с получением трет-бутил-6-(2-

оксоиндолин-4-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (4,2 г, 13,36 ммоль, выход 58,09%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,00 (с, 9H), 1,21 (м, 2H), 1,84 (м, 2H), 2,25 (м, 2H), 3,62 (м, 2H), 5,24 (с, 1H), 6,68 (д, 1H), 6,76 (д, 1H), 7,07 (дд, 1H), 10,27 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 214,2; найдено 215,2; Rt=1,330 мин.

Стадия 2: Синтез 4-(2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)индолин-2-она

трет-Бутил-6-(2-оксоиндолин-4-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (4,2 г, 13,36 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (1,52 г, 13,36 ммоль, 1,03 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч (до конца выделения газа). pH раствора доводили до 8 с помощью 10% раствора NaOH и экстрагировали ДХМ (3 * 70 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме с получением 4-(2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)индолин-2-она (2,5 г, 11,67 ммоль, выход 87,34%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,56 (м, 2H), 1,72 (м, 2H), 2,53 (м, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,73 (м, 2H), 6,83 (дд, 1H), 7,21 (м, 2H), 10,37 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 214,2; найдено 215,2; Rt=0,513 мин.

Стадия 3. Синтез 4-(2-пиперидил)индолин-2-она

К раствору 4-(2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)индолин-2-она (2,5 г, 11,67 ммоль) в метаноле (50 мл) порциями добавляли боргидрид натрия (441,43 мг, 11,67 ммоль, 412,55 мкл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч и упаривали. Остаток переносили в воду (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3 * 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2 * 40 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме с получением 4-(2-пиперидил)индолин-2-она (1,9 г, 8,78 ммоль, выход 75,29%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 216,2; найдено 217,2; Rt=0,599 мин.

Стадия 4. Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-оксо-2-[2-(2-оксоиндолин-4-ил)-1-пиперидил]ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

К суспензии 4-(2-пиперидил)индолин-2-она (0,3 г, 1,39 ммоль), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (409,60 мг, 1,39 ммоль) и HATU (527,42 мг, 1,39 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли триэтиламин (701,80 мг, 6,94 ммоль, 966,67 мкл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч, переносили в воду (40 мл) и экстрагировали EtOAc (3 * 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (3 * 20 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-оксо-2-[2-(2-оксоиндолин-4-ил)-1-пиперидил]ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,6 г, неочищенный). Данное соединение использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,43 (с, 9H), 1,65 (м, 4H), 2,18 (с, 3H), 2,29 (м, 2H), 2,68 (м, 2H), 3,50 (м, 2H), 5,54 (м, 1H), 6,76 (дд, 1H), 7,01 (д, 1H), 7,21 (д, 1H), 7,95 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 10,42 (с, 1H), 11,00 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 393,2; найдено 394,2; Rt=1,191 мин.

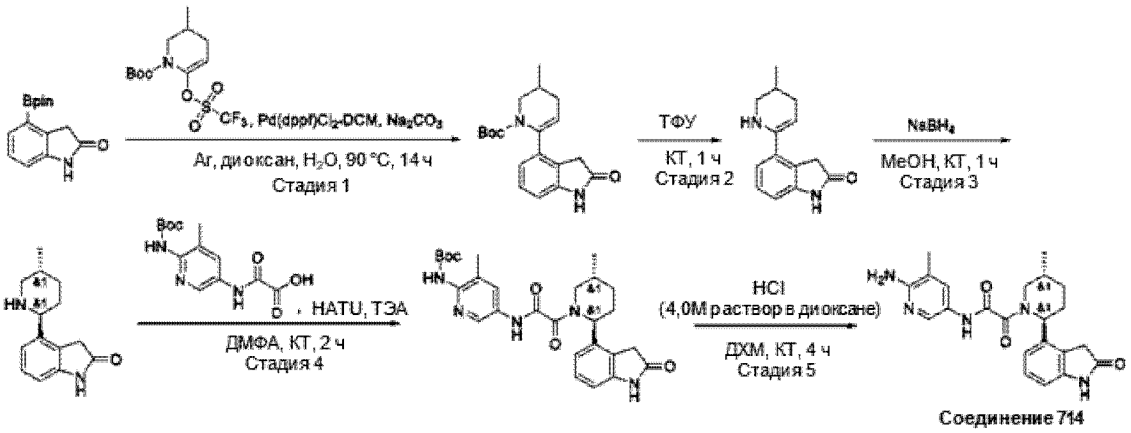
*Стадия 5: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[2-(2-оксоиндолин-4-ил)-1-пиперидил]ацетамида (**Соединение 116**)*

К раствору трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-оксо-2-[2-(2-оксоиндолин-4-ил)-1-пиперидил]ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,6 г, 1,22 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (8,00 г, 219,41 ммоль, 10 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°С в течение 12 ч и упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (0,8 г). Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ (40-40-80% 0-1-6 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол) масса целевого пика 393, колонка: YMC Triart C18 100*20 мм, 5 мкм) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[2-(2-оксоиндолин-4-ил)-1-пиперидил]ацетамида (115 мг, 292,30 мкмоль, выход 24,04%).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО+CCl4) δ 1,54 (м, 1Н), 1,65 (м, 3Н), 1,83 (м, 1Н), 2,02 (м, 3Н), 2,31 (м, 1Н), 3,06 (м, 1Н), 3,46 (м, 2Н), 3,99 (м, 1Н), 5,54 (м, 1Н), 5,62 (м, 2Н), 6,77 (м, 1Н), 6,96 (м, 1Н), 7,21 (м, 1Н), 7,46 (м, 1Н), 7,99 (м, 1Н), 10,41 (м, 1Н), 10,48 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 393,2; найдено 394,2; Rt=1,995 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксоиндолин-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 714)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-3-метил-6-(2-оксоиндолин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата

Карбонат натрия (4,91 г, 46,31 ммоль, 1,94 мл) добавляли к раствору трет-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (8,80 г, 25,47 ммоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она (6 г, 23,16 ммоль) в диоксане (90 мл) и воде (30 мл). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили аргоном 3 раза. Затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (945,52 мг, 1,16 ммоль) в потоке аргона. Полученную смесь перемешивали при 90°С в течение 14 ч в инертной атмосфере. Затем смесь упаривали с получением неочищенного продукта (21 г), который очищали градиентной колоночной хроматографией (SiO_2; гексан-MeOH) с получением трет-бутил-3-метил-6-(2-оксоиндолин-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (5,2 г, 15,83 ммоль, выход 68,38%).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,04 (с, 9Н), 1,28 (м, 2Н), 1,33 (д, 3Н), 1,46 (м, 1Н), 1,86

(м, 1H), 2,04 (м, 1H), 3,47 (м, 2H), 5,25 (с, 1H), 6,77 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 7,16 (дд, 1H), 8,30 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 228,2; найдено 229,2; Rt=1,376 мин

Стадия 2. Синтез 4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)индолин-2-она

К трет-бутил-3-метил-6-(2-оксоиндолин-4-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилату (2 г, 6,09 ммоль) добавляли трифторуксусную кислоту (6,94 г, 60,90 ммоль, 4,69 мл), а реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ТФУ упаривали. Остаток разбавляли хлороформом и упаривали досуха с получением 4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)индолин-2-она (1,1 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,05 (м, 2H), 1,43 (м, 3H), 2,12 (м, 1H), 3,19 (м, 1H), 3,41 (м, 2H), 3,82 (м, 2H), 4,05 (м, 1H), 7,24 (м, 2H), 7,41 (дд, 1H), 9,43 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 228,1; найдено 229,2; Rt=0,683 мин.

Стадия 3. Синтез 4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]индолин-2-она

К предварительно охлажденному раствору (0 °C) 4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)индолин-2-она (1,1 г, 4,82 ммоль) в MeOH (15 мл) порциями добавляли боргидрид натрия (218,75 мг, 5,78 ммоль, 204,44 мкл). Реакционную смесь затем перемешивали при 25°C в течение 1 ч. MeOH упаривали, остаток повторно растворяли в MeOH (5 мл) и добавляли HCl (4,0M раствор в диоксане, 5 мл). Смесь перемешивали в течение 15 мин, а растворители упаривали с получением неочищенного твердого вещества. Продукт, который промывали ТГФ (2 * 10 мл), сушили в вакууме с получением 4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]индолин-2-она (2,1 г, неочищенный, HCl).

Продукт содержит около 17% NaCl.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,93 (м, 2H), 1,03 (м, 2H), 1,28 (м, 2H), 1,86 (м, 2H), 3,58 (м, 1H), 3,78 (м, 3H), 4,01 (м, 2H), 6,84 (д, 1H), 7,24 (дд, 1H), 7,37 (д, 1H), 9,58 (м, 1H), 10,56 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 230,1; найдено 231,2; Rt=0,611 мин.

Стадия 4: Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксоиндолин-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

К раствору 4-[(2S,5R)-5-метил-2-пиперидил]индолин-2-она (330 мг, 1,24 ммоль, HCl), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (365,29 мг, 1,24 ммоль) и триэтиламина (876,23 мг, 8,66 ммоль, 1,21 мл) в ДМФА (4 мл) порциями добавляли HATU (517,40 мг, 1,36 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), а продукт экстрагировали EtOAc (3 * 25 мл). Объединенный органический слой промывали водой, солевым раствором и сушили над Na_2SO_4. Растворитель упаривали с получением трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксоиндолин-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (260 мг, 512,23 мкмоль, выход 41,41%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,96 (м, 3H), 1,13 (м, 1H), 1,40 (с, 9H), 1,95 (м, 2H), 2,14 (м, 3H), 2,65 (м, 5H), 2,85 (м, 1H), 3,98 (м, 1H), 5,31 (м, 1H), 6,71 (д, 1H), 6,94 (д, 1H), 7,16 (дд, 1H), 7,91 (м, 1H), 8,40 (м, 1H), 9,02 (с, 1H), 10,38 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 507,2; найдено 508,2; Rt=1,242 мин.

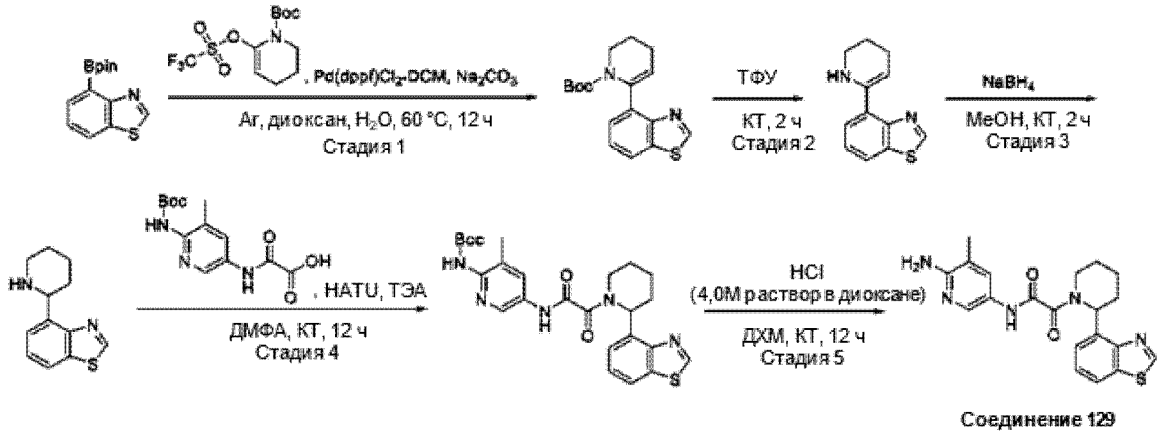
*Стадия 5: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксоиндолин-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 714**)*

К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксоиндолин-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (260 мг, 512,23 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (186,77 мг, 5,12 ммоль, 233,46 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Растворители упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (250 мг), который очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (0-5 мин 15-65% вода-метанол (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол (NH_3 0,1%)), масса целевого пика 407,48 колонка: YMC-Actus Triart C18 100 * 20 мм ВД S-5 мкм) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-5-метил-2-(2-оксоиндолин-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (44 мг, 107,98 мкмоль, выход 21,08%).

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,98 (м, 3Н), 1,24 (м, 1Н), 1,98 (м, 7Н), 3,45 (м, 3Н), 5,46 (м, 3Н), 6,69 (м, 1Н), 6,94 (м, 1Н), 7,17 (м, 1Н), 7,35 (м, 1Н), 7,89 (м, 1Н), 10,43 (м, 2Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 407,2; найдено 408,2; Rt=1,816 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(1,3-бензотиазол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 129)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-6-(1,3-бензотиазол-4-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата

Суспензию трет-бутил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (9,5 г, 28,67 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (7,13 г, 27,31 ммоль) и карбоната натрия (8,68 г, 81,93 ммоль, 3,43 мл) в диоксане (100 мл) и воде (25 мл) дегазировали и повторно заполняли Ar трижды. К данному раствору добавляли $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (1,12 г, 1,37 ммоль). Полученную смесь дегазировали, повторно заполняли Ar и перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Осадок отфильтровали, промывали диоксаном (50 мл). Растворитель упаривали в вакууме, а остаток переносили в воду 150 мл и экстрагировали EtOAc (2*100 мл). Объединенный

органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением неочищенного продукта (9 г). Неочищенный продукт очищали градиентной хроматографией (SiO_2, гексан - EtOAc) с получением трет-бутил-6-(1,3-бензотиазол-4-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (3,5 г, 11,06 ммоль, выход 40,50%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,89 (с, 9H), 1,92 (м, 2H), 2,33 (м, 2H), 3,74 (м, 2H), 5,36 (м, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,94 (д, 1H), 9,21 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 216,2; найдено 217,2; Rt=1,540 мин.

Стадия 2: Синтез 4-(2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1,3-бензотиазола

трет-Бутил-6-(1,3-бензотиазол-4-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (3,5 г, 11,06 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (12,61 г, 110,61 ммоль, 8,52 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч (до конца выделения газа). pH раствора доводили до 8 с помощью 10% раствора NaOH и экстрагировали ДХМ (3 * 70 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме с получением 4-(2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1,3-бензотиазола (2,3 г, 10,63 ммоль, выход 96,13%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,64 (м, 2H), 1,76 (м, 2H), 2,91 (м, 2H), 3,73 (м, 2H), 7,47 (дд, 1H), 7,59 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 9,41 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 216,2; найдено 217,2; Rt=0,727 мин.

Стадия 3: Синтез 4-(2-пиперидил)-1,3-бензотиазола

К раствору 4-(2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1,3-бензотиазола (2,3 г, 10,63 ммоль) в MeOH (50 мл) порциями добавляли боргидрид натрия (402,29 мг, 10,63 ммоль, 375,97 мкл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч и упаривали. Остаток переносили в воду (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3 * 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2 * 40 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме с получением 4-(2-пиперидил)-1,3-бензотиазола (1,75 г, 8,02 ммоль, выход 75,38%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,48 (м, 4H), 1,88 (м, 2H), 2,74 (м, 1H), 3,11 (м, 1H), 4,46 (м, 1H), 7,44 (дд, 1H), 7,50 (д, 1H), 8,00 (д, 1H), 9,37 (с, 1H), NH не наблюдали.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 218,1; найдено 219,0; Rt=0,877 мин.

Стадия 4: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(1,3-бензотиазол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

К суспензии 4-(2-пиперидил)-1,3-бензотиазола (0,4 г, 1,83 ммоль), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (541,03 мг, 1,83 ммоль) и HATU (696,66 мг, 1,83 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли триэтиламин (927,00 мг, 9,16 ммоль, 1,28 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч, переносили в воду (40 мл) и экстрагировали EtOAc (3 * 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (3 * 20 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(1,3-бензотиазол-4-

ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,9 г, неочищенный). Данное соединение использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,43 (с, 9H), 1,59 (м, 2H), 1,74 (м, 2H), 1,98 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,68 (м, 2H), 3,67 (м, 1H), 3,93 (м, 1H), 7,41 (м, 2H), 8,12 (м, 1H), 8,46 (м, 1H), 9,07 (м, 1H), 9,44 (м, 1H), 11,02 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 495,2; найдено 496,2; Rt=1,316 мин.

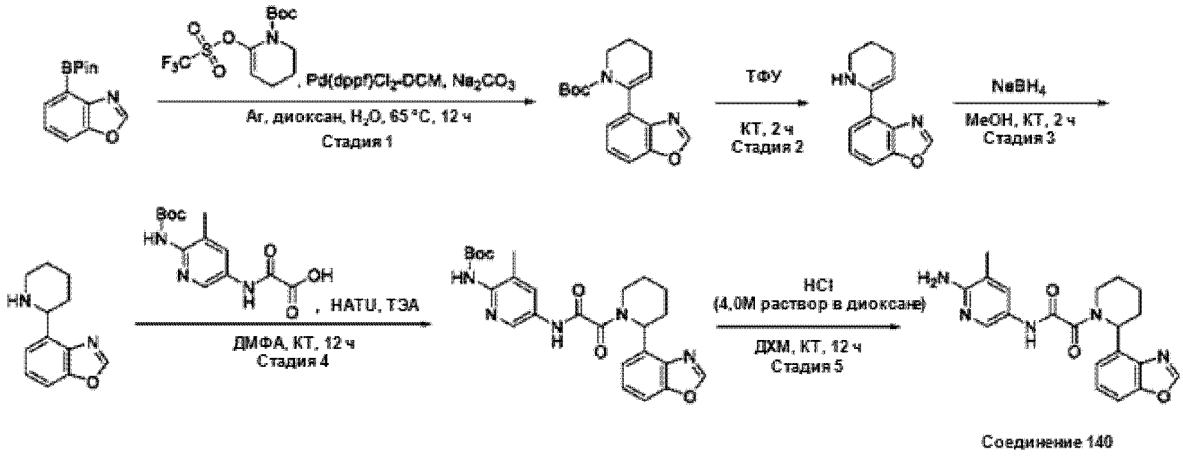
*Стадия 5: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(1,3-бензотиазол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 129**)*

К раствору трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(1,3-бензотиазол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,9 г, 1,82 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (8,00 г, 219,41 ммоль, 10 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч и упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (0,8 г). Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ (40/60% 0-4 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол) масса целевого пика 395, колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(1,3-бензотиазол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (311 мг, 786,39 мкмоль, выход 43,30%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО+CCl4) δ 1,31 (м, 1H), 1,63 (м, 2H), 1,75 (м, 1H), 2,06 (м, 3H), 2,65 (м, 1H), 3,10 (м, 1H), 3,66 (м, 1H), 4,20 (м, 1H), 5,69 (м, 2H), 6,09 (м, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,98 (м, 1H), 8,10 (м, 1H), 9,40 (м, 1H), 10,40 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 395,1; найдено 396,2; Rt=2,325 мин.

Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(1,3-бензоксазол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 140)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-6-(1,3-бензоксазол-4-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Суспензию трет-бутил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (9,5 г, 28,67 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)-1,3-бензоксазола (6,95 г, 28,11 ммоль) и карбоната натрия (8,94 г, 84,34 ммоль, 3,53 мл) в

диоксане (100 мл) и воде (25 мл) дегазировали и повторно заполняли Ar трижды. К данному раствору добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ * ДХМ (918,29 мг, 1,12 ммоль). Полученную смесь дегазировали, повторно заполняли Ar и перемешивали при 65°C в течение 12 ч. Осадок отфильтровали, промывали диоксаном (50 мл). Растворитель упаривали в вакууме, а остаток переносили в воду 150 мл и экстрагировали EtOAc (2*100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением неочищенного продукта (9 г). Неочищенный продукт очищали градиентной хроматографией (SiO_2, гексан-EtOAc) с получением трет-бутил-6-(1,3-бензоксазол-4-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (3,5 г, 11,65 ммоль, выход 41,45%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,85 (с, 9H), 1,89 (м, 2H), 2,35 (м, 2H), 3,71 (м, 2H), 5,59 (м, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,30 (дд, 1H), 7,49 (д, 1H), 8,50 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 200,1; найдено 201,2; Rt=1,482 мин.

Стадия 2: Синтез 4-(2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1,3-бензоксазола

трет-Бутил-6-(1,3-бензоксазол-4-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (3,5 г, 11,65 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (14,80 г, 129,80 ммоль, 10 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч (до конца выделения газа). pH раствора доводили до 8 с помощью 10% раствора NaOH и экстрагировали ДХМ (3 * 70 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме с получением 4-(2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1,3-бензоксазола (2,05 г, 10,24 ммоль, выход 87,86%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,73 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 3,00 (м, 2H), 3,89 (м, 2H), 7,39 (дд, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,69 (д, 1H), 8,09 (с, 1H).

Стадия 3: Синтез 4-(2-пиперидил)-1,3-бензоксазола

К раствору 4-(2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-1,3-бензоксазола (2,05 г, 10,24 ммоль) в MeOH порциями добавляли боргидрид натрия (387,33 мг, 10,24 ммоль, 361,99 мкл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч и упаривали. Остаток переносили в воду (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3 * 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2 * 40 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме с получением 4-(2-пиперидил)-1,3-бензоксазола (1,45 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,44 (м, 4H), 1,85 (м, 2H), 2,70 (м, 1H), 3,10 (м, 1H), 4,15 (м, 1H), 7,39 (м, 2H), 7,59 (д, 1H), 8,69 (с, 1H), NH не наблюдали.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 202,1; найдено 203,2; Rt=0,666 мин.

Стадия 4: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(1,3-бензоксазол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

К суспензии 4-(2-пиперидил)-1,3-бензоксазола (0,4 г, 1,98 ммоль), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (584,01 мг, 1,98 ммоль) и HATU (751,99 мг, 1,98 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли триэтиламин (1,00 г, 9,89 ммоль, 1,38 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей

среды в течение 12 ч, переносили в воду (40 мл) и экстрагировали EtOAc (3 * 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (3 * 20 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(1,3-бензоксазол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,8 г, неочищенный). Данное соединение использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,45 (с, 9Н), 1,64 (м, 4Н), 2,19 (с, 3Н), 2,95 (м, 2Н), 3,89 (м, 1Н), 5,69 (м, 1Н), 5,98 (м, 1Н), 6,99 (д, 1Н), 7,25 (дд, 1Н), 7,48 (д, 1Н), 8,19 (с, 1Н), 8,31 (с, 1Н), 8,79 (с, 1Н), 9,07 (с, 1Н), 11,02 (м, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 479,2; найдено 480,2; Rt=1,21 мин.

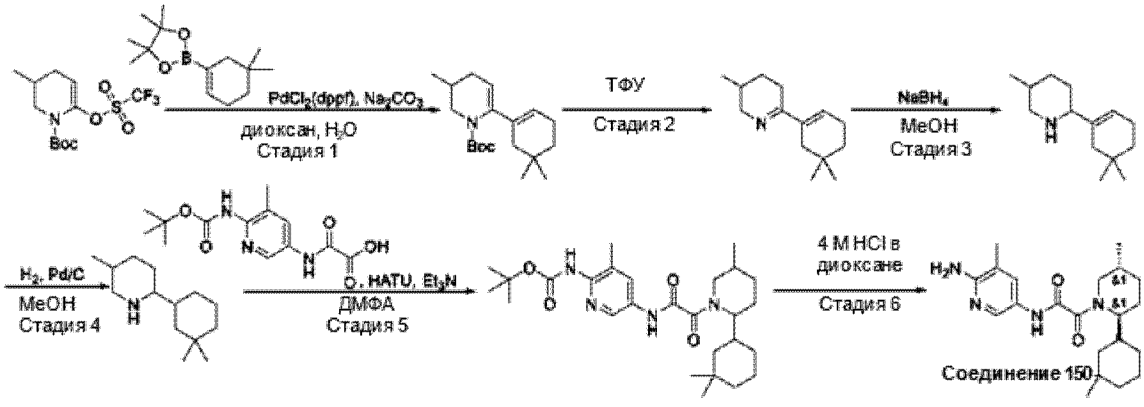
Стадия 5: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(1,3-бензоксазол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида ***(Соединение 140)***

К раствору трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(1,3-бензоксазол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,8 г, 1,67 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (8,00 г, 219,41 ммоль, 10 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°С в течение 12 ч и упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (0,8 г). Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ (0-5 мин 30-80% вода-метанол (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол (NH_3 0,1%)), колонка: YMC-Actus Triart C18 100*20 мм ВД S-5 мкм) с получением N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[2-(1,3-бензоксазол-4-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (250 мг, 658,92 мкмоль, выход 39,50%).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,29 (м, 1Н), 1,62 (м, 3Н), 2,01 (м, 4Н), 2,99 (м, 1Н), 3,41 (м, 1Н), 4,02 (м, 1Н), 5,62 (м, 3Н), 7,26 (м, 1Н), 7,49 (м, 2Н), 7,71 (м, 1Н), 8,07 (м, 1Н), 8,79 (м, 1Н), 10,52 (с, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 397,2; найдено; Rt=0,939 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*S*,5*R*)-2-(3,3-диметилциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 150)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-6-(5,5-диметилциклогексен-1-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (8,04 г, 23,29

ммоль) и 2-(5,5-диметилциклогексен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (5 г, 21,17 ммоль) в диоксане (90 мл) добавляли раствор карбонат натрия (6,73 г, 63,52 ммоль, 2,66 мл) в воде (30 мл). Полученную смесь продували аргоном. Затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (864,50 мг, 1,06 ммоль), а полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 14 часов. Через 14 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали колоночной хроматографией с получением продукта *трет*-бутил-6-(5,5-диметилциклогексен-1-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (1,70 г, 5,57 ммоль, 26,29%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (ИЭР): $[M+Boc]^+$ m/z: рассчит. 305,3; найдено 250,2 (масса продукта с отщепленным *трет*-Bu); Rt=1,954 мин.

Стадия 2. Синтез 6-(5,5-диметилциклогексен-1-ил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина

Смесь *трет*-бутил-6-(5,5-диметилциклогексен-1-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (1,7 г, 5,57 ммоль) и трифторуксусной кислоты (20 г, 175,41 ммоль, 13,51 мл) перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Через 3 часа по каплям добавляли 20% водный раствор NaOH (15 г). Полученную суспензию экстрагировали ДХМ (2×100 мл). Объединенный органический слой промывали водой (100 мл), солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта 6-(5,5-диметилциклогексен-1-ил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (1,2 г, неочищенный) в виде бесцветного масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 205,2; найдено 206,2; Rt=1,018 мин.

Стадия 3. Синтез 2-(5,5-диметилциклогексен-1-ил)-5-метил-пиперидина

К перемешиваемому раствору 6-(5,5-диметилциклогексен-1-ил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (1,2 г, 5,84 ммоль) в MeOH (25 мл) добавляли боргидрид натрия (221,09 мг, 5,84 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 часов. Через 4 часа реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой (70 мл) и экстрагировали ДХМ (2×100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(5,5-диметилциклогексен-1-ил)-5-метил-пиперидина (0,9 г, 4,34 ммоль, выход 74,27%) в виде светло-желтого масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

45. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 207,3; найдено 208,2; Rt=1,058 мин

Стадия 4. Синтез 2-(3,3-диметилциклогексил)-5-метил-пиперидина

Раствор 2-(5,5-диметилциклогексен-1-ил)-5-метил-пиперидина (0,9 г, 4,34 ммоль) в MeOH (25 мл) гидрировали на палладии, 10% на угле, тип 487, сухой (0,1 г, 939,67 мкмоль) при 25°C в течение 72 часов в атмосфере водорода. Через 72 часов реакционную смесь фильтровали, фильтр-прессную лепешку промывали MeOH, а фильтрат упаривали с получением 2-(3,3-диметилциклогексил)-5-метил-пиперидина (0,6 г, 2,87 ммоль, выход

66,02%) в виде желтого масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

46. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 209,3; найдено 210,2; Rt=1,016 мин.

Стадия 5: Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[2-(3,3-диметилциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

К перемешиваемому раствору 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (423,11 мг, 1,43 ммоль), 2-(3,3-диметилциклогексил)-5-метил-пиперидина (0,3 г, 1,43 ммоль) и HATU (599,30 мг, 1,58 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли триэтиламин (579,97 мг, 5,73 ммоль, 798,86 мкл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 часов. Через 4 часа реакционную смесь очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Элюент: 50-100%, 0-6 мин, вода - ацетонитрил; скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл/мин, ацетонитрил; колонка: SunFireC18 100×19 мм 5 мкм) с получением *трет*-бутил-*N*-[5-[[2-[2-(3,3-диметилциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,19 г, 390,43 мкмоль, выход 27,25%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 486,4; найдено 487,4; Rt=4,673 мин.

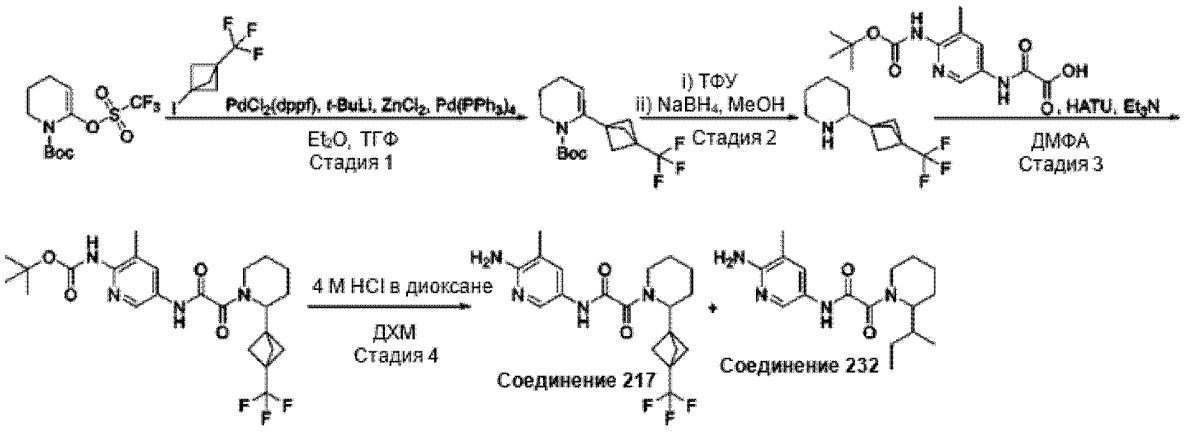
*Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(3,3-диметилциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 150**)*

Смесь *трет*-бутил-N-[5-[[2-[2-(3,3-диметилциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,14 г, 287,68 мкмоль) и 4М раствор хлористого водорода в диоксане (104,89 мг, 2,88 ммоль, 131,12 мкл) перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Через 2 часа реакционную смесь очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Элюент: 0-1-6 мин, 65-65-70%, вода - 0,1% NH_3 - метанол; скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл/мин; колонка: YMC-Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5R)-2-(3,3-диметилциклогексил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 150**, 25 мг, 64,68 мкмоль, выход 22,48%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

47. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ (м. д.) 0,87 (м, 8H), 1,01 (м, 3H), 1,35 (м, 4H), 1,61 (м, 3H), 1,82 (м, 2H), 1,99 (м, 3H), 2,12 (с, 3H), 3,08 (м, 1H), 4,23 (м, 1H), 4,50 (м, 2H), 4,73 (м, 1H), 7,71 (м, 1H), 8,04 (м, 1H), 9,06 (м, 1H).

48. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 386,3; найдено 387,2; Rt=3,476 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[2-[3-(трифторметил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-1-пиперидил]ацетамида и *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-(2-втор-бутил-1-пиперидил)ацетамида (соединение 217 и соединение 232)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-6-[3-(трифторметил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

3-иод-1-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан (2 г, 7,63 ммоль) растворяли в диэтиловом эфире (20 мл) и охлаждали до - 78°C в атмосфере аргона. *трет*-Бутиллитий (18% в пентане) (5,70 г, 16,03 ммоль, 8,44 мл) добавляли по каплям через шприц поддерживая температуру ниже - 70 °C. Полученный раствор перемешивали при - 70°C в течение 1 часа. Через 1 час раствор хлорид цинка (безводный) (1,14 г, 8,40 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли по каплям. Полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа при той же температуре. После этого добавляли *трет*-бутил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат (2,53 г, 7,63 ммоль), а полученную смесь нагревали до 50°C пока большую часть диэтилового эфира упаривали. Полученный остаток разбавляли тетрагидрофураном (20 мл) и разделяли на 2 равные порции. К первой порции добавляли $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (62,34 мг, 76,33 мкмоль), а ко второй порции добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), 99,8% (на основе металла), Pd 9% мин (88,21 мг, 76,33 мкмоль). Обе полученные смеси перемешивали при 60°C в течение 15 часов. ГХМС и ЯМР указали лучшее превращение в случае $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$. Реакционную смесь (1^{я} порция) гасили насыщенным раствором K_2CO_3 (4 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Через 5 минут, органический слой отделяли, сушили над K_2CO_3 и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-6-[3-(трифторметил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (1,1 г, 3,47 ммоль, выход 90,82%) в виде коричневого масла.

ГХМС: m/z: рассчит. 317,2; найдено 317,2; Rt=8,316 мин.

Стадия 2: Синтез 2-[3-(трифторметил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]пиперидина

Трифторуксусную кислоту (13,20 г, 115,80 ммоль, 8,92 мл) добавляли к *трет*-бутил=6-[3-(трифторметил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилату (1,05 г, 3,31 ммоль), а полученный раствор перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Через 30 минут реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток растворяли в метаноле (20 мл). Боргидрид натрия (1,00 г, 26,47 ммоль, 935,90 мкл) добавляли порциями в течение 10

минут. Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разделяли между 2N HCl (30 мл) и МТБЭ (20 мл). Водный слой подщелачивали до pH=10 с помощью K_2CO_3, и экстрагировали ДХМ (3×15 мл). Объединенный органический слой сушили над K_2CO_3 и упаривали в вакууме с получением 2-[3-(трифторметил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]пиперидина (200 мг, 912,22 мкмоль, выход 27,57%) в виде желтого масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 219,2; найдено 220,2; Rt=0,957 мин.

Стадия 3. Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-оксо-2-[2-[3-(трифторметил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-1-пиперидил]ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

К перемешиваемому раствору 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (296,31 мг, 1,00 ммоль), HATU (398,88 мг, 1,05 ммоль) и триэтиламина (184,61 мг, 1,82 ммоль, 254,29 мкл) в диметилформамиде (3 мл) добавляли 2-[3-(трифторметил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]пиперидин (200 мг, 912,22 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 15 часов. Через 15 часов реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x15 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3 x10 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-оксо-2-[2-[3-(трифторметил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-1-пиперидил]ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (390 мг, 785,47 мкмоль, выход 86,11%) в виде коричневой смолы. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+Boc]^+$ m/z: рассчит. 496,3; найдено 497,2; Rt=1,388 мин.

*Стадия 4: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[2-[3-(трифторметил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-1-пиперидил]ацетамида и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-(2-втор-бутил-1-пиперидил)ацетамида (**соединение 217** и соединение **232**)*

4,0 М Хлористый водород в диоксане (2,86 г, 7,85 ммоль, 3,58 мл) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-оксо-2-[2-[3-(трифторметил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-1-пиперидил]ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (390 мг, 785,46 мкмоль) в дихлорметане (5 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 4 часов. Через 4 часов реакционную смесь разбавляли ДХМ (30 мл) и добавляли 10% водн. раствор K_2CO_3 (20 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток подвергли очистке ВЭЖХ (Элюент: 0-50-75%, 0-1-6 мин, 0,1% NH_3 - метанол; скорость потока 30 мл/мин; колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-[2-[3-(трифторметил)-1-бицикло[1.1.1]пентанил]-1-пиперидил]ацетамида (**Соединение 217**, 111 мг, 280,02 мкмоль, выход 35,65%) и *N*-(6-

амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-2-(2-втор-бутил-1-пиперидил)ацетамида (**Соединение 232**, 52 мг, 163,31 мкмоль, выход 20,79%) в виде белых твердых веществ.

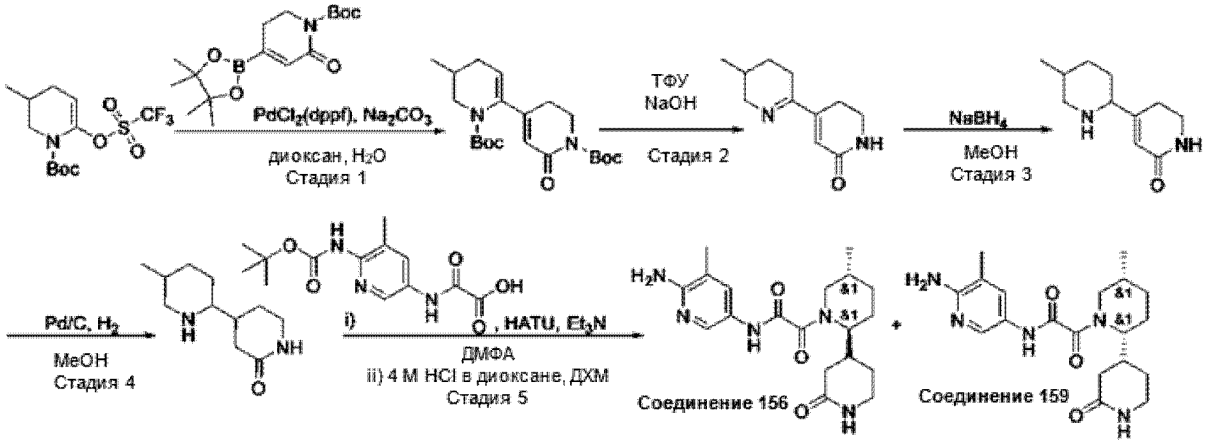
49. **Соединение 217** ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,35 (м, 1H), 1,65 (м, 5H), 2,01 (м, 9H), 2,96 (м, 1H), 4,02 (м, 2H), 5,62 (с, 2H), 7,48 (с, 1H), 8,00 (м, 1H), 10,33 (м, 1H).

50. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 396,2; найдено 397,2; Rt=2,654 мин.

51. **Соединение 232** ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 0,80 (д, 3H), 0,91 (т, 3H), 1,26-1,51 (м, 3H), 1,51-1,75 (м, 6H), 1,95-2,06 (м, 3H), 2,75-3,21 (м, 1H), 3,50-3,98 (м, 1H), 4,14-4,69 (м, 1H), 5,52-5,82 (м, 2H), 6,95-7,51 (м, 1H), 7,56-8,09 (м, 1H), 9,65-10,45 (м, 1H).

52. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 318,2; найдено 319,2; Rt=2,463 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*R*,5*S*)-5-метил-2-(2-оксо-4-пиперидил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида и *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*S*,5*S*)-5-метил-2-(2-оксо-4-пиперидил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (соединение 156 и соединение 159)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-4-(1-трет-бутоксикарбонил-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-6-ил)-6-оксо-2,3-дигидропиридин-1-карбоксилата

Перемешиваемый раствор *трет*-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (4,00 г, 11,58 ммоль), *трет*-бутил-6-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидропиридин-1-карбоксилата (3,74 г, 11,58 ммоль) и карбоната натрия (3,68 г, 34,75 ммоль) в 1,4-диоксане (75 мл) и воде (25 мл) продували аргоном. Затем $Pd(dppf)Cl_2$ (378,07 мг, 463,32 мкмоль) добавляли в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 65°C в течение 12 часов. Через 12 часов реакционную смесь охлаждали и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали 1,4-диоксаном (2×20 мл) и отбрасывали. Фильтрат упаривали в вакууме, а остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, элюент: 0-100% МТБЭ в гексане) с получением *трет*-бутил-4-(1-*трет*-бутоксикарбонил-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-6-ил)-6-оксо-2,3-дигидропиридин-1-карбоксилата (3,00 г, 7,64 ммоль, выход 65,99%) в виде светло-коричневого масла.

ЖХМС (ИЭР): $[M+Boc]^+$ m/z: рассчит. 392,2; найдено 338,2 (масса продукта с отщепленным *трет*-Bu); Rt=1,591 мин.

Стадия 2: Синтез 4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-2,3-дигидро-1Н-пиридин-6-она

трет-Бутил-4-(1-*трет*-бутоксикарбонил-3-метил-3,4-дигидро-2*Н*-пиридин-6-ил)-6-оксо-2,3-дигидропиридин-1-карбоксилат (1 г, 2,55 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (11,62 г, 101,91 ммоль, 7,85 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°С в течение 1 часа. Через 1 час добавляли колотый лед (20 г), а pH доводили до 10 раствором гидроксида натрия, гранулы (4,59 г, 114,65 ммоль, 2,15 мл) в воде (35 мл). Полученную суспензию экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением 4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-2,3-дигидро-1*Н*-пиридин-6-она (0,35 г, 1,82 ммоль, выход 71,45%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 192,2; найдено 193,2; Rt=0,325 мин.

Стадия 3. Синтез 4-(5-метил-2-пиперидил)-2,3-дигидро-1Н-пиридин-6-она

Боргидрид натрия (344,34 мг, 9,10 ммоль) добавляли порциями при 0°С к перемешиваемому раствору 4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-2,3-дигидро-1*Н*-пиридин-6-она (0,35 г, 1,82 ммоль) в метаноле (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 1 часа. Через 1 час, охлаждающую баню убирали, а реакционную смесь оставляли нагреваться до 25 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при той же температуре. Через 12 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли хлороформом (50 мл), перемешивали в течение 30 мин и фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме с получением 4-(5-метил-2-пиперидил)-2,3-дигидро-1*Н*-пиридин-6-она (0,27 г, 1,39 ммоль, выход 76,34%) в виде светло-желтой смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 194,2; найдено 195,2; Rt=0,581 мин.

Стадия 4. Синтез 4-(5-метил-2-пиперидил)пиперидин-2-она

Раствор 4-(5-метил-2-пиперидил)-2,3-дигидро-1*Н*-пиридин-6-она (0,27 г, 1,39 ммоль) в метаноле (20 мл) гидрировали на палладии, 10% на угле (0,5 г) в атмосфере водорода при 25°С в течение 12 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали, фильтр-прессную лепешку промывали метанол (10 мл), а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(5-метил-2-пиперидил)пиперидин-2-она (0,23 г, 1,17 ммоль, выход 84,31%) в виде светло-желтой смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 196,2; найдено 197,4; Rt=0,628 мин.

Стадия 5: Синтез N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-(2-оксо-4-пиперидил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида и N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2S,5S)-5-метил-2-(2-оксо-4-пиперидил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида ***(соединение 156 и соединение 159)***

К перемешиваемому раствору 4-(5-метил-2-пиперидил)пиперидин-2-она (230 мг, 1,17 ммоль), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (346,01 мг, 1,17 ммоль) и HATU (445,53 мг, 1,17 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли триэтиламин (1,19 г, 11,72 ммоль, 1,63 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Через 1 час реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Элюент: 30-65%, 0-6 мин, вода - метанол; колонка: SunFireC18 100×19 мм, 5 мкм) с получением двух фракций.

1[я] фракция после ВЭЖХ (34 мг): растворяли в дихлорметане (2 мл) и добавляли 4,0М хлористый водород в диоксане (2,10 г, 8,01 ммоль, 2 мл, 13,9% чистота). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Через 1 час реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Элюент: 5-35%, 0-5 мин, 0,1% NH_3 - ацетонитрил; колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*S*,5*S*)-5-метил-2-(2-оксо-4-пиперидил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 159**, 20 мг, 53,55 мкмоль, выход 4,57%) в виде белого твердого вещества.

2[я] фракция после ВЭЖХ (94 мг): растворяли в дихлорметане (2 мл) и добавляли 4,0М хлористый водород в диоксане (2,10 г, 8,01 ммоль, 2 мл, 13,9% чистота). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Через 1 час реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Элюент: 5 -40%, 0-5 мин, 0,1% NH_3 - ацетонитрил; колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(2*R*,5*S*)-5-метил-2-(2-оксо-4-пиперидил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (**Соединение 156**, 59 мг, 157,99 мкмоль, выход 13,48%) в виде белого твердого вещества.

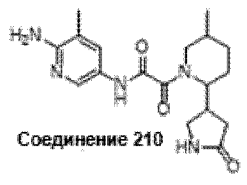
53. **Соединение 156:** ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 0,96 (м, 3H), 1,26 (м, 2H), 1,77 (м, 5H), 2,06 (м, 5H), 2,40 (м, 1H), 2,79 (м, 1H), 3,15 (м, 2H), 4,11 (м, 1H), 5,61 (м, 2H), 7,48 (м, 2H), 7,96 (м, 1H), 10,38 (м, 1H).

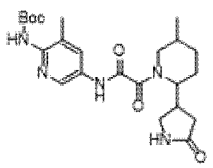
54. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 373,2; найдено 374,2; Rt=2,091 мин.

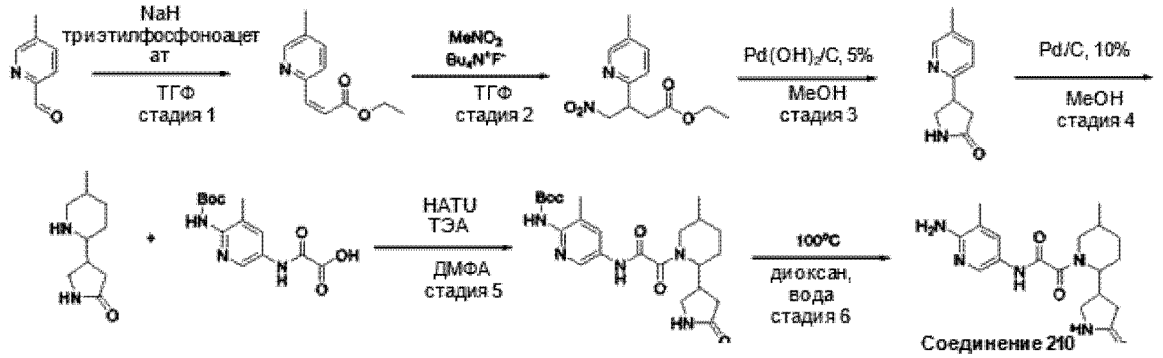
55. **Соединение 159:** ^{1}H ЯМР(ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 0,96 (м, 3H), 1,21 (м, 2H), 1,78 (м, 7H), 2,03 (с, 3H), 2,29 (м, 3H), 3,13 (м, 3H), 4,10 (м, 1H), 5,61 (с, 2H), 7,48 (м, 2H), 8,00 (с, 1H), 10,32 (м, 1H).

56. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 373,2; найдено 374,2; Rt=1,918 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(5-оксопирролидин-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 210)







Стадия 1: Синтез этил-3-(5-метилпиридин-2-ил)акрилата

Триэтилфосфоноацетат (10,18 г, 45,40 ммоль, 9,01 мл) добавляли по каплям к суспензии гидрида натрия (в масляной дисперсии), 60% дисперсия в минеральном масле (1,73 г, 43,34 ммоль), в ТГФ (100 мл). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 1 ч по каплям добавляли 5-метилпиридин-2-карбальдегид (5 г, 41,28 ммоль) в ТГФ (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи. ТГФ упаривали, а смесь разбавляли ДХМ (100 мл) и промывали водой (2×50 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением этил-3-(5-метил-2-пиридил)проп-2-еноата (7,7 г, 40,27 ммоль, выход 97,56%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,31 (т, 3H), 2,34 (с, 3H), 4,24 (м, 2H), 6,82 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,63 (д, 1H), 8,45 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 191,2; найдено 192,2; Rt=1,083 мин.

Стадия 2. Синтез этил-3-(5-метилпиридин-2-ил)-4-нитробутаноата

Раствор этил-3-(5-метил-2-пиридил)проп-2-еноата (7,7 г, 40,27 ммоль), нитрометана (7,37 г, 120,80 ммоль, 6,53 мл) и фторида тетрабутиламмония, 1М в ТГФ (2,11 г, 8,05 ммоль, 2,33 мл) в ТГФ (77 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный материал разбавляли МТБЭ (200 мл) и промывали солевым раствором (2×50 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением этил-3-(5-метил-2-пиридил)-4-нитро-бутаноата (10 г, 39,64 ммоль, выход 98,45%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,16 (т, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,75 (м, 2H), 4,04 (м, 2H), 4,79 (м, 2H), 7,11 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 8,32 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 252,2; найдено 253,2; Rt=1,172 мин.

Стадия 3: Синтез 4-(5-метилпиридин-2-ил)пирролидин-2-она

Этил-3-(5-метил-2-пиридил)-4-нитро-бутаноат (9,5 г, 37,66 ммоль) и гидроксид палладия на угле 5% (464,82 мг, 3,77 ммоль) смешивали в метаноле (100 мл). Смесь перемешивали в автоклаве при 70°C в атмосфере H_2 (50 атм.) в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп., фильтровали, а растворитель упаривали в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (80 г SiO_2, МТБЭ/MeOH от 0~95%, скорость потока=60 мл/мин, Rt=16 мин) с получением 4-(5-метил-2-пиридил)пирролидин-2-она (0,5 г, 2,84 ммоль, выход 7,53%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 2,29 (с, 3H), 2,67 (м, 1H), 3,59 (м, 1H), 3,78 (м, 2H), 6,21 (м, 2H), 7,06 (д, 1H), 7,42 (д, 1H), 8,37 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 176,2; найдено 177,2; Rt=0,477 мин.

Стадия 4. Синтез 4-(5-метилпиперидин-2-ил)пирролидин-2-она

4-(5-Метил-2-пиридил)пирролидин-2-он (0,4 г, 2,27 ммоль) и палладий, 10% на угле, тип 487, сухой (24,16 мг, 227,00 мкмоль) JM катализатор (A402028-10) смешивали в метаноле (4 мл). Смесь перемешивали в автоклаве при 70°C в атмосфере H_2 (50 атм.) в течение 100 ч. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. фильтровали, а растворитель упаривали в вакууме с получением 4-(5-метил-2-пиперидил)пирролидин-2-она (450 мг, неочищенный).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,86 (д, 3H), 1,70 (м, 9H), 2,45 (м, 2H), 3,05 (м, 1H), 3,20 (м, 1H), 3,43 (м, 1H), 5,75 (уш. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 182,2; найдено 183,2; Rt=0,261 мин.

Стадия 5. Синтез трет-бутил-(3-метил-5-(2-(5-метил-2-(5-оксопирролидин-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)пиридин-2-ил)карбамата

4-(5-Метил-2-пиперидил)пирролидин-2-он (200 мг, 1,10 ммоль), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (324,03 мг, 1,10 ммоль), TEA (555,19 мг, 5,49 ммоль, 764,72 мкл) смешивали в ДМФА (5 мл), а затем добавляли HATU (625,85 мг, 1,65 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь упаривали при пониженном давлении и очищали ВЭЖХ (2-10 мин 10-50% MeOH, 30 мл/мин) с получением *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(5-оксопирролидин-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (77,1 мг, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 459,5; найдено 460,2; Rt=1,065 мин.

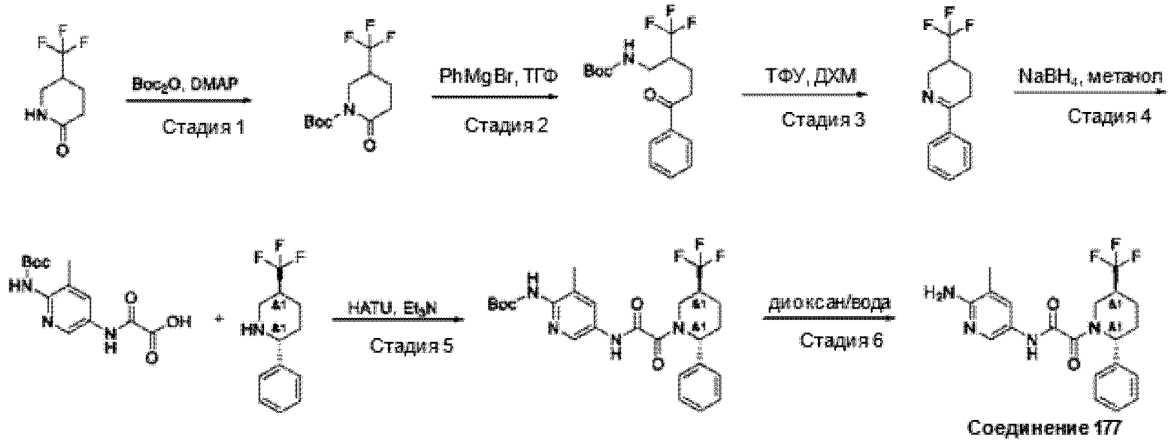
*Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(5-оксопирролидин-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**Соединение 210**)*

Раствор *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-метил-2-(5-оксопирролидин-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (77,1 мг, 167,78 мкмоль) в диоксане (2 мл) и воде (2 мл) нагревали при 100°C в течение 12 ч. Смесь упаривали при пониженном давлении и очищали ВЭЖХ (2-10 мин 10-50% вода-MeOH+NH_3) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[5-метил-2-(5-оксопирролидин-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (18,2 мг, 50,64 мкмоль, выход 30,18%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,02 (м, 3H), 1,40 (м, 2H), 1,90 (м, 2H), 2,10 (м, 5H), 2,28 (м, 2H), 3,10 (м, 3H), 4,43 (м, 3H), 4,90 (м, 1H), 6,47 (м, 1H), 7,68 (м, 1H), 8,00 (м, 1H), 9,50 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 359,4; найдено 360,2; Rt=0,790 мин.

Синтез рац-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-2-((2R,5S)-2-фенил-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил)ацетамида (Соединение 177)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-2-оксо-5-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилата

Ди-трет-бутилдикарбонат (11,06 г, 50,68 ммоль, 11,63 мл) добавляли по каплям к раствору 5-(трифторметил)пиперидин-2-она (7,7 г, 46,07 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (281,43 мг, 2,30 ммоль, 4,89 мл) в ацетонитриле (140 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при 25 °C. Затем растворитель упаривали, а полученный неочищенный материал разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (2×100 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-оксо-5-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилата (11,18 г, 41,83 ммоль, выход 90,80%)

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 1,53 (с, 9H), 1,93 (м, 1H), 2,13 (м, 1H), 2,50 (м, 1H), 2,65 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 4,02 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-}tBu+1]^+$ m/z: рассчит. 267,2; найдено 212,0; Rt=1,277 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-N-[5-оксо-5-фенил-2-(трифторметил)пентил]карбамата

Фенилмагнийбромид (9,10 г, 50,20 ммоль) (62,75 мл, 0,8М раствор в ТГФ) добавляли к раствору трет-бутил-2-оксо-5-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилата (11,18 г, 41,83 ммоль) в ТГФ (200 мл) при -78°C в инертной атмосфере. Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 1 ч перед тем, как нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли МТБЭ (500 мл) и медленно гасили 100 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (2×200 мл). Объединенные водные фракции повторно дважды экстрагировали МТБЭ. Объединенные органические фракции сушили над сульфатом натрия, и концентрировали упариванием на роторном испарителе с получением неочищенного материала, который очищали колоночной хроматографией (120 г SiO2, гексан/МТБЭ с МТБЭ от 0~15%, скорость потока=80 мл/мин, RC 9CV) с получением трет-бутил-N-[5-оксо-5-фенил-2-(трифторметил)пентил]карбамата (5,5 г, 15,93 ммоль, выход 38,07%)

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 1,41 (с, 9H), 1,92 (м, 1H), 2,05 (м, 1H), 2,42 (м, 1H), 3,16 (м, 2H), 3,30 (м, 1H), 3,41 (м, 1H), 4,86 (шир с, 1H), 7,44 (т, 2H), 7,55 (т, 1H), 7,95 (д, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 345,3; найдено 246,2; Rt=1,502 мин.

Стадия 3. Синтез 6-фенил-3-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидропиридина

Раствор трет-бутил-N-[5-оксо-5-фенил-2-(трифторметил)пентил]карбамата (5,5 г, 15,93 ммоль) в ТФУ (25 мл) и ДХМ (25 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Насыщенный водн. раствор сульфата натрия добавляли к раствору (50 мл), а затем экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением 6-фенил-3-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидропиридина (3,5 г, 15,40 ммоль, выход 96,72%)

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 500 МГц): δ 1,83 (м, 1H), 2,19 (м, 1H), 2,40 (м, 1H), 2,64 (м, 1H), 2,91 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 4,23 (д, 1H), 7,42 (м, 3H), 7,77 (д, 2H)

Стадия 4. Синтез 2-фенил-5-(трифторметил)пиперидина

Боргидрид натрия (1,17 г, 30,81 ммоль, 1,09 мл) добавляли порциями к раствору 6-фенил-3-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидропиридина (3,5 г, 15,40 ммоль) в метаноле (70 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 12 ч. Добавляли воду (50 мл), а полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением 2-фенил-5-(трифторметил)пиперидина (3,3 г, 14,40 ммоль, выход 93,46%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,59 (м, 2H), 1,73 (уш. с, 1H), 1,92 (м, 1H), 2,15 (м, 1H), 2,35 (м, 1H), 2,82 (т, 1H), 3,39 (д, 1H), 3,61 (д, 1H), 7,34 (м, 5H).

ГХМС $[M]^+$ m/z: рассчит. 229,2; найдено 229,1; Rt=6,295 мин

Стадия 5. Синтез трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-оксо-2-[2-фенил-5-(трифторметил)-1-пиперидил]ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата

2-Фенил-5-(трифторметил)пиперидин (200 мг, 872,44 мкмоль), 2-[[6-(трет-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусную кислоту (257,63 мг, 872,44 мкмоль), триэтиламин (441,41 мг, 4,36 ммоль, 608,01 мкл) смешивали в ДМФА (5 мл), а затем добавляли HATU (497,59 мг, 1,31 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь упаривали при пониженном давлении и очищали ВЭЖХ (2-10 мин 10-50% R1, 30 мл/мин) с получением трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-оксо-2-[2-фенил-5-(трифторметил)-1-пиперидил]ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (94,6 мг, 186,77 мкмоль, выход 21,41%)

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,48 (с, 9H), 1,50-2,10 (м, 4H), 2,22 (м, 4H), 2,34 (м, 1H), 3,57 (м, 0,5H), 4,79 (м, 0,5H), 5,66 (м, 1H), 6,66 (м, 1H), 7,26 (м, 5H), 7,98 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 9,20 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 506,2; найдено 507,2; Rt=1,436 мин.

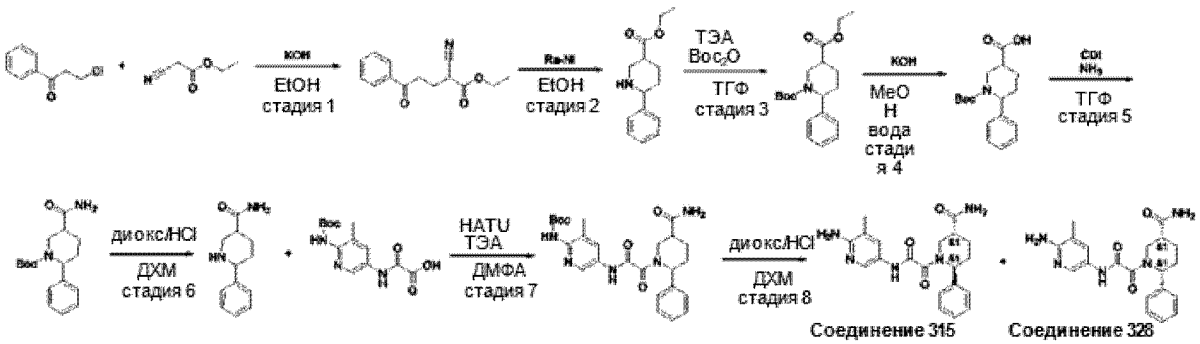
*Стадия 6: Синтез рац-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-2-((2R,5S)-2-фенил-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил)ацетамида (**Соединение 177**)*

Раствор трет-бутил-N-[3-метил-5-[[2-оксо-2-[2-фенил-5-(трифторметил)-1-пиперидил]ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (94,6 мг, 186,77 мкмоль) в диоксане (2 мл) и воде (2 мл) нагревали при 100°C в течение 12 ч. Растворители упаривали досуха. Неочищенный материал очищали ВЭЖХ (30-40% вода-ацетонитрил, 10 мин, скорость потока 30 мл/мин) с получением рац-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-2-((2R,5S)-2-фенил-5-(трифторметил)пиперидин-1-ил)ацетамида (54,2 мг, 133,37 мкмоль, выход 71,41%)

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 500 МГц): δ (м. д.) 1,76 (м, 2H), 2,00 (м, 3H), 2,18 (м, 2H), 2,81 (м, 1H), 3,56 (м, 1H), 4,50 (м, 1H), 5,39 (м, 1H), 5,61 (м, 2H), 7,36 (м, 6H), 7,96 (м, 1H), 10,40 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 406,2; найдено 407,0; Rt=1,001 мин.

Синтез 1-(2-((6-амино-5-метилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-6-фенилпиперидин-3-карбоксамида (соединение 315, соединение 328)



Стадия 1: Синтез этил-2-циано-5-оксо-5-фенилпентаноата

KOH (9,98 г, 177,92 ммоль, 4,89 мл) добавляли к EtOH (200 мл). После гомогенизации добавляли этил-2-цианоацетат (80,50 г, 711,66 ммоль, 75,94 мл), а через 5 мин добавляли 3-хлор-1-фенил-пропан-1-он (20 г, 118,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Растворитель упаривали, остаток (60 г) очищали колоночной хроматографией с получением смеси продукта этил-2-цианоацетата. Этил-2-цианоацетат удаляли дистилляцией в вакууме с получением этил-2-циано-5-оксо-5-фенил-пентаноата (18 г, 73,39 ммоль, выход 61,87%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,32 (т, 3H), 2,32 (м, 1H), 2,48 (м, 1H), 3,26 (т, 2H), 3,81 (т, 1H), 4,29 (м, 2H), 7,48 (т, 2H), 7,59 (т, 1H), 7,96 (д, 2H).

ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 245,2; найдено 246,2; Rt=1,306 мин.

Стадия 2: Синтез этил-6-фенилпиперидин-3-карбоксилата

Этил-2-циано-5-оксо-5-фенил-пентаноат (2 г, 8,15 ммоль) растворяли в EtOH (80 мл) и добавляли никель Ренея в воде (300 мг, 3,50 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в сосуде высокого давления под давлением 50 атм. H_2 в течение 48 ч. Катализатор отфильтровали, промывали MeOH, а растворитель упаривали, остаток сушили с получением этил-6-фенилпиперидин-3-карбоксилата (1,5 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 233,2; найдено 234,2; Rt=0,947 мин.

Стадия 3: Синтез 1-трет-бутил-3-этил-6-фенилпиперидин-1,3-дикарбоксилата

К суспензии этил-6-фенилпиперидин-3-карбоксилата (1,5 г, 6,43 ммоль) в ТГФ (30 мл), ТЕА (1,63 г, 16,07 ммоль, 2,24 мл) и добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (1,54 г, 7,07 ммоль, 1,62 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч и упаривали. Остаток растворяли в воде и экстрагировали ДХМ. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением О1-*трет*-бутил-О3-этил-6-фенилпиперидин-1,3-дикарбоксилата (1,9 г, неочищенный) в виде светло-желтого масла.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,25 (т, 3Н), 1,43 (с, 9Н), 1,92 (м, 2Н), 2,49 (м, 1Н), 2,78 (т, 1Н), 3,03 (м, 1Н), 4,15 (м, 2Н), 4,28 (м, 1Н), 4,48 (м, 1Н), 5,33 (м, 1Н), 7,23 (м, 5Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 233,4; найдено 234,2; Rt=0,846 мин.

Стадия 4: Синтез 1-(трет-бутоксикарбонил)-6-фенилпиперидин-3-карбоновой кислоты

К раствору О1-*трет*-бутил-О3-этил-6-фенилпиперидин-1,3-дикарбоксилата (1,9 г, 5,70 ммоль) в МеОН (25 мл)/H_2O (10 мл) добавляли гидроксид калия (639,44 мг, 11,40 ммоль, 313,45 мкл), а реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 13 ч. Смесь упаривали досуха. Остаток (водный раствор) подкисляли гидросульфатом натрия до слабокислого pH. Продукт экстрагировали EtOAc (3 * 30 мл), сушили над Na_2SO_4. EtOAc упаривали с получением 1-*трет*-бутоксикарбонил-6-фенил-пиперидин-3-карбоновой кислоты (1 г, неочищенный).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,45 (с, 9Н), 1,97 (м, 2Н), 2,48 (м, 1Н), 2,92 (т, 1Н), 2,96 (м, 1Н), 4,28 (м, 1Н), 4,45 (м, 1Н), 5,30 (м, 1Н), 7,25 (м, 5Н).ЖХМС (ИЭР):

$[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 205,4; найдено 206,2; Rt=1,384 мин.

Стадия 5. Синтез трет-бутил-5-карбамоил-2-фенилпиперидин-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору 1-*трет*-бутоксикарбонил-6-фенил-пиперидин-3-карбоновой кислоты (1 г, 3,27 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли карбонилдиимидазол (690,29 мг, 4,26 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1,5 ч. Аммиак барботировали через реакционную смесь в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. ТГФ упаривали. Остаток разбавляли водой (40 мл), продукт экстрагировали EtOAc (50 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4. EtOAc упаривали с получением *трет*-бутил-5-карбамоил-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата (1,2 г, неочищенный).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,45 (с, 9Н), 1,73 (м, 2Н), 2,48 (м, 1Н), 2,87 (т, 1Н), 3,03 (м, 1Н), 4,34 (м, 1Н), 5,42 (м, 1Н), 5,65 (м, 1Н), 7,25 (м, 5Н), 9,55 (м, 2Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 204,2; найдено 205,2; Rt=1,333 мин.

Стадия 6: Синтез 6-фенилпиперидин-3-карбоксамида

К раствору *трет*-бутил-5-карбамоил-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата (0,7 г, 2,30 ммоль) в ДХМ (7 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (838,50 мг, 23,00 ммоль, 1,05 мл), а полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. Растворители упаривали с получением 6-фенилпиперидин-3-карбоксамида (0,5 г, неочищенный, HCl).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,95 (м, 3H), 3,25 (м, 4H), 4,28 (м, 1H), 7,48 (м, 5H), 7,63 (м, 2H), 9,17 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 204,2; найдено 205,2; Rt=0,619 мин.

Стадия 7. Синтез трет-бутил-(5-(2-(5-карбамоил-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

К раствору 6-фенилпиперидин-3-карбоксамида (0,5 г, 2,08 ммоль, HCl), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (613,33 мг, 2,08 ммоль) и HATU (868,72 мг, 2,28 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавляли триэтиламин (840,70 мг, 8,31 ммоль, 1,16 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 * 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 * 50 мл) и солевым раствором, затем сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением *трет*-бутил-N-[5-[[2-(5-карбамоил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,5 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР) [M+1] m/z: рассчит. 481,5; найдено 482,2; Rt=1,138 мин.

*Стадия 8: Синтез 1-(2-((6-амино-5-метилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-6-фенилпиперидин-3-карбоксамида (**соединение 315** и соединение **328**)*

К раствору *трет*-бутил-N-[5-[[2-(5-карбамоил-2-фенил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,5 г, 1,04 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (378,58 мг, 10,38 ммоль, 473,23 мкл), а полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Растворители выпарили. Остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (30-30-40% 0-1-6 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол) масса целевого пика 381, колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением (*3R,6R*)-1-[2-[(6-амино-5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетил]-6-фенил-пиперидин-3-карбоксамида (78 мг, 204,50 мкмоль, выход 19,69%) и (*3R,6S*)-1-[2-[(6-амино-5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетил]-6-фенил-пиперидин-3-карбоксамида (21 мг, 55,06 мкмоль, выход 5,30%).

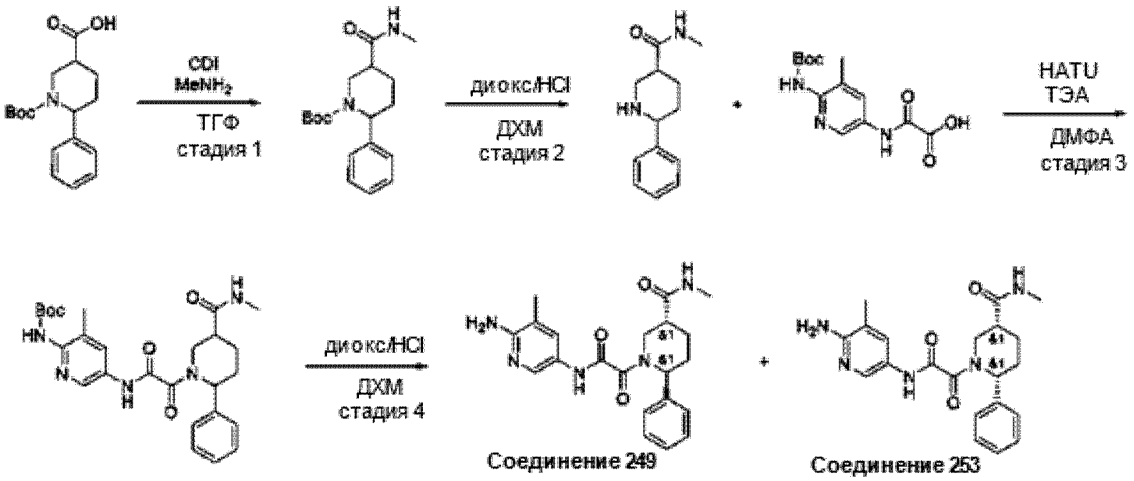
Соединение 315: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 2,08 (м, 3H), 2,18 (м, 1H), 2,33 (м, 1H), 2,52 (м, 1H), 3,19 (м, 1H), 4,45 (м, 2H), 4,91 (м, 1H), 5,85 (м, 1H), 6,16 (м, 1H), 7,31 (м, 8H), 7,69 (м, 1H), 8,07 (м, 1H), 9,47 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 381,4; найдено 382,2; Rt=1,751 мин.

Соединение 328: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,47 (м, 1H), 1,84 (м, 2H), 2,00 (м, 3H), 2,96 (м, 2H), 3,99 (м, 1H), 5,50 (м, 3H), 6,87 (м, 1H), 7,29 (м, 3H), 7,34 (м, 1H), 7,39 (м, 3H), 7,48 (м, 1H), 8,00 (д, 1H), 10,57 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 381,4; найдено 382,2; Rt=1,678 мин.

Синтез 1-(2-((6-амино-5-метилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-*N*-метил-6-фенилпиперидин-3-карбоксамида (соединение 249, соединение 253)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-5-(метилкарбамоил)-2-фенилпиперидин-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору 1-*трет*-бутоксикарбонил-6-фенил-пиперидин-3-карбоновой кислоты (полученная как описано выше) (3 г, 9,82 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли карбонилдиимидазол (2,07 г, 12,77 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1,5 ч. Метиламин барботировали через реакционную смесь в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. ТГФ упаривали. Остаток разбавляли водой (150 мл), продукт экстрагировали EtOAc (2 * 100 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4. EtOAc упаривали с получением *трет*-бутил-5-(метилкарбамоил)-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата (2 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 218,2; найдено 219,2; Rt=1,360 мин.

Стадия 2: Синтез N-метил-6-фенилпиперидин-3-карбоксамида

К раствору *трет*-бутил-5-(метилкарбамоил)-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата (0,7 г, 2,20 ммоль) в ДХМ (7 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (801,57 мг, 21,98 ммоль, 1,00 мл), а полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Растворители упаривали с получением *N*-метил-6-фенил-пиперидин-3-карбоксамида (0,5 г, неочищенный, HCl).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,28 (м, 1H), 1,55 (м, 2H), 1,97 (м, 2H), 2,83 (м, 2H), 3,55 (д, 3H), 4,29 (м, 1H), 7,44 (м, 5H), 8,15 (м, 1H), 8,43 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 218,2; найдено 219,2; Rt=0,656 мин.

Стадия 3: Синтез трет-бутил-(3-метил-5-(2-(5-(метилкарбамоил)-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)пиридин-2-ил)карбамата

К раствору *N*-метил-6-фенил-пиперидин-3-карбоксамида (0,5 г, 2,29 ммоль), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (676,36 мг, 2,29 ммоль) и HATU (870,91 мг, 2,29 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли триэтиламин (231,77 мг, 2,29 ммоль, 319,25 мкл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 * 50 мл). Объединенные

органические слои промывали водой (3 * 50 мл) и солевым раствором, затем сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-(метилкарбамоил)-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,8 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 495,5; найдено 496,2; Rt=1,183 мин.

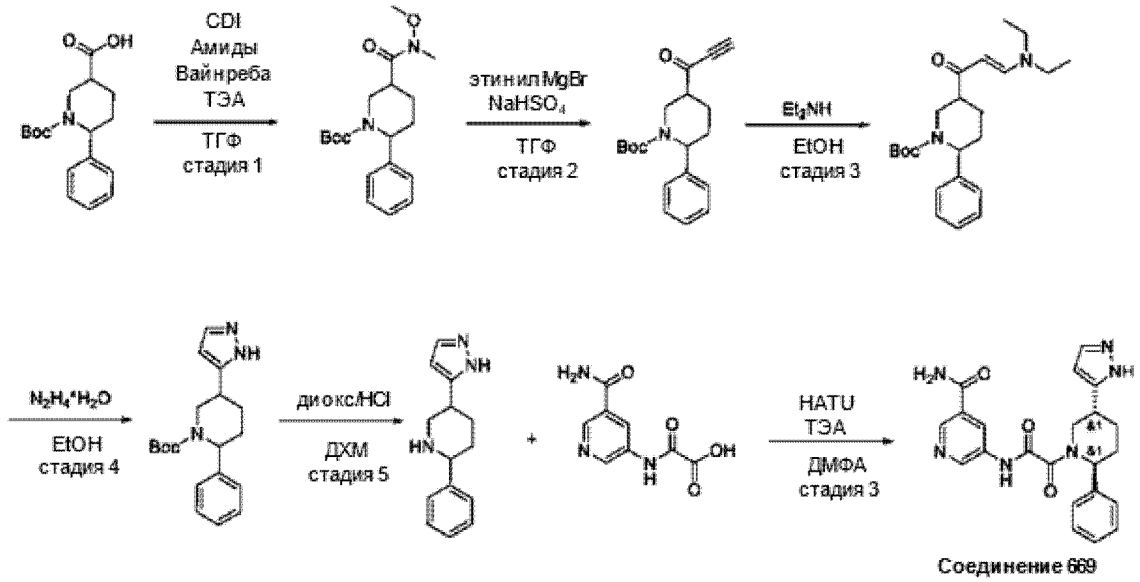
*Стадия 4: Синтез 1-(2-((6-амино-5-метилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-N-метил-6-фенилпиперидин-3-карбоксамида (**соединение 249** и соединение **253**)*

К раствору *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-[5-(метилкарбамоил)-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,8 г, 1,61 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (58,86 мг, 1,61 ммоль, 73,57 мкл), а полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. Растворители упаривали, а остаток подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (30-30-50% 0-1-6 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол)) с получением 2 фракций: 1-я: 100 мг (100% ЖХМС); (2D-ЯМР: цис-изомер) и 2-я: 71 мг (98,5% ЖХМС); (2D-ЯМР: транс-изомер).

Соединение 249: ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 395,4; найдено 396,2; Rt=1,916 мин.

Соединение 253: ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 395,4; найдено 396,2; Rt=1,916 мин.

Синтез *рац*-5-(2-оксо-2-((*2R,5S*)-2-фенил-5-(*1H*-пиразол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамидо)никотинамида (Соединение 669)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-5-(метокси(метил)карбамоил)-2-фенилпиперидин-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору 1-*трет*-бутоксикарбонил-6-фенил-пиперидин-3-карбоновой кислоты (13,5 г, 44,21 ммоль) (полученная как описано выше) в ТГФ (200 мл) добавляли CDI (9,32 г, 57,47 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 25°C в

течение 2 ч. Гидрохлорид *N, O-ди*метилгидроксиламина (6,04 г, 61,89 ммоль) добавляли с последующим добавлением триэтиламина (6,26 г, 61,89 ммоль, 8,63 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Тетрагидрофуран упаривали. Остаток разбавляли ДХМ (200 мл) и промывали водой (3 * 100 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4. ДХМ упаривали с получением *трет*-бутил-5-[метокси(метил)карбамоил]-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата (20 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,48 (с, 9H), 1,75 (м, 2H), 1,84 (м, 2H), 2,48 (м, 1H), 2,88 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 4,72 (м, 1H), 5,41 (м, 1H), 7,24 (м, 5H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 248,2; найдено 249,2; Rt=1,366 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-2-фенил-5-пропиолоилпиперидин-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору этинилмагнийбромида 0,5 М в ТГФ (9,27 г, 71,75 ммоль, 143 мл) при -30°C по каплям добавляли *трет*-бутил-5-[метокси(метил)карбамоил]-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилат (5 г, 14,35 ммоль) в ТГФ (70 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь добавляли к интенсивно перемешиваемому (предварительно полученному) раствору $NaHSO_4$ (17,2 г в 170 мл воды) и перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали ДХМ (2 * 60 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором и сушили над Na_2SO_4. Растворители упаривали в вакууме с получением *трет*-бутил-2-фенил-5-проп-2-иноил-пиперидин-1-карбоксилата (3,5 г, 11,17 ммоль, выход 77,83%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,46 (с, 9H), 1,82 (м, 2H), 2,02 (м, 1H), 2,45 (м, 1H), 2,66 (м, 1H), 2,77 (м, 1H), 3,21 (м, 1H), 4,39 (м, 1H), 5,43 (м, 1H), 7,28 (м, 5H).

ЖХМС (ИЭР): [M-Boc] m/z: рассчит. 213,2; найдено 214,2; Rt=1,507 мин.

Стадия 3. Синтез трет-бутил-5-(3-(диэтиламино)акрилоил)-2-фенилпиперидин-1-карбоксилата

К *трет*-бутил-2-фенил-5-проп-2-иноил-пиперидин-1-карбоксилату (3,5 г, 11,17 ммоль) добавляли раствор диэтиламина (1,23 г, 16,75 ммоль, 1,74 мл) в этаноле (100 мл), а реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. Этанол упаривали в вакууме с получением *трет*-бутил-5-[(*E*)-3-(диэтиламино)проп-2-еноил]-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата (3,5 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,18 (м, 6H), 1,42 (с, 9H), 1,67 (м, 2H), 1,88 (м, 3H), 2,44 (м, 2H), 2,79 (м, 1H), 3,18 (м, 4H), 5,05 (м, 1H), 7,27 (м, 5H), 7,50 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M-Boc] m/z: рассчит. 286,2; найдено 287,2; Rt=1,520 мин.

Стадия 4: Синтез трет-бутил-2-фенил-5-(1H-тиразол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-5-[(*E*)-3-(диэтиламино)проп-2-еноил]-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата (1 г, 2,59 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли 55% раствор гидразин-гидрата в воде (35% гидразина) (518,05 мг, 5,17 ммоль, 502,97 мкл, 50% чистота), а полученную смесь перемешивали при 78°C в течение 24 ч. Этанол

выпаривали. Остаток разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 * 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4. EtOAc упаривали с получением *трет*-бутил-2-фенил-5-(*1H*-пиразол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (700 мг, неочищенный).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,49 (с, 9H), 1,74 (м, 2H), 2,08 (м, 2H), 2,48 (м, 1H), 2,79 (м, 1H), 2,98 (м, 1H), 4,34 (м, 1H), 5,52 (м, 1H), 6,04 (м, 1H), 7,35 (м, 5H), 7,43 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M-Boc] m/z: рассчит. 227,2; найдено 228,2; Rt=1,406 мин.

Стадия 5. Синтез 2-фенил-5-(1H-пиразол-5-ил)пиперидина

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-2-фенил-5-(*1H*-пиразол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (700 мг, 2,14 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (779,51 мг, 21,38 ммоль, 974,39 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Растворители упаривали в вакууме с получением 2-фенил-5-(*1H*-пиразол-5-ил)пиперидина (700 мг, неочищенный, 2HCl).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,68 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 2,09 (м, 3H), 3,39 (м, 2H), 4,42 (м, 1H), 6,33 (м, 1H), 7,46 (м, 5H), 7,76 (м, 1H), 8,49 (м, 1H), 10,03 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): [M+1] m/z: рассчит. 227,2; найдено 228,2; Rt=0,860 мин.

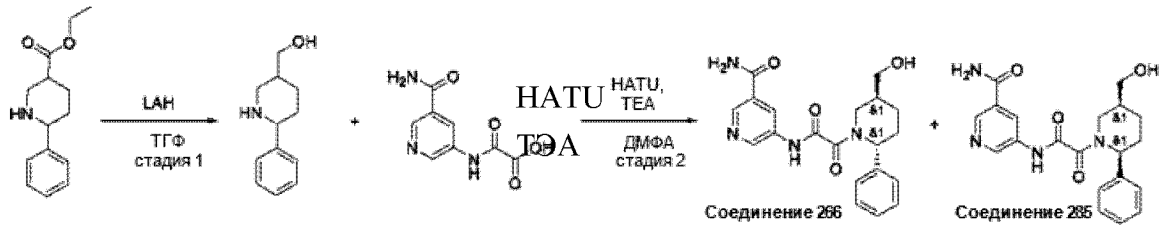
*Стадия 6: Синтез рац-5-(2-оксо-2-((2R,5S)-2-фенил-5-(1H-пиразол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамидо)никотинамида (**Соединение 669**)*

К раствору 2-фенил-5-(*1H*-пиразол-5-ил)пиперидина (300 мг, 999,25 мкмоль, 2HCl), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (209,00 мг, 673,44 мкмоль, Et_3N) и триэтиламина (707,80 мг, 6,99 ммоль, 974,93 мкл) в ДМФА (3 мл) порциями добавляли HATU (417,94 мг, 1,10 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (20-70% 0-5 мин вода/MeOH+FA, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин метанол) масса целевого пика 419, колонка: Chromatorex 18 SMB100-5T 100×19 мм 5 мкм) с получением 5-[[2-оксо-2-[(*2S,5R*)-2-фенил-5-(*1H*-пиразол-5-ил)-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (97 мг, 231,81 мкмоль, выход 23,20%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,52 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 2,59 (м, 1H), 2,86 (м, 1H), 3,00 (м, 1H), 4,23 (м, 2H), 5,52 (м, 1H), 6,00 (м, 1H), 7,28 (м, 3H), 7,40 (м, 3H), 7,48 (м, 1H), 7,62 (м, 1H), 8,15 (м, 1H), 8,51 (м, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,91 (м, 1H), 11,3 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 418,4; найдено 419,2; Rt=2,052 мин.

Синтез 5-(2-(5-(гидроксиметил)-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 266, соединение 285)



Стадия 1: Синтез (6-фенилпиперидин-3-ил)метанола

К предварительно охлажденному перемешиваемому раствору (-10 °С) этил-6-фенилпиперидин-3-карбоксилата (2 г, 8,57 ммоль) (получен как описано выше) в ТГФ (50 мл) порциями добавляли литийалюминийгидрид (325,36 мг, 8,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°С в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили 20% воды в ТГФ. Полученный осадок фильтровали, а остаток промывали горячим ТГФ. Объединенный фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением (6-фенил-3-пиперидил)метанола (1,7 г, неочищенный).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,95 (м, 4Н), 2,32 (м, 1Н), 2,82 (м, 1Н), 3,48 (м, 1Н), 3,63 (м, 2Н), 3,95 (м, 1Н), 4,04 (м, 1Н), 7,32 (м, 5Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 191,2; найдено 192,2; Rt=0,724 мин.

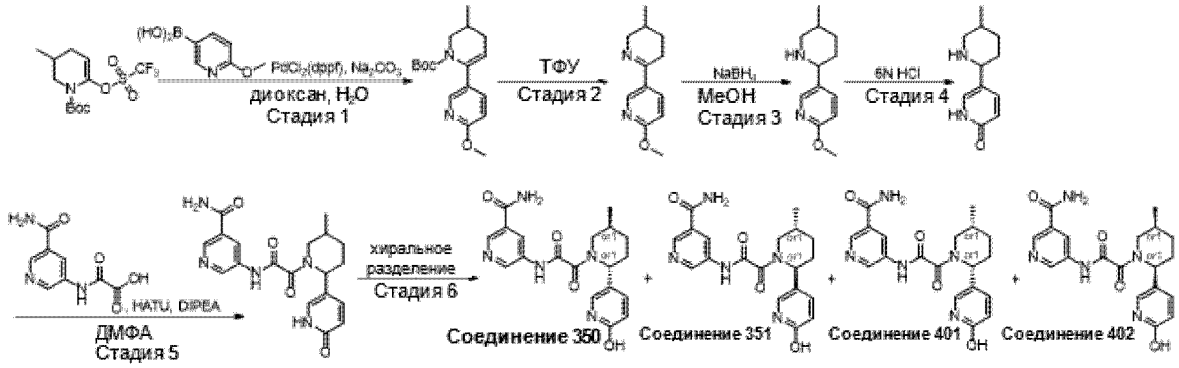
*Стадия 2: Синтез 5-(2-(5-(гидроксиметил)-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (**соединение 266** и соединение **285**)*

К раствору (6-фенил-3-пиперидил)метанола (0,4 г, 2,09 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (513,66 мг, 2,09 ммоль, HCl) и HATU (874,69 мг, 2,30 ммоль) в ДМФА (4,5 мл) добавляли триэтиламин (1,06 г, 10,46 ммоль, 1,46 мл). Смесь перемешивали при 25°С в течение 2 ч. Смесь подвергли ВЭЖХ с обращенной фазой (0-5 мин 0-40% вода-метанол (NH_3 0,1%), скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин метанол (NH_3 0,1%)) с получением 3 фракций: 1-я: 97 мг (96% ЖХМС) - (2D исследования: цис-изомер), 2-я: 68 мг (96% ЖХМС) - (2D исследования: транс-изомер), 3-я: 40 мг (смесь диастереомеров).

Соединение 266: ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 382,4; найдено 383,2; Rt=2,569 мин.

Соединение 285: ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 382,4; найдено 383,2; Rt=2,525 мин.

Синтез 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-метил-2-(6-оксо-1*H*-пиридин-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида и 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-метил-2-(6-оксо-1*H*-пиридин-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида, 5-[[2-[(2*R*,5*R*)-5-метил-2-(6-оксо-1*H*-пиридин-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида и 5-[[2-[(2*S*,5*S*)-5-метил-2-(6-оксо-1*H*-пиридин-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (соединение 350, соединение 351, соединение 401 и соединение 402)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-6-(6-метокси-3-пиридил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Перемешиваемую суспензию *трет*-бутил- 3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (10 г, 26,06 ммоль), (6-метокси-3-пиридил)бороновой кислоты (3,99 г, 26,06 ммоль) и карбоната натрия (8,29 г, 78,19 ммоль, 3,28 мл) в 1,4-диоксане (120 мл) и воде (40 мл) продували аргоном в течение 10 минут. Через 10 минут добавляли $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (956,99 мг, 1,17 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 90°C в течение 18 часов. Через 18 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали этилацетатом (4×50 мл) и отбрасывали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, а неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, 0-100% МТБЭ в гексане) с получением *трет*-бутил-6-(6-метокси-3-пиридил)-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (3,60 г, 11,83 ммоль, выход 45,38%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 304,2; найдено 305,2; Rt=1,528 мин

Стадия 2. Синтез 2-метокси-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)пиридина

Трифторуксусную кислоту (11,99 г, 105,13 ммоль, 8,10 мл) добавляли к *трет*-бутил-6-(6-метокси-3-пиридил)-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилату (1,60 г, 5,26 ммоль), а полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Через 1 час реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением светло-желтого жидкого остатка. Полученный остаток растворяли в 20 мл ледяной воды и по каплям добавляли 10% раствор NaOH до pH=9-10. Полученную суспензию экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-метокси-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)пиридина (1,30 г, неочищенный) в виде светло-желтого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 204,2; найдено 205,2; Rt=0,728 мин.

Стадия 3: Синтез 2-метокси-5-(5-метил-2-пиперидил)пиридина

Боргидрид натрия (325,15 мг, 8,59 ммоль) добавляли порциями при 0°C к перемешиваемому раствору 2-метокси-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)пиридина (1,30 г, 5,73 ммоль) в метаноле (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Через 2 часа реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением светло-желтого жидкого остатка. Полученный остаток растворяли в воде (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×25 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2×10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 2-метокси-5-(5-метил-2-пиперидил)пиридина (1,00 г, 4,85 ммоль, выход 84,61%) в виде желтой жидкости. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 206,2; найдено 207,2; Rt=0,668 мин.

Стадия 4. Синтез 5-(5-метил-2-пиперидил)-1H-пиридин-2-она

Раствор 2-метокси-5-(5-метил-2-пиперидил)пиридина (0,3 г, 1,45 ммоль) в 6N водной соляной кислоте (10 мл) перемешивали при 95°C в течение 48 часов. Через 48 часов реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и упаривали в вакууме с получением 5-(5-метил-2-пиперидил)-1*H*-пиридин-2-она (320 мг, 1,40 ммоль, выход 96,20%, соль HCl) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии реакции.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 192,2; найдено 193,2; Rt=0,591 мин.

Стадия 5: Синтез 5-[[2-[5-метил-2-(6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

К перемешиваемому раствору 5-(5-метил-2-пиперидил)-1*H*-пиридин-2-она (300 мг, 1,31 ммоль, соль HCl), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (407,07 мг, 1,31 ммоль, соль Et_3N) и *N, N*-диизопропилэтиламин (847,61 мг, 6,56 ммоль, 1,14 мл) в ДМФА (10 мл) при 25°C порциями добавляли HATU (598,48 мг, 1,57 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 72 часов. Через 72 часов образец подвергли анализу ЖХМС. ЖХМС указывал ~20% массы желаемого продукта. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Элюент: 0-5 мин, 10-25% вода - метанол+муравьиная кислота; колонка: SunFireC18 100×19 мм, 5 мкм; скорость потока: 30 мл/мин; загрузочный насос: 4 мл/мин, метанол) с получением продукта 5-[[2-[5-метил-2-(6-оксо-1*H*-пиридин-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (120 мг, 312,99 мкмоль, выход 23,86%) в виде желтой смолы.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 383,2; найдено 384,2; Rt=2,035 мин.

Стадия 6: Хиральное разделение 5-[[2-[(2R,5S)-5-метил-2-(6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида и 5-[[2-[(2S,5R)-5-метил-

*2-(6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида, 5-[[2-[(2R,5R)-5-метил-2-(6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида, и 5-[[2-[(2S,5S)-5-метил-2-(6-оксо-1H-пиридин-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**соединение 350**, **соединение 351**, **соединение 401** и **соединение 402**)*

5-[[2-[5-Метил-2-(6-оксо-1*H*-пиридин-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (120 мг, 312,99 мкмоль) подвергли очистке хиральной ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak AD-H-III (250×20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-ИПС-МеОН, 60-20-20; скорость потока: 14 мл/мин) с получением 5-[[2-[(2*S*,5*S*)-5-метил-2-(6-оксо-1*H*-пиридин-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 402**, 5,6 мг, 14,61 мкмоль, выход 4,67%), 5-[[2-[(2*R*,5*R*)-5-метил-2-(6-оксо-1*H*-пиридин-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 401**, 5,6 мг, 14,61 мкмоль, выход 4,67%), 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-метил-2-(6-оксо-1*H*-пиридин-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 351**, 44 мг, 114,76 мкмоль, выход 36,67%) и 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-метил-2-(6-оксо-1*H*-пиридин-3-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 350**, 62 мг, 161,71 мкмоль, выход 51,67%) в виде белых твердых веществ с металлическим оттенком.

57. **Соединение 350:** ^{1}H ЯМР(ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,00-1,03 (м, 3H), 1,26-1,35 (м, 1H), 1,69-1,76 (м, 1H), 1,84-1,91 (м, 1H), 1,93-2,06 (м, 2H), 2,81-3,23 (м, 1H), 3,39-3,93 (м, 1H), 4,88-5,38 (м, 1H), 6,29-6,40 (м, 1H), 7,17-7,24 (м, 1H), 7,33-7,48 (м, 1H), 7,56-7,64 (м, 1H), 8,11-8,18 (м, 1H), 8,42-8,50 (м, 1H), 8,73-8,79 (м, 1H), 8,83-8,90 (м, 1H), 11,12-11,26 (м, 1H), 11,60 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 383,2; найдено 384,0; Rt=3,340 мин.

58. Хиральная ВЭЖХ: Rt=20,45 мин (Колонка: AD-H; подвижная фаза: гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25; скорость потока: 0,6 мл/мин).

59. **Соединение 351:** ^{1}H ЯМР(ДМСО-d_6, 500 МГц): δ (м. д.) 0,97-1,02 (м, 3H), 1,25-1,38 (м, 1H), 1,68-1,76 (м, 1H), 1,79-1,91 (м, 1H), 1,91-1,98 (м, 1H), 1,99-2,03 (м, 1H), 2,79-3,23 (м, 1H), 3,36-3,96 (м, 1H), 4,86-5,38 (м, 1H), 6,29-6,40 (м, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,31-7,46 (м, 1H), 7,54-7,64 (м, 1H), 8,08-8,21 (м, 1H), 8,43-8,50 (м, 1H), 8,71-8,81 (м, 1H), 8,82-8,91 (м, 1H), 11,15-11,34 (м, 1H), 11,60 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 383,2; найдено 384,0; Rt=3,338 мин.

60. Хиральная ВЭЖХ: Rt=15,45 мин (Колонка: AD-H; подвижная фаза: гексан-ИПС-МеОН, 50-25-25; скорость потока: 0,6 мл/мин).

61. **Соединение 401:** ^{1}H ЯМР(ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,75-0,84 (м, 3H), 1,11-1,18 (м, 1H), 1,57-1,69 (м, 2H), 1,71-1,87 (м, 1H), 2,26-2,29 (м, 1H), 2,51-2,58 (м, 1H), 3,54-4,18 (м, 1H), 4,88-5,45 (м, 1H), 6,34-6,42 (м, 1H), 7,16-7,21 (м, 1H), 7,30-7,43 (м, 1H), 7,57-7,65 (м, 1H), 8,11-8,22 (м, 1H), 8,44-8,50 (м, 1H), 8,74-8,79 (м, 1H), 8,82-8,90 (м, 1H), 11,07-11,39 (м, 1H), 11,62 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 383,2; найдено 384,0; Rt=3,311 мин.

62. Хиральная ВЭЖХ: Rt=12,57 мин (Колонка: AD-H; подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25; скорость потока: 0,6 мл/мин).

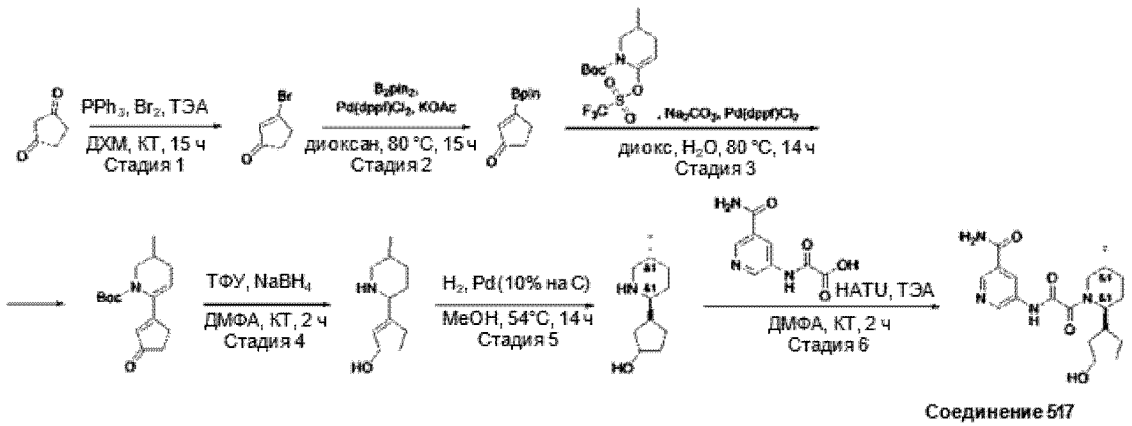
63. **Соединение 402:**

64. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,73-0,84 (м, 3H), 1,10-1,17 (м, 1H), 1,57-1,70 (м, 2H), 1,73-1,85 (м, 1H), 2,13-2,19 (м, 0,6H), 2,25-2,30 (м, 1H), 2,54-2,58 (м, 0,4H), 3,42-4,19 (м, 1H), 4,87-5,48 (м, 1H), 6,32-6,42 (м, 1H), 7,14-7,24 (м, 1H), 7,32-7,46 (м, 1H), 7,56-7,65 (м, 1H), 8,10-8,22 (м, 1H), 8,44-8,54 (м, 1H), 8,71-8,80 (м, 1H), 8,82-8,91 (м, 1H), 11,20-11,33 (м, 1H), 11,62 (шир. с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 383,2; найдено 384,0; Rt=3,313 мин.

65. Хиральная ВЭЖХ: Rt=9,96 мин (Колонка: AD-H; подвижная фаза: гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25; скорость потока: 0,6 мл/мин).

Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-гидроксициклопентил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 517)



Стадия 1: Синтез 3-бромциклопент-2-ен-1-она

К перемешиваемому раствору трифенилфосфина (6,42 г, 24,46 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли бром (3,26 г, 20,39 ммоль, 2,19 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 45 мин. Затем добавляли раствор циклопентан-1,3-диона (2 г, 20,39 ммоль) и триэтиламина (2,48 г, 24,46 ммоль, 3,41 мл) в ДХМ (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. ДХМ упаривали с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией с гексаном (дважды). Гексан упаривали с получением 3-бромциклопент-2-ен-1-она (0,5 г, 3,11 ммоль, выход 15,23%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 2,54 (м, 2H), 2,98 (м, 2H), 8,41 (с, 1H).

ГХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 161,0; найдено 160,0; Rt=4,321 мин.

Стадия 2: Синтез 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопент-2-ен-1-она

К раствору 3-бромциклопент-2-ен-1-она (0,5 г, 3,11 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (1,58 г, 6,21 ммоль), Pd(dppf)Cl2 (126,81 мг, 155,28 мкмоль) и ацетат калия (914,39 мг, 9,32 ммоль, 582,41 мкл). Полученную смесь перемешивали в течение 15 ч при

80 °C. Раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 * 50 мл). Собранные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали. ДХМ упаривали с получением 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопент-2-ен-1-она (0,8 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,31 (м, 8H), 2,34 (м, 2H), 2,75 (м, 2H), 3,69 (с, 4H), 6,62 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 208,1; найдено 209,2; Rt=0,269 мин.

Стадия 3. Синтез трет-бутил-3-метил-6-(3-оксоциклопентен-1-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопент-2-ен-1-она (7 г, 33,64 ммоль) и трет-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (11,62 г, 33,64 ммоль) в диоксане (150 мл) добавляли раствор карбоната натрия (10,70 г, 100,93 ммоль, 4,23 мл) в воде (50 мл). Полученную смесь вакуумировали, а затем повторно заполняли аргоном, данную операцию повторяли трижды. Добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (1,37 г, 1,68 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 14 ч. Реакционную смесь фильтровали, растворитель упаривали. Остаток очищали градиентной хроматографией с получением трет-бутил-3-метил-6-(3-оксоциклопентен-1-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (2,5 г, 9,01 ммоль, выход 26,79%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,01 (д, 3H), 1,40 (с, 9H),,97 (м, 1H), 1,99 (м, 1H), 2,49 (м, 3H), 2,89 (м, 1H), 2,77 (м, 1H), 2,92 (м, 1H), 3,92 (м, 1H), 5,76 (с, 1H), 6,04 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M-tBu]^+$ m/z: рассчит. 221,2; найдено 222,2; Rt=1,258 мин.

Стадия 4. Синтез 3-(5-метил-2-пиперидил)циклопент-2-ен-1-ола

К трет-бутил-3-метил-6-(3-оксоциклопентен-1-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилату (1,9 г, 6,85 ммоль) добавляли трифторуксусную кислоту (7,81 г, 68,50 ммоль, 5,28 мл), а реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. ТФУ упаривали. Остаток разбавляли DME (40 мл) и боргидрид натрия (1,30 г, 34,25 ммоль, 1,21 мл) добавляли порциями при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч, а затем гасили метанолом (5 мл). Растворители упаривали. остаток промывали 10% раствором NaOH и экстрагировали ДХМ (2 * 50 мл). Органический слой объединяли, сушили над Na_2SO_4. ДХМ упаривали с получением 3-(5-метил-2-пиперидил)циклопент-2-ен-1-ола (0,85 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 181,2; найдено 182,2; Rt=0,698 мин.

Стадия 5: Синтез 3-(5-метил-2-пиперидил)циклопентанола

К перемешиваемому раствору 3-(5-метил-2-пиперидил)циклопент-2-ен-1-ола (0,85 г, 4,69 ммоль) в MeOH (40 мл) добавляли палладий, 10% на угле, тип 487, сухой (0,6 г, 5,64 ммоль). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполнили водородом. Реакционную смесь перемешивали при 54°C в течение 14 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через SiO_2. Метанол упаривали с получением 3-(5-

метил-2-пиперидил)циклопентанола (0,45 г, 2,46 ммоль, выход 52,36%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 0,81 (д, 3H), 1,22 (м, 6H), 2,17 (м, 8H), 2,28 (м, 2H), 3,01 (м, 1H), 4,33 (м, 1H).

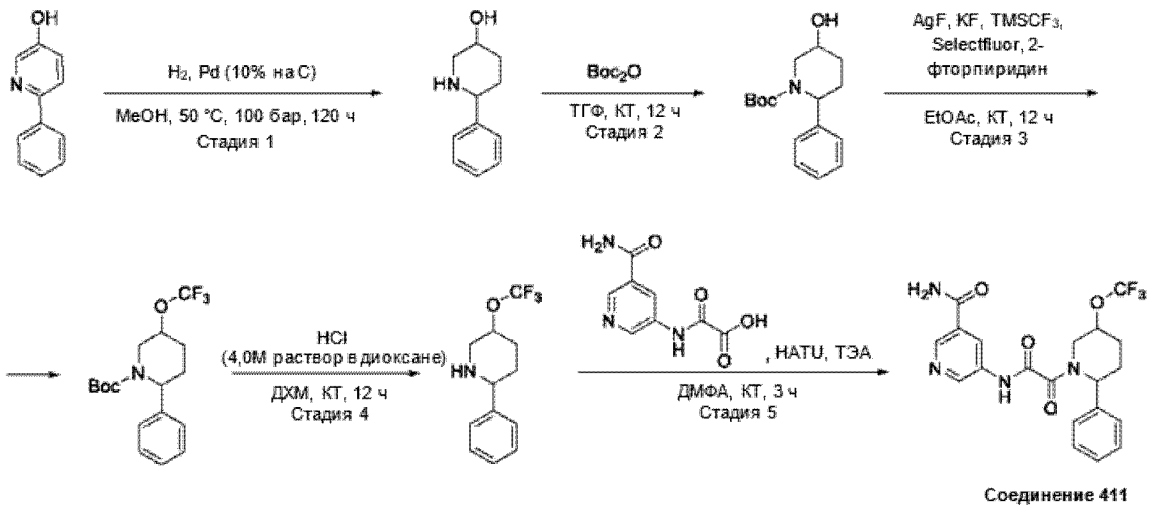
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 183,2; найдено 184,2; Rt=0,524 мин.

*Стадия 6: Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-гидроксициклопентил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 517**)*

К раствору 3-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]циклопентанола (0,35 г, 1,91 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (592,62 мг, 1,91 ммоль, Et3N) и триэтиламина (1,35 г, 13,37 ммоль, 1,86 мл) в ДМФА (4 мл) порциями добавляли HATU (798,67 мг, 2,10 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Анализ ЖХМС реакционной смеси показал наличие 45% продукта. Реакционную смесь подвергли обращенно-фазной ВЭЖХ (10-10-60% 0-1-5 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол) масса целевого пика 374, колонка: YMC Triart C18 100 * 20 мм, 5 мкм) с получением 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-гидроксициклопентил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (66 мг, 176,27 мкмоль, выход 9,23%) в виде смеси диастереомеров относительно C-OH.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 374,2; найдено 375,2; Rt=1,846 мин.

Синтез 5-[[2-оксо-2-[2-фенил-5-(трифторметокси)-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 411)



Соединение 411

Стадия 1: Синтез 6-фенилпиперидин-3-ола

6-Фенилпиридин-3-ол (8,00 г, 46,73 ммоль) растворяли в MeOH (250 мл) и добавляли палладий, 10% на угле, тип 487, сухой (2,49 г, 2,34 ммоль, 10% чистота). Реакционную смесь нагревали при 50°C в сосуде высокого давления под давлением 100 бар H_2 в течение 120 ч. Катализатор отфильтровали, промывали MeOH, а растворитель упаривали с получением 6-фенилпиперидин-3-ола (8,1 г, 45,70 ммоль, выход 97,80%).

Данное соединение использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,33 (м, 2H), 1,69 (м, 2H), 1,94 (м, 1H), 2,35 (м, 1H), 3,98 (м, 1H), 3,44 (м, 2H), 7,27 (м, 5H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 177,2; найдено 178,2; Rt=0,656 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-5-гидрокси-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата

К раствору 6-фенилпиперидин-3-ола (8,1 г, 45,70 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (10,47 г, 47,99 ммоль, 11,01 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, упаривали, переносили в воду (30 мл), экстрагировали ДХМ (3 * 50 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали градиентной хроматографией (гексан - МТБЭ) с получением трет-бутил-5-гидрокси-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата (2 г, 7,21 ммоль, выход 15,78%) и фракции с чистотой 87% по ГХМС (4 г).

Структуру чистой фракции подтверждали как транс-, используя 2D ЯМР.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 227,2; найдено 228,0; Rt=1,342 мин.

Стадия 3. Синтез трет-бутил-2-фенил-5-(трифторметокси)пиперидин-1-карбоксилата

В реакционную колбу, оснащенную мешалкой и покрытую алюминиевой фольгой, добавляли трет-бутил-5-гидрокси-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилат (0,55 г, 1,98 ммоль), трифлат серебра (1,53 г, 5,95 ммоль), фторид калия (460,82 мг, 7,93 ммоль) и бис(тетрафторборат) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-диазониабицикло[2.2.2]октана (1,05 г, 2,97 ммоль) в атмосфере Ar. Затем EtOAc (10 мл), 2-фтор-пиридин (577,59 мг, 5,95 ммоль, 511,14 мкл) и трифторметилтриметилсилан (845,91 мг, 5,95 ммоль, 945,16 мкл) последовательно добавляли по каплям, поддерживая внутреннюю температуру ниже 30 °C, используя водную баню. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Полученную смесь фильтровали через слой силикагеля, а фильтрат (80 мл) промывали солевым раствором (3 * 50 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме с получением неочищенного трет-бутил-2-фенил-5-(трифторметокси)пиперидин-1-карбоксилата (0,7 г, неочищенный).

Данное соединение использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,43 (м, 9H), 1,69 (м, 2H), 1,91 (м, 2H), 2,90 (м, 1H), 4,28 (м, 1H), 5,45 (м, 1H), 7,20 (м, 3H), 7,35 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 245,2; найдено 246,2; Rt=1,446 мин.

Стадия 4. Синтез 2-фенил-5-(трифторметокси)пиперидина

К раствору трет-бутил-2-фенил-5-(трифторметокси)пиперидин-1-карбоксилата (0,7 г, 2,03 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (6,40 г, 175,53 ммоль, 8 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч и упаривали в вакууме с получением 2-фенил-5-(трифторметокси)пиперидина (0,7 г, неочищенный, HCl). Данное соединение использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,72 (м, 2H), 3,67 (м, 2H), 3,90 (м, 3H), 4,28 (м, 1H), 4,98 (м, 1H), 7,16 (м, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,58 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 245,2; найдено 246,0; Rt=0,897 мин.

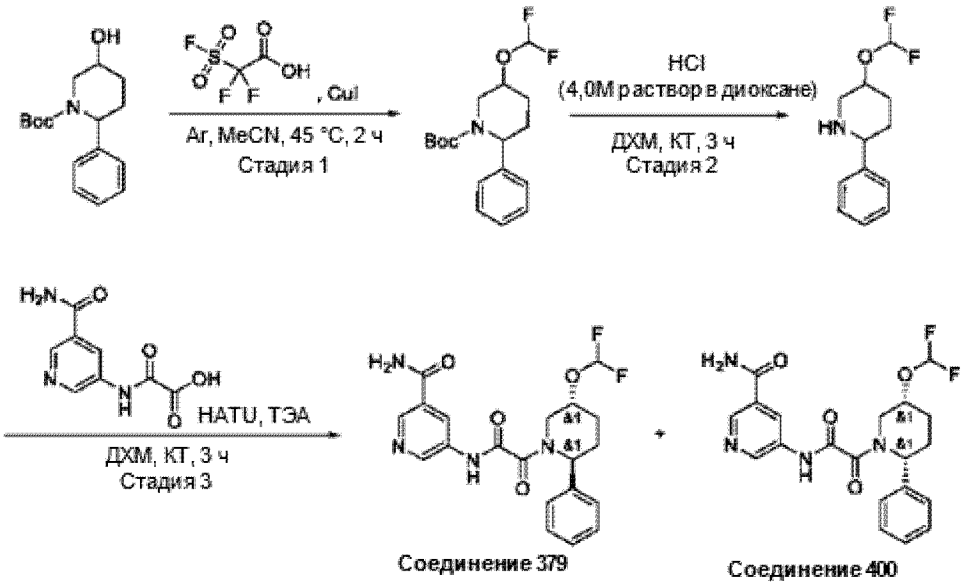
*Стадия 5: Синтез 5-[[2-оксо-2-[2-фенил-5-(трифторметокси)-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 411**)*

К раствору 2-фенил-5-(трифторметокси)пиперидина (0,7 г, 2,00 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (490,76 мг, 2,00 ммоль, HCl) и триэтиламина (1,01 г, 9,99 ммоль, 1,39 мл) добавляли HATU (835,69 мг, 2,20 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч и подвергли ВЭЖХ: 20-45% 0-5 мин вода-ацетонитрил+0,1% FA скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин ацетонитрил+0,1% FA), масса целевого пика 436,39, колонка: XBridge C18 100×19 мм 5 мкм) с получением 5-[[2-оксо-2-[2-фенил-5-(трифторметокси)-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (10 мг, 22,92 мкмоль, выход 1,15%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 1,72-1,93 (м, 2H), 2,08-2,27 (м, 1H), 2,38-2,42 (м, 1H), 2,88-3,28 (м, 1H), 4,06-4,15 (м, 0,6H), 4,54-4,59 (м, 0,4H), 4,61-4,76 (м, 1H), 5,37-5,87 (м, 1H), 7,31-7,47 (м, 5H), 7,56-7,73 (м, 1H), 8,11-8,22 (м, 1H), 8,44-8,59 (м, 1H), 8,69-8,84 (м, 1H), 8,84-8,98 (м, 1H), 11,23-11,42 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 436,2; найдено 437,2; Rt=3,108 мин.

Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-5-(дифторметокси)-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 379) и 5-[[2-[(2R,5R)-5-(дифторметокси)-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 400)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-5-(дифторметокси)-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата

трет-Бутил-5-гидрокси-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилат (0,6 г, 2,16 ммоль) (полученный как описано выше) и иодид меди(I) (82,40 мг, 432,65 мкмоль, 14,66 мкл) растворяли в ACN (30 мл) и нагревали до 45°C в атмосфере аргона. К данному раствору по каплям добавляли раствор 2,2-дифтор-2-фторсульфонил-уксусной кислоты (770,50 мг,

4,33 ммоль, 447,97 мкл) в ACN (3 мл) в течение 10 мин. Полученную смесь перемешивали при 45°C в течение 1,5 ч и по каплям добавляли дополнительную порцию раствора 2,2-дифтор-2-фторсульфонил-уксусной кислоты (770,50 мг, 4,33 ммоль, 447,97 мкл) в ACN (3 мл) в течение 10 мин. Полученную смесь перемешивали при 45°C в течение 12 часов и упаривали в вакууме. Остаток разбавляли ДХМ (75 мл) и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (75 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением трет-бутил-5-(дифторметокси)-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата (0,7 г, неочищенный). Данное соединение использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,45 (с, 9H), 1,65 (м, 2H), 2,14 (м, 1H), 2,29 (м, 2H), 2,60 (м, 1H), 2,88 (м, 1H), 4,22 (м, 2H), 7,24 (м, 5H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 227,2; найдено 228,2; Rt=0,847 мин.

Стадия 2. Синтез 5-(дифторметокси)-2-фенил-пиперидина

К раствору трет-бутил-5-(дифторметокси)-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата (0,7 г, 2,14 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (8,00 г, 219,41 ммоль, 10 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч и упаривали в вакууме с получением 5-(дифторметокси)-2-фенил-пиперидина (0,5 г, неочищенный, HCl). Данное соединение использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,67 (м, 2H), 1,82 (м, 2H), 2,16 (м, 2H), 2,90 (2, 1H), 4,24 (м, 2H), 7,25 (м, 5H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 227,1; найдено 228,2; Rt=0,740 мин.

*Стадия 3: Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-5-(дифторметокси)-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 379**) и 5-[[2-[(2R,5R)-5-(дифторметокси)-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 400**)*

К раствору 5-(дифторметокси)-2-фенил-пиперидина (0,5 г, 1,90 ммоль, HCl), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (465,70 мг, 1,90 ммоль, HCl) и триэтиламина (959,29 мг, 9,48 ммоль, 1,32 мл) добавляли HATU (793,01 мг, 2,09 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч и подвергли ВЭЖХ: 0-5 мин 15-40% вода-ацетонитрил+0,1% ТФУ, скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин ацетонитрил+ 0,1% ТФУ), масса целевого пика 418,40, колонка: SunFireC18 100∗19 мм 5 мкм) с получением 5-[[2-[(2S,5R)-5-(дифторметокси)-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (34 мг, 81,26 мкмоль, выход 5,36%).

Соединение 379: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,62-1,71 (м, 1H), 1,71-1,81 (м, 1H), 2,07-2,24 (м, 1H), 2,29-2,35 (м, 1H), 2,82-3,21 (м, 1H), 3,97-4,52 (м, 2H), 5,26-5,77 (м, 1H), 6,50-6,92 (м, 1H), 7,23-7,31 (м, 1H), 7,31-7,33 (м, 1H), 7,33-7,36 (м, 1H), 7,37-7,45 (м, 2H), 7,52-7,66 (м, 1H), 8,09-8,18 (м, 1H), 8,43-8,53 (м, 1H), 8,71-8,80 (м, 1H), 8,83-8,92 (м, 1H), 11,15-11,39 (м, 1H).

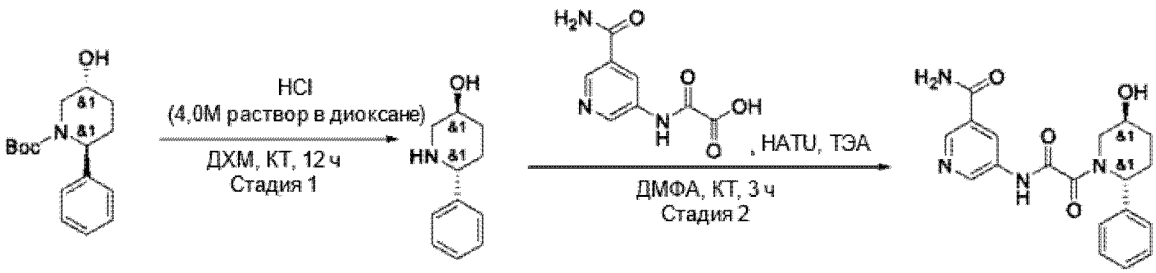
ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 418,2; найдено 419,2; Rt=2,811 мин.

Соединение 400: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,41-1,49 (м, 1H), 1,90-2,06 (м,

2H), 2,40-2,45 (м, 1H), 2,54-2,56 (м, 0,4H), 2,81-2,86 (м, 0,6H), 3,98-4,20 (м, 1H), 4,31-4,51 (м, 1H), 5,17-5,66 (м, 1H), 6,48-6,91 (м, 1H), 7,15-7,30 (м, 1H), 7,31-7,34 (м, 1H), 7,35-7,38 (м, 1H), 7,39-7,43 (м, 2H), 7,55-7,67 (м, 1H), 8,10-8,22 (м, 1H), 8,42-8,54 (м, 1H), 8,72-8,81 (м, 1H), 8,81-8,95 (м, 1H), 11,29-11,33 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 418,2; найдено 419,2; Rt=3,015 мин.

Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-5-гидрокси-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 349)



Соединение 349

Стадия 1: Синтез (3S,6R)-6-фенилпиперидин-3-ола

Структуру boc-защищенного амина из предыдущих примеров подтверждали как транс-.

Раствор трет-бутил-(2R,5S)-5-гидрокси-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата (500,00 мг, 1,80 ммоль) в растворе хлористого водорода 4,0М в диоксане (6,40 г, 175,53 ммоль, 8 мл) перемешивали при 25°C в течение 3 ч и упаривали в вакууме с получением (3S,6R)-6-фенилпиперидин-3-ола (0,3 г, 1,40 ммоль, выход 77,87%, HCl).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,55 (м, 1H), 1,95 (м, 3H), 2,74 (м, 1H), 3,23 (м, 1H), 4,02 (м, 1H), 4,19 (м, 1H), 7,41 (м, 3H), 7,59 (м, 2H), 9,46 (м, 1H), 9,85 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 177,1; найдено 178,2; Rt=0,662 мин.

*Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-5-гидрокси-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 349**)*

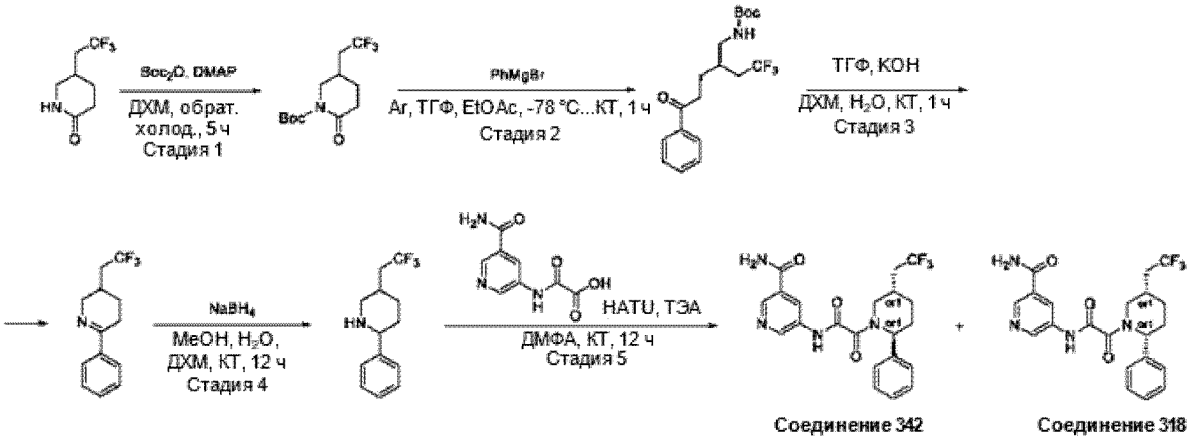
К раствору (3S,6R)-6-фенилпиперидин-3-ола (290,28 мг, 1,64 ммоль, HCl), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (402,27 мг, 1,64 ммоль, HCl) и триэтиламина (828,64 мг, 8,19 ммоль, 1,14 мл) добавляли HATU (685,01 мг, 1,80 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч и подвергли ВЭЖХ: 20-20-65% 0-1-6 мин 0,2% ТФУ-метанол, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол) масса целевого пика 368, колонка: YMC Triart C18 100*20 мм, 5 мкм) с получением 5-[[2-[(2R,5S)-5-гидрокси-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (250 мг, 678,64 мкмоль, выход 41,44%).

Структуру boc-защищенного амина подтверждали как транс-.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,44-1,64 (м, 2H), 2,09-2,27 (м, 2H), 2,65-3,13 (м, 1H), 3,67-4,33 (м, 2H), 4,73-4,95 (м, 1H), 5,19-5,73 (м, 1H), 7,24-7,29 (м, 1H), 7,29-7,34 (м, 2H), 7,35-7,42 (м, 2H), 7,54-7,63 (м, 1H), 8,08-8,21 (м, 1H), 8,44-8,57 (м, 1H), 8,69-8,78 (м, 1H), 8,81-8,95 (м, 1H), 11,01-11,33 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 368,2; найдено 369,2; Rt=2,375 мин.

Синтез 5-[[2-оксо-2-[(2S,5S)-2-фенил-5-(2,2,2-трифторэтил)-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 342) и 5-[[2-оксо-2-[(2R,5S)-2-фенил-5-(2,2,2-трифторэтил)-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 318)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-2-оксо-5-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-1-карбоксилата

Раствор трет-бутоксикарбонилтрет-бутилкарбоната (15,06 г, 69,00 ммоль, 15,84 мл) в ДХМ (25,00 мл) медленно (в течение 5 ч) добавляли к раствору 5-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-она (5 г, 27,60 ммоль) и DMAP (33,72 мг, 276,01 мкмоль) в ДХМ (25,00 мл), который нагревали с обратным холодильником. Аликвота показывает ~ 50% превращение в желаемый продукт; еще 1 экв. трет-бутоксикарбонилтрет-бутилкарбоната (15,06 г, 69,00 ммоль, 15,84 мл) добавляли аналогичным способом. После завершения реакции органические растворители упаривали с получением трет-бутил-2-оксо-5-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-1-карбоксилата (8,2 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,38 (с, 9H), 1,55 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 2,18 (м, 1H), 2,39 (м, 4H), 3,41 (м, 1H), 3,62 (м, 1H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил-N-[5-оксо-5-фенил-2-(2,2,2-трифторэтил)пентил]карбамата

трет-Бутил-2-оксо-5-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-1-карбоксилат (1 г, 3,56 ммоль) растворяли в ТГФ (5,00 мл) и охлаждали до -78°C в атмосфере Ar. Раствор бром(фенил)магния (644,62 мг, 3,56 ммоль, 1,4 мл) добавляли по каплям, а реакционную смесь нагревали до комн. темп. Через 30 мин реакционную смесь гасили избытком насыщ. водн. NH_4Cl, и экстрагировали EtOAc (15 мл). Упаривание растворителя приводит к получению трет-бутил-N-[5-оксо-5-фенил-2-(2,2,2-трифторэтил)пентил]карбамата (0,8 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,46 (м, 9H), 1,83 (м, 7H), 3,05 (м, 4H), 4,77 (м, 1H),

7,45 (м, 3H), 7,95 (с, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M-Boc]^+$ m/z: рассчит. 259,2; найдено 260,2; Rt=1,406 мин.

Стадия 3. Синтез 6-фенил-3-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,5-тетрагидропиридина

трет-Бутил-N-[5-оксо-5-фенил-2-(2,2,2-трифторэтил)пентил]карбамат (3 г, 8,35 ммоль) растворяли в ДХМ (20 мл) с последующим добавлением ТФУ (2,86 г, 25,04 ммоль, 1,93 мл). После завершения реакции (на основании НЯМР) реакционную смесь нейтрализовали 50% водн. раствором КОН (4,68 г, 83,48 ммоль, 2,30 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (50 мл), органический растворитель сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением 6-фенил-3-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,5-тетрагидропиридина (1,3 г, 5,39 ммоль, выход 64,55%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 1,55 (м, 1H), 2,11 (м, 4H), 2,64 (м, 1H), 2,84 (м, 1H), 3,45 (м, 1H), 4,11 (м, 1H), 7,40 (м, 3H), 7,78 (м, 2H).

Стадия 4. Синтез 2-фенил-5-(2,2,2-трифторэтил)пиперидина

6-Фенил-3-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,5-тетрагидропиридин (1,3 г, 5,39 ммоль), 6-фенил-3-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,5-тетрагидропиридин (1,3 г, 5,39 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл) и H_2O (5 мл) и охлаждали до 25 °C. Порциями добавляли боргидрид натрия (407,73 мг, 10,78 ммоль, 381,05 мкл) к полученной смеси и дополнительно перемешивали в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь подкисляли 10% водн. HCl до pH 2, промывали МТБЭ (2 * 10 мл), подщелачивали 10% водн. NaOH до pH 10 и экстрагировали ДХМ (30 мл). Упаривание растворителя привело к получению чистого 2-фенил-5-(2,2,2-трифторэтил)пиперидина (1 г, 4,11 ммоль, выход 76,29%) в виде смеси цис- и транс- (20:80) изомеров.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,31 (м, 1H), 1,44 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,94 (м, 4H), 2,51 (м, 1H), 3,01 (м, 1H), 3,22 (м, 1H), 3,48 (м, 1H), 7,28 (м, 5H).

*Стадия 5: Синтез 5-[[2-оксо-2-[(2S,5S)-2-фенил-5-(2,2,2-трифторэтил)-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 342**) и 5-[[2-оксо-2-[(2R,5S)-2-фенил-5-(2,2,2-трифторэтил)-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 318**)*

DIPEA (368,33 мг, 2,85 ммоль, 496,41 мкл) добавляли к раствору соответствующей 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (0,2 г, 814,27 мкмоль, HCl) и 2-фенил-5-(2,2,2-трифторэтил)пиперидина (198,08 мг, 814,27 мкмоль) в ДМФА (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением раствора HATU (340,57 мг, 895,69 мкмоль) в ДМФА (2 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 19 * 100 5 мкм и H_2O-MeCN в качестве подвижной фазы) с получением чистого транс-5-[[2-оксо-2-[(2S,5S)-2-фенил-5-(2,2,2-трифторэтил)-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,18 г, 414,35 мкмоль, выход 50,89%) и цис-5-[[2-оксо-2-[(2R,5S)-2-фенил-5-(2,2,2-трифторэтил)-1-

пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (30,2 мг, 69,52 мкмоль, выход 8,54%) в виде диастереомеров.

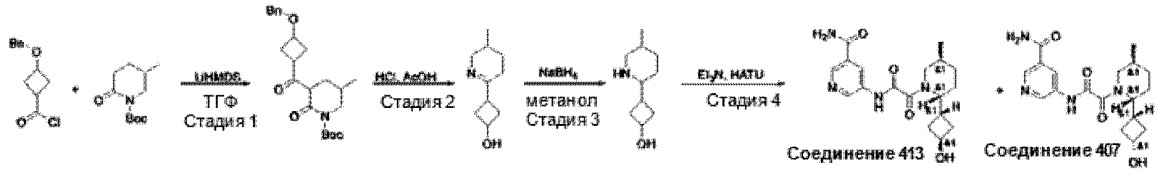
Соединение 342: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,54 (м, 1H), 1,67 (м, 1H), 1,97 (м, 1H), 2,09 (м, 1H), 2,27 (м, 1H), 2,43 (м, 1H), 2,79 (м, 1H), 4,01 (м, 1H), 5,39 (м, 1H), 7,27 (м, 1H), 7,31 (м, 2H), 7,36 (м, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,60 (м, 1H), 8,15 (м, 1H), 8,45 (м, 1H), 8,76 (м, 1H), 8,86 (м, 1H), 11,25 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 434,2; найдено 435,2; Rt=3,262 мин.

Соединение 318: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,25 (м, 1H), 1,77 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 1,98 (м, 1H), 2,08 (м, 2H), 2,70 (м, 2H), 4,07 (м, 1H), 5,50 (м, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,60 (м, 1H), 8,15 (м, 1H), 8,46 (м, 1H), 8,77 (м, 1H), 8,86 (м, 1H), 11,29 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 434,2; найдено 435,2; Rt=3,217 мин.

Синтез *рац*-5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-гидроксициклобутил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 413) и *рац*-5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-гидроксициклобутил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 407)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-3-(3-бензилоксициклобутанекарбонил)-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата

К предварительно охлажденному раствору (-78 °C) трет-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (3,6 г, 16,88 ммоль) в ТГФ (100 мл) по каплям добавляли LiHMDS (35,45 ммоль, 33,5 мл). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Одной порцией добавляли раствор 3-бензилоксициклобутанекарбонилхлорида (3,79 г, 16,88 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при той же температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили $NaHSO_4$ (10 г; 10% раствор) и экстрагировали ДХМ (2 * 100 мл). Органические слои промывали водой, сушили над Na_2SO_4. ДХМ упаривали с получением трет-бутил-3-(3-бензилоксициклобутанкарбонил)-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (8 г, неочищенный)

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 0,95 (с, 3H), 1,20 (м, 2H), 1,45 (м, 9H), 1,90 (м, 2H), 2,10-2,25 (м, 4H), 3,00 (м, 2H), 3,75 (м, 1H), 3,95 (м, 1H), 4,42 (м, 2H), 7,31 (м, 5H).

ЖХМС (ИЭР): $[M-Boc]^+$ m/z: рассчит. 401,2; найдено 302,2; Rt=1,447 мин.

Стадия 2. Синтез 3-(5-метил-2-пиперидил)циклобутанола

трет-Бутил-3-(3-бензилоксициклобутанекарбонил)-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (2 г, 4,98 ммоль) растворяли в AcOH (25 мл) и порциями добавляли водный раствор хлористого водорода (1,82 г, 4,98 ммоль, 25 мл, 10% чистота). После того, как

добавление завершили полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 14 ч. Затем растворители удалили при пониженном давлении, а остаток разделяли между 1N HCl (5 мл) и ДХМ (20 мл). Органический слой отделяли и отбрасывали. Водный слой подщелачивали до pH ≈ 10 добавлением 10% NaOH и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). EtOAc раствор отделяли, сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении, получая 3-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)циклобутанол (300 мг, 1,79 ммоль, выход 36,01%). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 0,90 (м, 3H), 1,10-1,20 (м, 1H), 1,50 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,85-2,20 (м, 4H), 2,30-2,50 (м, 3H), 2,95 (м, 1H), 3,25-3,40 (шир. с, 1H), 3,68 (д, 1H), 4,13 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 257,2; найдено 258,2; Rt=0,803 мин.

Стадия 3: Синтез 3-(5-метил-2-пиперидил)циклобутанола

К раствору 3-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)циклобутанола (0,45 г, 2,69 ммоль) в MeOH (10 мл) порциями добавляли боргидрид натрия (101,79 мг, 2,69 ммоль, 95,13 мкл) при 25 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч и упаривали в вакууме. Остаток обрабатывали раствором хлористого водорода в диоксане. Затем диоксан упаривали. Осадок промывали ТГФ, сушили в вакууме с получением 3-(5-метил-2-пиперидил)циклобутанола (300 мг, неочищенный, HCl)

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 0,90 (д, 3H), 1,00-1,10 (м, 1H), 1,20-1,30 (м, 1H), 1,40-1,50 (м, 1H), 1,60-2,00 (м, 5H), 2,10-2,40 (м, 3H), 2,80 (м, 1H), 3,00 (м, 1H), 3,50 (шир с, 1H), 3,83 (м, 1H), 9,00 (шир с, 1H), 9,40 (шир с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 169,2; найдено 170,2; Rt=0,645 мин.

*Стадия 4: Синтез рац-5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-гидроксициклобутил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 413**) и рац-5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-гидроксициклобутил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 407**)*

К раствору 3-(5-метил-2-пиперидил)циклобутанола (0,3 г, 1,46 ммоль, HCl), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (358,18 мг, 1,46 ммоль, HCl) и триэтиламина (1,48 г, 14,58 ммоль, 2,03 мл) в ДМФА (3 мл) порциями добавляли HATU (609,92 мг, 1,60 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь подвергли ВЭЖХ (10-10-40% 0-1-6 мин 0,1% NH_3-метанол, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин, метанол) масса целевого пика 360, колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-гидроксициклобутил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (12 мг, 33,30 мкмоль, выход 2,28%) и 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-гидроксициклобутил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (100 мг, 277,46 мкмоль, выход 19,03%) ,5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-гидроксициклобутил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (12 мг, 33,30 мкмоль, выход 2,28%)

Соединение 413:

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 0,89-1,00 (м, 3H), 1,21-1,33 (м, 1H), 1,35-1,48 (м, 1H), 1,64-1,80 (м, 1H), 1,80-1,89 (м, 3H), 1,91-2,15 (м, 3H), 2,71-2,81 (м, 1H), 2,85-3,25 (м, 1H), 3,41-3,47 (м, 1H), 3,78-4,01 (м, 1H), 4,22-4,44 (м, 1H), 4,94-5,05 (м, 1H), 7,57-7,65 (м, 1H), 8,14-8,21 (м, 1H), 8,45-8,57 (м, 1H), 8,72-8,83 (м, 1H), 8,86-8,94 (м, 1H), 11,10 (уш. с, 1H).

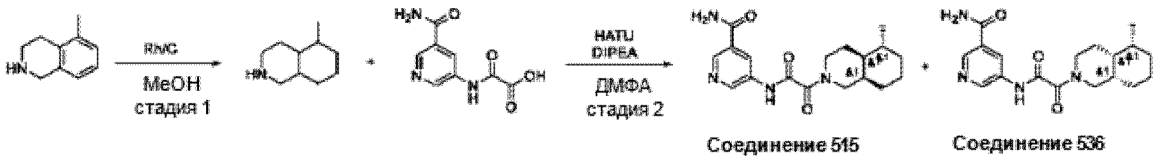
ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 360,2; найдено 361,2; Rt=2,180 мин.

Соединение 407:

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 0,90-1,01 (м, 3H), 1,24-1,45 (м, 3H), 1,47-1,68 (м, 2H), 1,68-2,04 (м, 3H), 2,19-2,23 (м, 1H), 2,28-2,33 (м, 1H), 2,93-3,25 (м, 1H), 3,41-3,78 (м, 1H), 3,82-3,93 (м, 1H), 3,97-4,45 (м, 1H), 4,88-5,03 (м, 1H), 7,54-7,70 (м, 1H), 8,11-8,24 (м, 1H), 8,44-8,57 (м, 1H), 8,72-8,85 (м, 1H), 8,87-8,97 (м, 1H), 11,00-11,17 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+1]^+$ m/z: рассчит. 360,2; найдено 361,2; Rt=2,336 мин.

Синтез 5-(2-(5-метилоктагидроизохинолин-2(*1H*)-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (соединение 515, соединение 536)



Стадия 1: Синтез 5-метилдекагидроизохинолина

5-Метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (0,5 г, 2,72 ммоль, HCl) растворяли в MeOH и гидрировали под высоким давлении в течение 48 ч. После завершения реакции катализатор отфильтровали, а упаривание органического растворителя привело к получению 5-метил-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-декагидроизохинолина (0,3 г, 1,58 ммоль, выход 58,09%, HCl), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,86 (д, 3H), 1,52 (м, 7H), 2,92 (м, 4H), 3,28 (м, 2H), 4,16 (м, 2H), 8,45 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 153,2; найдено 154,2; Rt=0,723 мин.

*Стадия 2: Синтез 5-(2-(5-метилоктагидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (**соединение 515** и соединение **536**)*

5-Метил-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-декагидроизохинолин (0,35 г, 1,84 ммоль, HCl), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (385,85 мг, 1,84 ммоль, TEA) и DIPEA (715,27 мг, 5,53 ммоль, 963,98 мкл) растворяли в ДМФА (6 мл) при щадящем нагреве. HATU (841,73 мг, 2,21 ммоль) добавляли малыми порциями при интенсивном перемешивании и периодическом нагревании. После завершения реакции смесь очищали с помощью ВЭЖХ (21% 0,5-6,5 мин; вода-MeCN; 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин MeCN; масса целевого пика 344; колонка SunFire 19*100 мм) и повторно очищали (11-18% 0,5-5 мин; вода-MeCN+NH_3 30 мл/мин; загрузочный насос MeCN 4 мл/мин; масса целевого пика 344 колонка Triart 19*100 мм) с получением 5-[[2-[(*4aS,5R,8aR*)-5-метил-3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидро-*1H*-изохинолин-2-ил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-

карбоксамида (5 мг, 14,52 мкмоль, выход 7,87е-1%) в 4 фракциях. Структура аминового ядра не подтверждена; относительную конфигурацию назначали с помощью 1D H-ЯМР.

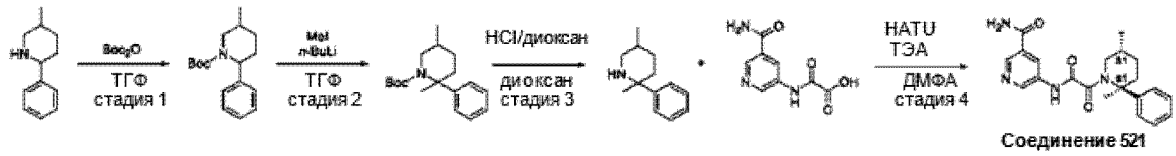
Соединение 515: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,83-0,92 (м, 4H), 0,95-1,07 (м, 2H), 1,06-1,32 (м, 3H), 1,32-1,42 (м, 1H), 1,52-1,77 (м, 3H), 1,83-1,98 (м, 1H), 2,25-2,32 (м, 0,5H), 2,58-2,66 (м, 0,5H), 2,66-2,74 (м, 0,5H), 3,02-3,08 (м, 0,5H), 3,74-4,07 (м, 1H), 4,21-4,54 (м, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 8,41-8,48 (м, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 10,87 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 344,2; найдено 345,2; Rt=2,642 мин.

Соединение 536: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,79-0,86 (м, 3H), 0,97-1,05 (м, 1H), 1,17-1,31 (м, 3H), 1,35-1,52 (м, 3H), 1,54-1,65 (м, 2H), 1,68-1,86 (м, 2H), 2,63-2,85 (м, 1H), 2,97-3,24 (м, 1H), 3,56-3,90 (м, 1H), 4,10-4,45 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,43-8,50 (м, 1H), 8,74-8,77 (м, 1H), 8,82-8,88 (м, 1H), 11,05 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 344,2; найдено 345,2; Rt=2,445 мин.

Синтез 5-(2-(2,5-диметил-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида (Соединение 521)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-5-метил-2-фенилпиперидин-1-карбоксилата

5-Метил-2-фенил-пиперидин (1 г, 5,71 ммоль) растворяли в ТГФ (20 мл) с последующим добавлением boc_2O(1,25 г, 5,71 ммоль, 1,31 мл) по каплям. Через 1 ч упаривание растворителя и очистка СС (Companion combiflash; 40 г SiO_2; хлороформ/MeCN с MeCN от 0 до 10%, скорость потока=40 мл/мин, Rv=3-8 cv.) приводит к получению *трет*-бутил-5-метил-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата (1,1 г, 3,99 ммоль, выход 70,01%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,06 (д, 3H), 1,21 (м, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,86 (м, 2H), 2,08 (м, 2H), 2,98 (д, 1H), 3,86 (д, 1H), 5,24 (м, 1H), 7,28 (м, 5H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 175,4; найдено 176,2; Rt=1,617 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-2,5-диметил-2-фенилпиперидин-1-карбоксилата

трет-Бутил-5-метил-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилат (0,4 г, 1,45 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и охлаждали до -40°C в атмосфере Ar. Бутиллитий (2,5 М, 697,21 мкл) добавляли по каплям, поддерживая температуру ниже -35°C и дополнительно перемешивали в течение 30 мин при той же температуре. Аликвота промежуточного соединения (гасили дейтерометанолом CD_3OD) показывает ~80% превращение литиированного продукта. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и одной порцией добавляли иодметан (618,50 мг, 4,36 ммоль, 271,27 мкл), а реакционную смесь нагревали до комн. темп. с последующим перемешиванием в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили избытком насыщ. водн. NH_4Cl и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные

органические слои сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-2,5-диметил-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилата (0,33 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,06 (д, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,46 (с, 9H), 1,58 (м, 2H), 2,98 (м, 1H), 3,12 (м, 1H), 3,86 (м, 1H), 4,12 (м, 1H), 5,24 (м, 1H), 7,28 (м, 5H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 189,4; найдено 190,2; Rt=1,758 мин.

Стадия 3: Синтез 2,5-диметил-2-фенилпиперидина

трет-Бутил-2,5-диметил-2-фенил-пиперидин-1-карбоксилат (0,3 г, 1,04 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл) с последующим добавлением раствора HCl (377,95 мг, 10,37 ммоль, 472,44 мкл) в диоксане (5 мл). После завершения реакции органические растворители упаривали, а неочищенный продукт повторно упаривали с MeOH (10 мл) и толуолом (10 мл) с получением 2,5-диметил-2-фенил-пиперидина (0,2 г, 885,91 мкмоль, выход 85,46%, HCl), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98 (д, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,92 (м, 4H), 2,12 (м, 1H), 2,56 (м, 3H), 7,58 (м, 5H).

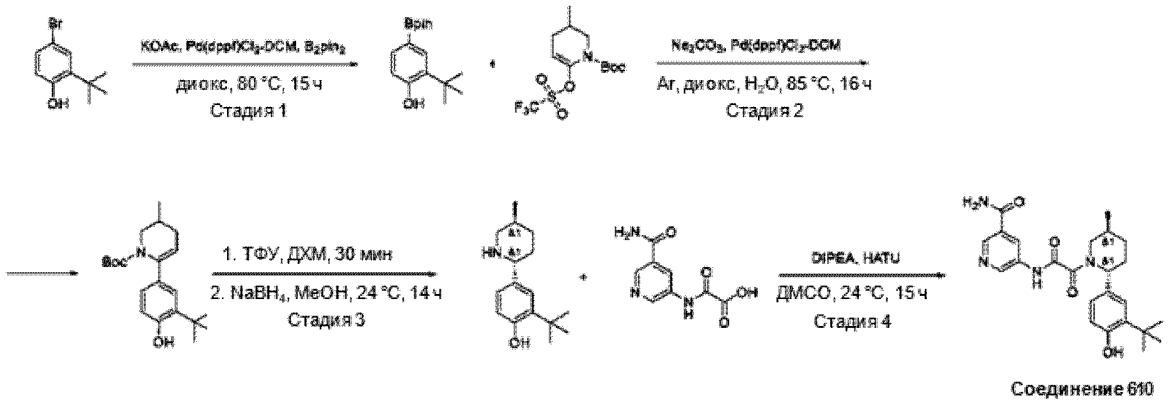
Стадия 4: Синтез 5-(2-(2,5-диметил-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида ***(Соединение 521)***

2-[(5-Карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (185,30 мг, 885,91 мкмоль, TEA), 2,5-диметил-2-фенил-пиперидин (0,2 г, 885,91 мкмоль, HCl) и DIPEA (343,48 мг, 2,66 ммоль, 462,92 мкл) растворяли в ДМФА (6 мл) при щадящем нагреве. HATU (404,22 мг, 1,06 ммоль) добавляли малыми порциями при интенсивном перемешивании и периодическом нагревании. После завершения реакции смесь очищали с помощью ВЭЖХ (23% 0,5-6,5 мин вода-MeCN; скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин MeCN); масса целевого пика 380; колонка: SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (L)) с получением 5-[[2-[(*2R,5S*)-2,5-диметил-2-фенил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (27 мг, 70,97 мкмоль, выход 8,01%). Структуру аминового ядра подтверждали с помощью 2D-ЯМР спектроскопии.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,93 (д, 3H), 1,11-1,19 (м, 1H), 1,48-1,59 (м, 1H), 1,66-1,74 (м, 1H), 1,81 (с, 3H), 1,86-1,99 (м, 2H), 3,08-3,19 (м, 1H), 3,54-3,63 (м, 1H), 7,12-7,20 (м, 1H), 7,25-7,34 (м, 4H), 7,60 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,89 (д, 1H), 10,97 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 380,4; найдено 381,2; Rt=2,619 мин.

Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-трет-бутил-4-гидрокси-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 610)



Стадия 1: Синтез 2-трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола

4-Бром-2-трет-бутил-фенол (15 г, 65,47 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (17,79 г, 70,05 ммоль), сухой ацетат калия (25,70 г, 261,88 ммоль, 16,37 мл), $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (2,71 г, 3,27 ммоль) и 1,4-диоксан (200 мл) помещали в 3-х горлую круглодонную колбу в атмосфере аргона и перемешивали при 80°C в течение 15 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали ДХМ. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток подвергли колоночной флэш-хроматографии с получением 2-трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (12 г, 43,45 ммоль, выход 66,37%).

Данные хроматографии: колонка RediSep: 330 г, длина прогона: 18,7 CV, скорость потока: 100 мл/мин

Растворитель A: $CHCl_3$; растворитель B: ацетонитрил

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,19 (с, 12H), 1,27 (с, 9H), 6,63 (д, 1H), 7,22 (д, 1H), 7,38 (с, 1H), 9,35 (с, 1H).

Стадия 2: Синтез трет-бутил-6-(3-трет-бутил-4-гидрокси-фенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

2-трет-Бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол (6,8 г, 24,62 ммоль), трет-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (6,80 г, 19,70 ммоль), карбонат натрия (7,83 г, 73,87 ммоль, 3,09 мл) и $Pd(dppf)Cl_2$*ДХМ (814,21 мг, 984,87 мкмоль) добавляли к смеси 1,4-диоксана (50 мл) и воды (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 85°C в атмосфере аргона. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-6-(3-трет-бутил-4-гидрокси-фенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (5 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-}tBu]^+$ m/z: рассчит. 289,2; найдено 290,2; Rt=1,532 мин.

Стадия 3. Синтез 2-трет-бутил-4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенола

трет-Бутил-6-(3-трет-бутил-4-гидрокси-фенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (2,3 г, 4,39 ммоль) растворяли в смеси ТФУ (7,40 г, 64,90 ммоль, 5 мл) и ДХМ (5 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе (температура бани 45 C) с получением неочищенного азометина, который использовали непосредственно на следующей стадии. Неочищенный материал с предыдущей стадии растворяли в метаноле (50 мл) с последующим добавлением боргидрид натрия (216,11 мг, 5,71 ммоль, 201,97 мкл) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи и подкисляли раствором HCl/диоксан. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением 2-трет-бутил-4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенола, который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 247,2; найдено 248,2; Rt=0,783 мин.

Стадия 4: Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-трет-бутил-4-гидрокси-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида ***(Соединение 610)***

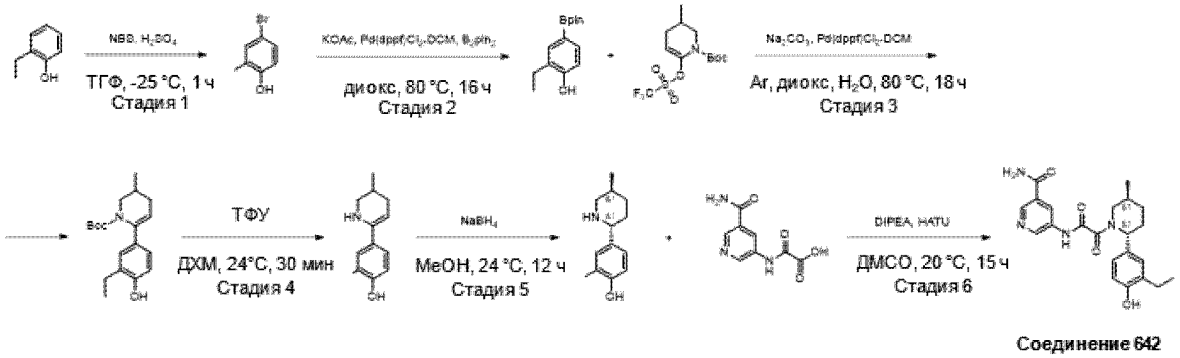
2-трет-Бутил-4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенол (500,00 мг, 1,03 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (237,17 мг, 1,13 ммоль, TEA) и DIPEA (742,00 мг, 5,74 ммоль, 1 мл) растворяли в ДМСО (5 мл) с последующим добавлением HATU (509,54 мг, 1,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 ч, а затем подвергли ВЭЖХ с получением 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-трет-бутил-4-гидрокси-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,07 г, 159,63 мкмоль, выход 15,49%).

Данные ВЭЖХ: 2-10 мин 50-60% MeCN/H_2O 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл MeCN), колонка: SunFire 100 * 19 мм, 5 мкм; информация по образцу: 2-10 мин 50-60% вода/MeCN+NH_3 (загрузочный насос 4 мл MeCN+NH_3) колонка: TRIART 100 * 20 5 мкм

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,95-1,07 (м, 3H), 1,25-1,36 (м, 10H), 1,63-1,79 (м, 1H), 1,79-1,94 (м, 1H), 1,96-2,09 (м, 1H), 2,09-2,18 (м, 1H), 2,74-3,26 (м, 1H), 3,37-3,98 (м, 1H), 5,01-5,58 (м, 1H), 6,69-6,81 (м, 1H), 6,90-7,01 (м, 1H), 7,01-7,12 (м, 1H), 7,50-7,65 (м, 1H), 8,08-8,21 (м, 1H), 8,40-8,55 (м, 1H), 8,67-8,79 (м, 1H), 8,79-8,92 (м, 1H), 9,28 (с, 1H), 11,02-11,32 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 438,2; найдено 439,2; Rt=3,087 мин.

Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-этил-4-гидрокси-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 642)



Соединение 642

Стадия 1. Синтез 4-бром-2-этил-фенола

2-Этилфенол (14 г, 114,60 ммоль, 13,73 мл) и серную кислоту (224,80 мг, 2,29 ммоль) растворяли в ТГФ (500 мл), а смесь охлаждали до -25 °C. Порциями добавляли NBS (21,21 г, 119,18 ммоль) при перемешивании при -25 °C, а реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при данной температуре, а затем оставляли нагреваться до комн. темп. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и растворяли в этилацетате. Органический слой промывали раствором $NaHCO_3$, раствором $NaHSO_3$, водой, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали на роторном испарителе с получением 4-бром-2-этил-фенола (18 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,10 (т, 3Н), 2,49 (к, 2Н), 6,72 (д, 1Н), 7,12 (д, 1Н), 7,19 (с, 1Н), 9,55 (с, 1Н).

Стадия 2: Синтез 2-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола

4-Бром-2-этил-фенол (18 г, 80,57 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (22,51 г, 88,63 ммоль), ацетат калия (31,63 г, 322,29 ммоль, 20,15 мл) и Pd(dppf)Cl_2 ДХМ (3,33 г, 4,03 ммоль) смешивали в 1,4-диоксане (400 мл), а реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток подвергли колоночной флэш-хроматографии с получением 2-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (10 г, 40,30 ммоль, выход 50,02%). Данные хроматографии: колонка RediSep: 330 г, длина прогона: 25,0 CV, скорость потока: 100 мл/мин, растворитель А: $CHCl_3$, растворитель В: ацетонитрил.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,10 (т, 3Н), 1,14 (с, 12Н), 2,49 (к, 2Н), 6,67 (д, 1Н), 7,26 (д, 1Н), 7,33 (с, 1Н), 9,39 (с, 1Н).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 247,2; найдено 248,2; Rt=1,447 мин.

Стадия 3. Синтез трет-бутил-6-(3-этил-4-гидрокси-фенил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата

2-Этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол (2,5 г, 10,08 ммоль), трет-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2Н-пиридин-1-

карбоксилат (2,78 г, 8,06 ммоль), карбонат натрия (3,20 г, 30,23 ммоль, 1,27 мл) и Pd(dppf)Cl_2 ДХМ (333,19 мг, 403,02 мкмоль) добавляли к смеси 1,4-диоксана (20 мл) и воды (10 мл), а реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 80°C в течение 18 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали через небольшой слой силикагеля. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-6-(3-этил-4-гидрокси-фенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (2 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-}tBu]^+$ m/z: рассчит. 261,2; найдено 262,2; Rt=1,585 мин.

Стадия 4. Синтез 2-этил-4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)фенола

трет-Бутил-6-(3-этил-4-гидрокси-фенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (2 г, 2,90 ммоль) растворяли в смеси ТФУ (7,40 г, 64,90 ммоль, 5 мл) и ДХМ (5 мл), а реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 0,5 ч и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-этил-4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)фенола (1,36 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 217,2; найдено 218,4; Rt=0,919 мин.

Стадия 5. Синтез 2-этил-4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенола

Неочищенный 2-этил-4-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)фенол (1,36 г, 2,38 ммоль) растворяли в метаноле (30 мл) и одной порцией добавляли боргидрид натрия (0,2 г, 5,29 ммоль, 186,92 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 12 ч, а затем подкисляли раствором HCl-диоксан. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением 2-этил-4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенола (1,3 г, неочищенный, HCl), который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 219,2; найдено 220,2; Rt=0,901 мин.

Стадия 6: Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-этил-4-гидрокси-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида ***(Соединение 642)***

2-Этил-4-[(2R,5S)-5-метил-2-пиперидил]фенол (0,2 г, 265,85 мкмоль, HCl), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (78,36 мг, 319,02 мкмоль, HCl) и DIPEA (742,00 мг, 5,74 ммоль, 1 мл) добавляли к ДМСО (1,5 мл) с последующим добавлением HATU (141,52 мг, 372,19 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 15 ч. После завершения реакции (контроль ЖХМС) реакционную смесь подвергли ВЭЖХ с получением 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-этил-4-гидрокси-фенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,021 г, 51,16 мкмоль, выход 19,24%) в виде двух фракций: фракция_1 (8 мг, 100% по ЖХМС) и фракция (14 мг, 98% по ЖХМС).

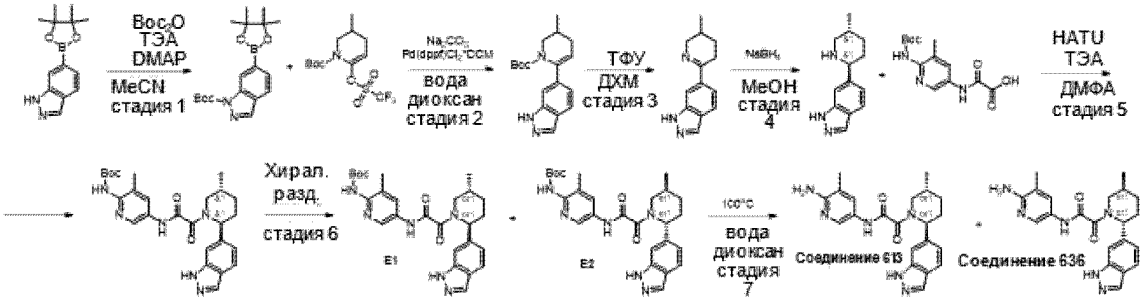
Данные ВЭЖХ:

Информация по образцу: 2-10 мин 60-85% вода/MeOH+NH_3 (загрузочный насос 4 мл MeOH+NH_3) колонка: TRIART 100 * 20 мм 5 мкм

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 600 МГц): δ (м. д.) 1,05 (м, 6H), 1,31 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,84 (м, 1H), 2,01 (м, 1H), 2,14 (м, 1H), 2,52 (м, 2H), 2,92 (м, 1H), 3,58 (м, 1H), 5,27 (м, 1H), 6,74 (м, 1H), 6,98 (м, 2H), 7,57 (м, 1H), 8,13 (м, 1H), 8,46 (м, 1H), 8,73 (м, 1H), 8,96 (м, 2H), 11,20 (с, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 410,2; найдено 411,4; Rt=2,425 мин.

Синтез 2-(2-(*1H*-индазол-6-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-*N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (соединение 613 и соединение 636)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-1-карбоксилата

К перемешиваемой смеси 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-*1H*-индазола (2,00 г, 8,19 ммоль), TEA (1,04 г, 10,24 ммоль, 1,43 мл) в MeCN (20 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (1,97 г, 9,01 ммоль, 2,07 мл) при температуре окружающей среды с последующим добавлением DMAP (100,10 мг, 819,35 мкмоль), затем реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а полученный остаток растворяли в ДХМ, промывали $NaHSO_4$(водн.), $NaHCO_3$ (водн.), солевым раствором, затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-1-карбоксилата (1 г, 2,91 ммоль, выход 35,46%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,29 (с, 12H), 1,62 (с, 9H), 7,59 (м, 1H), 7,83 (м, 1H), 8,40 (м, 1H), 8,48 (м, 1H).*Стадия 2: Синтез трет-бутил-6-(1H-индазол-6-ил)-3-метил-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата* *трет*-Бутил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-1-карбоксилат (1,87 г, 5,43 ммоль), *трет*-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (2,06 г, 5,98 ммоль) и карбонат натрия (1,15 г, 10,87 ммоль, 455,19 мкл) смешивали вместе в смеси диоксана (30 мл) и воды (10 мл). Колбу вакуумировали и повторно заполняли трижды аргоном и добавляли в нее дихлор(1,1'-*бис(дифенилфосфанил)ферроцен)палладий*(II)*ДХМ (221,75 мг, 271,63 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc/вода, органическую фазу отделяли, водную фазу промывали дополнительной порцией EtOAc, объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-6-(1-*трет*-бутоксикарбонил-3-

метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-6-ил)индазол-1-карбоксилата (2,2 г, 5,32 ммоль, выход 97,93%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 313,2; найдено 314,2; Rt=1,464 мин.

Стадия 3: Синтез 6-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)-1H-индазола

трет-Бутил-6-(1-*трет*-бутоксикарбонил-3-метил-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-6-ил)индазол-1-карбоксилат (3,4 г, 8,22 ммоль) растворяли в смеси ДХМ (12 мл) и ТФУ (12 мл), затем перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали с помощью 20% водн. раствора NaOH, полученный раствор разбавляли ДХМ, органическую фазу отделяли, а водный слой промывали дополнительной порцией ДХМ. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-*1H*-индазола (1,15 г, 5,39 ммоль, выход 65,58%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,91 (д, 3H), 1,27 (м, 1H), 1,61 (м, 1H), 1,83 (м, 1H), 2,59 (м, 1H), 2,78 (м, 1H), 3,12 (м, 1H), 3,83 (м, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,89 (с, 1H).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 213,2; найдено 214,2; Rt=0,878 мин.

Стадия 4. Синтез рац-6-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)-1H-индазола

6-(5-Метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)-*1H*-индазол (1,15 г, 5,39 ммоль) растворяли в MeOH (15 мл) и порциями добавляли боргидрид натрия (1,02 г, 26,96 ммоль, 953,24 мкл) при охлаждении ледяной водой. Реакционную смесь нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 12 ч. Добавляли NH_4Cl (водн.), а MeOH упаривали, водный слой экстрагировали ДХМ (3 * 30 мл) и объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали в вакууме при 45°C с получением *рац*-6-((*2R,5S*)-5-метилпиперидин-2-ил)-*1H*-индазола (0,36 г, 1,67 ммоль, выход 31,01%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,80 (д, 3H), 1,07 (м, 1H), 1,34 (м, 1H), 1,49 (м, 1H), 1,73 (м, 2H), 2,25 (м, 1H), 2,35 (м, 1H), 2,97 (м, 1H), 3,54 (м, 2H), 7,05 (д, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,93 (с, 1H).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 215,2; найдено 216,2; Rt=1,035 мин.*Стадия 5: Синтез рац-трет-бутил-(5-(2-((2R,5S)-2-(1H-индазол-6-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата*

трет-Бутил-*N*-[3-метил-5-(оксамоиламино)-2-пиридил]карбамат (492,12 мг, 1,67 ммоль) и TEA (1,69 г, 16,72 ммоль, 2,33 мл) растворяли в ДМФА (10 мл) и охлаждали до 0 °C, добавляли HATU (953,69 мг, 2,51 ммоль), а смесь перемешивали в течение 15 мин при 0 °C. Добавляли 6-[(*2S,5R*)-5-метил-2-пиперидил]-*1H*-индазол (0,36 г, 1,67 ммоль), а смесь нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 3 ч. Добавляли 10 мл этилацетата, а органическую фазу промывали солевым раствором трижды. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме при 45°C с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ (40-60% вода/MeOH, 2-10 мин, (загрузочный насос 4 мл MeOH), колонка: TRIART 100 * 20) с получением *трет*-

бутил *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(*1H*-индазол-6-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,07 г, 142,11 мкмоль, выход 8,50%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 492,2; найдено 493,2; Rt=1,120 мин.

Стадия 6: Хиральное разделение

Хиральное разделение выполняли, используя колонку: Chiralpak OD-H (250 * 30 мм, 5 мкм); подвижную фазу: гексан-ИПС-MeOH 50-25-25 скорость потока: 20 мл/мин, с получением 1-го энантиомера в виде смеси *цис*- и *транс*- изомеров и *трет*-бутил-(5-(2-(2-(*1H*-индазол-6-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата (0,02 г, 40,60 мкмоль, выход 28,57%) в виде чистого энантиомера.

Смесь *цис*- и *транс*-изомеры разделяли, используя колонку Chiralpak IB (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: гексан-EtOH 90-10 скорость потока: 14 мл/мин с получением *трет*-бутил-(5-(2-(2-(*1H*-индазол-6-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата (0,014 г, 28,42 мкмоль, выход 20,00%) в виде чистого энантиомера (*транс*).

Время удерживания для E1 в аналитических условиях (колонка: OD-H, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин в качестве подвижной фазы) 29,09 мин и для E2 15,60 мин.

E1: ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 492,2; найдено 493,2; Rt=4,930 мин.

E2: ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 492,2; найдено 493,2; Rt=4,941 мин.

*Стадия 7: Синтез 2-(2-(1H-индазол-6-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамида (**соединение 613** и соединение **636**)*

трет-Бутил-*N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(*1H*-индазол-6-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (0,014 г, 28,42 мкмоль) и *трет*--бутил -*N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(*1H*-индазол-6-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (0,02 г, 40,60 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (2 мл) и воды (2 мл), затем перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме при 55°C с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ (0,1% FA/MeCN, 5-95% MeCN, 6 мин, колонка: Zorbax Eclipse-plus C18 4,6 * 100 мм, 3,5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-2-(*1H*-индазол-6-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,001 г, 2,55 мкмоль, выход 8,97%) и *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-2-(*1H*-индазол-6-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (0,001 г, 2,55 мкмоль, выход 6,28%).

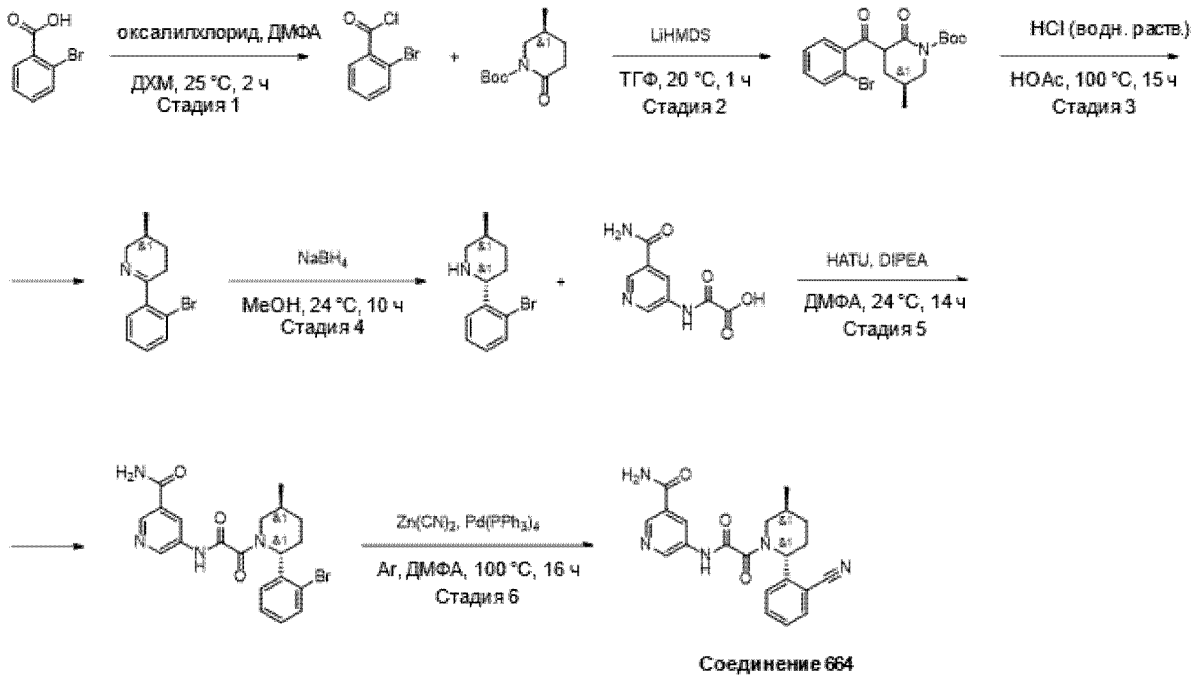
Соединение 613: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98 (д, 3H), 1,07 (м, 1H), 1,36 (м, 2H), 1,86 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,28 (м, 2H), 4,18 (м, 1H), 5,68 (м, 2H), 7,16 (м, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,78 (м, 1H), 8,03 (м, 2H), 10,56 (м, 1H), 13,02 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 392,2; найдено 393,2; Rt=3,623 мин.

Соединение 636: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,98 (д, 3H), 1,07 (м, 1H), 1,36 (м, 2H), 1,86 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,28 (м, 2H), 4,18 (м, 1H), 5,68 (м, 2H), 7,16 (м, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,78 (м, 1H), 8,03 (м, 2H), 10,56 (м, 1H), 13,02 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 392,2; найдено 393,2; Rt=3,599 мин.

Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-(2-цианофенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 664)



Стадия 1: Синтез 2-бромбензоилхлорида

2-Бромбензойную кислоту (5 г, 24,87 ммоль) и оксалилхлорид (4,74 г, 37,31 ммоль, 3,24 мл) суспендировали в ДХМ (50 мл). ДМФА (1,82 г, 24,87 ммоль, 1,93 мл) добавляли к нему 3 порциями. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Когда выделение газа прекратилось, образовавшийся прозрачный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток перерастворяли в гексане (150 мл), фильтровали и упаривали в вакууме с получением 2-бромбензоилхлорида (5 г, 22,78 ммоль, выход 91,60%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,44 (м, 2H), 7,71 (м, 2H).

ГХМС: m/z: рассчит. 217,0; найдено 214,0; Rt=7,52 мин.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-3-(2-бромбензоил)-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата

Бис(триметилсилил)амид лития (3,20 г, 19,14 ммоль) добавляли по каплям к предварительно охлажденному раствору трет-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (1,94 г, 9,11 ммоль) в ТГФ (50 мл) при -78 °C. После того, как добавление завершили перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. После этого одной порцией добавляли 2-бромбензоилхлорид (2 г, 9,11 ммоль), а охлаждающую баню удаляли. Полученную смесь медленно нагревали до 20°C и перемешивали при данной температуре в течение 1 ч. Затем гасили 15% водн. $NaHSO_4$ (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали 20% водн. NaCl (2×50 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-3-(2-

бромбензоил)-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (3,5 г, 8,83 ммоль, выход 96,92%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,85 (д, 3H), 1,47 (м, 8H), 1,80 (м, 1H), 1,91 (м, 2H), 3,13 (м, 1H), 3,29 (м, 2H), 3,72 (м, 1H), 7,18 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,72 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-}tBu]^+$ m/z: рассчит. 339,1; найдено 340,2; Rt=1,519 мин.

Стадия 3: Синтез 6-(2-бромфенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина

трет-Бутил-3-(2-бромбензоил)-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (3,5 г, 8,83 ммоль) растворяли в AcOH (26 мл) и порциями добавляли соляную кислоту, 36% масс./масс. водн. раств. (20,93 г, 574,10 ммоль, 26,17 мл) (образуется много пены). После того, как добавление завершили полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 ч. Затем растворители удаляли при пониженном давлении, а остаток разделяли между 1N HCl (100 мл) и ДХМ (200 мл). Органический слой отделяли и отбрасывали. Водный слой подщелачивали до pH 10 добавлением 10% NaOH и экстрагировали ДХМ (2×100 мл). ДХМ раствор отделяли, сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением 6-(2-бромфенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (1,2 г, 4,76 ммоль, выход 53,88%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,91 (д, 3H), 1,32 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,77 (м, 1H), 2,39 (м, 2H), 3,08 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 7,23 (м, 2H), 7,35 (м, 1H), 7,57 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 251,0; найдено 252,2; Rt=0,812 мин.

Стадия 4: Синтез 2-(2-бромфенил)-5-метил-пиперидина

Боргидрид натрия (360,10 мг, 9,52 ммоль, 336,54 мкл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 6-(2-бромфенил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (1,2 г, 4,76 ммоль) в MeOH (10 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 10 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 * 40 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Из полученного масла получали 2-(2-бромфенил)-5-метил-пиперидин (0,8 г, 3,15 ммоль, выход 66,14%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,80 (д, 3H), 1,09 (м, 2H), 1,51 (м, 1H), 1,76 (м, 2H), 2,23 (м, 1H), 2,96 (м, 1H), 3,28 (м, 1H), 3,74 (м, 1H), 7,12 (дд, 1H), 7,33 (дд, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,56 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 253,0; найдено 254,0; Rt=0,800 мин.

Стадия 5: Синтез 5-[[2-[2-(2-бромфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида

DIPEA (610,20 мг, 4,72 ммоль, 822,37 мкл) добавляли к раствору соответствующего 2-(2-бромфенил)-5-метил-пиперидина (0,3 г, 1,18 ммоль) и 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (246,88 мг, 1,01 ммоль, HCl) в ДМФА (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением HATU (493,68 мг, 1,30 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное

твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 19 * 100 5 мкм и H_2O-MeOH+NH_3 в качестве элюирующей смеси) с получением чистого 5-[[2-[2-(2-бромфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,4 г, 898,25 мкмоль, выход 76,10%).

ЖХМС (ИЭР): $[M+3H]^+$ m/z: рассчит. 444,1; найдено 447,0; Rt=1,261 мин.

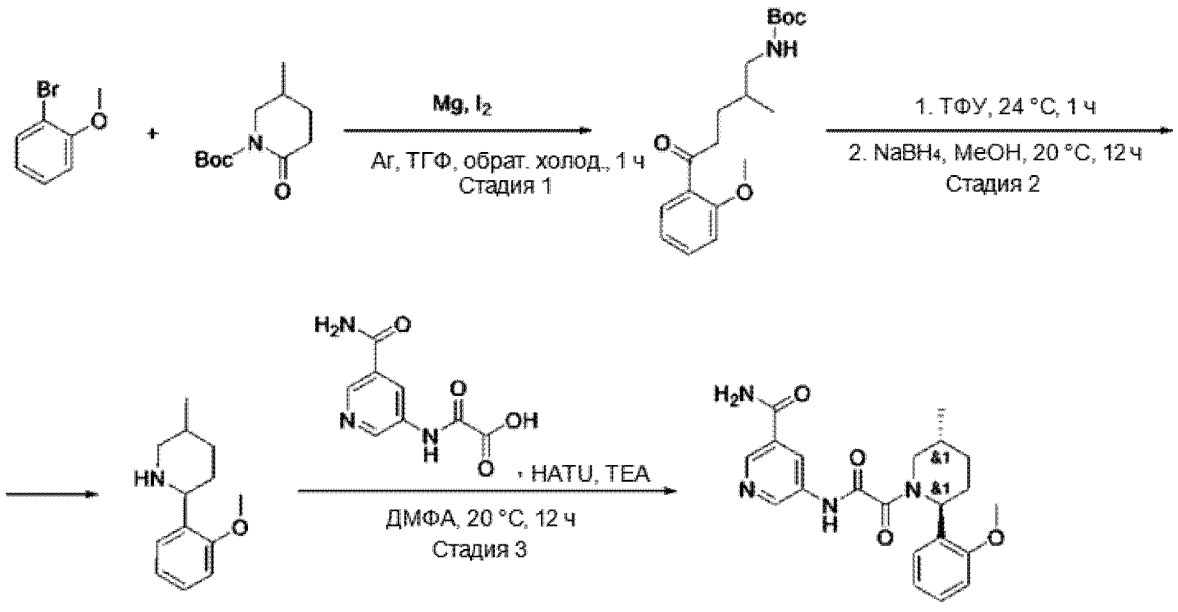
*Стадия 6: Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-(2-цианофенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 664**)*

Суспензию 5-[[2-[2-(2-бромфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (40 мг, 89,83 мкмоль) и цианида цинка (21,10 мг, 179,65 мкмоль, 11,40 мкл) в ДМФА (5 мл) дегазировали и повторно заполняли Ar трижды. К данному раствору добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (10,38 мг, 8,98 мкмоль). Полученную смесь дегазировали, повторно заполняли Ar и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 19 * 100 5 мкм и H_2O-MeCN в качестве элюирующей смеси) с получением чистого 5-[[2-[(2R,5S)-2-(2-цианофенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (3,5 мг, 8,94 мкмоль, выход 9,95%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d6, 600 МГц): δ (м. д.) 0,93 (м, 4H), 1,10 (м, 1H), 1,86 (м, 2H), 2,07 (м, 1H), 3,77 (м, 2H), 5,34 (м, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,61 (м, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,84 (м, 1H), 8,16 (м, 1H), 8,49 (м, 1H), 8,76 (м, 1H), 8,86 (м, 1H), 11,19 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 391,4; найдено 392,4; Rt=2,286 мин.

Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(2-метоксифенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 558)



Соединение 558

Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[5-(2-метоксифенил)-2-метил-5-оксо-пентил]карбамата

1-Бром-2-метокси-бензол (5 г, 26,73 ммоль, 3,33 мл) добавляли к смеси ТГФ (30 мл) и магния (649,75 мг, 26,73 ммоль, 373,42 мкл) в атмосфере аргона. К ней добавляли иод (67,85 мг, 267,33 мкмоль), а полученную смесь нагревали до кипения в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до комн. темп. и добавляли по каплям к раствору трет-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (5,70 г, 26,73 ммоль) в ТГФ (30 мл) при -78 °C. Полученную смесь оставляли нагреваться до комн. темп., а затем выливали в водн. раствор NH_4Cl. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением трет-бутил-N-[5-(2-метоксифенил)-2-метил-5-оксо-пентил]карбамата (7 г, 21,78 ммоль, выход 81,47%), который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 221,2; найдено 222,2; Rt=1,364 мин.

Стадия 2. Синтез 2-(2-метоксифенил)-5-метил-пиперидина

трет-Бутил-N-[5-(2-метоксифенил)-2-метил-5-оксо-пентил]карбамат (7 г, 21,78 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (24,83 г, 217,79 ммоль, 16,78 мл), а полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. 50% водн. раствор NaOH до pH 11-12. Полученную смесь экстрагировали CH2Cl2 (4×40 мл), объединенный органический слой упаривали досуха. Остаток перерастворяли в MeOH (50 мл) и добавляли боргидрид натрия (823,96 мг, 21,78 ммоль, 770,05 мкл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч и упаривали. К остатку добавляли 50% водн. раствор NaOH. Полученную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (4×40 мл), объединенный органический слой упаривали досуха с получением 2-(2-метоксифенил)-5-метил-пиперидина (3 г, 14,61 ммоль, выход 67,10%), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,10 (д, 3H), 1,22 (м, 1H), 1,48 (м, 2H), 1,52 (м, 2H), 1,76 (м, 2H), 2,98 (м, 1H) 3,75 (с, 3H), 3,77 (м, 1H), 6,88 (м, 2H), 7,15 (дд, 1H), 7,40 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 205,2; найдено 206,2; Rt=0,762 мин.

*Стадия 3: Синтез 5-[[2-[(2S,5R)-2-(2-метоксифенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 558**)*

2-(2-Метоксифенил)-5-метил-пиперидин (0,2 г, 974,21 мкмоль) смешивали с HATU (407,46 мг, 1,07 ммоль) в ДМФА (4 мл), а полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 10 мин с последующим добавлением 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (239,28 мг, 974,21 мкмоль, HCl). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Полученный раствор подвергли очистке ВЭЖХ с получением 5-[[2-[(2S,5R)-2-(2-метоксифенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,0874 г, 220,46 мкмоль, выход 22,63%)

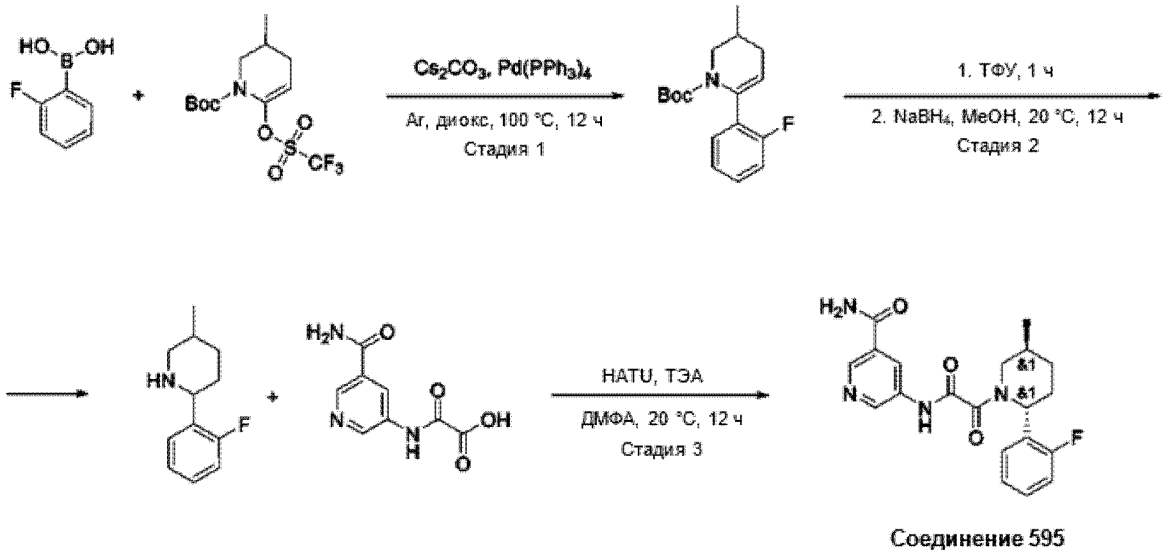
Условия ВЭЖХ: 23% 0,5-6,5 мин вода-ацетонитрил; скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин, ацетонитрил); масса целевого пика 396; колонка: SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (L)

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,95-1,00 (м, 3H), 1,07-1,38 (м, 1H), 1,67-1,97 (м,

2H), 1,98-2,04 (м, 1H), 2,05-2,21 (м, 1H), 3,14-3,20 (м, 0,4H), 3,55-3,59 (м, 0,6H), 3,60-3,92 (м, 4H), 5,37-5,56 (м, 1H), 6,83-7,03 (м, 2H), 7,12-7,32 (м, 2H), 7,52-7,64 (м, 1H), 8,09-8,20 (м, 1H), 8,36-8,51 (м, 1H), 8,71-8,93 (м, 2H), 10,70-11,33 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 396,2; найдено 397,2; Rt=2,608 мин.

Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-(2-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 595)



Соединение 595

Стадия 1: Синтез трет-бутил-6-(2-фторфенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

(2-Фторфенил)бороновую кислоту (1 г, 7,15 ммоль), трет-бутил-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (2,71 г, 7,86 ммоль) и карбонат цезия (6,99 г, 21,44 ммоль) смешивали в диоксане (30 мл) в атмосфере аргона. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), 99,8% (на основе металла), Pd 9% мин (247,76 мг, 214,41 мкмоль), а полученную смесь нагревали до 100°C в течение 12 ч. Полученную смесь охлаждали до комн. темп. и упаривали в вакууме. Остаток разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу собирали, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением трет-бутил-6-(2-фторфенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (2,5 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M-tBu]^+$ m/z: рассчит. 235,0; найдено 236,0; Rt=1,359 мин.

Стадия 2: Синтез 2-(2-фторфенил)-5-метил-пиперидина

трет-Бутил-6-(2-фторфенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (2,5 г, 8,58 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (9,78 г, 85,80 ммоль, 6,61 мл), а полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли к ней 50% водн. раствор NaOH до pH 11-12. Полученную смесь экстрагировали CH2Cl2 (4×40 мл), объединенный органический слой упаривали досуха. Остаток перерастворяли в MeOH (20 мл) и добавляли боргидрид натрия (324,62 мг, 8,58 ммоль, 303,38 мкл). Полученную смесь

перемешивали при 20°C в течение 12 ч и упаривали. К остатку добавляли 50% водн. раствор NaOH. Полученную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (4×40 мл), объединенный органический слой упаривали досуха с получением 2-(2-фторфенил)-5-метил-пиперидина (1 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 193,2; найдено 194,0; Rt=0,698 мин.

*Стадия 3: Синтез 5-[[2-[(2R,5S)-2-(2-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 595**)*

2-(2-Фторфенил)-5-метил-пиперидин (0,2 г, 1,03 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (254,19 мг, 1,03 ммоль, HCl) и триэтиламин (261,80 мг, 2,59 ммоль, 360,60 мкл) смешивали в ДМФА (5 мл). HATU (432,84 мг, 1,14 ммоль) добавляли к ним малыми порциями при интенсивном перемешивании, а полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Полученную смесь подвергли очистке ВЭЖХ с получением 5-[[2-[(2R,5S)-2-(2-фторфенил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,0709 г, 184,44 мкмоль, выход 17,82%).

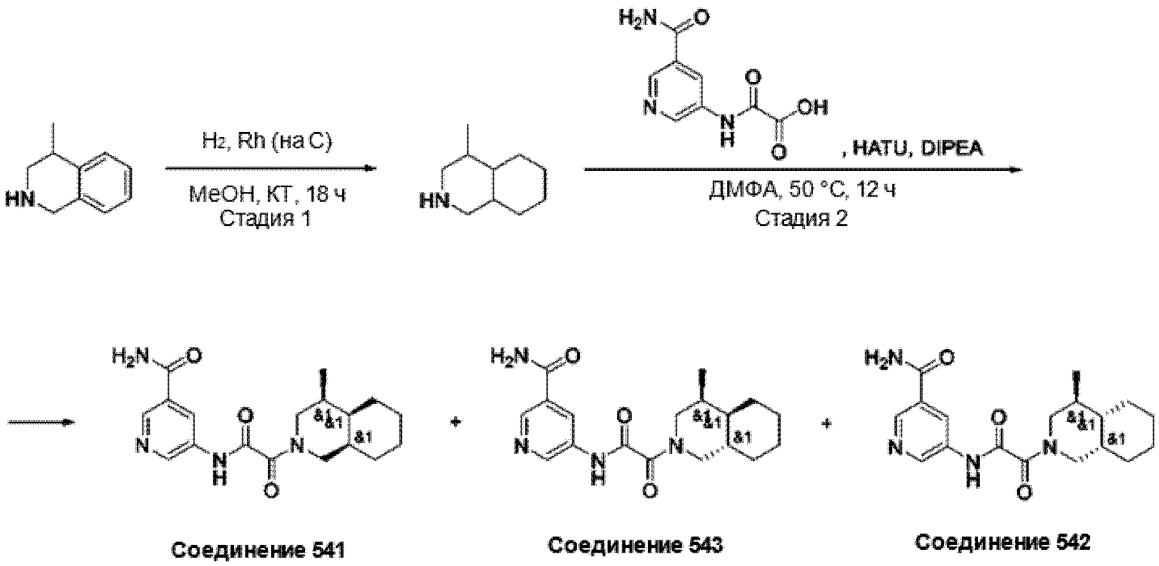
Условия ВЭЖХ:

23% 0,5-6,5 мин вода-ацетонитрил; скорость потока 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин; ацетонитрил); масса целевого пика 384; колонка SunFireC18 100×19 мм 5 мкм (R)

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,89-1,10 (м, 3H), 1,14-1,46 (м, 1H), 1,73-1,98 (м, 2H), 1,99-2,24 (м, 1,7H), 3,19-3,29 (м, 0,3H), 3,57-4,06 (м, 2H), 5,43-5,52 (м, 1H), 7,03-7,25 (м, 2H), 7,26-7,43 (м, 2H), 7,54-7,69 (м, 1H), 8,09-8,29 (м, 1H), 8,33-8,59 (м, 1H), 8,73-9,00 (м, 2H), 10,71-11,46 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 384,2; найдено 385,2; Rt=2,588 мин.

Синтез 5-[[2-[(4S,4aR,8aR)-4-метил-3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидро-1H-изохинолин-2-ил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 541), 5-[[2-[(4S,4aR,8aS)-4-метил-3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидро-1H-изохинолин-2-ил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 543) и 5-[[2-[(4S,4aS,8aS)-4-метил-3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидро-1H-изохинолин-2-ил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 542)



Стадия 1: Синтез 4-метил-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-декагидроизохинолина

4-Метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (1 г, 5,44 ммоль, HCl) растворяли в MeOH (20 мл) и гидрировали под высоким давлении в течение 18 ч. После того как реакция завершилась катализатор отфильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением 4-метил-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-декагидроизохинолина (1,1 г, неочищенный, HCl), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,89 (д, 3H), 1,65 (м, 11H), 2,92 (м, 4H), 9,03 (м, 1H)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 153,2; найдено 154,2; Rt=0,674 мин.

*Стадия 2: Синтез 5-[[2-[(4S,4aR,8aR)-4-метил-3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидро-1H-изохинолин-2-ил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 541**), 5-[[2-[(4S,4aR,8aS)-4-метил-3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидро-1H-изохинолин-2-ил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 543**) и 5-[[2-[(4S,4aS,8aS)-4-метил-3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидро-1H-изохинолин-2-ил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 542**)*

4-Метил-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-декагидроизохинолин (0,2 г, 1,05 ммоль, HCl), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (220,49 мг, 1,05 ммоль) и HATU (521,07 мг, 1,37 ммоль) растворяли в ДМФА (7 мл) при щадящем нагреве. DIPEA (408,73 мг, 3,16 ммоль, 550,85 мкл) добавляли малыми порциями при интенсивном перемешивании и периодическом нагревании. После завершения реакции смесь очищали с помощью ВЭЖХ (0,5-6,5 мин; вода-ацетонитрил; 30 мл/мин; загрузочный насос 4 мл/мин, ацетонитрил; масса целевого пика 344; колонка SunFire 19 * 100 мм) с получением 5-[[2-[(4S,4aR,8aR)-4-метил-3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидро-1H-изохинолин-2-ил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (50 мг, 145,18 мкмоль, выход 13,77%) в виде 4 фракций.

Соединение 541: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,76-0,88 (м, 3H), 1,10-1,35 (м, 3H), 1,36-1,44 (м, 3H), 1,44-1,62 (м, 2H), 1,65-1,91 (м, 4H), 2,82-3,00 (м, 1H), 3,39-3,67 (м, 1H), 3,94-4,27 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,43-8,53 (м, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,80-8,89 (м,

1H), 11,08 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 344,2; найдено 345,2; Rt=2,938 мин.

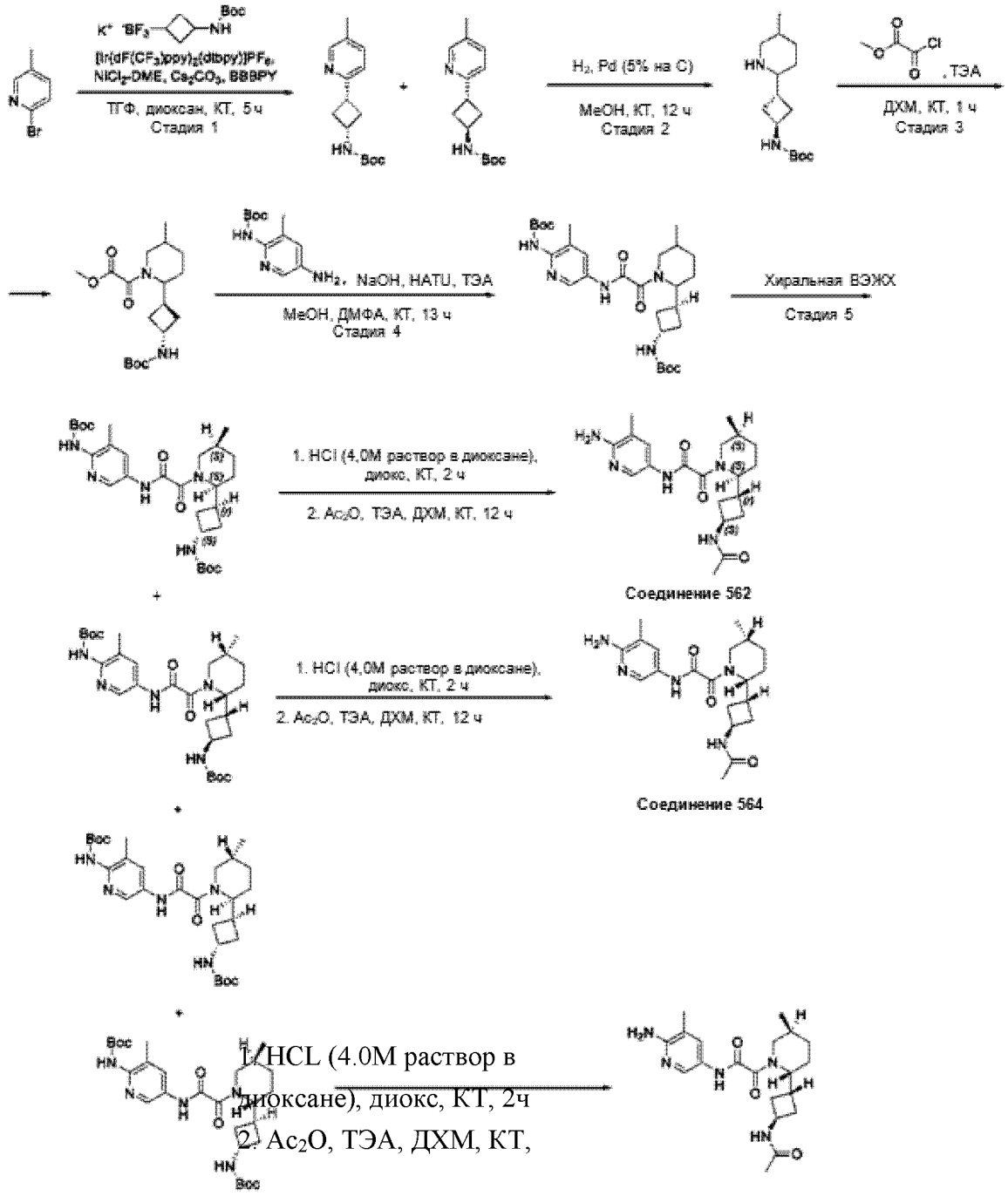
Соединение 543: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,77-0,88 (м, 3H), 1,19-1,36 (м, 5H), 1,43-1,50 (м, 2H), 1,59-1,72 (м, 2H), 1,74-1,92 (м, 3H), 2,72-3,06 (м, 1H), 3,56-3,69 (м, 1H), 3,96-4,10 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,45-8,51 (м, 1H), 8,74-8,78 (м, 1H), 8,83-8,89 (м, 1H), 11,05 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 344,2; найдено 345,2; Rt=2,901 мин.

Соединение 542: ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,74-0,99 (м, 6H), 1,11-1,24 (м, 3H), 1,23-1,46 (м, 1H), 1,46-1,62 (м, 1H), 1,62-1,81 (м, 2H), 1,88 (т, 1H), 2,34-2,40 (м, 1H), 2,78 (т, 1H), 3,58-3,73 (м, 1H), 4,15-4,31 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 11,08 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 344,2; найдено 345,2; Rt=3,014 мин.

Синтез 2-[(2S,5S)-2-(3-ацетамидоциклобутил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 562), синтез 2-[(2R,5R)-2-(3-ацетамидоциклобутил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 564) и синтез 2-[(2R,5S)-2-(3-ацетамидоциклобутил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (Соединение 563)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-[3-(5-метил-2-пиридил)циклобутил]карбамата и трет-бутил-N-[3-(5-метил-2-пиридил)циклобутил]карбамата

В стеклянный сосуд, оснащенный магнитной мешалкой с тефлоновым покрытием, добавляли 4,4′-ди-трет-бутил-2,2′-дипиридил (232,43 мг, 866,01 мкмоль) и $NiCl_2$•DME (190,28 мг, 866,01 мкмоль) и ТГФ (10 мл). Сосуд закрывали крышкой, а полученную суспензию кратковременно нагревали с помощью тепловой пушки до тех пор, пока никель и лиганд полностью не растворялись, что приводило к образованию бледно-зеленого раствора. Растворитель удаляли под вакуумом с получением тонкого покрытия из лигированного комплекса никеля (бледного зеленого цвета). После высушивания 2-бром-5-метил-пиридина (2,98 г, 17,32 ммоль) (жидкие арилбромиды добавляли с

растворителем) последовательно добавляли [3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутил]-трифтор-боранид калия (4,8 г, 17,32 ммоль), $[Ir\{dF(CF_3)ppy\}_2(dtbpy)]PF_6$ (485,79 мг, 433,01 мкмоль) и карбонат цезия (8,46 г, 25,98 ммоль). Сосуд закрывали, продували и вакуумировали четыре раза. В инертной атмосфере вводили диоксан (80 мл). Сосуд, содержащий все реагенты, дополнительно герметизировали парафильмом и перемешивали в течение 5 ч приблизительно на расстоянии 4 см от двух 26 Вт флуоресцентных ламп. Затем неочищенную реакционную смесь фильтровали через приблизительно 2 см * 2 см цилиндрический слой целита, промывая EtOAc (10-20 мл). Полученный раствор концентрировали, а остаток очищали колоночной хроматографией (Companion combiflash, 220 г SiO_2, петролейный эфир/МТБЭ с МТБЭ от 10~50%, скорость потока=100 мл/мин, Rv=11 CV). Диастереомеры разделяли на СФХ (Колонка: Chiralpak IC (250 * 20 мм, 5 мкм); подвижная фаза: CO_2-MeOH, 90-10. Скорость потока: 40 мл/мин; температура колонки: 40 °C; длина волны: 215 нм. время удерживания (цис)=6,84 мин; время удерживания (транс)=8,89 мин). трет-Бутил-N-[3-(5-метил-2-пиридил)циклобутил]карбамат (414,64 мг, 1,58 ммоль, выход 9,13%) и трет-бутил-N-[3-(5-метил-2-пиридил)циклобутил]карбамат (622,9 мг, 2,37 ммоль, 13,71% выход) получали в виде белых твердых веществ.

Цис: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,39 (с, 9H), 2,11 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,70 (м, 2H), 3,16 (м, 1H), 4,13 (м, 1H), 4,96 (м, 1H), 6,97 (д, 1H), 7,33 (д, 1H), 8,34 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 262,2; найдено 263,2; Rt=3,491 мин.

Транс: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,39 (с, 9H), 2,26 (м, 5H), 2,61 (м, 2H), 3,54 (м, 1H), 4,29 (м, 1H), 4,85 (м, 1H), 7,05 (д, 1H), 7,37 (д, 1H), 8,34 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 262,2; найдено 263,2; Rt=3,482 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-N-[3-(5-метил-2-пиперидил)циклобутил]карбамата

К раствору трет-бутил-N-[3-(5-метил-2-пиридил)циклобутил]карбамата (622,9 мг, 2,37 ммоль) в MeOH (25 мл) в трехгорлую круглодонную колбу добавляли Pd, 5% на C, тип 5R39 (0,05 г). Реакционную колбу вакуумировали и повторно заполняли молекулярным водородом (239,31 мг, 118,72 ммоль), а смесь оставили перемешиваться в течение ночи. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС и НЯМР. Фильтровали через тонкий слой силикагеля с последующим концентрированием и сушкой под вакуумом, получая трет-бутил-N-[3-(5-метил-2-пиперидил)циклобутил]карбамат (0,54 г, 2,01 ммоль, выход 84,74%) в виде желтого масла (смесь диастереомеров).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 0,93 (м, 4H), 1,44 (с, 9H), 1,57 (м, 2H), 1,79 (м, 2H), 1,96 (м, 2H), 2,17 (м, 4H), 2,75 (м, 2H), 3,08 (м, 1H), 4,13 (м, 1H), 4,79 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 268,2; найдено 269,4; Rt=1,995 мин.

Стадия 3. Синтез метил-2-[2-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата

К раствору трет-бутил-N-[3-(5-метил-2-пиперидил)циклобутил]карбамата (0,54 г, 2,01 ммоль) и триэтиламина (244,31 мг, 2,41 ммоль, 336,51 мкл) в ДХМ (25 мл) добавляли

метил-2-хлор-2-оксо-ацетат (271,13 мг, 2,21 ммоль) при 0 °C. После перемешивания при комн. темп. в течение 1 ч, полученную смесь фильтровали и упаривали досуха с получением метил-2-[2-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата (0,64 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-}tBu]^+$ m/z: рассчит. 298,2; найдено 299,0; Rt=1,256 мин.

Стадия 4. Синтез трет-бутил-N-[5-[[2-[2-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

К раствору метил-2-[2-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетата (0,64 г, 1,81 ммоль) в MeOH (25 мл) добавляли гидроксид натрия, гранулы (79,44 мг, 1,99 ммоль, 37,30 мкл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем растворитель упаривали, а остаток повторно упаривали с EtOH. После этого твердые вещества растворяли в ДМФА (15 мл) и добавляли HATU (686,57 мг, 1,81 ммоль) с последующим добавлением трет-бутил-N-(5-амино-3-метил-2-пиридил)карбамата (403,15 мг, 1,81 ммоль), а полученную смесь перемешивали в течение 12 ч. Полученную смесь выливали в воду, экстрагировали 3 раза EtOAc, объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором и упаривали. Остаток подвергли очистке ВЭЖХ (40-65% 2-7 мин; вода-ацетонитрил 30 мл/мин; загрузочный насос: ацетонитрил; 4 мл/мин; колонка SunFire 19 * 100 мм). трет-Бутил-N-[5-[[2-[2-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамат (490,7 мг, 899,26 мкмоль, выход 49,80%) получали в виде смеси диастереомеров. Белое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,00 (д, 3H), 1,41 (с, 9H), 1,49 (с, 9H),1,85 (м, 7H), 2,29 (с, 3H), 2,95 (м, 2H), 4,18 (м, 1H), 4,71 (м, 2H), 5,27 (м, 1H), 6,78 (м, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 9,39 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 545,3; найдено 546,4; Rt=3,718 мин.

Стадия 5: Хиральное разделение трет-бутил-N-[5-[[2-[2-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата

Выполняли две последовательные очистки: 1-я СФХ. Получали P1, который отделяли от смеси P2 и P4. P3 был потерян на данной стадии. IC (250 * 20, 5 мкм), CO_2 - MeOH, 70-30, 40 мл/мин; скорость потока=15 мл/мин; 2-я ВЭЖХ. P2 отделяли от P4 IA-II (250 * 20, 5 мкм), гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 12 мл/мин

RT трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5S)-2-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (138,86 мг, 254,48 мкмоль, выход 28,30%)=12,854 мин (IC, CO2-MeOH, 70-30, 2,0 мл/мин)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 545,3; найдено 546,2; Rt=5,646 мин.

RT трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5R)-2-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (97,02 мг, 177,80

мкмоль, выход 19,77%)=32,773 мин (IA, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 545,3; найдено 546,2; Rt=5,631 мин.

RT трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (25,36 мг, 46,48 мкмоль, выход 5,17%)=9,201 мин (IA, гексан-ИПС-MeOH, 50-25-25, 0,6 мл/мин)

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 545,3; найдено 546,2; Rt 5,696=мин.

*Синтез 2-[(2S,5S)-2-(3-ацетамидоциклобутил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 562**)*

К раствору трет-бутил-N-[5-[[2-[(2S,5S)-2-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (138,86 мг, 254,48 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (46,39 мг, 1,27 ммоль, 57,99 мкл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали досуха и суспендировали в ДХМ (10 мл) и добавляли триэтиламин (257,50 мг, 2,54 ммоль, 354,69 мкл). Реакционную смесь оставили перемешиваться в течение ночи. Полученную смесь упаривали и подвергли ВЭЖХ (5-30 2-7 мин вода-ацетонитрил; скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин; ацетонитрил); колонка: SunFireC18 100 * 19 мм 5 мкм (L)) с получением 2-[(2S,5S)-2-(3-ацетамидоциклобутил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (63,6 мг, 164,14 мкмоль, выход 64,50%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,88-0,96 (м, 3H), 1,21-1,29 (м, 1H), 1,33-1,42 (м, 1H), 1,61-1,73 (м, 1H), 1,73-1,78 (м, 3H), 1,78-2,00 (м, 6H), 2,00-2,05 (м, 3H), 2,72-3,24 (м, 2H), 3,33-3,87 (м, 1H), 3,91-4,53 (м, 2H), 5,54-5,65 (м, 2H), 7,41-7,49 (м, 1H), 7,93-8,01 (м, 1H), 8,03-8,13 (м, 1H), 10,20-10,36 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 387,2; найдено 388,4; Rt=1,334 мин.

*Синтез 2-[(2R,5R)-2-(3-ацетамидоциклобутил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (**Соединение 564**)*

К раствору трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5R)-2-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (97,02 мг, 177,80 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (32,41 мг, 889,00 мкмоль, 40,52 мкл), а полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали досуха и суспендировали в ДХМ (10 мл) и добавляли триэтиламин (179,92 мг, 1,78 ммоль, 247,82 мкл). Реакционную смесь оставили перемешиваться в течение ночи. Полученную смесь упаривали и подвергли ВЭЖХ (5-30 2-7 мин вода-ацетонитрил; скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин; ацетонитрил); колонка: SunFireC18 100 * 19 мм 5 мкм (L)) с получением 2-[(2R,5R)-2-(3-ацетамидоциклобутил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (42,6 мг, 109,94 мкмоль, выход 61,83%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,88-0,95 (м, 3H), 1,20-1,27 (м, 1H), 1,32-1,40 (м,

1H), 1,61-1,72 (м, 1H), 1,73-1,77 (м, 3H), 1,78-1,98 (м, 6H), 2,00-2,05 (м, 3H), 2,70-3,20 (м, 2H), 3,33-3,85 (м, 1H), 3,91-4,53 (м, 2H), 5,55-5,63 (м, 2H), 7,41-7,49 (м, 1H), 7,95-8,01 (м, 1H), 8,05-8,11 (м, 1H), 10,24-10,38 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 387,2; найдено 388,4; Rt=1,339 мин.

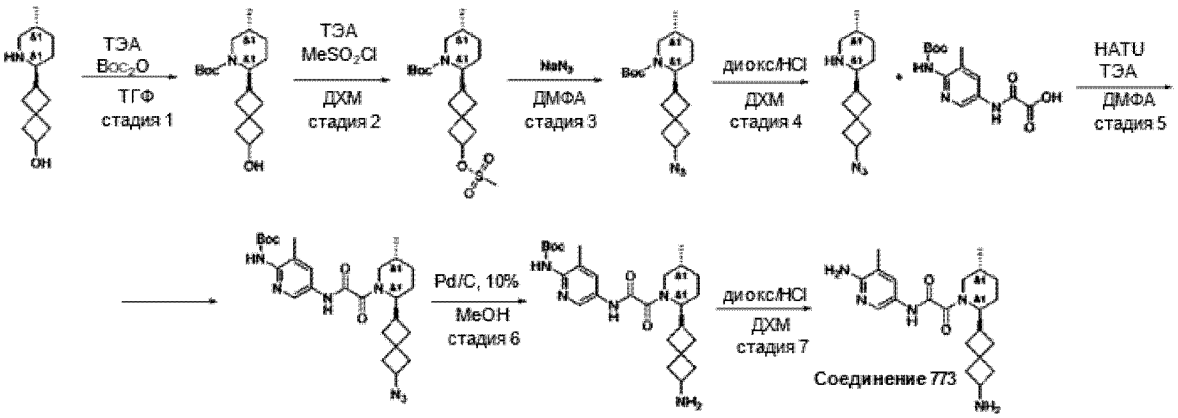
Синтез 2-[(2R,5S)-2-(3-ацетамидоциклобутил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида ***(Соединение 563)***

К раствору трет-бутил-N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутил]-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (25,36 мг, 46,48 мкмоль) в диоксане (1 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (8,47 мг, 232,38 мкмоль, 10,59 мкл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали досуха и суспендировали в ДХМ (5 мл) и добавляли триэтиламин (47,03 мг, 464,75 мкмоль, 64,78 мкл). Реакционную смесь оставили перемешиваться в течение ночи. Полученную смесь упаривали и подвергли ВЭЖХ (5-30 2-7 мин вода-ацетонитрил; скорость потока: 30 мл/мин; (загрузочный насос 4 мл/мин; ацетонитрил); колонка: SunFireC18 100 * 19 мм 5 мкм (L)) с получением 2-[(2R,5S)-2-(3-ацетамидоциклобутил)-5-метил-1-пиперидил]-N-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-оксо-ацетамида (10 мг, 25,81 мкмоль, выход 55,53%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6+CCl_4) δ 0,80-0,93 (м, 3H), 1,22-1,31 (м, 1H), 1,45-1,64 (м, 4H), 1,72-1,79 (м, 3H), 1,83-2,02 (м, 4H), 2,03-2,06 (м, 3H), 2,08-2,30 (м, 1H), 2,68-2,85 (м, 1H), 3,40-3,87 (м, 1H), 3,98-4,16 (м, 1H), 4,24-4,59 (м, 1H), 5,56-5,69 (м, 2H), 7,42-7,60 (м, 1H), 7,98-8,05 (м, 1H), 8,06-8,15 (м, 1H), 10,28-10,49 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 387,2; найдено 388,4; Rt=1,621 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(6-аминоспиро[*3.3*]гептан-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 773)



Стадия 1. Синтез рац-(2R,5S)-трет-бутил-2-(6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата

К раствору 6-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]спиро[*3.3*]гептан-2-ола (3,5 г, 16,72 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли ТЕА (3,38 г, 33,44 ммоль, 4,66 мл) с последующим

добавлением ди-*трет*-бутилдикарбоната (3,65 г, 16,72 ммоль, 3,84 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 13 ч и упаривали. Остаток переносили в воду (150 мл) и экстрагировали ДХМ (3 * 70 мл). Органический экстракт промывали водой и солевым раствором, затем сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением *трет*-бутил-(*2R,5S*)-2-(2-гидроксиспиро[*3.3*]гептан-6-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (4,8 г, неочищенный) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,86 (д, 3H), 1,43 (м, 3H), 1,51 (с, 9H), 1,88 (м, 9H), 2,26 (м, 1H), 2,42 (м, 1H), 2,62 (м, 1H), 2,89 (м, 1H), 3,65 (м, 1H), 4,14 (м, 2H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 209,4; найдено 210,2; Rt=1,494 мин.

Стадия 2. Синтез рац-(2R,5S)-трет-бутил-5-метил-2-(6-((метилсульфонил)окси)спиро[3,3]гептан-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата

К раствору *трет*-бутил-(*2R,5S*)-2-(2-гидроксиспиро[*3,3*]гептан-6-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (4,8 г, 15,51 ммоль) в ДХМ (150 мл) добавляли TEA (2,35 г, 23,27 ммоль, 3,24 мл) с последующим добавлением метансульфонилхлорида (1,25 г, 10,91 ммоль, 844,59 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь промывали водой (3 * 100 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором, затем сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-(2-метилсульфонилоксиспиро[*3,3*]гептан-6-ил)пиперидин-1-карбоксилата (5,6 г, неочищенный) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,93 (д, 3H), 1,24 (м, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,69 (м, 3H), 1,93 (м, 2H), 2,12 (м, 1H), 2,26 (м, 2H), 2,46 (м, 2H), 2,54 (м, 2H), 2,88 (м, 1H), 2,94 (с, 3H), 3,65 (м, 1H), 4,05 (м, 1H), 4,86 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 287,4; найдено 288,2; Rt=1,658 мин.

Стадия 3: Синтез рац-(2R,5S)-трет-бутил-2-(6-азидоспиро[3.3]гептан-2-ил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата

К раствору *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-(2-метилсульфонилоксиспиро[*3.3*]гептан-6-ил)пиперидин-1-карбоксилата (3 г, 7,74 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли азид натрия (1,51 г, 23,22 ммоль, 816,10 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (80 мл), а продукт экстрагировали EtOAc (2 * 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 * 50 мл) и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4. EtOAc упаривали с получением неочищенного *трет*-бутил-(*2R,5S*)-2-(2-азидоспиро[*3.3*]гептан-6-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (2 г, 5,98 ммоль, выход 77,25%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,92 (д, 3H), 1,25 (м, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,75 (м, 5H), 2,03 (м, 3H), 2,22 (м, 1H), 2,38 (м, 1H), 2,65 (м, 1H), 2,93 (м, 2H), 3,68 (м, 2H), 4,04 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 234,4; найдено 235,2; Rt=1,510 мин.

Стадия 4: Синтез рац-(2R,5S)-2-(6-азидоспиро[3.3]гептан-2-ил)-5-метилпиперидина

К раствору *трет*-бутил-(*2S,5R*)-2-(2-азидоспиро[*3.3*]гептан-6-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (1,8 г, 5,38 ммоль) в ДХМ (15 мл) порциями добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (1,96 г, 53,82 ммоль, 2,45 мл). Смесь перемешивали при 25°С в течение 12 ч. Реакционную смесь упаривали с получением (*2S,5R*)-2-(2-азидоспиро[*3.3*]гептан-6-ил)-5-метил-пиперидина (0,8 г, 2,95 ммоль, выход 54,89%, HCl).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 234,4; найдено 235,2; Rt=1,085 мин.

Стадия 5: Синтез рац-трет-бутил-(5-(2-((2R,5S)-2-(6-азидоспиро[3.3]гептан-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата)

К раствору (*2S,5R*)-2-(2-азидоспиро[*3.3*]гептан-6-ил)-5-метил-пиперидина (0,80. г, 2,95 ммоль, HCl), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (872,35 мг, 2,95 ммоль) и TEA (2,09 г, 20,68 ммоль, 2,88 мл) в ДМФА (3 мл) порциями добавляли HATU (1,24 г, 3,25 ммоль). Смесь перемешивали при 25°С в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), а продукт экстрагировали EtOAc (3 * 25 мл). Объединенный органический слой промывали водой, солевым раствором и сушили над Na_2SO_4. Растворитель упаривали с получением *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(2-азидоспиро[*3.3*]гептан-6-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (1,5 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 511,4; найдено 512,2; Rt=0,849 мин.

Стадия 6: Синтез рац-трет-бутил-(5-(2-((2R,5S)-2-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

Смесь *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(2-азидоспиро[*3.3*]гептан-6-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (1,5 г, 2,93 ммоль) и палладия, 10% на угле, тип 487, сухой (312,01 мг, 2,93 ммоль) в MeOH (50 мл) перемешивали в атмосфере водорода при 25°С в течение 15 ч. Катализатор отфильтровали, фильтрат упаривали в вакууме. Остаток переносили в воду (50 мл) и экстрагировали ДХМ (2 * 50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4 с получением *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(2-аминоспиро[*3.3*]гептан-6-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (1 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,99 (д, 3H), 2,26 (м, 2H), 1,49 (с, 9H), 1,85 (м, 18H), 2,86 (с, 3H), 4,54 (м, 1H), 7,26 (м, 1H), 8,02 (м, 1H), 8,35 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 485,4; найдено 486,2; Rt=1,084 мин.

Стадия 7: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(2-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида ***(Соединение 773)***

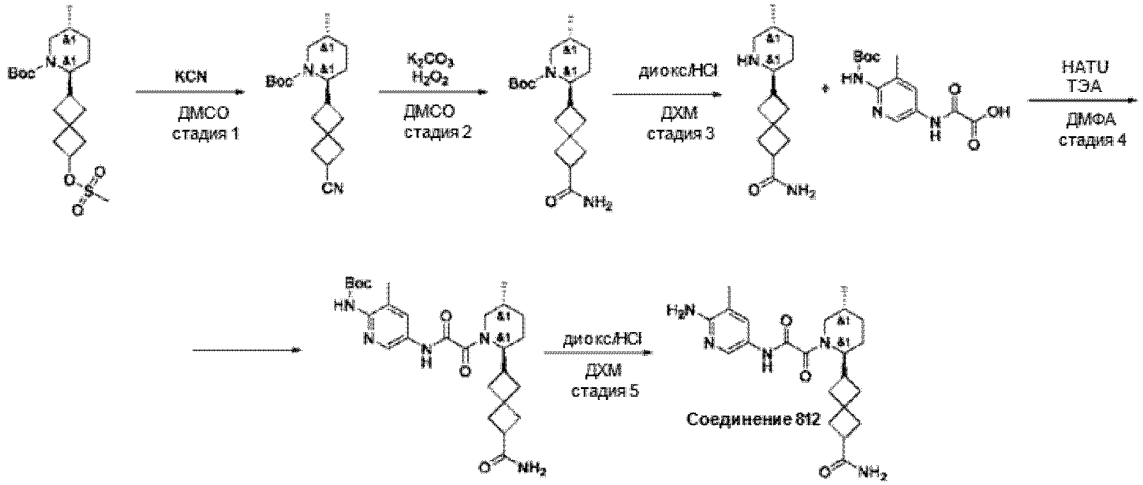
К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(2-аминоспиро[*3.3*]гептан-6-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (0,6 г, 1,24 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (450,49 мг, 12,36 ммоль, 563,11 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 25°С в течение 12 ч. Растворители выпарили. Остаток очищали

обращенно-фазной ВЭЖХ (30-65% 0-5 мин H_2O/MeOH 0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH) колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2S,5R*)-2-(2-аминоспиро[*3.3*]гептан-6-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (28 мг, 72,63 мкмоль, выход 5,88%) в виде смеси диастереомеров.

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,85-0,93 (м, 3H), 1,19-1,32 (м, 2H), 1,39-1,51 (м, 1H), 1,51-1,60 (м, 2H), 1,61-1,72 (м, 2H), 1,73-1,84 (м, 3H), 1,86-1,98 (м, 2H), 1,98-2,01 (м, 3H), 2,01-2,16 (м, 2H), 2,20-2,30 (м, 1H), 2,65-2,86 (м, 2H), 2,97-3,13 (м, 1H), 3,23-3,26 (м, 0,6H), 3,67-3,73 (м, 0,4H), 3,90-4,40 (м, 1H), 5,56-5,62 (м, 2H), 7,40-7,49 (м, 1H), 7,94-8,04 (м, 1H), 10,18-10,44 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 385,4; найдено 386,2; Rt=1,211 мин.

Синтез 6-(1-(2-((6-амино-5-метилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-5-метилпиперидин-2-ил)спиро[3.3]гептан-2-карбоксамида (Соединение 812)



Стадия 1: Синтез рац-(2R,5S)-трет-бутил-2-(6-цианоспиро[3.3]гептан-2-ил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата

К раствору *трет*-бутил-(*2R,5S*)-5-метил-2-(2-метилсульфонилоксиспиро[*3.3*]гептан-6-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,5 г, 3,87 ммоль) в ДМСО (7 мл) добавляли цианид калия (756,17 мг, 11,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 36 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (70 мл), а продукт экстрагировали EtOAc (2 * 40 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 * 30 мл) и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4. EtOAc упаривали с получением неочищенного *трет*-бутил-(*2R,5S*)-2-(6-цианоспиро[*3.3*]гептан-2-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (1 г, 3,14 ммоль, выход 81,13%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,91 (д, 3H), 1,31 (м, 3H), 1,42 (с, 9H), 1,67 (м, 5H), 1,96 (м, 1H), 2,05 (м, 1H), 2,30 (м, 4H), 2,59 (м, 1H), 2,86 (м, 1H), 3,65 (м, 1H), 4,08 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 218,4; найдено 219,2; Rt=1,606 мин.

Стадия 2: Синтез рац-(2R,5S)-трет-бутил-2-(6-карбамоилспиро[3.3]гептан-2-ил)-

5-метилпиперидин-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(*2R,5S*)-2-(6-цианоспиро[*3.3*]гептан-2-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (900 мг, 2,83 ммоль) и карбоната калия, безводного, 99% (781,19 мг, 5,65 ммоль, 341,13 мкл) в ДМСО (6 мл) по каплям добавляли пероксид водорода 35% (2,97 г, 87,32 ммоль, 2,70 мл) при 60 °C. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали EtOAc (3 * 25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4. Растворитель упаривали в вакууме с получением *трет*-бутил-(*2R,5S*)-2-(2-карбамоилспиро[*3.3*]гептан-6-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (1 г, неочищенный).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 236,4; найдено 237,2; Rt=1,407 мин.

Стадия 3: Синтез рац-6-((2R,5S)-5-метилпиперидин-2-ил)спиро[3.3]гептан-2-карбоксамида

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(*2R,5S*)-2-(2-карбамоилспиро[*3.3*]гептан-6-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (1 г, 2,97 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (1,08 г, 29,72 ммоль, 1,35 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Растворители упаривали досуха с получением 6-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]спиро[*3.3*]гептан-2-карбоксамида (0,7 г, неочищенный, HCl).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,83 (д, 3H), 1,23 (м, 2H), 1,87 (м, 8H), 2,14 (м, 2H), 2,46 (м, 3H), 2,73 (м, 2H), 2,95 (м, 1H), 5,45 (м, 2H), 9,04 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 236,4; найдено 237,2; Rt=0,545 мин.

Стадия 4: Синтез рац-трет-бутил-(5-(2-((2R,5S)-2-(6-карбамоилспиро[3.3]гептан-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

К раствору 6-[(*2R,5S*)-5-метил-2-пиперидил]спиро[*3.3*]гептан-2-карбоксамида (0,7 г, 2,96 ммоль), 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (874,56 мг, 2,96 ммоль) и TEA (2,10 г, 20,73 ммоль, 2,89 мл) в ДМФА (3 мл) порциями добавляли HATU (1,24 г, 3,26 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), а продукт экстрагировали EtOAc (3 * 25 мл). Объединенный органический слой промывали водой, солевым раствором и сушили над Na_2SO_4. Растворитель упаривали с получением *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(2-карбамоилспиро[*3.3*]гептан-6-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (1 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,98 (д, 3H), 1,23 (м, 4H), 1,47 (с, 9H), 1,86 (м, 6H), 2,02 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,85 (м, 4H), 2,98 (м, 2H), 3,27 (м, 1H), 4,57 (м, 1H), 6,73 (м, 1H), 8,01 (м, 1H), 8,32 (м, 1H), 9,45 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 513,4; найдено 514,2; Rt=1,244 мин.

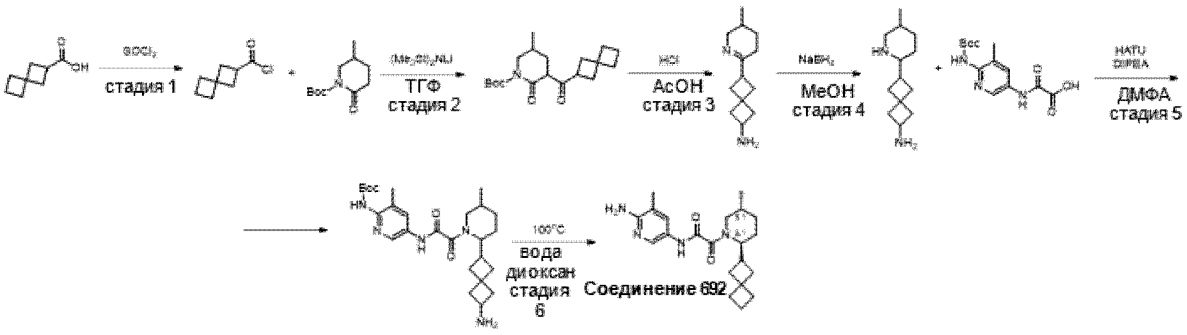
*Стадия 5: Синтез 6-(1-(2-((6-амино-5-метилпиридин-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-5-метилпиперидин-2-ил)спиро[3.3]гептан-2-карбоксамида (**Соединение 812**)*

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-N-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(2-карбамоилспиро[*3.3*]гептан-6-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]-3-метил-2-пиридил]карбамата (1 г, 1,95 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли раствор хлористого водорода 4,0М в диоксане (709,87 мг, 19,47 ммоль, 887,34 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Растворители выпарили. Остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (15-15-40% 0-1-6 мин H_2O/ACN/0,1% NH_4OH, скорость потока: 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин MeOH) масса целевого пика 413,52, колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм) с получением 6-[(*2R,5S*)-1-[2-[(6-амино-5-метил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]спиро[3.3]гептан-2-карбоксамида (40 мг, 96,73 мкмоль, выход 4,97%). Также собирали еще 2 фракции на ВЭЖХ: 1-я: 58 мг (95% ЖХМС); 2-я: 36 мг (99% ЖХМС).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,86-0,94 (м, 3H), 1,20-1,32 (м, 2H), 1,40-1,66 (м, 2H), 1,68-1,84 (м, 4H), 1,89-1,93 (м, 1H), 1,94-2,00 (м, 2H), 2,00-2,02 (м, 3H), 2,03-2,13 (м, 2H), 2,64-3,01 (м, 4H), 3,63-3,98 (м, 1H), 4,32-5,06 (м, 1H), 5,55-5,66 (м, 2H), 6,60-7,08 (м, 1H), 7,39-7,50 (м, 1H), 7,91-8,07 (м, 1H), 10,24-10,43 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 413,4; найдено 414,2; Rt=1,746 мин.

Синтез *N*-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(спиро[*3.3*]гептан-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 692)



Стадия 1: Синтез спиро[3.3]гептан-2-карбонилхлорида

Спиро[*3.3*]гептан-2-карбоновую кислоту (1 г, 7,13 ммоль) в тионилхлориде (8,49 г, 71,34 ммоль) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 12 ч. Затем реакционную смесь упаривали в вакууме с получением спиро[*3.3*]гептан-2-карбонилхлорида (0,9 г, 5,67 ммоль, выход 79,53%), который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,73 (м, 2H), 1,85 (м, 2H), 1,97 (м, 2H), 2,11 (м, 4H), 2,86 (м, 1H).

ГХМС: рассчит. 158,4; найдено 158,2; Rt=4,384 мин.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-5-метил-2-оксо-3-(спиро[3.3]гептан-2-карбонил)пиперидин-1-карбоксилата

Бис(триметилсилил)амид лития (2,09 г, 12,48 ммоль) добавляли по каплям к предварительно охлажденному раствору трет-бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (1,21 г, 5,67 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78 °C. После того, как добавление

завершили перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. После этого одной порцией добавляли спиро[*3.3*]гептан-2-карбонилхлорид (0,9 г, 5,67 ммоль), а охлаждающую баню удаляли. Полученную смесь медленно нагревали до 25°C и перемешивали при данной температуре в течение 1 ч. Затем гасили 15% водн. $NaHSO_4$ (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали 20% водн. NaCl (2×50 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил--5-метил-2-оксо-3-(спиро[*3.3*]гептан-2-карбонил)пиперидин-1-карбоксилата (1,6 г, 4,77 ммоль, выход 84,07%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,91 (д, 3H), 1,40 (с, 9H), 1,53 (м, 1H), 1,76 (м, 6H), 1,95 (м, 4H), 2,07 (м, 4H), 3,04 (м, 1H), 3,62 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: рассчит. 235,4; найдено 236,2; Rt=1,570 мин.

Стадия 3: Синтез 6-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)спиро[3.3]гептан-2-амина

трет-Бутил-5-метил-2-оксо-3-(спиро[*3.3*]гептан-2-карбонил)пиперидин-1-карбоксилат (1,6 г, 4,77 ммоль) растворяли в AcOH (16 мл), а соляную кислоту, 36% масс./масс. водн. раств. (12,87 г, 352,97 ммоль, 16,09 мл) добавляли порциями (образуется много пены). После того, как добавление завершили полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 ч. Затем растворители удаляли при пониженном давлении, а остаток разделяли между 1N HCl (100 мл) и ДХМ (200 мл). Органический слой отделяли и отбрасывали. Водный слой подщелачивали до pH 10 добавлением 10% NaOH и экстрагировали ДХМ (2×100 мл). ДХМ раствор отделяли, сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением 3-метил-6-спиро[*3.3*]гептан-2-ил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (0,2 г, 1,05 ммоль, выход 21,92%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,84 (д, 3H), 1,10 (м, 1H), 1,45 (м, 1H), 1,64 (м, 1H), 1,76 (м, 4H), 1,98 (м, 8H), 2,73 (м, 1H), 2,84 (м, 1H), 3,56 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 191,4; найдено 192,2; Rt=0,872 мин.

Стадия 4: Синтез 6-(5-метилпиперидин-2-ил)спиро[3.3]гептан-2-амина

Боргидрид натрия (79,10 мг, 2,09 ммоль, 73,93 мкл) одной порцией добавляли к перемешиваемому раствору 3-метил-6-спиро[*3.3*]гептан-2-ил-2,3,4,5-тетрагидропиридина (0,2 г, 1,05 ммоль) в MeOH (5 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 15 ч, а затем упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 * 40 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Из полученного масла получали 5-метил-2-спиро[*3.3*]гептан-2-ил-пиперидин (0,16 г, 827,61 мкмоль, выход 79,17%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,75 (д, 3H), 0,88 (м, 2H), 1,33 (м, 1H), 1,49 (м, 1H), 1,65 (м, 3H), 1,75 (м, 4H), 1,94 (м, 6H), 2,03 (м, 1H), 2,11 (м, 1H), 2,84 (д, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 193,4; найдено 194,2; Rt=0,827 мин.

Стадия 5. Синтез трет-бутил-(5-(2-(2-(6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата

DIPEA (320,89 мг, 2,48 ммоль, 432,46 мкл) добавляли к раствору соответствующего 5-метил-2-спиро[3.3]гептан-2-ил-пиперидина (0,16 г, 827,61 мкмоль) и 2-[[6-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-метил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (244,39 мг, 827,61 мкмоль) в ДМФА (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением HATU (346,15 мг, 910,37 мкмоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20 * 100 5 мкм и H_2O-MeCN в качестве элюирующей смеси) с получением чистого *трет*-бутил-N-[3-метил-5-[[2-(5-метил-2-спиро[*3.3*]гептан-2-ил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамата (0,22 г, 467,49 мкмоль, выход 56,49%).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 470,4; найдено 471,2; Rt=4,127 мин.

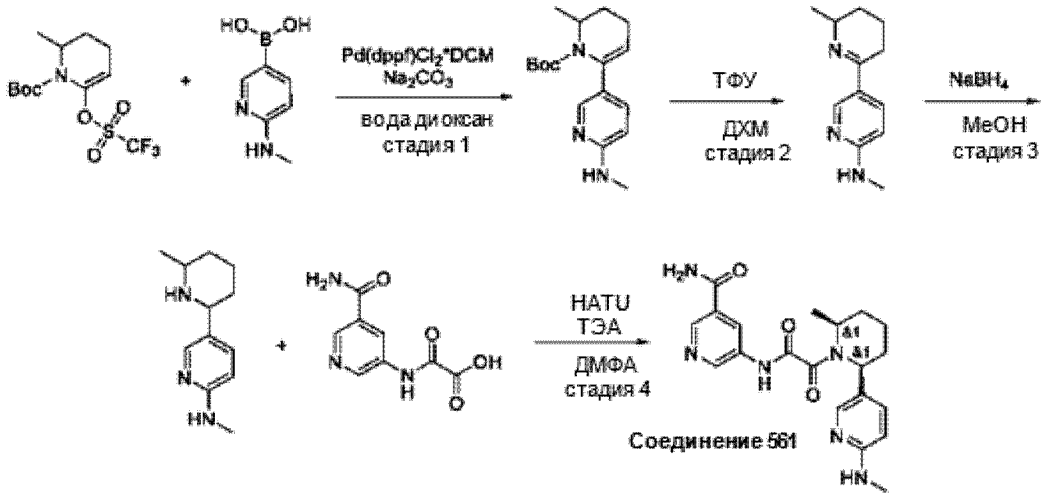
*Стадия 6: Синтез N-(6-амино-5-метилпиридин-3-ил)-2-(5-метил-2-(спиро[3.3]гептан-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамида (**Соединение 692**)*

трет-Бутил-*N*-[3-метил-5-[[2-(5-метил-2-спиро[3.3]гептан-2-ил-1-пиперидил)-2-оксо-ацетил]амино]-2-пиридил]карбамат (0,22 г, 467,49 мкмоль) растворяли в смеси диоксана (2 мл) и воды (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 100 °C. После завершения реакции за ходом реакции следили с помощью ЖХМС, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество подвергли очистке ВЭЖХ (Колонка Waters Sunfire C18 20 * 100 5 мкм и H_2O-MeCN (45-60%) + FA в качестве элюирующей смеси) с получением чистого *N*-(6-амино-5-метил-3-пиридил)-2-[(*2R,5S*)-5-метил-2-спиро[*3.3*]гептан-2-ил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (101,7 мг, 274,50 мкмоль, выход 58,72%).

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,90 (д, 3H), 1,27 (м, 2H), 1,78 (м, 13H), 2,00 (с, 4H), 2,69 (м, 1H), 3,69 (м, 1H), 4,09 (м, 1H), 5,58 (м, 2H), 7,44 (д, 1H), 7,98 (д, 1H), 10,29 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 370,4; найдено 371,2; Rt=2,890 мин.

Синтез 5-[[2-[(*2S,6S*)-2-метил-6-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 561)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-6-метил-6'-(метиламино)-5,6-дигидро-[2,3'-битиридин]-1(4H)-карбоксилата

трет-Бутил-2-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (7 г, 20,27 ммоль), [6-(метиламино)-3-пиридил]бороновую кислоту (4,20 г, 22,30 ммоль, HCl) и карбонат натрия (6,45 г, 60,81 ммоль, 2,55 мл) смешивали вместе в смеси диоксана (75 мл) и воды (25 мл). Смесь вакуумировали и повторно заполняли трижды аргоном и добавляли к ней [1,1'-*бис*(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с ДХМ (1,66 г, 2,03 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и разбавляли водой (50 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 * 100 мл), а объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением *трет*-бутил-2-метил-6-[6-(метиламино)-3-пиридил]-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилата (3,98 г, 13,12 ммоль, выход 64,72%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,17 (с, 9H), 1,21 (д, 3H), 1,67 (м, 1H), 1,92 (м, 1H), 2,22 (м, 2H), 2,93 (д, 3H), 4,61 (уш. с, 1H), 4,72 (м, 1H), 5,24 (м, 1H), 6,36 (д, 1H), 7,33 (д, 1H), 8,03 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 303,2; найдено 304,2; Rt=1,071 мин.

Стадия 2: Синтез N, 6-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-[2,3'-битиридин]-6'-амина

трет-Бутил-2-метил-6-[6-(метиламино)-3-пиридил]-3,4-дигидро-*2H*-пиридин-1-карбоксилат (3,98 г, 13,12 ммоль) растворяли в ДХМ (16 мл) и добавляли к нему ТФУ (16 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь осторожно выливали в раствор K_2CO_3 (35 г), а полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 * 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением *N*-метил-5-(2-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)пиридин-2-амина (2,1 г, 10,33 ммоль, выход 78,75%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,22 (м, 1H), 1,30 (д, 3H), 1,70 (м, 1H), 1,87 (м, 2H), 2,46 (м, 1H), 2,57 (м, 1H), 2,93 (д, 3H), 3,64 (м, 1H), 4,73 (м, 1H), 6,38 (д, 1H), 8,05 (д,

1H), 8,43 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 203,2; найдено 204,2; Rt=0,557 мин.

Стадия 3. Синтез N-метил-5-(6-метилпиперидин-2-ил)пиридин-2-амина

N-Метил-5-(2-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)пиридин-2-амин (2,1 г, 10,33 ммоль) растворяли в MeOH (30 мл) и порциями добавляли боргидрид натрия (1,17 г, 30,99 ммоль, 1,10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и к остатку добавляли воду (30 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 * 50 мл), а объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали с получением *N*-метил-5-(6-метил-2-пиперидил)пиридин-2-амина (2,07 г, 10,09 ммоль, выход 97,70%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,08 (д, 3H), 1,16 (м, 1H), 1,42 (м, 2H), 1,63 (м, 3H), 1,82 (м, 1H), 2,76 (м, 1H), 2,89 (д, 3H), 3,51 (м, 1H), 4,44 (м, 1H), 6,35 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 8,01 (с, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 205,2; найдено 206,2; Rt=0,265 мин.

*Стадия 4: Синтез 5-[[2-[(2S,6S)-2-метил-6-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 561**)*

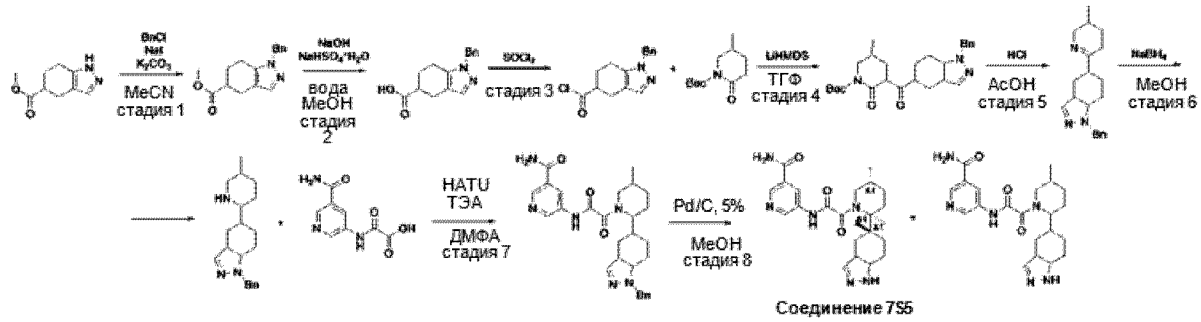
N-Метил-5-(6-метил-2-пиперидил)пиридин-2-амин (0,25 г, 1,22 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (299,10 мг, 1,22 ммоль, HCl) и TEA (1,23 г, 12,18 ммоль, 1,70 мл) смешивали вместе в ДМФА (6 мл) и к ним добавляли HATU (694,53 мг, 1,83 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин 40-60% вода/MeCN (загрузочный насос 4 мл MeCN), колонка: TRIART 100 * 20 5 мкм) с получением 5-[[2-[(*2S,6S*)-2-метил-6-[6-(метиламино)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (0,0114 г, 28,76 мкмоль, выход 2,36%) и *N*-(5-карбамоил-3-пиридил)-*N'*-метил-*N'*-[5-(6-метил-2-пиперидил)-2-пиридил]оксамида (23,60 мг, 59,53 мкмоль, выход 4,89%).

Соединение 561:

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,31-1,36 (м, 3H), 1,43-1,60 (м, 2H), 1,62-1,75 (м, 2H), 1,87-2,20 (м, 2H), 2,55-2,75 (м, 3H), 4,11-4,29 (м, 1H), 4,82-5,19 (м, 1H), 6,19-6,43 (м, 2H), 7,22-7,34 (м, 1H), 7,48-7,62 (м, 1H), 7,80-7,94 (м, 1H), 8,03-8,17 (м, 1H), 8,20-8,52 (м, 1H), 8,61-8,91 (м, 2H), 10,42-11,31 (м, 1H).

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 396,2; найдено 397,2; Rt=1,248 мин.

Синтез 5-(2-(5-метил-2-(4,5,6,7-тетрагидро-*1H*-индазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)пиперидин-3-карбоксамида (Соединение 755)



Стадия 1: Синтез метил-1-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индазол-5-карбоксилата

Метил-4,5,6,7-тетрагидро-*1Н*-индазол-5-карбоксилат (2 г, 11,10 ммоль) растворяли в MeCN (30 мл). Хлорметилбензол (1,48 г, 11,65 ммоль, 1,34 мл), иодид натрия (166,36 мг, 1,11 ммоль, 45,33 мкл) и карбонат калия (2,30 г, 16,65 ммоль, 1,00 мл) добавляли к нему. Полученную смесь перемешивали при 80°С в течение 15 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток разбавляли МТБЭ (50 мл). Нерастворимое твердое вещество отфильтровали, а остаток концентрировали в вакууме, получая метил-1-бензил-4,5,6,7-тетрагидроиндазол-5-карбоксилат (2,95 г, 10,91 ммоль, выход 98,33%) в виде смеси региоизомеров.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,89 (м, 1Н), 2,22 (м, 1Н), 2,72 (м, 3Н), 2,84 (м, 2Н), 3,71 (с, 3Н), 5,29 (с, 2Н), 7,09 (с, 1Н), 7,32 (м, 5Н).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 270,2; найдено 271,2; Rt=1,150 мин.

Стадия 2. Синтез 1-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индазол-5-карбоновой кислоты

Гидроксид натрия (654,72 мг, 16,37 ммоль, 307,38 мкл) добавляли к раствору метил-1-бензил-4,5,6,7-тетрагидроиндазол-5-карбоксилата (2,95 г, 10,91 ммоль) в МеОН (50 мл) и воде (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 50°С в течение 5 ч. Затем метанол упаривали при пониженном давлении, а остаток разбавляли водой (40 мл). Полученный мутный раствор фильтровали через подушечку из ваты. Фильтрат подкисляли моногидратом гидросульфата натрия (2,34 г, 16,91 ммоль), растворенным в воде (10 мл). Полученный осадок фильтровали, промывали водой и сушили, получая 1-бензил-4,5,6,7-тетрагидроиндазол-5-карбоновую кислоту (2,31 г, 9,01 ммоль, выход 82,59%).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 1,71 (м, 1Н), 2,07 (м, 1Н), 2,62 (м, 5Н), 5,17 (с, 2Н), 7,08 (с, 1Н), 7,29 (м, 5Н), 12,18 (уш. с, 1Н).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 256,2; найдено 257,2; Rt=1,106 мин.

Стадия 3: Синтез 1-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индазол-5-карбонилхлорида

1-Бензил-4,5,6,7-тетрагидроиндазол-5-карбоновую кислоту (2,31 г, 9,01 ммоль) растворяли в тионилхлориде (16,40 г, 137,85 ммоль, 10 мл). Полученную смесь перемешивали при 74°С в течение 2 ч. Затем концентрировали при пониженном давлении, а остаток совместно упаривали с бензолом (15 мл) 3 раза, получая 1-бензил-4,5,6,7-тетрагидроиндазол-5-карбонилхлорид (3,1 г, неочищенный, HCl).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 2,12 (м, 1Н), 2,40 (м, 1Н), 3,18 (м, 5Н), 5,77 (с,

2H), 7,43 (м, 6H).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 274,2; найдено 275,2; Rt=1,100 мин.*Стадия 4: Синтез трет-бутил-3-(1-бензил-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-индазол-5-карбонил)-5-метил-2-оксопиперидин-1-карбоксилата*

трет-Бутил-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (1,03 г, 4,82 ммоль) растворяли в ТГФ (15 мл) и охлаждали до -70°C в потоке аргона. *Бис*(триметилсилил)амид лития (20% в ТГФ/этилбензол)) (16,13 г, 19,28 ммоль, 18,12 мл, 20% чистота) добавляли к нему по каплям. Полученный раствор перемешивали при данной температуре в течение 40 минут перед тем, как по каплям добавляли раствор 1-бензил-4,5,6,7-тетрагидроиндазол-5-карбонилхлорида (1,5 г, 4,82 ммоль, HCl) в ТГФ (10 мл). Затем охлаждающую баню удаляли, а полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 15 ч. После этого подкисляли до pH ≈ 2-3 с помощью 5% водн. раствора $NaHSO_4$ и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой последовательно промывали водой (40 мл) и солевым раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении, получая *трет*-бутил-3-(1-бензил-4,5,6,7-тетрагидроиндазол-5-карбонил)-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (2,2 г, неочищенный).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 1,02 (д, 3H), 1,23 (м, 1H), 1,52 (с, 9H), 2,02 (м, 3H), 2,17 (м, 1H), 2,64 (м, 5H), 3,05 (м, 2H), 3,78 (м, 1H), 5,21 (с, 2H), 7,24 (м, 6H).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 451,2; найдено 452,2; Rt=1,732 мин.

Стадия 5: Синтез 1-бензил-5-(5-метил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-индазола

Соляную кислоту, 36% масс./масс. водн. раств. (11,80 г, 116,51 ммоль, 10,00 мл, 36% чистота) добавляли к раствору *трет*-бутил-3-(1-бензил-4,5,6,7-тетрагидроиндазол-5-карбонил)-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (2,2 г, 4,87 ммоль) в уксусной кислоте (15 мл), а полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 ч. Затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении, а остаток растворяли в воде (60 мл). Некоторое количество нерастворимой смолы отфильтровали через подушечку из ваты. Фильтрат экстрагировали ДХМ (2×10 мл), а органический слой отбрасывали. Затем водный слой подщелачивали до pH ≈ 10 с помощью твердого K_2CO_3 и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Органический слой отделяли, сушили над K_2CO_3 и концентрировали при пониженном давлении, получая 1-бензил-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-4,5,6,7-тетрагидроиндазола (760 мг, 2,47 ммоль, выход 50,74%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,92 (д, 3H), 1,23 (м, 1H), 1,57 (м, 1H), 1,73 (м, 2H), 2,23 (м, 4H), 2,67 (м, 3H), 2,86 (м, 1H), 3,01 (м, 1H), 3,74 (д, 1H), 5,18 (с, 2H), 7,04 (с, 1H), 7,29 (м, 5H).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 307,2; найдено 308,2; Rt=1,016 мин.*Стадия 6: Синтез 1-бензил-5-(5-метилпиперидин-2-ил)-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-индазола*

Боргидрид натрия (187,05 мг, 4,94 ммоль, 174,81 мкл) добавляли порциями к раствору 1-бензил-5-(3-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридин-6-ил)-4,5,6,7-тетрагидроиндазола (760 мг, 2,47 ммоль) в MeOH (20 мл) в течение 15 минут. Полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Затем растворитель удаляли при

пониженном давлении, а остаток разделяли между водой (20 мл) и ДХМ (30 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме, получая 1-бензил-5-(5-метил-2-пиперидил)-4,5,6,7-тетрагидроиндазол (750 мг, 2,42 ммоль, выход 98,04%).

^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.) 0,83 (д, 3Н), 1,00 (м, 1Н), 1,22 (м, 2Н), 1,71 (м, 4Н), 1,83 (м, 2Н), 2,03 (м, 1Н), 2,37 (м, 3Н), 2,64 (м, 2Н), 3,06 (д, 1Н), 5,20 (с, 2Н), 7,08 (с, 1Н), 7,31 (м, 5Н).ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 309,2; найдено 310,2; Rt=0,895 мин.*Стадия 7: Синтез 5-(2-(2-(1-бензил-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1Н-индазол-5-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамида*

1-Бензил-5-(5-метил-2-пиперидил)-4,5,6,7-тетрагидроиндазол (750 мг, 2,42 ммоль), 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусную кислоту (595,30 мг, 2,42 ммоль, HCl) и ТЕА (735,76 мг, 7,27 ммоль, 1,01 мл) смешивали вместе в ДМФА (10 мл). Полученную смесь кратковременно нагревали до 60-70 °С до образования прозрачного раствора. После охлаждения до 5-10°С HATU (1,01 г, 2,67 ммоль) добавляли порциями в течение 5 мин. Полученный раствор перемешивали при 20°С в течение 15 ч. Затем разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл). Органический слой промывали водой (2×30 мл) и солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Остаток подвергли ВЭЖХ (Колонка: YMC Triart C18 100×20 мм, 5 мкм; 60-60-80% 0-1-6 мин 0,1% NH_3-MeOH, скорость потока: 30 мл/мин), получая 5-[[2-[2-(1-бензил-4,5,6,7-тетрагидроиндазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (443 мг, 884,95 мкмоль, выход 36,51%).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ (м. д.) 0,75 (м, 1Н), 0,93 (д, 3Н), 1,13 (м, 1Н), 1,26 (м, 2Н), 1,66 (м, 2Н), 1,84 (м, 1Н), 1,94 (м, 3Н), 2,22 (м, 1Н), 2,64 (м, 2Н), 2,93 (м, 1Н), 3,61 (м, 1Н), 5,14 (с, 2Н), 7,18 (м, 5Н), 7,46 (м, 1Н), 7,61 (м, 1Н), 8,16 (м, 1Н), 8,45 (м, 1Н), 8,74 (м, 1Н), 8,87 (м, 1Н), 11,11 (м, 1Н). ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 500,2; найдено 501,2; Rt=2,371 мин.

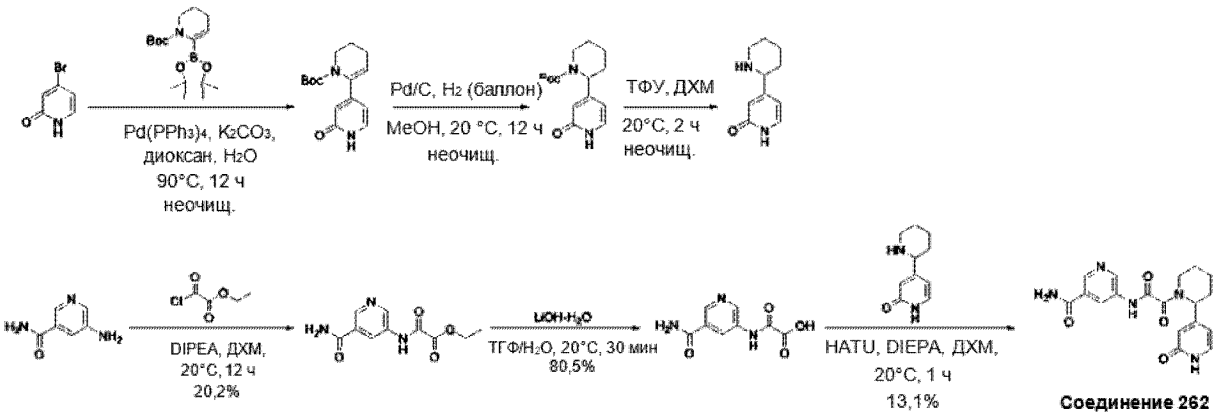
Стадия 8: Синтез 5-(2-(5-метил-2-(4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)пиперидин-3-карбоксамида ***(Соединение 755)***

Палладий, 5% на активированном угле, noblyst p1090 (400 мг, 187,93 мкмоль, 5% чистота) добавляли к раствору 5-[[2-[2-(1-бензил-4,5,6,7-тетрагидроиндазол-5-ил)-5-метил-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (443 мг, 884,95 мкмоль) в MeOH (20 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода при 40°С в течение 6 дней (давление баллона) и в течение 48 часов при 10 бар. Затем катализатор отфильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (Колонка: SunFireC18 100 * 19 мм 5 мкм; 15-65% 0-5 мин вода-MeOH, скорость потока 30 мл/мин), получая 5-[[2-[(*2S,5R*)-2,5-диметил-2-[(*5R*)-5-метил-1,4,6,7-тетрагидроиндазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамид (16 мг, 36,49 мкмоль, выход 4,12%) и 5-[[2-[5-метил-2-(4,5,6,7-тетрагидро-*1Н*-индазол-5-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-ацетил]амино]пиперидин-3-карбоксамид (49 мг, 117,64 мкмоль, выход 13,29%).

Соединение 755:

ЖХМС (ИЭР): $[M]^+$ m/z: рассчит. 416,2; найдено 417,2; Rt=1,747 мин.

Синтез 5-[[2-оксо-2-[2-(2-оксо-1H-пиридин-4-ил)-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (Соединение 262)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-6-(2-оксо-1H-пиридин-4-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

К раствору 4-бром-1H-пиридин-2-она (180 мг, 1,03 ммоль) в диоксане (35 мл)/H_2O (6 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (35 мг, 30,3 мкмоль), K_2CO_3 (402 мг, 2,91 ммоль) и трет-бутил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (300 мг, 0,970 ммоль). Суспензию дегазировали и продували азотом 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере азота 90°C в течение 12 часов. Полученную смесь гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл * 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 12 г AgelaFlash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~100%, затем EtOAc/MeOH с MeOH от 0~20%, скорость потока: 30 мл/мин) с получением трет-бутил-6-(2-оксо-1H-пиридин-4-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (60 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z рассчит. 277,2, найдено 277,1.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-2-(2-оксо-1H-пиридин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата

К раствору трет-бутил-6-(2-оксо-1H-пиридин-4-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (50 мг, 0,181 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (10 мг, 10% масс. Pd с 50% масс. воды) в атмосфере азота. Смесь дегазировали и продували водородом 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (в баллоне, ~15 фунтов на кв. дюйм) при 20°C в течение 12 часов. Полученную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(2-оксо-1H-пиридин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (50 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. Синтез 4-(2-пиперидил)-1H-пиридин-2-она

К раствору трет-бутил-2-(2-оксо-1H-пиридин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (50 мг, 0,180 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (0,5 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(2-пиперидил)-1H-пиридин-2-она (50 мг, неочищенный, ТФУ) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4. Синтез этил-2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетата

К раствору 5-аминопиридин-3-карбоксамида (200 мг, 1,46 ммоль), DIPEA (800 мкл, 4,59 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли этил-2-хлор-2-оксо-ацетат (300 мг, 2,20 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Полученную смесь гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл * 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл), солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (силикагель, ДХМ/MeOH=10:1, 254 нм) с получением этил-2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетата (70 мг, выход 20,2%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 9,04 (д, J=2,5 Гц, 1 H), 8,82 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 8,67 (т, J=2,3 Гц, 1 H), 4,43 (к, J=7,3 Гц, 1 H), 1,43 (т, J=7,2 Гц, 2 H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$m/z рассчит. 238,1, найдено 238,2.

Стадия 5: Синтез 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты

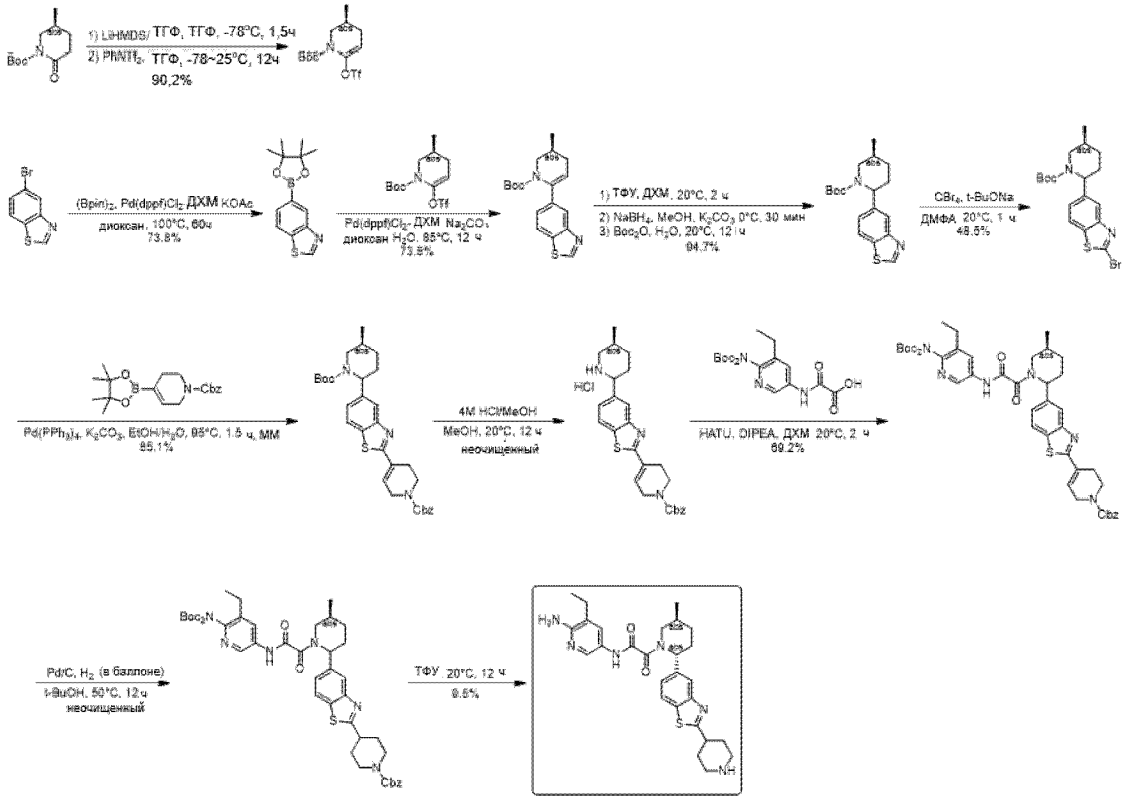
К раствору этил-2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-ацетата (60 мг, 0,253 ммоль) в ТГФ (5 мл)/H_2O (1 мл) добавляли LiOH-H_2O (11 мг, 0,262 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 30 минут. Полученную смесь фильтровали с получением желтого твердого вещества, которое растворяли в 4M HCl/EtOAc (15 мл, 60 ммоль), а смесь перемешивали при 20°C в течение 3 часов. Полученную смесь фильтровали с получением 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (50 мг, выход 80,5%, HCl) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м. д. 11,25 (с, 1 H), 9,08 (д, J=2,5 Гц, 1 H), 8,87 (д, J=1,8 Гц, 1 H), 8,74 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 8,27 (шир. с, 1 H), 7,73 (шир. с, 1 H).

*Стадия 6: Синтез 5-[[2-оксо-2-[2-(2-оксо-1H-пиридин-4-ил)-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (**Соединение 262**)*

К смеси 2-[(5-карбамоил-3-пиридил)амино]-2-оксо-уксусной кислоты (38 мг, 0,155 ммоль, HCl) в ДМФА (2 мл) добавляли HATU (80 мг, 0,210 ммоль) и DIPEA (300 мкл, 1,72 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Полученную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (Прибор: жидкостный манипулятор Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза A: вода (0,225% FA); подвижная фаза B: MeCN; градиент: B от 0% до 25% за 8,5 мин, выдерживание 100% B в течение 1 мин; скорость потока: 25 мл/мин; температура колонки: 30 °C; длина волны: 220 нм, 254 нм) с получением 5-[[2-оксо-2-[2-(2-оксо-1H-пиридин-4-ил)-1-пиперидил]ацетил]амино]пиридин-3-карбоксамида (6,8 мг,

выход 13,1%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,93-9,06 (м, 1 H), 8,79-8,85 (м, 1 H), 8,67 (с, 1 H), 8,62 (с, 1 H), 7,46-7,52 (м, 1 H), 6,54 (с, 1 H), 6,43-6,51 (м, 1 H), 5,66 (шир. с, 1 H), 5,45 (шир. с, 1 H), 4,49 (шир д, J=11,3 Гц, 1 H), 4,02 (шир. д, J=14,6 Гц, 1 H), 3,17 (шир. д, J=14,6 Гц, 1 H), 2,43 (шир. д, J=13,3 Гц, 1 H), 1,94-2,09 (м, 1 H), 1,75 (шир. д, J=11,5 Гц, 3 H), 1,59 (шир. с, 1 H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$m/z рассчит. 370,1, найдено 370,3; ВЭЖХ: 100% при 254 нм; рацемический.

Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1240)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(3S)-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Смесь трет-бутил-(5S)-5-метил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (5 г, 23,4 ммоль) в ТГФ (60 мл) герметично закрывали и дегазировали под вакуумом, и продували N_2 трижды, а затем 1M LiHMDS/ТГФ (42,0 мл, 42,0 ммоль) добавляли при -78°C по каплям, смесь перемешивали 1,5 часов при -78 °C, затем добавляли раствор $PhNTf_2$ (13,0 г, 36,4 ммоль) в ТГФ (20 мл). Раствор перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Полученную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл), солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 80 г AgelaFlash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~1%, скорость потока=60 мл/мин, I_2) с получением трет-бутил-(3S)-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-

карбоксилата (7,3 г, выход 90,2%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 346,1, найдено 290,0 (масса с отщеплением Boc и трет--Bu групп).

Стадия 2: Синтез 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола

Смесь 5-бром-1,3-бензотиазола (5 г, 23,4 ммоль), KOAc (1,3 г, 46,7 ммоль), циклопентил(дифенил)фосфана; дихлорпалладия; железа (2 г, 2,73 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (13,5 г, 53,2 ммоль) и диоксана (50 мл) перемешивали при 100°C в течение 60 ч в атмосфере N_2. Полученную смесь гасили добавлением воды (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл * 2), солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, очищенного флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 80 г AgelaFlash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~10%, скорость потока: 30 мл/мин, 254 нм) с получением 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (4,5 г, выход 73,8%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 262,1, найдено 261,7.

Стадия 3: Синтез трет-бутил-(3S)-6-(1,3-бензотиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Смесь 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (4,5 г, 17,2 ммоль), трет-бутил-(3S)-3-метил-6-(трифторметилсульфонилокси)-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (7,14 г, 20,7 ммоль), Na_2CO_3 (5,94 г, 56,0 ммоль), циклопентил(дифенил)фосфана; дихлорметана; дихлорпалладия; железа (1,44 г, 1,76 ммоль), диоксана (50 мл) и H_2O (20 мл) перемешивали при 85°C в течение 12 часов. Полученную смесь гасили добавлением воды (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл * 2), солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, очищенного флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 24 г AgelaFlash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~10%, скорость потока: 30 мл/мин, 254 нм) с получением трет-бутил-(3S)-6-(1,3-бензотиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (4,2 г, выход 73,8%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 331,1, найдено 331,2.

Стадия 4: Синтез трет-бутил-(5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата Смесь трет-бутил-(3S)-6-(1,3-бензотиазол-5-ил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (4,2 г, 12,7 ммоль), ТФУ (10 мл, 0,130 моль) в ДХМ (10 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли с MeOH (20 мл), затем K_2CO_3 (5,3 г, 38,4 ммоль) и $NaBH_4$ (420 мг, 11,1 ммоль) добавляли при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 часа. Добавляли трет-бутоксикарбонилтрет-бутилкарбонат (7 г, 32,1 ммоль) и H_2O (10 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Полученную смесь гасили

добавлением воды (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл * 2), солевым раствором (100 мл), солевым раствором Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, очищенного флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 24 г AgelaFlash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~15%, скорость потока: 30 мл/мин, 254 нм) с получением трет-бутил-(5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (4 г, выход 94,7%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 9,25 (с, 1H), 8,06 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,42 (дд, J=8,4, 1,4 Гц, 1H), 5,40 (с, 1H), 3,77 (уш. д, J=13,6 Гц, 1H), 3,13 (дд, J=13,6, 3,8 Гц, 1H), 2,10-2,29 (м, 2H), 1,86-1,93 (м, 1H), 1,75-1,84 (м, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,32-1,42 (м, 1H), 1,08 (д, J=6,8 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 333,2, найдено 333,1.

Стадия 5. Синтез трет-бутил-(5S)-2-(2-бром-1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата

К смеси трет-бутил-(5S)-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (4 г, 12,0 ммоль), t-BuONa (3,47 г, 36,1 ммоль) и ДМФА (30 мл) медленно добавляли CBr_4 (4,42 г, 13,3 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Полученную смесь гасили добавлением воды (30 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (30 мл * 2), солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, очищенного флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 40 г AgelaFlash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~20%, скорость потока: 30 мл/мин, 254 нм) с получением трет-бутил-(5S)-2-(2-бром-1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (2,4 г, выход 48,5%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 7,93 (д, J=8,5 Гц, 1 H), 7,81 (с, 1 H), 7,39 (дд, J=8,5, 1,0 Гц, 1 H), 5,36 (т, J=4,8 Гц, 1 H), 3,76 (уш. д, J=13,6 Гц, 1 H), 3,11 (дд, J=13,6, 3,8 Гц, 1 H), 2,06-2,27 (м, 2 H), 1,87 (уш. дд, J=6,4, 2,9 Гц, 1 H), 1,70-1,84 (м, 1 H), 1,48 (уш. д, J=5,5 Гц, 1 H), 1,44 (с, 9 H), 1,07 (д, J=6,8 Гц, 3 H); ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 413,1, найдено 413,0.

Стадия 6: Синтез бензил-4-[5-[(5S)-1-трет-бутоксикарбонил-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазол-2-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

К смеси трет-бутил-(5S)-2-(2-бром-1,3-бензотиазол-5-ил)-5-метил-пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 0,729 ммоль) и бензил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (375 мг, 1,09 ммоль) в EtOH (4 мл) и H_2O (1 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (90 мг, 0,0779 ммоль) и K_2CO_3 (300 мг, 2,17 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 95°C в течение 1,5 часов в микроволновом реакторе. Полученную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией

(Колонка ISCO®; 12 г AgelaFlash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~30%, скорость потока=30 мл/мин, 254 нм) с получением бензил-4-[5-[(5S)-1-трет-бутоксикарбонил-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазол-2-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (340 мг, выход 85,1%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 548,3, найдено 548,3.

Стадия 7: Синтез бензил-4-[5-[(5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазол-2-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Смесь бензил-4-[5-[(5S)-1-трет-бутоксикарбонил-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазол-2-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (290 мг, 0,529 ммоль), MeOH (3 мл) и 4M HCl/MeOH (3 мл, 12,0 ммоль) перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением бензил-4-[5-[(5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазол-2-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (250 мг, неочищенный, HCl) в виде белого твердого вещества.

Стадия 8. Синтез бензил-4-[5-[(5S)-1-[2-[[6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-этил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазол-2-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата

Смесь бензил-4-[5-[(5S)-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазол-2-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (250 мг, 0,516 ммоль, HCl), 2-[[6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-этил-3-пиридил]амино]-2-оксо-уксусной кислоты (230 мг, 0,562 ммоль), HATU (240 мг, 0,631 ммоль) и DIPEA (0,45 мл, 2,58 ммоль) в ДХМ (6 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Полученную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл * 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 12 г AgelaFlash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~70%, скорость потока=30 мл/мин, 254 нм) с получением бензил 4-[5-[(5S)-1-[2-[[6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-этил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазол-2-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (300 мг, выход 69,2%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,43-8,75 (м, 1H), 8,22 (шир. с, 1H), 7,95 (шир. с, 2H), 7,34-7,52 (м, 6H), 5,85 (шир. с, 1H), 5,49 (с, 2H), 5,20 (шир. д, J=14,3 Гц, 2H), 3,66-3,86 (м, 3H), 2,50-2,70 (м, 3H), 2,35 (шир. с, 4H), 1,96 (шир. с, 2H), 1,51 (шир. с, 2H), 1,36-1,41 (м, 18H), 1,29 (шир. с, 3H), 1,16 (шир. д, J=6,8 Гц, 3H).

Стадия 9: Синтез бензил-4-[5-[(5S)-1-[2-[[6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-этил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата

Смесь бензил-4-[5-[(5S)-1-[2-[[6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-этил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазол-2-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (200 мг, 0,238 ммоль) и Pd/C (50 мг, 10% Pd/C с 50% воды, % масс.) в t-BuOH (6 мл) перемешивали при 50°C в течение 12 часов в атмосфере H_2 (в

баллоне). Полученную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией (Колонка ISCO®; 12 г AgelaFlash® Silica Flash, петролейный эфир/EtOAc с EtOAc от 0~70%, скорость потока=30 мл/мин, 254 нм) с получением бензил-4-[5-[(5S)-1-[2-[[6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-этил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (140 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 841,4, найдено 841,4.

Стадия 10: Синтез N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (Соединение 1240)

Смесь бензил-4-[5-[(5S)-1-[2-[[6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-этил-3-пиридил]амино]-2-оксо-ацетил]-5-метил-2-пиперидил]-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (140 мг, 0,166 ммоль) и ТФУ (5 мл, 64,9 ммоль) перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ (Прибор: жидкостный манипулятор Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Welch Xtimate C18 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза A: H_2O с 0,225% FA (% об.); подвижная фаза B: MeCN; градиент: B от 10% до 40% за 9,5 мин, выдерживание 100% B за 2 мин; скорость потока: 25 мл/мин; температура колонки: 30 °CC; длина волны: 220 нм, 254 нм) с получением белого твердого вещества. Твердое вещество дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (Прибор: жидкостный манипулятор Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Phenomenex Gemini-NX 80 * 40 мм * 3 мкм; подвижная фаза A: H_2O с 10 ммоль NH_4HCO_3 (% об.); подвижная фаза B: MeCN; градиент: B от 22% до 57% за 7,8 мин, выдерживание 100% B в течение 1 мин; скорость потока: 25 мл/мин; температура колонки: 30°C; длина волны: 220 нм, 254 нм) с получением N-(6-амино-5-этил-3-пиридил)-2-[(2R,5S)-5-метил-2-[2-(4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-оксо-ацетамида (8 мг, выход 9,5%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ м. д. 8,11 (уш. с, 1H), 7,93-8,02 (м, 2H), 7,65 (уш. с, 1H), 7,47 (уш. с, 1H), 5,52-5,90 (м, 1H), 3,74 (уш. с, 1H), 3,42 (уш. д, J=13,1 Гц, 3H), 3,10 (уш. д, J=12,8 Гц, 2H), 2,51 (уш. с, 2H), 2,33 (уш. с, 4H), 1,87-2,10 (м, 5H), 1,48 (уш. с, 1H), 1,25-1,34 (м, 3H), 1,15 (уш. д, J=7,0 Гц, 3H); ЖХМС (ИЄР) $[M+H]^+$ m/z: рассчит. 507,2, найдено 507,3; ВЭЖХ: 99,18% при 254 нм, 100% при 254 нм; 82,4% de.

Анализ кооперативного связывания PRMT5

Эффективность и кооперативность связывания ингибитора PRMT5 в отсутствие и в присутствии кофакторов SAM или MTA оценивали в равновесии путем измерения дозозависимого смещения фиксированной концентрации С-концевого 5'-TAMRA-меченого пептида из Prmt5 с использованием флуоресцентной анизотропии в качестве сигнала. В данных исследованиях использовали два пептида:

Me0: Ac-SGRGKGGKGLGKGGAKRHRKV-K(5-TAMRA)-NH2.

Me2: Ac-SGR(Sym Me2)GKGGKGLGKGGAKRHRKV-K(5-TAMRA)-NH2

Пептид Me0 использовали для определения аффинности соединений в отсутствие кофактора и в присутствии MTA в качестве кофактора. Пептид Me2 использовали для определения аффинности соединений в присутствии SAM в качестве кофактора.

[0069] ***Исследуемые соединения и эталонные соединения:***

Исследуемые соединения растворяли в ДМСО, начиная с исходной концентрации 10 мМ.

Эталонное соединение 1: EPZ015666 (GSK3235025) (SelleckChem, номер по каталогу S7748-5mgs, 10 мМ в ДМСО).

Эталонное соединение 2: (S)-2-(циклобутиламино)-N-(3-(8,9-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-f]изохинолин-7(6H)-ил)-2-гидроксипропил)изоникотинамид (ингибитор PRMT5, 10 мМ в ДМСО).

Условия анализа:

Концентрация исследуемого соединения и эталонного соединения: 3-кратное серийное разведение от 125 мкМ.

Каждый планшет для анализа содержит два вышеуказанных эталонных соединения.

Концентрация ДМСО в каждой лунке: 1,25% ДМСО.

IC_{50} соединения определяли в 3 условиях анализа:

1. 50 мкМ кофактора SAM+25 нМ Me2+100 нМ PRMT5
2. 50 мкМ кофактора MTA+25 нМ Me0+25 нМ PRMT5
3. Без кофактора+25 нМ Me0+100 нМ PRMT5

[0070] ***Материалы:***

Реагенты	**Поставщик**
Бицин pH 8,0, 0,5 М	Alfa Aesar, номер по каталогу A14957
Хлорид натрия, 5 М	Sigma-Aldrich, номер по каталогу S5150
Tween-20, 10%	Sigma-Aldrich, номер по каталогу 11332465001
DL-дитиотреитол и DTT, 0,5 М в воде	Sigma-Aldrich, номер по каталогу 43816
PRMT5:MEP50, 51 мкМ; буфер для хранения 50 мМ Tris, 250 мМ NaCl, 1 мМ TCEP, pH 8,0	Белок, заказанный у Viva
Me0-PEP21, неметилированный пептид, 1,9 мМ в воде	Заказ у Anaspec
Me2-PEP21-sDMA, диметилированный пептид, 1,9 мМ в воде	Заказ у Anaspec
Диметилсульфоксид	Sigma-Aldrich, номер по каталогу D8418-1L

S-аденозилметионин (SAM), 32 мМ	CAYMAN CHEMICAL, номер по каталогу 0461501-31
метилтиоаденозин (MTA), 25 мМ	EMD Millipore, номер по каталогу 260585

[0071] ***Приготовление растворов кофактора***

SAM растворяли в дистиллированной деионизированной воде для приготовления 32 мМ раствора, который хранили при -20°C и отбрасывали после одного цикла замораживания-оттаивания.

MTA - растворяли в дистиллированной деионизированной воде для получения 2,5 мМ маточного раствора. Слабый нагрев до 37°C в течение 1 минуты использовали по мере необходимости для полного растворения. Раствор хранили при температуре -20°C и использовали в течение нескольких циклов замораживания-оттаивания.

[0072] ***Планшеты:***

Планшет	**Поставщик**	**Применение**
384-луночные прозрачные полипропиленовые планшеты Greiner с плоским дном	Greiner, номер по каталогу 781201 или номер по каталогу 781280	Разбавление соединения
ECHO LDV 384-луночный планшет	Labcyte, номер по каталогу LP-0200	Разбавление соединения
Greiner 384-луночные черные полипропиленовые планшеты	Greiner, номер по каталогу 781076	Планшет для анализа

[0073]

[0074] ***Оборудование:***

Прибор	**Применение**
Echo (Labcyte № 555)	Разбавление соединения
Perkin Elmer Envision, номер по каталогу 2104	Планшет-ридер, FP TAMRA, длина волны возбуждения 540/длина волны эмиссии 590

[0075] ***Приготовление реагентов:***

Приготовьте разведенное соединение в аналитическом планшете:

Получали 9 мкл 10 мМ соединения в ДМСО.

10-точечное 3-кратное разведение с максимальной рабочей концентрацией 125 мкМ готовили, как подробно описано в таблице 2.

Создавали 4 копии составного планшета для четырех условий анализа.

Таблица 2:

момент	**Тип планшета**	**Источник (мМ)**	**Перенос (нл)**	**Обратное заполнение ДМСО (нл)**	**Конечная концентрация (мкМ)**

1	Исходный планшет 1	10	187,5	0	1250
2	Исходный планшет 1	10	62,5	125	416,7
3	Промежуточный планшет 1	1,534	135	52,5	138,9
4	Промежуточный планшет 1	1,534	45	142,5	46,3
5	Промежуточный планшет 1	1,534	15	172,5	15,43
6	Промежуточный планшет 1	1,534	5	182,5	5,144
7	Промежуточный планшет 2	0,01905	135	52,5	1,715
8	Промежуточный планшет 2	0,01905	45	142,5	0,5716
9	Промежуточный планшет 2	0,01905	15	172,5	0,01905
10	Промежуточный планшет 2	0,01905	5	182,5	0,006351

Концентрация соединения исходного планшета 1 составляет 10 мМ.

Концентрация соединения промежуточного планшета 1 составляет 1,534 мМ, которую получают путем переноса 1,2 мкл 10 мМ соединения в 6,576 мкл ДМСО.

Концентрация соединения промежуточного планшета 2 составляет 0,01905 мМ, которую получают путем переноса 15 нл 0,1 мМ соединения в 7,858 мкл ДМСО.

187,5 нл ДМСО распределяли в колонках 1, 12, 13 и 24 для контрольной реакции, 187,5 нл разведений соединения в колонках 3-22 в планшете для анализа, проиллюстрированном в таблице 3.

Таблица 3

	Мин. контроль (100% ингибирования)	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Макс. контроль (100% ингибирования)	Мин. контроль (100% ингибирования)	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	Макс. контроль (100% ингибирования)
A		cpd 1,10 dose,3-fold, top=125 uM												cpd 17,10 dose,3-fold, top=125 uM										
B		cpd 2,10 dose,3-fold, top=125 uM												cpd 18,10 dose,3-fold, top=125 uM										
C		cpd 3,10 dose,3-fold, top=125 uM												cpd 19,10 dose,3-fold, top=125 uM										
D		cpd 4,10 dose,3-fold, top=125 uM												cpd 20,10 dose,3-fold, top=125 uM										
E		cpd 5,10 dose,3-fold, top=125 uM												cpd 21,10 dose,3-fold, top=125 uM										
F		cpd 6,10 dose,3-fold, top=125 uM												cpd 22,10 dose,3-fold, top=125 uM										
G		cpd 7,10 dose,3-fold, top=125 uM												cpd 23,10 dose,3-fold, top=125 uM										
H		cpd 8,10 dose,3-fold, top=125 uM												cpd 24,10 dose,3-fold, top=125 uM										
I		cpd 9,10 dose,3-fold, top=125 uM												cpd 25,10 dose,3-fold, top=125 uM										
J		cpd 10,10 dose,3-fold, top=125 uM												cpd 26,10 dose,3-fold, top=125 uM										
K		cpd 11,10 dose,3-fold, top=125 uM												cpd 27,10 dose,3-fold, top=125 uM										
L		cpd 12,10 dose,3-fold, top=125 uM												cpd 28,10 dose,3-fold, top=125 uM										
M		cpd 13,10 dose,3-fold, top=125 uM												cpd 29,10 dose,3-fold, top=125 uM										
N		cpd 14,10 dose,3-fold, top=125 uM												cpd 30,10 dose,3-fold, top=125 uM										
O		cpd 15,10 dose,3-fold, top=125 uM												cpd 31,10 dose,3-fold, top=125 uM										
P		cpd 16,10 dose,3-fold, top=125 uM												cpd 32,10 dose,3-fold, top=125 uM										

Буфер для анализа был свежеприготовленным: 30 мМ бицина, pH 8, 0,003%, Tween 20, 1,5 мМ DTT и 150 мМ NaCl

Приготовление четырех образцов для анализа:

PRMT5 размораживали на льду; Me2, Me0, SAM и MTA размораживали при комнатной температуре. Исходный пептид разбавляли до 7 мкМ в ddH_2O.

Образцы для анализа SAM Me2:

3 X SAM (кофактор): 150 мкМ SAM (Cayman) в буфере для анализа.

1,5 X PRMT5/Me2 (макс. контроль): готовили 150 нМ PRMT5 и 37,5 нМ Me2 в буфере для анализа.

Готовили 1,5 X Me2 (Мин. контроль): 37,5 нМ Me2 в буфере для анализа.

Образцы для анализа Apo-Me0:

3 X Без кофактора: готовили только буфер для анализа

1,5 X PRMT5/Me0 (Макс. контроль): Готовили 150 нМ PRMT5 и 37,5 нМ Me2 в буфере для анализа.

1,5 X Me0 (Мин. контроль): Готовили 37,5 нМ Me2 в буфере для анализа.

Образцы для анализа MTA-Me0:

3 X MTA (кофактор): 150 мкМ MTA в буфере для анализа.

1,5 X PRMT5/Me0 (Макс. контроль): Готовили 37,5 нМ PRMT5 и 37,5 нМ Me0 в буфере для анализа.

1,5 X Me0 (Мин. контроль): Готовили 37,5 нМ Me0 в буфере для анализа.

[0076] ***Аналитическая процедура:***

Готовили указанные выше реагенты

5 мкл раствора кофактора 3X дозировали в лунки всех колонок 16-канальными электронными пипетками.

Планшет для анализа, содержащий соединение, вращали в течение 60 с при 1000 об./мин.

10 мкл мин. контрольного (пептидного) раствора дозировали в лунки (колонки 1 и 13) 16-канальными электронными пипетками.

10 мкл раствора фермента (1,5 X фермент/пептид) дозировали в лунки (колонки 2-12 и 14-24) 16-канальными электронными пипетками.

Планшет для анализа, содержащий соединение, вращали 60 с при 1000 об./мин и инкубировали при 23 °C в течение 30 мин.

Процедуру повторяли для трех других условий анализа, и все планшеты инкубировали в течение 30 мин.

Планшет для анализа считывали на приборе Envision.

[0077] ***Анализ данных***

Поляризацию флуоресценции нормализовали для расчета % ингибирования.

$$\%\ \text{ингибирования} - \boldsymbol{i} = \left(\mathbf{1} - \frac{\boldsymbol{i} - \boldsymbol{P}}{\boldsymbol{Prmt5_P} - \boldsymbol{P}}\right) * \mathbf{100}$$ Уравнение 1

Где:

% ингибирования представляет собой процент ингибирования при данной концентрации ингибитора.

i - анизотропия флуоресценции при данной концентрации ингибитора.

P представляет собой сигнал анизотропии, даваемый одним пептидом, и представляет собой минимальный сигнал

Prmt5_P представляет собой сигнал анизотропии комплекса Prmt5 и пептида в присутствии ДМСО, представляющий максимальный сигнал анизотропии флуоресценции.

Данные % ингибирования соответствовали 4-параметрической логистической модели. Нижний и верхний пределы зафиксировали на 0% и 100%, соответственно. Сообщаются значения IC_{50}.

Ki можно рассчитать на основе IC_{50} с помощью уравнения Ченга-Пруссофа:

$$IC_{50} = Ki \times \left(1 + \frac{[\text{Пептид}]}{Kd,\text{Пептид}}\right)$$

Для анализа, проведенного в присутствии SAM, было определено, что аффинность связывания пептида Me2 с PRMT5 в присутствии SAM составляет 50 нМ, а концентрация пептида составляет 25 нМ, поэтому $IC_{50} = Ki \times 1{,}5$

Для анализа, проведенного в присутствии MTA, было определено, что аффинность связывания пептида Me0 с PRMT5 в присутствии MTA составляет 2 нМ, а концентрация пептида составляет 25 нМ, поэтому $IC_{50} = Ki \times 13{,}5$

[0078] ***Настройки Envision®:***

Зеркало (Barcode 682)

Фильтр (Barcode 245)

Фильтр (Barcode 246)

Фильтр (Barcode 132)

Данные для данного примера проиллюстрированы в таблице 1, колонки 4-6.

Клеточный анализ - внутриклеточный протокол вестерн-блот анализа СДМА

Пара изогенных клеточных линий HAP1 *MTAP* получали от Horizon Discovery (HZGHC004894c005) и поддерживали в DMEM (ThermoFisher 11965) + 10% FBS (Gemini 100-500) во влажном инкубаторе для тканевых культур с 10% CO2. SAM-ингибитор кооперативного связывания PRMT5, GSK3326595, получали от SelleckChem и поддерживали в виде маточного раствора 10 мМ ДМСО. Все испытуемые соединения поддерживают в виде маточных растворов 10 мМ ДМСО.

На 0 день *MTAP*-интактные клетки или клетки с делецией *MTAP* высевают в 384-луночный планшет и инкубируют во влажном инкубаторе для тканевых культур с 5% CO2 в течение 16-24 часов. На 1-й день в лунки дозируют исследуемые соединения в определенных концентрациях с помощью цифрового дозатора Tecan D300e (n=4), а объем ДМСО нормализуют до объема высшего класса. Каждый планшет включает лунки с определенными концентрациями GSK33226595 в качестве контроля планшета. Соединения инкубируют с клетками в течение 24 часов во влажном инкубаторе для тканевых культур с 5% CO2.

На 2-й день клетки обработанные соединением, фиксируют с конечной концентрацией формальдегида 4%. Затем клетки промывают/пермеабилизируют 1X PBS+0,1% Triton X-100, а затем блокируют 5% козьей сывороткой/1X TBS. Затем фиксированные клетки инкубируют в течение ночи при 4 °C с первичным коктейлем антител СДМА (Cell Signaling 13222).

На 3-й день клетки промывали 1X PBS+0,1% Triton X-100, а затем инкубировали при температуре в течение 1 часа с коктейлем флуоресцентных вторичных антител NIR, который также содержит DRAQ5 (LiCor 926-32211 и VWR 10761-508). Клетки промывали 1X PBS+0,1% Triton X-100, а затем снова промывали ddH20. Затем планшеты визуализируют с помощью флуоресцентного устройства формирования изображений NIR (LiCor Odyssey).

Для анализа данных сигнал СДМА нормализуют к сигналу DRAQ5. Фон анализа определяют по сигналу от лунок, обработанных 1 мкМ GSK3326595, и вычитают из каждой лунки. Данные представлены в виде % контрольных лунок ДМСО для *MTAP*-интактных клеточных линий и клеточных линий с делецией *MTAP* независимо друг от друга и соответствуют 4-параметрическому логистическому (4-PL) уравнению Хилла с максимальным эффектом, ограниченным 0. Подгонку выполняли с использованием GraphPad Prism или процедуры подгонки IC50 по умолчанию в Dotmatics Studies 5.4 как часть индивидуального протокола анализа данных.

Данные, полученные в данном эксперименте, представлены в таблице 1, столбцы 7-9.

Протокол анализа жизнеспособности

Пара изогенных клеточных линий HAP1 *MTAP* получали от Horizon Discovery (HZGHC004894c005) и поддерживали в DMEM (ThermoFisher 11965) + 10% FBS (Gemini

100-500) во влажном инкубаторе для тканевых культур с 5 или 10% CO2. Все испытуемые соединения поддерживают в виде маточных растворов 10 мМ ДМСО.

На 0 день *MTAP*-интактные клетки и клетки с делецией *MTAP* высевают в 96-луночный планшет и инкубируют во влажном инкубаторе для тканевых культур с 5 или 10% CO2 в течение 16-24 часов. На 1-й день в лунки дозируют исследуемые соединения в определенных концентрациях с помощью цифрового дозатора Tecan D300e (n=3), а объем ДМСО нормализуют до объема высшего класса (0,2%). Планшеты, обработанные соединением, инкубируют в течение 7 дней во влажном инкубаторе с 5 или 10% CO2 для тканевых культур.

На 7-й день планшеты вынимают из инкубатора для тканевых культур и дают им уравновеситься до комнатной температуры. Затем либо в каждую лунку добавляют ½ объема реагента CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega G7572), либо из каждой лунки удаляют среду и добавляют разбавленный 1:3 реагент CellTiter-Glo 2.0 Cell Viability Assay (Promega G9241) в 1X PBS. Через десять минут после добавления люминесцентный сигнал регистрируют планшет-ридером Envision. Данные представлены в виде % контрольных лунок ДМСО для *MTAP*-интактных клеточных линий и клеточных линий с делецией *MTAP* независимо друг от друга и соответствуют 4-параметрическому логистическому (4-PL) уравнению Хилла с максимальным эффектом, ограниченным 0. Подгонку выполняли с использованием GraphPad Prism или процедуры подгонки IC50 по умолчанию в Dotmatics Studies 5.4 как часть индивидуального протокола анализа данных.

Данные, полученные в данном эксперименте, представлены в таблице 1, колонка 10.

Протокол анализа жизнеспособности при использовании комбинации

Пару SW1573 *MTAP*-изогенная клеточная линия создавали либо путем восстановления экспрессии гена MTAP, либо путем введения пустого контрольного вектора в родительскую клеточную линию SW1573 с делецией MTAP. Линии клеток поддерживали в среде DMEM+10% FBS во влажном инкубаторе для тканевых культур с 5% CO2. Все испытуемые соединения поддерживают в виде маточных растворов 10 мМ ДМСО.

На 0 день *MTAP*-интактные клетки и клетки с делецией *MTAP* высевают в 384-луночный планшет и инкубируют во влажном инкубаторе для тканевых культур с 5% CO2 в течение 16-24 часов. На 1-й день в лунки дозируют исследуемые соединения в определенных концентрациях (n=2), а объем ДМСО нормализуют до объема высшего класса. Планшеты, обработанные соединением, инкубируют в течение 7 дней во влажном инкубаторе с 5% CO2 для тканевых культур.

На 7-й день планшеты вынимают из инкубатора для тканевых культур и дают им уравновеситься до комнатной температуры. Относительную жизнеспособность оценивают путем добавления реагента CellTiter-Glo, а данные представляют в виде % от контроля ДМСО для каждого соединения в каждой клеточной линии с помощью 4-параметрической

нелинейной регрессионной модели (GraphPad Prism). Синергию определяют по модели HSA программным комплексом Combenefit (Версия 2.021).

Ингибиторы PRMT5 и ингибиторы MAT2A представляют собой потенциальную клиническую комбинацию при опухолях с делецией MTAP.

Marjon et al (Cell Reports 2016) и Kalev et al (Cancer Cell 2021) идентифицируют MAT2A как терапевтическую мишень в опухолях с делецией MTAP. Мы оценили, будет ли комбинация ингибитора MAT2A с ингибитором, который избирательно нацелен на PRMT5 в клетках без MTAP представлять собой рациональную терапевтическую стратегию. Комбинация AG-270, ингибитора MAT2A, с иллюстративным MTAP-$^{\text{нуль}}$-селективным ингибитором PRMT5 в 7-дневном анализе жизнеспособности в MTAP-нуль-селективной линии раковых клеток SW1573 демонстрирует повышенные дефекты клеточной жизнеспособности (ФИГ. 2).

Эффект данной комбинации является синергетическим в соответствии с моделью HSA, где оценка синергизма количественно определяет превышение самого высокого ответа на одно соединение (ФИГ. 3).

Ингибиторы PRMT5 и ингибиторы MAPK или KRASG12C представляют собой потенциальную клиническую комбинацию в опухолях с делецией MTAP и мутацией KRAS.

Делеция MTAP может сочетаться с мутациями в гене KRAS (например, KRASG12C). Существуют терапии, нацеленные на KRAS или другие участники пути MAPK (например, MAPK3, MAPK1, MEK1 и MEK2). Мы оценили, будет ли комбинация данных ингибиторов с ингибитором, который избирательно нацелен на PRMT5 в клетках без MTAP, представлять собой терапевтическую стратегию.

Комбинация AMG-510, ингибитора KRASG12C, с иллюстративным MTAP-$^{\text{нуль}}$-селективным ингибитором PRMT5 в 7-дневном анализе жизнеспособности в MTAP-нуль-селективной линии раковых клеток SW1573 демонстрирует повышенные дефекты клеточной жизнеспособности (ФИГ. 4).

Комбинация ингибиторов MAPK1/MAPK3 (на примере уликсертиниба и SCH772984), с иллюстративным MTAP-$^{\text{нуль}}$-селективным ингибитором PRMT5 в 7-дневном анализе жизнеспособности в MTAP-нуль-селективной линии раковых клеток SW1573 демонстрирует повышенные дефекты клеточной жизнеспособности (ФИГ. 5).

Комбинация ингибиторов МЕК (на примере траметиниба), с иллюстративным MTAP-$^{\text{нуль}}$-селективным ингибитором PRMT5 в 7-дневном анализе жизнеспособности в MTAP-нуль-селективной линии раковых клеток SW1573 демонстрирует повышенные дефекты клеточной жизнеспособности (ФИГ. 6).

Другие варианты осуществления

В тексте формулы изобретения формы единственного числа могут означать один или более чем один, если не указано иное или это иным образом не очевидно из контекста. Пункты формулы изобретения или описания, которые включают «или» между одним или более членами группы, считаются удовлетворенными, если один, более одного или все члены группы присутствуют, применяются или имеют отношение к

определенному продукту или способу, если не указано иное или это иным образом не очевидно из контекста. Изобретение включает в себя варианты осуществления изобретения, в которых ровно один член группы присутствует в, применяется в или иным образом относится к данному продукту или способу. Изобретение включает в себя варианты осуществления изобретения, в которых более чем один из группы членов присутствует в, применяется в или иным образом относится к данному продукту или способу.

Кроме того, описание охватывает все варианты, комбинации и перестановки, в которых одно или более ограничений, элементов, положений и описательных терминов из одного или более перечисленных пунктов формулы изобретения вводятся в другой пункт. Например, любой пункт, зависящий от другого пункта, может быть изменен для включения одного или нескольких ограничений, обнаруженных в любом другом пункте, который зависит от того же базового пункта. Когда элементы представлены в виде списков, например, в формате группы Маркуша, каждая подгруппа элементов также описывается и любой элемент(ы) можно удалить из группы. Следует понимать, что в общем случае, когда изобретение или объекты изобретения обозначаются как содержащие конкретные элементы и/или признаки, некоторые варианты осуществления изобретения или объекты изобретения состоят или состоят в основном из таких элементов и/или признаков. Для простоты данные варианты осуществления изобретения не были конкретно изложены *в тех же выражениях* в данном документе. Также отмечается, что термины «содержащий» и «состоящий из» предназначены для того, чтобы быть открытыми и допускают включение дополнительных элементов или стадий. Там, где указаны диапазоны, включены конечные точки. Кроме того, если не указано иное или это иным образом не очевидно из контекста и понимания специалиста в данной области техники, значения, которые выражаются как диапазоны, могут принимать любое конкретное значение или поддиапазон в указанных диапазонах в разных вариантах осуществления изобретения, до десятой части единицы нижнего предела диапазона, если из контекста явно не следует иное.

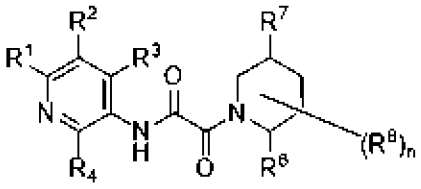
Данная заявка относится к различным выданным патентам, опубликованным патентным заявкам, журнальным статьям и другим публикациям, которые все включены в данный документ посредством ссылки. Если существует конфликт между любой из включенных ссылок и данным описанием, то действует описание. Кроме того, любой конкретный вариант осуществления изобретения, который относится к предшествующему уровню техники, может быть явно исключен из любого одного или более пунктов формулы изобретения. Поскольку такие варианты осуществления изобретения считаются известными для специалиста в данной области техники, они могут быть исключены, даже если это исключение явно не изложено в данном документе. Любой конкретный вариант реализации данного изобретения может быть исключен из любого пункта формулы изобретения по любой причине, независимо от того, связан ли он с существованием уровня техники.

Специалисты в данной области техники узнают или смогут установить, используя не более чем обычные эксперименты, многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления изобретения, описанных здесь. Объем настоящих вариантов реализации, описанных здесь, не ограничивается приведенным выше описанием, а скорее соответствует изложенным в прилагаемой формуле изобретения. Специалисты в данной области техники поймут, что различные изменения и модификации этого описания могут быть сделаны без отклонения от сущности или объема настоящего изобретения, как определено в следующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль;

где:



Формула (I),

каждый R^1 независимо выбирают из H, -D, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR^{a1}, -$N(R^{a1})_2$, -$C(=O)R^{a1}$, -$C(=O)OR^{a1}$, -$NR^{a1}C(=O)R^{a1}$, -$NR^{a1}C(=O)OR^{a1}$, -$C(=O)N(R^{a1})_2$, -$OC(=O)N(R^{a1})_2$,-$S(=O)R^{a1}$, -$S(=O)_2R^{a1}$, -SR^{a1}, -$S(=O)(=NR^{a1})R^{a1}$, -$NR^{a1}S(=O)_2R^{a1}$ и -$S(=O)_2N(R^{a1})_2$;

каждый R^2 независимо выбирают из галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 галогеналкокси, -C_3-C_9 циклоалкил, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR^{a2}, -$N(R^{a2})_2$, -$C(=O)R^{a2}$, -$C(=O)OR^{a2}$, -$NR^{a2}C(=O)R^{a2}$, -$NR^{a2}C(=O)OR^{a2}$, -$C(=O)N(R^{a2})_2$, -$C(=O)N(OR^{a2})(R^{a2})$, -$OC(=O)N(R^{a2})_2$,-$S(=O)R^{a2}$, -$S(=O)_2R^{a2}$, -SR^{a2}, -$S(=O)(=NR^{a2})R^{a2}$, -$NR^{a2}S(=O)_2R^{a2}$ и -$S(=O)_2N(R^{a2})_2$;

каждый R^3 независимо выбирают из H, -D, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR^{a3}, -$N(R^{a3})_2$, -$C(=O)R^{a3}$, -$C(=O)OR^{a3}$, -$NR^{a3}C(=O)R^{a3}$, -$NR^{a3}C(=O)OR^{a3}$, -$C(=O)N(R^{a3})_2$, -$OC(=O)N(R^{a3})_2$,-$S(=O)R^{a3}$, -$S(=O)_2R^{a3}$, -SR^{a3}, -$S(=O)(=NR^{a3})R^{a3}$, -$NR^{a3}S(=O)_2R^{a3}$ и -$S(=O)_2N(R^{a3})_2$;

каждый R^4 независимо выбирают из H, -D, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR^{a4}, -$N(R^{a4})_2$, -$C(=O)R^{a4}$, -$C(=O)OR^{a4}$, -$NR^{a4}C(=O)R^{a4}$, -$NR^{a4}C(=O)OR^{a4}$, -$C(=O)N(R^{a4})_2$, -$OC(=O)N(R^{a4})_2$,-$S(=O)R^{a4}$, -$S(=O)_2R^{a4}$, -SR^{a4}, -$S(=O)(=NR^{a4})R^{a4}$, -$NR^{a4}S(=O)_2R^{a4}$ и -$S(=O)_2N(R^{a4})_2$;

каждый R^6 независимо отсутствует или выбран из H, -D, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_{10} карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR^{a6}, -$N(R^{a6})_2$, -$C(=O)R^{a6}$, -$C(=O)OR^{a6}$, -$NR^{a6}C(=O)R^{a6}$, -$NR^{a6}C(=O)OR^{a6}$, -$C(=O)N(R^{a6})_2$, -$OC(=O)N(R^{a6})_2$,-$S(=O)R^{a6}$, -$S(=O)_2R^{a6}$, -SR^{a6}, -$S(=O)(=NR^{a6})R^{a6}$, -$NR^{a6}S(=O)_2R^{a6}$ и -$S(=O)_2N(R^{a6})_2$, где каждый алкил, карбоциклил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен по любому доступному положению;

каждый R^7 независимо отсутствует или выбран из H, -D, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, 5-6-членного моноциклического гетероарила, гетероциклилалкила,

гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR^{a7}, -$N(R^{a7})_2$, -$C(=O)R^{a7}$, -$C(=O)OR^{a7}$, -$NR^{a7}C(=O)R^{a7}$, -$NR^{a7}C(=O)OR^{a7}$, -$C(=O)N(R^{a7})_2$, -$OC(=O)N(R^{a7})_2$,-$S(=O)R^{a7}$, -$S(=O)_2R^{a7}$, -SR^{a7}, -$S(=O)(=NR^{a7})R^{a7}$, -$NR^{a7}S(=O)_2R^{a7}$ и -$S(=O)_2N(R^{a7})_2$;

каждый R^8 независимо выбирают из H, -D, =O, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR^{a8}, -$N(R^{a8})_2$, -$C(=O)R^{a8}$, -$C(=O)OR^{a8}$, -$NR^{a8}C(=O)R^{a8}$, -$NR^{a8}C(=O)OR^{a8}$, -$CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$ -$C(=O)N(R^{a8})_2$, -$OC(=O)N(R^{a8})_2$, -$CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$,-$S(=O)R^{a8}$, -$S(=O)_2R^{a8}$, -SR^{a8}, -$S(=O)(=NR^{a8})R^{a8}$, -$NR^{a8}S(=O)_2R^{a8}$ и -$S(=O)_2N(R^{a8})_2$, причем два R^8 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, могут быть взяты вместе с образованием 3-10-членного циклоалкильного или гетероциклильного кольца (*например*, кольца, которое вместе с пиперидиновым кольцом структуры I может образовывать мостиковое, конденсированное или спиробициклическое гетероциклическое кольцо)

каждый R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} и R^{a8} независимо выбирают из H, C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, C_3-C_9 циклоалкила, 3-7-членного гетероциклила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арила, 5-6-членного гетероарила, арилалкила и гетероарилалкила, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен по любому доступному положению (*например*, замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями из R^9, где каждый R^9 независимо выбирают из =O, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арилалкила, гетероарилалкила, -OR^b, -$N(R^b)_2$, -$C(=O)R^b$, -$C(=O)OR^b$, -$NR^bC(=O)R^b$, -$NR^bC(=O)OR^b$, -$C(=O)N(R^b)_2$, -$OC(=O)N(R^b)_2$,-$S(=O)R^b$, -$S(=O)_2R^b$, -SR^b, -$S(=O)(=NR^b)R^b$, -$NR^bS(=O)_2R^b$ и -$S(=O)_2N(R^b)_2$, где каждый R^b независимо выбирают из H, -C_1-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr,-^{n}Bu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu) и C_3-C_9 циклоалкила (*например*, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила); и

n равно 0, 1, 2 или 3

при условии, что:

когда R^1 представляет собой H, R^2 не представляет собой галоген, -OPr, -$N(CH_3)_2$ или -CF_3;

когда R^1 представляет собой OR^{a1}, R^2 не представляет собой -OR^{a2};

когда R^1 представляет собой H и R^2 представляет собой -CH_3, группы R^8 не могут быть взяты вместе с образованием кольца и R^6 отсутствует или представляет собой H, и не представляет собой тиазолил, фуранил или пирролил;

когда R^2 представляет собой Me, R^1 представляет собой необязательно замещенный пиперидин

соединение не представляет собой:

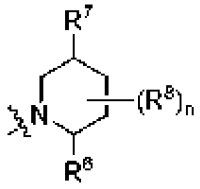
5-(2-(5-метил-2-(п-толил)пиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамид или любой из его энантиомеров или диастереомеров;

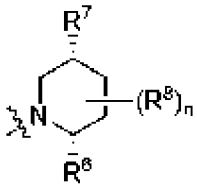
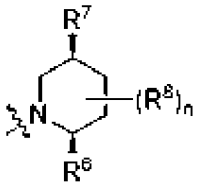
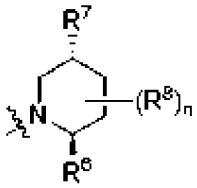
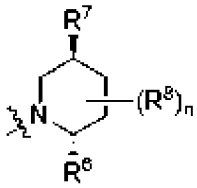
2-(2-(4-(2H-тетразол-5-ил)фенил)-5-метилпиперидин-1-ил)-N-(5,6-диметилпиридин-3-ил)-2-оксоацетамид или любой из его энантиомеров или диастереомеров;

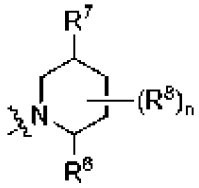
2-циано-5-(2-(5-метил-2-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксоацетамидо)никотинамид или любой из его энантиомеров или диастереомеров.

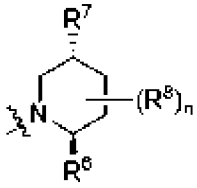
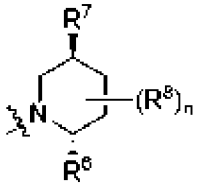
2. Соединение по п. 1, где R^6 и R^7 не представляют собой H и находятся в относительной *транс*-конфигурации.

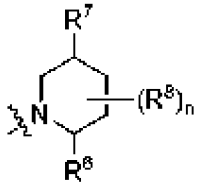
3. Соединение по п. 1, где R^6 и R^7 не представляют собой H и находятся в относительной *цис*-конфигурации.

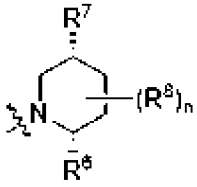
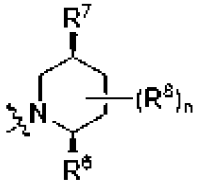
4. Соединение по любому из пп. 1-3, где фрагмент, представленный  , выбирают из:

 ,  ,  ,  ,

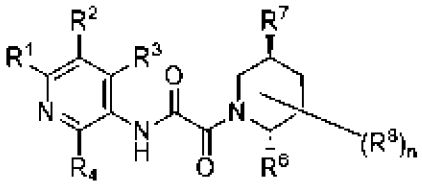
5. Соединение по любому из пп. 1, 2 и 4, где фрагмент, представленный как  , выбирают из:

 и  .

6. Соединение по любому из пп. 1, 3 и 4, где фрагмент, представленный как  , выбирают из:

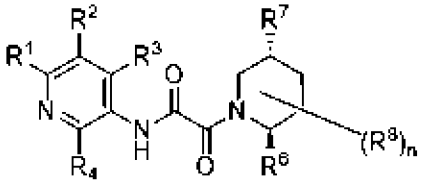
 и  .

7. Соединение по п. 5, где соединение имеет формулу (Ia)



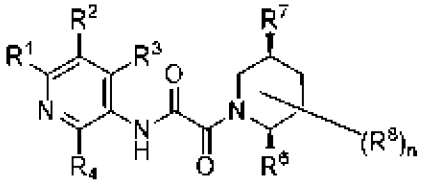
Формула (Ia).

8. Соединение по п. 5, где соединение имеет формулу (Ib)



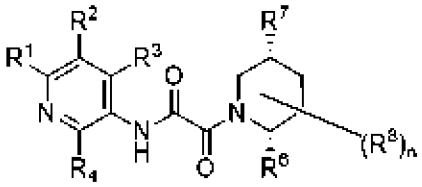
Формула (Ib).

9. Соединение по п. 6, где соединение имеет формулу (Ic)



Формула (Ic).

10. Соединение по п. 6, где соединение имеет формулу (Id)



Формула (Id).

11. Соединение по любому из пп. 1-10, где каждый R^8 независимо выбирают из H, -D, =O, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR^{a8}, -$N(R^{a8})_2$, -$C(=O)R^{a8}$, -$C(=O)OR^{a8}$, -$NR^{a8}C(=O)R^{a8}$, -$NR^{a8}C(=O)OR^{a8}$, -$CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$ -$C(=O)N(R^{a8})_2$, -$OC(=O)N(R^{a8})_2$, -$CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$, -$S(=O)R^{a8}$, -$S(=O)_2R^{a8}$, -SR^{a8}, -$S(=O)(=NR^{a8})R^{a8}$, -$NR^{a8}S(=O)_2R^{a8}$ и -$S(=O)_2N(R^{a8})_2$.

12. Соединение по любому из пп. 1-11, где R^1 выбирают из H, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, -OR^{a1}, -$N(R^{a1})_2$, -$C(=O)R^{a1}$, -$C(=O)OR^{a1}$, -$NR^{a1}C(=O)R^{a1}$, -$NR^{a1}C(=O)OR^{a1}$, -$C(=O)N(R^{a1})_2$ и -$OC(=O)N(R^{a1})_2$.

13. Соединение по любому из пп. 1-12, где R^1 выбирают из H, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -OR^{a1} и -$N(R^{a1})_2$.

14. Соединение по любому из пп. 1-13, где R^1 выбирают из H, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -OR^{a1} и -$N(R^{a1})_2$.

15. Соединение по любому из пп. 1-14, где каждый R^{a1} независимо выбирают из H, -C_1-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr,-^{н}Bu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu) и -C_1-C_6 галогеналкила (*например*, -CHF_2, -CF_3).

16. Соединение по любому из пп. 1-15, где R^1 выбирают из H, -C_1-C_6 алкила

(*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr,-^{н}Bu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu), -C_1-C_6 галогеналкила (*например*, -CF_3, -CHF_2), -OH, -O-(C_1-C_6 алкила) (*например*, -OMe, -OEt), -O-(C_1-C_6 галогеналкила) (*например*, -OCF_3, -$OCHF_2$), -NH_2, -NH-(C_1-C_6 алкила) (*например*, -NHMe) и -N-(C_1-C_6 алкила)$_2$ (*например*, NMe_2).

17. Соединение по любому из пп. 1-16, где R^1 выбирают из H, -Me, -Et, -CHF_2, -OMe, -OEt, -$OCHF_2$, -OCF_3, -OH и -NH_2.

18. Соединение по любому из пп. 1-16, где R^1 выбирают из H, -Et, -OMe, -OEt, -$OCHF_2$, -OCF_3 и -OH.

19. Соединение по любому из пп. 1-16, где R^1 выбирают из H и -OMe.

20. Соединение по любому из пп. 1-16, где R^1 представляет собой H.

21. Соединение по любому из пп. 1-16, где R^1 представляет собой -OMe.

22. Соединение по любому из пп. 1-16, где R^1 выбирают из H, -Me, -CHF_2 и -NH_2.

23. Соединение по любому из пп. 1-16, где R^1 выбирают из -Me и -NH_2.

24. Соединение по любому из пп. 1-16, где R^1 представляет собой -Me.

25. Соединение по любому из пп. 1-16, где R^1 представляет собой -NH_2.

26. Соединение по любому из пп. 1-25, где R^2 выбирают из галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 галогеналкокси, -C_3-C_9 циклоалкила (*например*, циклопропила), 3-6-членного гетероциклила (*например*, оксетанила, тетрагидрофуранила), -OR^{a2}, -$N(R^{a2})_2$, -$C(=O)R^{a2}$, -$C(=O)OR^{a2}$, -$NR^{a2}C(=O)R^{a2}$, -$NR^{a2}C(=O)OR^{a2}$, -$C(=O)N(R^{a2})_2$, -$OC(=O)N(R^{a2})_2$.

27. Соединение по любому из пп. 1-26, где R^2 выбирают из галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 галогеналкокси, -C_3-C_9 циклоалкила (*например*, циклопропила), 3-6-членного гетероциклила (*например*, оксетанила, тетрагидрофуранила), -OR^{a2}, -$N(R^{a2})_2$, -$C(=O)R^{a2}$, -$C(=O)N(OR^{a2})(R^{a2})$ и -$C(=O)N(R^{a2})_2$.

28. Соединение по любому из пп. 1-27, где R^2 выбирают из галогена, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 галогеналкокси, -C_3-C_9 циклоалкила (*например*, циклопропила), 3-6-членного гетероциклила (*например*, оксетанила, тетрагидрофуранила), -OR^{a2}, -$C(=O)N(OR^{a2})(R^{a2})$, -$C(=O)R^{a2}$ и -$C(=O)N(R^{a2})_2$.

29. Соединение по любому из пп. 1-28, где R^2 выбирают из галогена, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_9 циклоалкила (*например*, циклопропила), -C_1-C_6 галогеналкокси, 3-6-членного гетероциклила (*например*, оксетанила, тетрагидрофуранила), -C_1-C_6 галогеналкила, -OR^{a2} и -$C(=O)N(R^{a2})_2$.

30. Соединение по любому из пп. 1-29, где каждый R^{a2} независимо выбирают из H и -C_1-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr,-^{н}Bu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu).

31. Соединение по любому из пп. 1-30, где R^2 выбирают из галогена (*например*, -Cl), -C_1-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr,-^{н}Bu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu), -C_1-C_6 галогеналкила (*например*, -CF_3, CHF_2), -C_1-C_6 галогеналкокси (*например*, -OCH_2F, -OCF_3), -C_3-C_9 циклоалкила (*например*, циклопропила), 3-6-членного гетероциклила (*например*, оксетанила, тетрагидрофуранила), -C_1-C_6 галогеналкокси, (*например*, -OCF_3, -$OCHF_2$), -OMe, -C(=O)H, -C(=O)NHOH и -$C(=O)NH_2$.

32. Соединение по любому из пп. 1-26, где R^2 выбирают из -Cl, -Me, -Et, -^{изо}Pr, -CF_3, -CHF_2, -$OCHF_2$, -OCF_3, циклопропила, оксетан-3-ила, тетрагидрофуран-3-ила, -OMe, -C(=O)H, -C(=O)NHOH и -C(=O)NH_2.

33. Соединение по любому из пп. 1-26, где R^2 выбирают из -C(=O)NH_2 и -C(=O)H.

34. Соединение по любому из пп. 1-26, где R^2 представляет собой -C(=O)NH_2.

35. Соединение по любому из пп. 1-26, где R^2 выбирают из -Cl, -Me, -Et, -^{изо}Pr, -CF_3, -CHF_2, -$OCHF_2$, -OCF_3, оксетан-3-ила, тетрагидрофуран-3-ила и циклопропила.

36. Соединение по любому из пп. 1 -35, где R^2 выбирают из циклопропила, -Me и -Et.

37. Соединение по любому из пп. 1-11, где R^1 выбирают из H, -OMe, -OEt, -OCF_3, -$OCHF_2$, -CHF_2, -Me, -Et, -OH и -NH_2, а R^2 выбирают из -Cl, -Me, -Et, -^{изо}Pr, -CF_3, -CHF_2, -$OCHF_2$, -OCF_3, циклопропила, -C(=O)NH_2 и -C(=O)H, при условии, что когда R^2 представляет собой -Me, R^1 представляет собой NH_2.

38. Соединение по любому из пп. 1-11, где R^1 выбирают из H, -CHF_2, -Me и -NH_2 и R^2 выбирают из -Cl, -Me, -Et, -CF_3, -CHF_2, -$OCHF_2$ и циклопропила, при условии, что когда R^2 представляет собой -Me, R^1 представляет собой NH_2.

39. Соединение по любому из пп. 1-11, где R^1 выбирают из -NH_2 и -Me, а R^2 выбирают из циклопропила, -Me и -Et.

40. Соединение по п. 39, где R^1 представляет собой -NH_2, а R^2 выбирают из циклопропила, -Me или -Et.

41. Соединение по любому из пп. 1-37, где R^1 выбирают из H, -OMe, -OEt,-OCF_3, -$OCHF_2$, -Et и -OH, а R^2 выбирают из -C(=O)NH_2 и -C(=O)H.

42. Соединение по п. 41, где R^1 выбирают из H и -OMe, а R^2 представляет собой -C(=O)NH_2.

43. Соединение по любому из пп. 1-42, где R^3 выбирают из H, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, -OR^{a3}, -$N(R^{a3})_2$, -$C(=O)R^{a3}$, -$C(=O)OR^{a3}$, -$NR^{a3}C(=O)R^{a3}$, -$NR^{a3}C(=O)OR^{a3}$, -$C(=O)N(R^{a3})_2$ и -$OC(=O)N(R^{a3})_2$.

44. Соединение по любому из пп. 1-43, где R^3 выбирают из H, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила и -$N(R^{a3})_2$.

45. Соединение по любому из пп. 1-44, где R^{a3} выбирают из H и C_1-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr, -^{н}Bu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu).

46. Соединение по любому из пп. 1-45, где R^3 выбирают из -C_1-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr,-^{н}Bu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu), -OH, -O-(C_1-C_6 алкила) (*например*, -OMe), -NH_2, -NH-(C_1-C_6 алкила) (*например*, -NHMe) и -N-(C_1-C_6 алкила)$_2$ (*например*, NMe_2).

47. Соединение по любому из пп. 1-46, где R^3 выбирают из H, -Me и -NH_2.

48. Соединение по любому из пп. 1-47, где R^3 выбирают из H и -Me.

49. Соединение по любому из пп. 1-48, где R^3 представляет собой -Me.

50. Соединение по любому из пп. 1-49, где R^4 выбирают из H, галогена, -CN, -C_1-C_6

алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, -OR^{a4}, -$N(R^{a4})_2$, -$C(=O)R^{a4}$, -$C(=O)OR^{a4}$, -$NR^{a4}C(=O)R^{a4}$, -$NR^{a4}C(=O)OR^{a4}$, -$C(=O)N(R^{a4})_2$ и -$OC(=O)N(R^{a4})_2$.

51. Соединение по любому из пп. 1-50, где R^4 выбирают из H, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила и -$N(R^{a4})_2$.

52. Соединение по любому из пп. 1-51, где каждый R^{a4} независимо выбирают из H и -C_1-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr,-^{н}Bu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu).

53. Соединение по любому из пп. 1-52, где R^4 выбирают из -C_1-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr, -нBu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu), -OH, -O-(C_1-C_6 алкила) (*например*, -OMe), -NH_2, -NH-(C_1-C_6 алкила) (*например*, -NHMe) и -N-(C_1-C_6 алкила)$_2$ (*например*, NMe_2).

54. Соединение по любому из пп. 1-53, где R^4 представляет собой H.

55. Соединение по любому из пп. 1-54, где каждый R^6 независимо выбирают из -D, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_{10} карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR^{a6}, -$N(R^{a6})_2$, -$C(=O)R^{a6}$, -$C(=O)OR^{a6}$, -$NR^{a6}C(=O)R^{a6}$, -$NR^{a6}C(=O)OR^{a6}$, -$C(=O)N(R^{a6})_2$, -$OC(=O)N(R^{a6})_2$,-$S(=O)R^{a6}$, -$S(=O)_2R^{a6}$, -SR^{a6}, -$S(=O)(=NR^{a6})R^{a6}$, -$NR^{a6}S(=O)_2R^{a6}$ и -$S(=O)_2N(R^{a6})_2$, где каждый алкил, карбоциклил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен по любому доступному положению.

56. Соединение по любому из пп. 1-54, где каждый R^6 независимо выбирают из H, галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_{10} карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR^{a6}, -$N(R^{a6})_2$, -$C(=O)R^{a6}$, -$C(=O)OR^{a6}$, -$NR^{a6}C(=O)R^{a6}$, -$NR^{a6}C(=O)OR^{a6}$, -$C(=O)N(R^{a6})_2$, -$OC(=O)N(R^{a6})_2$,-$S(=O)R^{a6}$, -$S(=O)_2R^{a6}$, -SR^{a6}, -$S(=O)(=NR^{a6})R^{a6}$, -$NR^{a6}S(=O)_2R^{a6}$ и -$S(=O)_2N(R^{a6})_2$, где каждый алкил, карбоциклил, гетероциклил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арилалкил и гетероарилалкил замещен по любому доступному положению 0, 1, 2 или 3 заместителями R^{10}, где:

каждый R^{10} независимо выбирают из -D, =O, -CN, галогена, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арилалкила, гетероарилалкила, гетероциклилалкокси, -OR^{b10}, -$N(R^{b10})_2$, -$C(=O)R^{b10}$, -$C(=O)OR^{b10}$, -$NR^{b10}C(=O)R^{b10}$, -$NR^{b10}C(=O)OR^{b10}$, -$C(=O)N(R^{b10})_2$, -$OC(=O)R^{b10}$, -$OC(=O)N(R^{b10})_2$,-$S(=O)R^{b10}$, -$S(=O)_2R^{b10}$, -SR^{b10}, -$S(=O)(=NR^{b10})R^{b10}$, -$NR^{b10}S(=O)_2R^{b10}$ и -$S(=O)_2N(R^{b10})_2$, где каждый алкил, циклоалкил, гетероалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, гетероциклилалкокси, арилалкил и гетероарилалкил из R^{10} необязательно замещен по любому доступному положению; и где:

каждый R^{b10} независимо представляет собой H; -C_1-C_6 алкил; -C_1-C_6 галогеналкил; -

C_1-C_6 гетероалкил, замещенный 0 или 1 заместителем из =O; C_3-C_9 циклоалкил; или 3-10-членный гетероциклил, замещенный 0 или 1 заместителем из =O, -Me или их комбинацией.

57. Соединение по любому из пп. 1-54, где каждый R^6 независимо выбирают из галогена, -CN, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_{10} карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, гетероарилалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, -OR^{a6}, -$N(R^{a6})_2$, -$C(=O)R^{a6}$, -$C(=O)OR^{a6}$, -$NR^{a6}C(=O)R^{a6}$, -$NR^{a6}C(=O)OR^{a6}$, -$C(=O)N(R^{a6})_2$, -$OC(=O)N(R^{a6})_2$,-$S(=O)R^{a6}$, -$S(=O)_2R^{a6}$, -SR^{a6}, -$S(=O)(=NR^{a6})R^{a6}$, -$NR^{a6}S(=O)_2R^{a6}$ и -$S(=O)_2N(R^{a6})_2$, где каждый алкил, карбоциклил, гетероциклил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арилалкил и гетероарилалкил замещен по любому доступному положению 0, 1, 2 или 3 заместителями R^{10}, где:

каждый R^{10} независимо выбирают из -D, =O, -CN, галогена, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, арилалкила, гетероарилалкила, гетероциклилалкокси, -OR^{b10}, -$N(R^{b10})_2$, -$C(=O)R^{b10}$, -$C(=O)OR^{b10}$, -$NR^{b10}C(=O)R^{b10}$, -$NR^{b10}C(=O)OR^{b10}$, -$C(=O)N(R^{b10})_2$, -$OC(=O)R^{b10}$, -$OC(=O)N(R^{b10})_2$,-$S(=O)R^{b10}$, -$S(=O)_2R^{b10}$, -SR^{b10}, -$S(=O)(=NR^{b10})R^{b10}$, -$NR^{b10}S(=O)_2R^{b10}$ и -$S(=O)_2N(R^{b10})_2$, где каждый алкил, циклоалкил, гетероалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, гетероциклилалкокси, арилалкил и гетероарилалкил из R^{10} необязательно замещен по любому доступному положению (*например*, 0, 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями -Me, -Et, -^{изо}Pr, циклопропил, оксетан-3-ил, -OH, =O, -F, -OMe, -CH_2CH_2F, -CH_2CHF_2, -$CH_2CH_2CF_3$, -C(=O)Me, -$N(Me)_2$, -$CH_2N(CH_3)_2$, -$CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$, -N(*изо*Pr)(Et), -N(*изо*Pr)(Me), -$N(Et)_2$, -$N(CH_3)(Et)$, -NHC(=O)Me, или их комбинацией), и где:

каждый R^{b10} независимо представляет собой H; -C_1-C_6 алкил; -C_1-C_6 галогеналкил; -C_1-C_6 гетероалкил, замещенный 0 или 1 заместителем из =O; C_3-C_9 циклоалкил; или 3-10-членный гетероциклил, замещенный 0 или 1 заместителем из =O, -Me или их комбинацией.

58. Соединение по любому из пп. 1-58, где каждый R^{a6} независимо выбирают из H и -C_1-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -*изо*Pr,-*н*Bu, -*трет*Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu).

59. Соединение по любому из пп. 1-54, где каждый R^6 независимо выбирают из H, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_{10} карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, гетероарилалкила, арилалкила и циклоалкилалкила, где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен по любому доступному положению.

60. Соединение по любому из пп. 1-54, где каждый R^6 независимо выбирают из -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_{10} карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила,

гетероарилалкила, арилалкила и циклоалкилалкила, где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен по любому доступному положению.

61. Соединение по любому из пп. 1-54, где каждый R^6 независимо выбирают из H, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_{10} карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, гетероарилалкила, арилалкила и циклоалкилалкила, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил замещен по любому доступному положению 0, 1, 2 или 3 заместителями R^{10}, где:

каждый R^{10} независимо выбирают из -D, =O, -CN, галогена, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, циклоалкилалкила, арилалкила, гетероарилалкила, гетероциклилалкокси, гетероциклилалкила, -OR^{b10}, -$N(R^{b10})_2$, -$C(=O)R^{b10}$, -$C(=O)OR^{b10}$, -$NR^{b10}C(=O)R^{b10}$, -$NR^{b10}C(=O)OR^{b10}$, -$C(=O)N(R^{b10})_2$, -$OC(=O)R^{b10}$, -$OC(=O)N(R^{b10})_2$,-$S(=O)R^{b10}$, -$S(=O)_2R^{b10}$, -SR^{b10}, -$S(=O)(=NR^{b10})R^{b10}$, -$NR^{b10}S(=O)_2R^{b10}$ и -$S(=O)_2N(R^{b10})_2$, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арилалкил и гетероарилалкил из R^{10} необязательно замещен (*например*, 0, 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями -Me, -Et, -^{изо}Pr, циклопропил, оксетан-3-ил, -OH, =O, -F, -OMe, -CH_2CH_2F, -CH_2CHF_2, -$CH_2CH_2CF_3$, -C(=O)Me, -$N(Me)_2$, -$CH_2N(CH_3)_2$, -$CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$, -N(^{изо}Pr)(Et), -N(^{изо}Pr)(Me), -$N(Et)_2$, -$N(CH_3)(Et)$, -NHC(=O)Me, или их комбинацией); и где:

каждый R^{b10} независимо выбирают из H; -C_1-C_6 алкила; -C_1-C_6 галогеналкила; -C_1-C_6 гетероалкила, замещенного 0 или 1 заместителем из =O; C_3-C_9 циклоалкила; и 3-10-членного гетероциклила, замещенного 0 или 1 заместителем из =O, -Me или их комбинацией.

62. Соединение по любому из пп. 1-54, где каждый R^6 независимо выбирают из -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_{10} карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, гетероциклилалкила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, гетероарилалкила, арилалкила и циклоалкилалкила, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил замещен по любому доступному положению 0, 1, 2 или 3 заместителями R^{10}, где:

каждый R^{10} независимо выбирают из -D, =O, -CN, галогена, -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гетероалкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_3-C_9 циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного гетероарила, циклоалкилалкила, арилалкила, гетероарилалкила, гетероциклилалкила, гетероциклилалкокси, -OR^{b10}, -$N(R^{b10})_2$, -$C(=O)R^{b10}$, -$C(=O)OR^{b10}$, -$NR^{b10}C(=O)R^{b10}$, -$NR^{b10}C(=O)OR^{b10}$, -$C(=O)N(R^{b10})_2$, -$OC(=O)R^{b10}$, -$OC(=O)N(R^{b10})_2$,-$S(=O)R^{b10}$, -$S(=O)_2R^{b10}$, -SR^{b10}, -$S(=O)(=NR^{b10})R^{b10}$, -$NR^{b10}S(=O)_2R^{b10}$ и -$S(=O)_2N(R^{b10})_2$, причем каждый алкил, циклоалкил, гетероалкил, гетероциклил,

гетероциклилалкокси, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арилалкил и гетероарилалкил из R^{10} необязательно замещен (*например*, замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями -Me, -Et, -^{изо}Pr, циклопропил, оксетан-3-ил, -OH, =O, -F, -OMe, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CF_3$, -C(=O)Me, $-N(Me)_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$, -N(^{изо}Pr)(Et), -N(^{изо}Pr)(Me), $-N(Et)_2$, $-N(CH_3)(Et)$, -NHC(=O)Me, или их комбинацией)); и

каждый R^{b10} независимо выбирают из H; $-C_1$-C_6 алкила; $-C_1$-C_6 галогеналкила; $-C_1$-C_6 гетероалкила, замещенного 0 или 1 заместителем из =O; C_3-C_9 циклоалкила; и 3-10-членного гетероциклила, замещенного 0 или 1 заместителем из =O, -Me или их комбинацией.

63. Соединение по любому из пп. 1-54, где каждый R^6 независимо выбирают из H, $-C_1$-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr, -^{изо}Bu, *втор*-Bu, -^{трет}Bu), $-C_3$-C_{10} моноциклического или бициклического карбоциклила (*например*, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, бицикло[1.1.1]пентан-ила, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазолила, спиро[3.3]гептанила), 3-10-членного моно- или бициклического гетероциклила (*например*, оксетанила, азепанила, пиперидинила, пирролидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, 1,2-дигидропиридинила, морфолинила), C_6-C_{10} моно- или бициклического арила (*например*, фенила, нафтила, 1,2,3,4-тетрагидронафталинила, 2,3-дигидро-1H-инденила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила, 1,2-дигидрохинолинила, 1,2-дигидроизохинолинила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинила, хроманила, индолинила, изоиндолинила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазинила, 2,3-дигидробензофуранила, бензо[d][1,3]диоксила, 2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазолила), 5-6-членного моноциклического гетероарила (*например*, тиофенила, тиазолила, пиразолила, имидазолила, оксазолила, пиридинила, пиримидинила), 8-10-членного бициклического гетероарила (*например*, бензо[d]изотиазолила, индолила, бензофуранила, 1H-индазолила, 2H-индазолила, бензо[b]тиофенила, хинолинила, 1,5-нафтиридинила, 1,2-дигидро-1,5-нафтиридинила, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридинила, изохинолинила, бензо[d]имидазолила, бензо[d]тиазолила, бензо[d]оксазолила, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридинила, имидазо[1,2-a]пиридинила, имидазо[1,5-a]пиридинила, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридинила), 1H-пиразоло[3,4-b]пиридинила, 1H-тиено[2,3-c]пиразолила, 1H-тиено[3,2-c]пиразолила, тиазоло[5,4-b]пиридинила), где каждый алкил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен (*например*, замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями из R^{10}).

64. Соединение по любому из пп. 1-54, где каждый R^6 независимо выбирают из $-C_1$-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr, -^{изо}Bu, *втор*-Bu, -^{трет}Bu), $-C_3$-C_{10} моноциклического или бициклического карбоциклила (*например*, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, бицикло[1.1.1]пентан-ила, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазолила, спиро[3.3]гептанила), 3-10-членного моно- или бициклического гетероциклила (*например*, оксетанила, азепанила, пиперидинила, пирролидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, 1,2-дигидропиридинила, морфолинила), C_6-C_{10} моно- или бициклического арила (*например*, фенила, нафтила,

1,2,3,4-тетрагидронафталинила, 2,3-дигидро-1H-инденила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила, 1,2-дигидрохинолинила, 1,2-дигидроизохинолинила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинила, хроманила, индолинила, изоиндолинила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазинила, 2,3-дигидробензофуранила, бензо[d][1,3]диоксила, 2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазолила), 5-6-членного моноциклического гетероарила (*например*, тиофенила, тиазолила, пиразолила, имидазолила, оксазолила, пиридинила, пиримидинила), 8-10-членного бициклического гетероарила (*например*, бензо[d]изотиазолила, индолила, бензофуранила, 1H-индазолила, 2H-индазолила, бензо[b]тиофенила, хинолинила, 1,5-нафтиридинила, 1,2-дигидро-1,5-нафтиридинила, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридинила, изохинолинила, бензо[d]имидазолила, бензо[d]тиазолила, бензо[d]оксазолила, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридинила, имидазо[1,2-a]пиридинила, имидазо[1,5-a]пиридинила, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридинила), 1H-пиразоло[3,4-b]пиридинила, 1H-тиено[2,3-c]пиразолила, 1H-тиено[3,2-c]пиразолила, тиазоло[5,4-b]пиридинила), где каждый алкил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен (*например*, замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями из R^{10}).

65. Соединение по п. 63, где R^6 представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил (*например*, индолил, бензофуранил, 1H-индазолил, 2H-индазолил, бензо[b]тиофенил, хинолинил, 1,5-нафтиридинил, 1,2-дигидро-1,5-нафтиридинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, имидазо[1,5-a]пиридинил, изохинолинил, бензо[d]имидазолил, бензо[d]тиазолил, бензо[d]изотиазолил, бензо[d]оксазолил, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридинил),1H-пиразоло[3,4-b]пиридинил, 1H-тиено[2,3-c]пиразолил, 1H-тиено[3,2-c]пиразолил, тиазоло[5,4-b]пиридинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридинил), причем бициклический гетероарил необязательно замещен (*например*, замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями R^{10}).

66. Соединение по любому из пп. 1-54, где каждый R^6 независимо выбирают из H, -Me, -^{изо}Pr, -^{изо}Bu, *втор*-Bu, циклобутила, циклопентила, циклогексила, бицикло[1.1.1]пентан-1-ила, спиро[3.3]гептан-2-ила, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-6-ила, пиперидин-4-ила, пиперидин-3-ила, пирролидин-3-ила, 1,2-дигидропиридин-4-ила, фенила, нафталин-2-ила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ила, 1,2,3,4-тетрагидронафталин-6-ила, хроман-6-ила, 1,5-нафтиридин-6-ила, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-6-ила, 2,3-дигидро-1H-инден-5-ила, индолин-5-ила, индолин-4-ила, 2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 2,3-дигидробензофуран-6-ила, бензо[d][1,3]диоксол-5-ила], изоиндолин-5-ила, изоиндолин-6-ила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ила, 1,2-дигидрохинолин-6-ила, 1,2-дигидроизохинолин-7-ила, тиофен-2-ила, тиофен-3-ила, тиазол-2-ила, тиазол-4-ила, тиазол-5-ила, пиразол-1-ила, пиразол-5-ила, пиразол-3-ила, пиразол-4-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-5-ила, индол-4-ила, индол-5-ила, бензофуран-5-ила, бензофуран-6-ила, 1H-индазол-5-ила, 1H-индазол-4-ила, 2H-индазол-6-ила, 2H-индазол-5-ила, бензо[b]тиофен-3-ила, бензо[b]тиофен-5-ила, хинолин-6-ила, хинолин-3-ила, изохинолин-

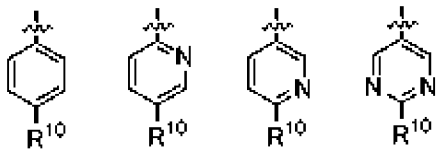
6-ила, бензо[d]имидазо-5-ила, 1H-бензо[d]имидазол-4-ила, бензо[d]тиазол-5-ила, бензо[d]тиазол-6-ила, бензо[d]тиазол-4-ила, бензо[d]изотиазол-5-ила, бензо[d]оксазол-4-ила, бензо[d]оксазол-5-ила, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ила, имидазо[1,2-a]пиридин-6-ила, имидазо[1,2-a]пиридин-7-ила, имидазо[1,5-a]пиридин-6-ила, пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ила, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ила, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ила, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ила, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ила, 1H-тиено[2,3-c]пиразол-5-ила, 1H-тиено[3,2-c]пиразол-5-ила, тиазоло[5,4-b]пиридин-6-ила), каждого необязательно замещенного (*например*, замещенного 0, 1, 2 или 3 заместителями из R^{10}).

67. Соединение по любому из пп. 1-54, где каждый R^6 независимо выбирают из -Me, -^{изо}Pr, -^{изо}Bu, *втор*-Bu, циклобутила, циклопентила, циклогексила, бицикло[1.1.1]пентан-1-ила, спиро[3.3]гептан-2-ила, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-6-ила, пиперидин-4-ила, пиперидин-3-ила, пирролидин-3-ила, 1,2-дигидропиридин-4-ила, фенила, нафталин-2-ила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ила, 1,2,3,4-тетрагидронафталин-6-ила, хроман-6-ила, 1,5-нафтиридин-6-ила, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-6-ила, 2,3-дигидро-1H-инден-5-ила, индолин-5-ила, индолин-4-ила, 2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 2,3-дигидробензофуран-6-ила, бензо[d][1,3]диоксол-5-ила], изоиндолин-5-ила, изоиндолин-6-ила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ила, 1,2-дигидрохинолин-6-ила, 1,2-дигидроизохинолин-7-ила, тиофен-2-ила, тиофен-3-ила, тиазол-2-ила, тиазол-4-ила, тиазол-5-ила, пиразол-1-ила, пиразол-5-ила, пиразол-3-ила, пиразол-4-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-5-ила, индол-4-ила, индол-5-ила, бензофуран-5-ила, бензофуран-6-ила, 1H-индазол-5-ила, 1H-индазол-4-ила, 2H-индазол-6-ила, 2H-индазол-5-ила, бензо[b]тиофен-3-ила, бензо[b]тиофен-5-ила, хинолин-6-ила, хинолин-3-ила, изохинолин-6-ила, бензо[d]имидазо-5-ила, 1H-бензо[d]имидазол-4-ила, бензо[d]тиазол-5-ила, бензо[d]тиазол-6-ила, бензо[d]тиазол-4-ила, бензо[d]изотиазол-5-ила, бензо[d]оксазол-4-ила, бензо[d]оксазол-5-ила, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ила, имидазо[1,2-a]пиридин-6-ила, имидазо[1,2-a]пиридин-7-ила, имидазо[1,5-a]пиридин-6-ила, пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ила, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ила, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ила, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ила, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ила, 1H-тиено[2,3-c]пиразол-5-ила, 1H-тиено[3,2-c]пиразол-5-ила, тиазоло[5,4-b]пиридин-6-ила), каждого необязательно замещенного (*например*, замещенного 0, 1, 2 или 3 заместителями из R^{10}).

68. Соединение по любому из пп. 1-67, где R^6 выбирают из необязательно замещенного фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-5-ила и фенила (*например*, замещенного 0, 1, 2 или 3 заместителями R^{10}).

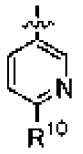
69. Соединение по п. 68, где R^6 выбирают из фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила и пиримидин-5-ила, замещенного одним заместителем R^{10}.

70. Соединение по п. 68, где R^6 выбирают из:



.

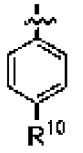
71. Соединение по п. 68, где R^6 представляет собой



.

72. Соединение по любому из пп. 1-67, где R^6 представляет собой необязательно замещенный фенил (*например*, замещенный 0, 1, 2 или 3 заместителями R^{10}).

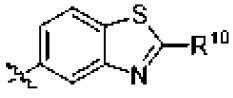
73. Соединение по п. 72, где R^6 представляет собой

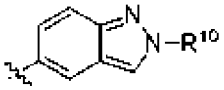
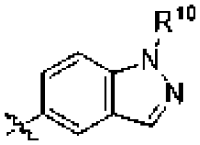


.

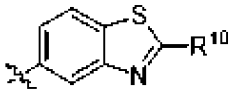
74. Соединение по любому из пп. 1-67, где R^6 выбирают из необязательно замещенного бициклического гетероарила (*например*, замещенного 0, 1, 2 или 3 заместителями R^{10}).

75. Соединение по п. 74, где R^6 выбирают из необязательно замещенного 1H-индазол-5-ила, 2H-индазол-5-ила, бензо[d]изотиазол-5-ила, бензо[d]тиазол-5-ила, бензо[b]тиофен-5-ила, бензо[d]оксазол-4-ила, бензо[d]оксазол-5-ила, хинолин-7-ила, 1H-тиено[2,3-c]пиразол-5-ила, имидазо[1,2-a]пиридин-7-ила и имидазо[1,5-a]пиридин-6-ила, (*например*, замещенного 0, 1, 2 или 3 заместителями из R^{10}).

76. Соединение по п. 75, где R^6 представляет собой  ,

 или  .

77. Соединение по п. 76, где R^6 представляет собой



.

78. Соединение по любому из пп. 1-77, где каждый R^{10} независимо выбирают из -D, =O, галогена (*например*, F, Cl, Br), -CN, -C_1-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr, -*втор*-Bu, -^{трет}Bu, $CH_2(CH_3)(^{изо}Pr)$), -C_1-C_6 гетероалкила (*например*, $-CH(CH_3)(NMe_2)$, $-CH_2CH_2N(Me)$(оксетан-3-ила)), $-CH_2CH(CH_3)(NMe_2)$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-CH_2NH_2$), -C_1-C_6 галогеналкила (*например*, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CF_3$), -C_3-C_9 циклоалкила (*например*, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила), 3-10-членного гетероциклила (*например*, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, оксетанила, морфолинила, пиролидинила, пиперидинила, пиперидин-2-онила, пиперазинила, пиперазин-2-онила, азетидинила, декагидро-1,6-нафтиридинила, 2-азаспиро[3.3]гептанила, 5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонанила, 8-азабицикло[3.2.1]октанила, 2-азабицикло[2.2.2]октанила, 3-азабицикло[3.2.0]гептанила, 3-азабицикло[3.1.1]гептанил,

3-азабицикло[3.1.0]гексанила, 2-азабицикло[2.1.1]гексанила, 1-азабицикло[2.2.1]гептанила, 3-азабицикло[3.2.0]гептанила, 2,9-диазаспиро[5.5]ундеканила, бицикло[1.1.1]пентанила, октагидроциклопента[c]пирролила, декагидро-1,6-нафтиридинила, октагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридинила, декагидро-2,7-нафтиридинила, 2,9-диазаспиро[5.5]ундеканила), 5-10-членного гетероарила (*например*, пиридинила, имидазо[1,2-a]пиридинила, имидазолила, пиразолила, тиазолила, тиофенила), циклоалкилалкила (*например* -CH_2-циклопропила), гетероциклилалкила (*например*, -CH_2-морфолинила, -$(CH_2)_2$-пирролидинила, -$(CH_2)_2$-пирролидинила, -CH_2-имидазолила, -CH_2-пиразолила, -CH_2-1,2,4-триазолила, -CH_2-морфолинила, -$(CH_2)_2$-морфолинила), гетероциклилалкокси (например, -O-$(CH_2)_2$-пирролидинила, -O-CH_2-пиперидинила, -O-CH_2-оксетанила, -O-CH_2-тетрагидрофуранила, -O-CH_2-тетрагидропиранила), гетероарилалкила (*например*, -CH_2-триазолила, -CH_2-имидазолила, -CH_2-пиразолила), -OR^{b10} (*например*, -OH, -OMe, OEt, -O-тетрагидрофуранила, -O-тетрагидропиран-4-ила, -OCF_3, -$OCHF_2$), -$N(R^{b10})_2$, (*например*, -NH_2, -NHR^{b10}, -NHMe, -NMe_2, -$NHCH_2CF_3$, -NH-оксетан-3-ила, -NH-(N-Me-2-оксо-пирролидин-3-ила), -$NR^{b10}C(=O)R^{b10}$ (*например*, -NHC(=O)Me), -$C(=O)N(R^{b10})_2$, (*например*, -$C(=O)NH_2$, C(=O)NHMe), -$OC(=O)R^{b10}$ (*например*, -OC(=O)Me), -$S(=O)R^{b10}$ (*например*, -SO_2Me), -$NR^{b10}S(=O)_2R^{b10}$ (*например*, $NHSO_2$Me) и -$S(=O)_2N(R^{b10})_2$ (*например*, SO_2NH_2, SO_2NHMe), причем каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арилалкил и гетероарилалкил необязательно замещен (*например*, 0, 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями из -Me, -Et, -^{изо}Pr, циклопропила, оксетан-3-ила, -OH, =O, -F, -OMe, -CH_2CH_2F, -CH_2CHF_2, -$CH_2CH_2CF_3$, -C(=O)Me, -$N(Me)_2$, -$CH_2N(CH_3)_2$, -$CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$, -N(^{изо}Pr)(Et), -N(^{изо}Pr)(Me), -$N(Et)_2$, -$N(CH_3)$(Et), -NHC(=O)Me или их комбинации), и причем:

каждый R^{b10} независимо выбирают из H, -C_1-C_6 алкила, (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr, -*втор*-Bu, -^{трет}Bu), -C_1-C_6 галогеналкила (*например*, -CF_3, -CHF_2, -CH_2CF_3), -C_1-C_6 гетероалкила, замещенного 0 или 1 заместителем из =O (*например*, -$CH_2CH_2NMe_2$, -$CH_2C(=O)NMe_2$, -$CH(CH_3)CH_2NMe_2$, -$CH(CH_3)C(=O)NMe_2$), C_3-C_9 циклоалкила и 3-10-членного гетероциклила (*например* тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидропиран-4-ила, оксетан-3-ила, N-Me-2-оксо-пирролидин-3-ила, пиперидин-4-ила), замещенного 0 или 1 заместителем из =O, -Me или их комбинацией.

79. Соединение по любому из пп. 1-78, где каждый R^{b10} независимо выбирают из H, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr, -*втор*-Bu, -^{трет}Bu, -CF_3, -CHF_2, -CH_2CF_3, -$CH_2CH_2NMe_2$, -$CH_2C(=O)NMe_2$, -$CH(CH_3)CH_2NMe_2$, -$CH(CH_3)C(=O)NMe_2$), тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидропиран-4-ила, оксетан-4-ила, N-Me-2-оксо-пирролидин-3-ила и пиперидин-4-ила.

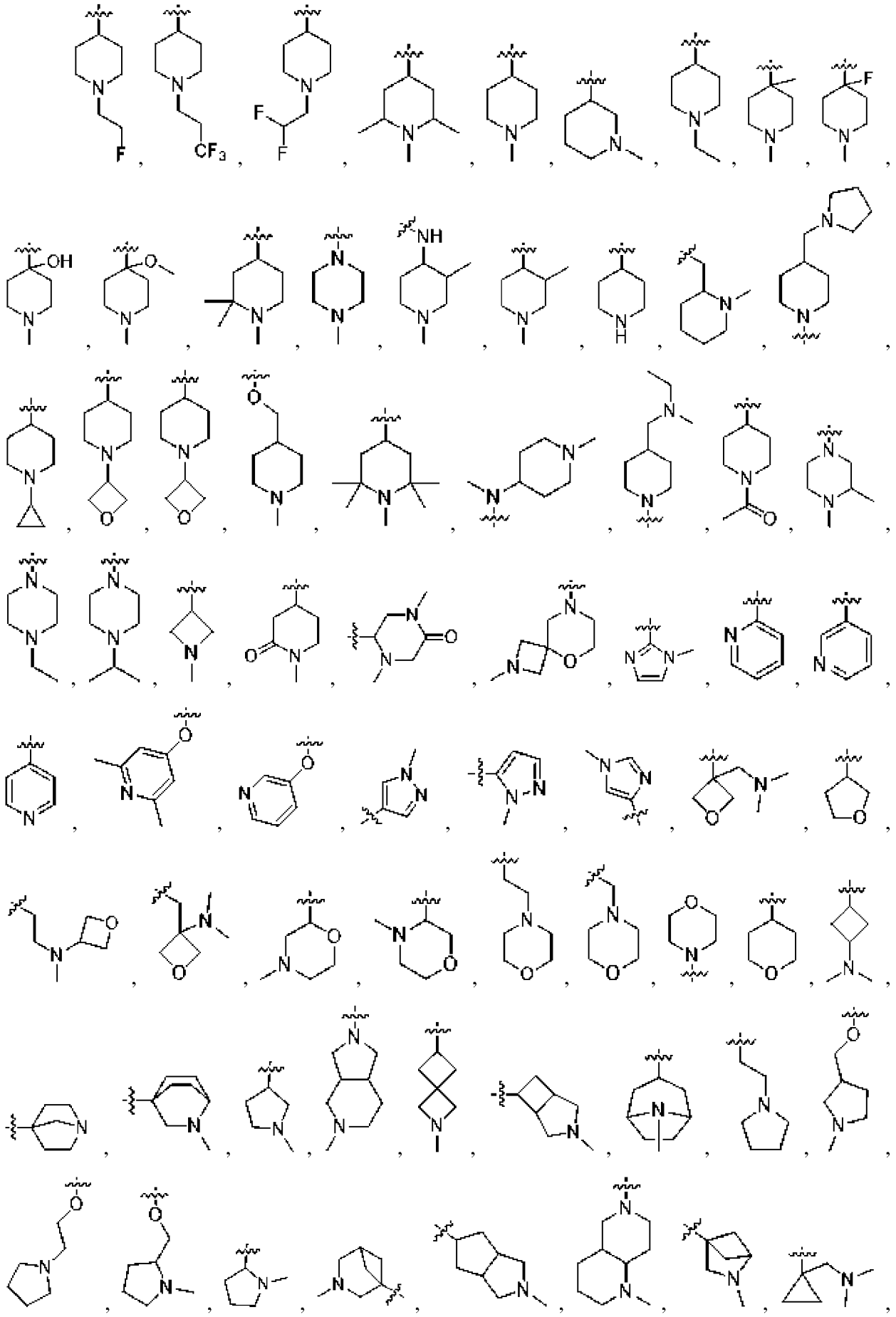
80. Соединение по любому из пп. 1-75, где каждый R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из: -D, =O, -OH, -F, -Cl, -Br, -CN, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr, -*втор*-Bu, -^{трет}Bu, -OMe, -OEt, -CHF_2, -CH_2CF_3, -CF_3, -OCF_3, -$OCHF_2$, -CH_2OH, -CH(OH)(CH_3), -CH_2OMe, -$C(OH)(CH_3)_2$, -CH_2NH_2, -$CH(CH_3)(NMe_2)$, -$CH_2CH(CH_3)(NMe_2)$, -$CH_2(CH_3)$(^{изо}Pr), -NH_2, -

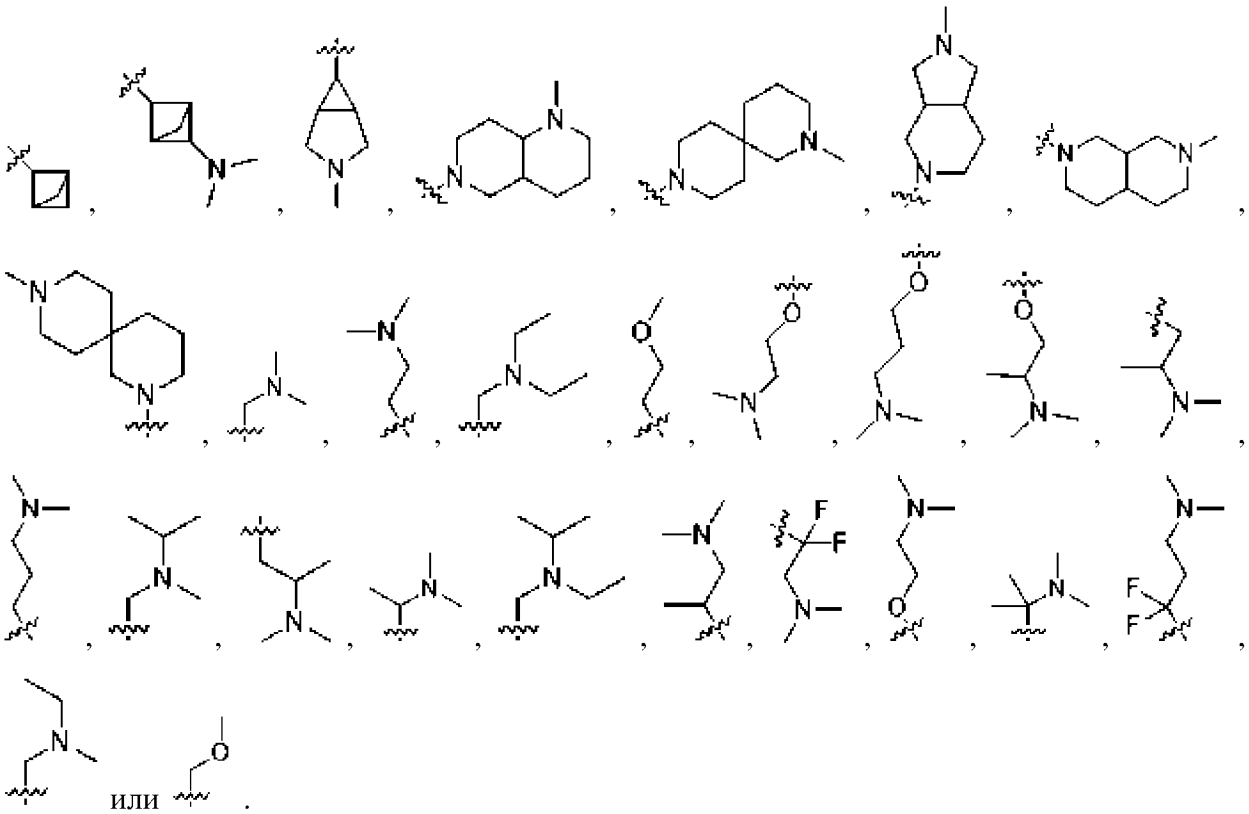
NHMe, -$NHCH_2CF_3$, -NMe_2, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, тиазол-2-ила, тиазол-5-ила, тиофен-2-ила, тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидропиран-4-ила, оксетан-3-ила, морфолин-2-ила, -CH_2-морфолин-4-ила, -$(CH_2)_2$-морфолин-4-ила, имидазол-2-ила, 1H-пиразол-5-ила, 1H-имидазол-4-ила, имидазо[1,2-a]пиридин-7-ила, пирролидин-1-ила, пирролидин-3-ила, пиперидин-4-ила, пиперидин-3-ила, пиперидин-2-он-4-ила, пиперазин-4-ила, пиперазин-4-ила, пиперазин-2-он-5-ила, пиридин-4-ила, пиридин-3-ила, пиразол-1-ила, пиразол-3-ила, пиразол-4-ила, пиразол-5-ила, 1H-пиразол-5-ила, азетидин-3-ила, -$(CH_2)_2$-пирролидин-1-ила, -$(CH_2)_2$-пирролидин-2-ила, -CH_2-имидазол-1-ила, -CH_2-пиразол-1-ила, -CH_2-1,2,4-триазол-1-ила, -CH_2-циклопропила, -$O(CH_2)_2NMe_2$, -O-тетрагидрофуран-3-ила, -O-тетрагидропиран-4-ила, -O-(N-Me-2-оксо-пирролидин-3-ила), -O-$(CH_2)_2$-пирролидин-2-ила, -O-CH_2-пиперидин-4-ила, -O-CH_2-оксетан-3-ила, -NCH_3-CH_2-пиперидин-4-ила, -NH-оксетан-3-ила, -NH-(N-Me-2-оксо-пирролидин-3-ила), декагидро-1,6-нафтиридин-6-ила, 2-азаспиро[3.3]гептан-6-ила, 5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонан-8-ила, 8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 2-азабицикло[2.2.2]октан-4-ила, 3-азабицикло[3.2.0]гептан-6-ила, 3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил, 3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ила, 1-азабицикло[2.2.1]гептан-4-ила, 3-азабицикло[3.2.0]гептан-6-ила, 2-азабицикло[2.1.1]гексан-4-ила, 2,9-диазаспиро[5,5]ундекан-9-ила, бицикло[1.1.1]пентан-2-ила, октагидроциклопента[c] пиррол-5-ила, декагидро-1,6-нафтиридин-6-ила, октагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-5-ила, декагидро-2,7-нафтиридин-2-ила, 2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-2-ила, -NHC(=O)Me, -$NHCH_2C(=O)NMe_2$, -$NHCH(CH_3)C(=O)NMe_2$, -$C(=O)NH_2$, C(=O)NHMe, -OC(=O)Me, -SO_2Me, -$NHSO_2Me$,- SO_2NH_2 и -SO_2NHMe, где каждый -OMe, -OEt, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, тетрагидрофуран-3-ил, оксетан-3-ил, пирролидин-1-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-2-он-4-ил, пиперазин-4-ил, пиразол-1-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил, пиразол-5-ил, тиазол-2-ил, тиофен-2-ил, -CH_2-циклопропил, -CH_2-морфолин-4-ил, -$(CH_2)_2$-морфолин-4-ил, -морфолин-2-ил, -$(CH_2)_2$-пирролидин-1-ил, -CH_2-1,2,4-триазол-1-ил -CH_2-имидазол-1-ил, имидазол-2-ил,-CH_2-пиразол-1-ил, -OCH_2-пиперидин-4-ил, азетидин-3-ил, 2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил, 2-метил-5-окса-2,8-диазаспиро[3.5]нонан-8-ил, 8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил, и декагидро-1,6-нафтиридин-6-ил; и где

каждый R^{10} может независимо быть замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями из -Me, -Et, -^{изо}Pr, циклопропила, оксетан-3-ила, -OH, =O, -F, -OMe, -CH_2CH_2F, -CH_2CHF_2, -$CH_2CH_2CF_3$, -C(=O)Me, -$N(Me)_2$, -$CH_2N(CH_3)_2$, -$CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$, -N(^{изо}Pr)(Et), -N(^{изо}Pr)(Me), -$N(Et)_2$, -$N(CH_3)(Et)$, -NHC(=O)Me или их комбинации.

81. Соединение по любому из пп. 1-67, где R^{10} представляет собой необязательно замещенный 3-6-членный моноциклический гетероциклил или необязательно замещенный 6-10-членный бициклический гетероциклил.

82. Соединение по п. 80, где R^{10} представляет собой -D, -Cl, -F, -Me, -CH_2-OH,





или .

83. Соединение по любому из пп. 1-82, где каждый R^7 независимо выбирают из H, галогена (*например*, F, Cl), -CN, -C_1-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr, -*втор*-Bu, -^{трет}Bu), 5-членного гетероарила (*например*, пиразолила), -C_1-C_6 галогеналкила (*например*, -CF_3, -CHF_2, -CH_2CF_3), -C_1-C_6 гидроксиалкила (*например*, -CH_2OH), -C_3-C_9 циклоалкила (*например*, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила), -OR^{a7} (*например*, -OH, -OMe, -$OCHF_2$), -$N(R^{a7})_2$ и -$C(=O)N(R^{a7})_2$ (*например*, -$C(=O)NH_2$, -C(=O)NHMe).

84. Соединение по любому из пп. 1-82, где каждый R^{a7} независимо выбирают из H и -C_1-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr,-^{н}Bu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu).

85. Соединение по любому из пп. 1-84, где каждый R^7 независимо выбирают из H и метила.

86. Соединение по любому из пп. 1-84, где каждый R^7 представляет собой H.

87. Соединение по любому из пп. 1-84, где каждый R^7 представляет собой метил.

88. Соединение по любому из пп. 1-87, где каждый R^8 независимо выбирают из H, -D, галогена (*например*, -F, -Cl), -CN, -C_1-C_6 алкила (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr, -*втор*-Bu, -^{трет}Bu), -C_1-C_6 галогеналкокси (*например*, -OCF_3), арилалкила, (*например*, бензила), -$C(=O)R^{a8}$ (*например*, -C(=O)Me, -C(=O)Et,-C(=O)Pr, -C(=O)^{изо}Pr), -$N(R^{a8})_2$ (*например*, -NHMe, NH_2, NMe_2), -$NR^{a8}C(=O)R^{a8}$ (*например*, -NHC(=O)Me), -$CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$ (*например*, -$CH_2C(=O)NH_2$) и -OR^{a8} (*например*, -OH, -OMe, -O^{изо}Pr).

89. Соединение по любому из пп. 1-88, где каждый R^{a8} независимо выбирают из H, -CF_3 и -C_1-C_6 алкила, (*например*, -Me, -Et, -Pr, -^{изо}Pr,-^{н}Bu, -^{трет}Bu, -*втор*-Bu, -*изо*-Bu).

90. Соединение по любому из пп. 1-89, где каждый R^8 независимо выбирают из H, -D, -F, -Me,-Et, -*втор*-Bu, -CN, -OMe, -O^{изо}Pr, -OCF_3, бензила, -NHC(=O)Me, -NMe_2, -$CH_2C(=O)NH_2$, -C(=O)^{изо}Pr и -OH.

91. Соединение по любому из пп. 1-89, где каждый R^8 независимо выбирают из H, -D, -F, -Me, -Et и -CN.

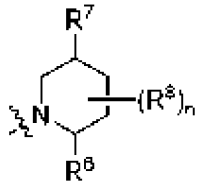
92. Соединение по любому из пп. 1-89, где каждый R^8 независимо выбирают из H, -D, -F и -Me.

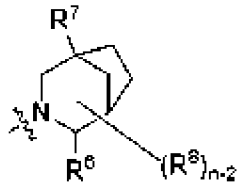
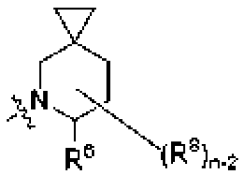
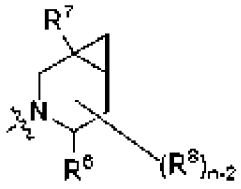
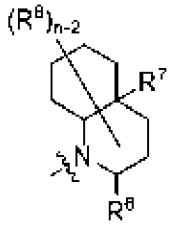
93. Соединение по любому из пп. 1-92, где n равно 0.

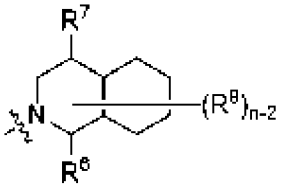
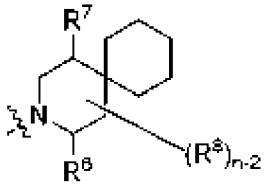
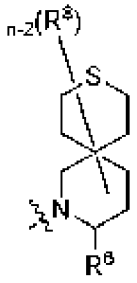
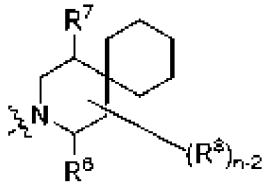
94. Соединение по любому из пп. 1-92, где n равно 1.

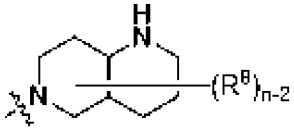
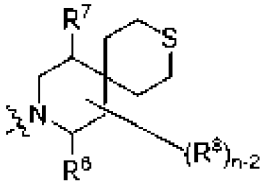
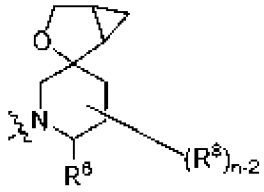
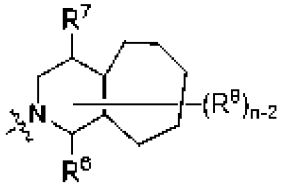
95. Соединение по любому из пп. 1-92, где n равно 2.

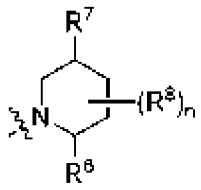
96. Соединение по любому из пп. 1-92, где n равно 3.

97. Соединение по любому из пп. 1, 12-92 и 95-96, где фрагмент, представленный как  , выбирают из:

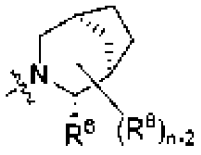
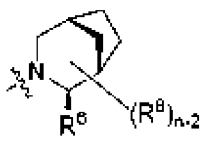
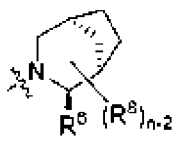
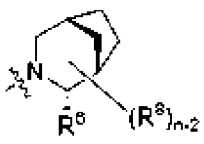
 ,  ,  ,  ,

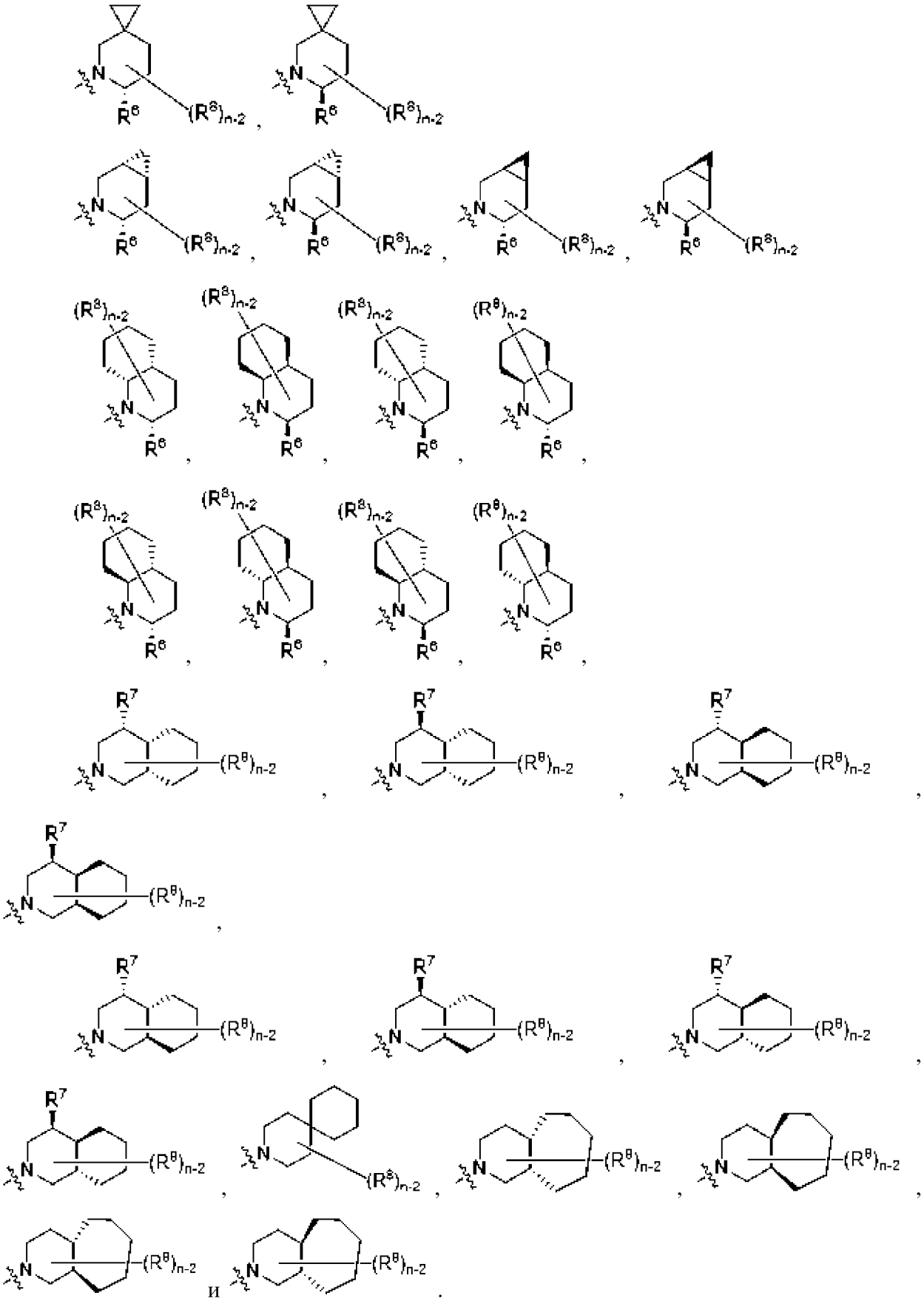
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  и  .



98. Соединение по п. 97, где фрагмент, представленный , выбирают из:

 ,  ,  ,  ,



и

99. Соединение по п. 97-98, где n равно 2.

100. Соединение по любому из пп. 97-98, где каждый R^6 и R^7 независимо выбран из H и $-CH_3$.

101. Соединение по любому из пп. 97-98, где R^6 представляет собой H.

102. Соединение по любому из пп. 97-98, где R^6 представляет собой $-CH_3$.

103. Соединение по любому из пп. 97-101, где R^7 представляет собой H.

104. Соединение по любому из пп. 97-101, где R^7 представляет собой $-CH_3$.

105. Соединение по любому из пп. 1-104, которое выбирают из таблицы 1.

106. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-105 и фармацевтически приемлемый носитель.

107. Фармацевтическая композиция по п. 106, дополнительно содержащая второй терапевтический агент.

108. Способ лечения заболевания, связанного с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-99 или фармацевтически приемлемую композицию по п. 100.

109. Способ по п. 108, отличающийся тем, что соединение или композицию вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом.

110. Способ лечения заболевания, связанного с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтически приемлемой композиции по п. 107.

111. Способ по любому из пп. 108-110, отличающийся тем, что заболевание представляет собой пролиферативное заболевание.

112. Способ по п. 111, отличающийся тем, что заболевание представляет собой рак с дефицитом MTAP и/или с накоплением MTA.

113. Способ по п. 112, отличающийся тем, что рак представляет собой глиобластому, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (MPNST), рак пищевода (*например*, плоскоклеточный рак пищевода или аденокарциному пищевода), рак мочевого пузыря (*например*, уротелиальную карциному мочевого пузыря), рак поджелудочной железы (*например*, аденокарциному поджелудочной железы), мезотелиому, меланому, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC; *например*, плоскоклеточный рак легкого или аденокарциному легкого), астроцитому, недифференцированную плеоморфную саркому, диффузную крупноклеточную B-клеточную лимфому (DLBCL), лейкемию, рак головы и шеи, аденокарциному желудка, миксофибросаркому, холангиосаркому, рак головного мозга, желудка, почки, молочной железы, эндометрия, мочевыводящих путей, печени, мягких тканей, плевры и толстой кишки или саркому.

114. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий этапы:

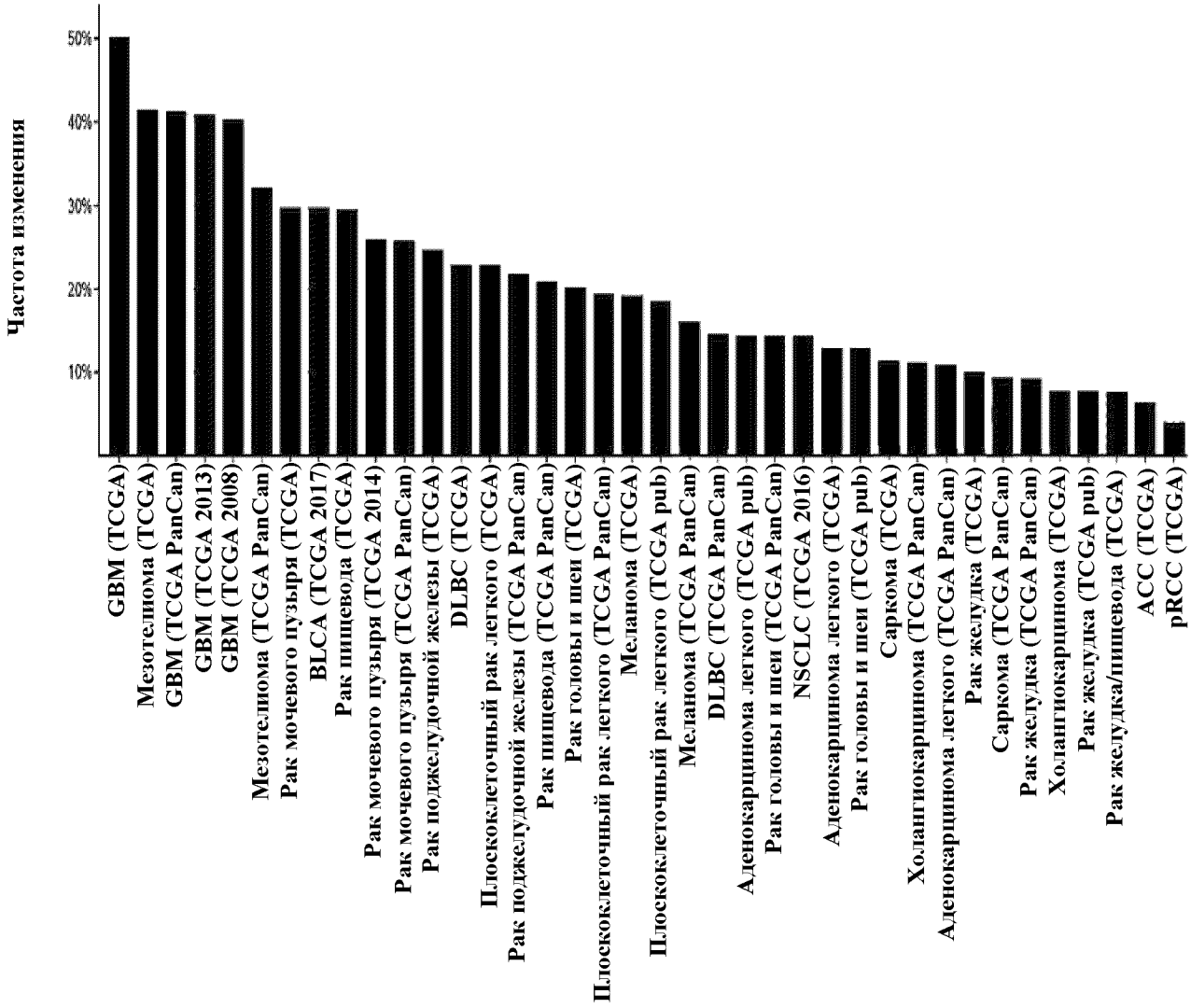
а) оценка уровня MTAP и/или MTA в тестовом образце, полученном от указанного субъекта, при этом уровень MTA можно оценить непосредственно (*например*, с помощью ИФА или ЖХ-МС/МС) или косвенно (*например*, с помощью ИФА с СДМА-модифицированным белком или ИГХ, или с помощью сплайсинга РНК);

b) сравнение тестируемого образца с эталоном, при этом дефицит MTAP и/или накопление MTA в указанном тестируемом образце по сравнению с эталоном указывает на то, что рак у указанного субъекта будет отвечать на терапевтическое лечение ингибитором PRMT5; и

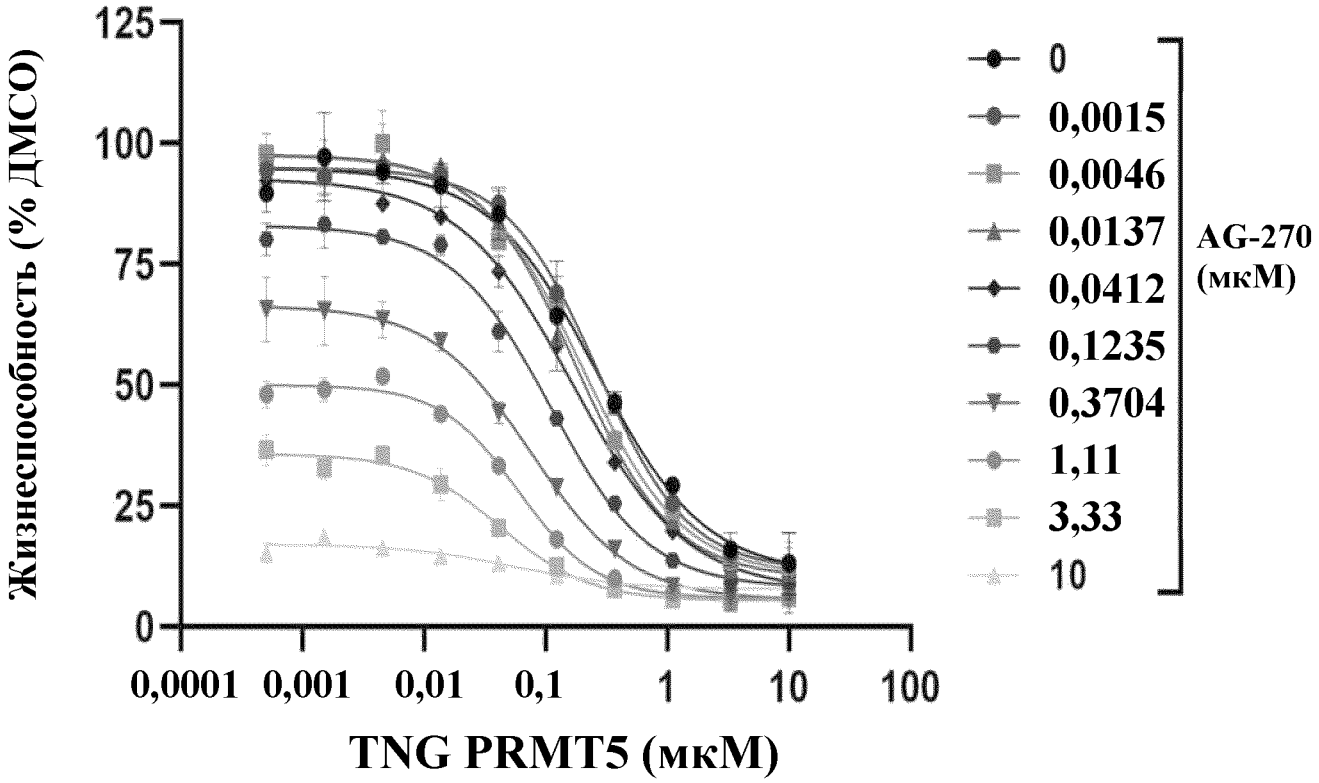
c) введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1- 99 или композиции по п. 100 или 101 субъекту, определенному на этапе b).

По доверенности

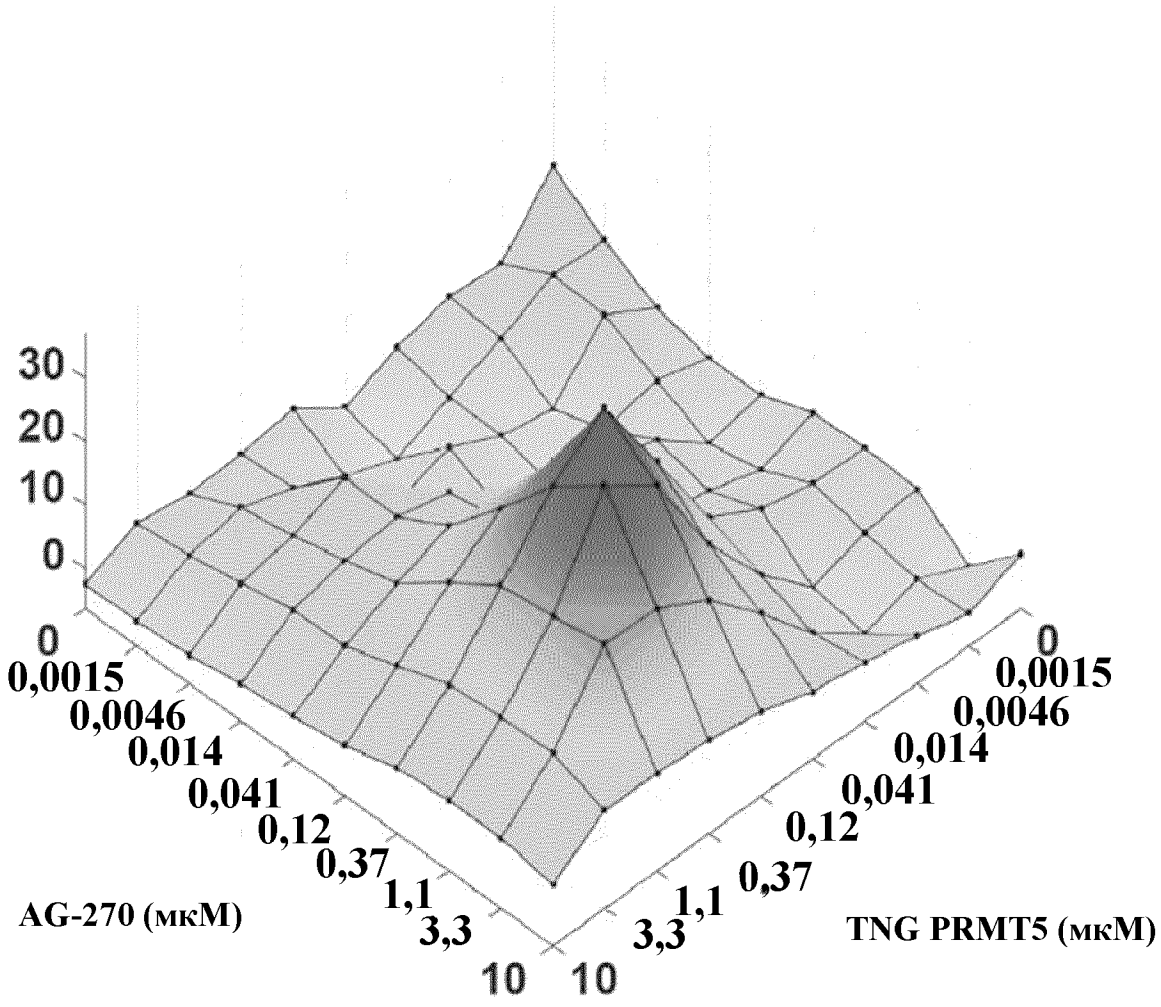
Фиг. 1


Частота изменения
50%
40%
30%
20%
10%
GBM (TCGA)
Мезотелиома (TCGA)
GBM (TCGA PanCan)
GBM (TCGA 2013)
GBM (TCGA 2008)
Мезотелиома (TCGA PanCan)
Рак мочевого пузыря (TCGA)
BLCA (TCGA 2017)
Рак пищевода (TCGA)
Рак мочевого пузыря (TCGA 2014)
Рак мочевого пузыря (TCGA PanCan)
Рак поджелудочной железы (TCGA)
DLBC (TCGA)
Плоскоклеточный рак легкого (TCGA)
Рак поджелудочной железы (TCGA PanCan)
Рак пищевода (TCGA PanCan)
Рак головы и шеи (TCGA)
Плоскоклеточный рак легкого (TCGA PanCan)
Меланома (TCGA)
Плоскоклеточный рак легкого (TCGA pub)
Меланома (TCGA PanCan)
DLBC (TCGA PanCan)
Аденокарцинома легкого (TCGA pub)
Рак головы и шеи (TCGA PanCan)
NSCLC (TCGA 2016)
Аденокарцинома легкого (TCGA)
Рак головы и шеи (TCGA pub)
Саркома (TCGA)
Холангиокарцинома (TCGA PanCan)
Аденокарцинома легкого (TCGA PanCan)
Рак желудка (TCGA)
Саркома (TCGA PanCan)
Рак желудка (TCGA PanCan)
Холангиокарцинома (TCGA)
Рак желудка (TCGA pub)
Рак желудка/пищевода (TCGA)
ACC (TCGA)
pRCC (TCGA)

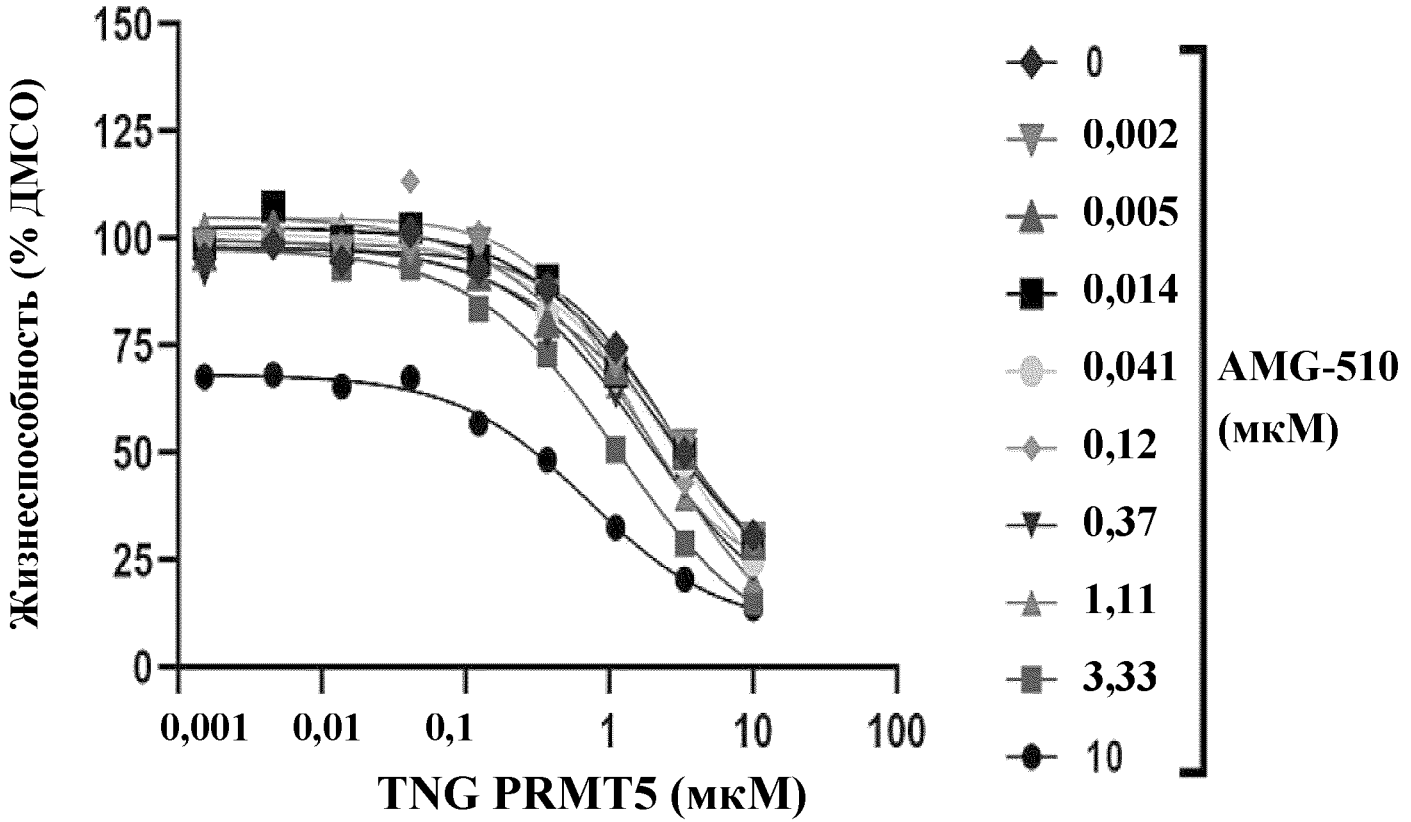
ФИГ. 2


Жизнеспособность (% ДМСО)
125
100
75
50
25
0
0,0001
0,001
0,01
0,1
1
10
100
TNG PRMT5 (мкМ)
0
0,0015
0,0046
0,0137
0,0412
0,1235
0,3704
1,11
3,33
10
AG-270 (мкМ)

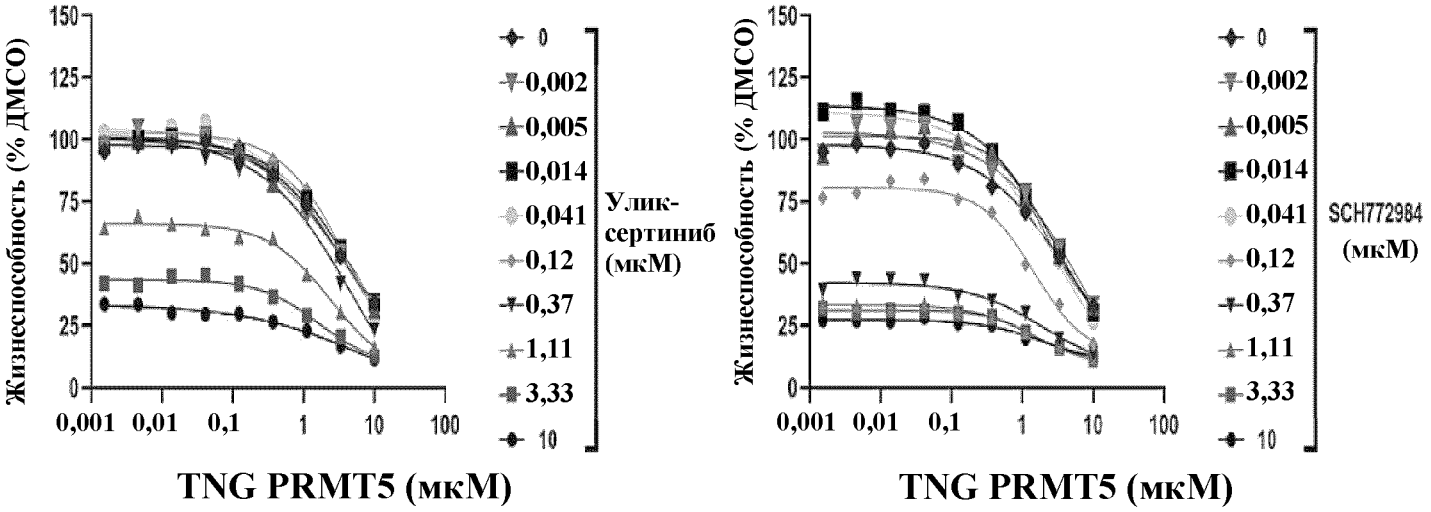
ФИГ. 3


30
20
10
0
0
0,0015
0,0046
0,014
0,041
0,12
0,37
1,1
3,3
10
AG-270 (мкМ)
0
0,0015
0,0046
0,014
0,041
0,12
0,37
1,1
3,3
10
TNG PRMT5 (мкМ)

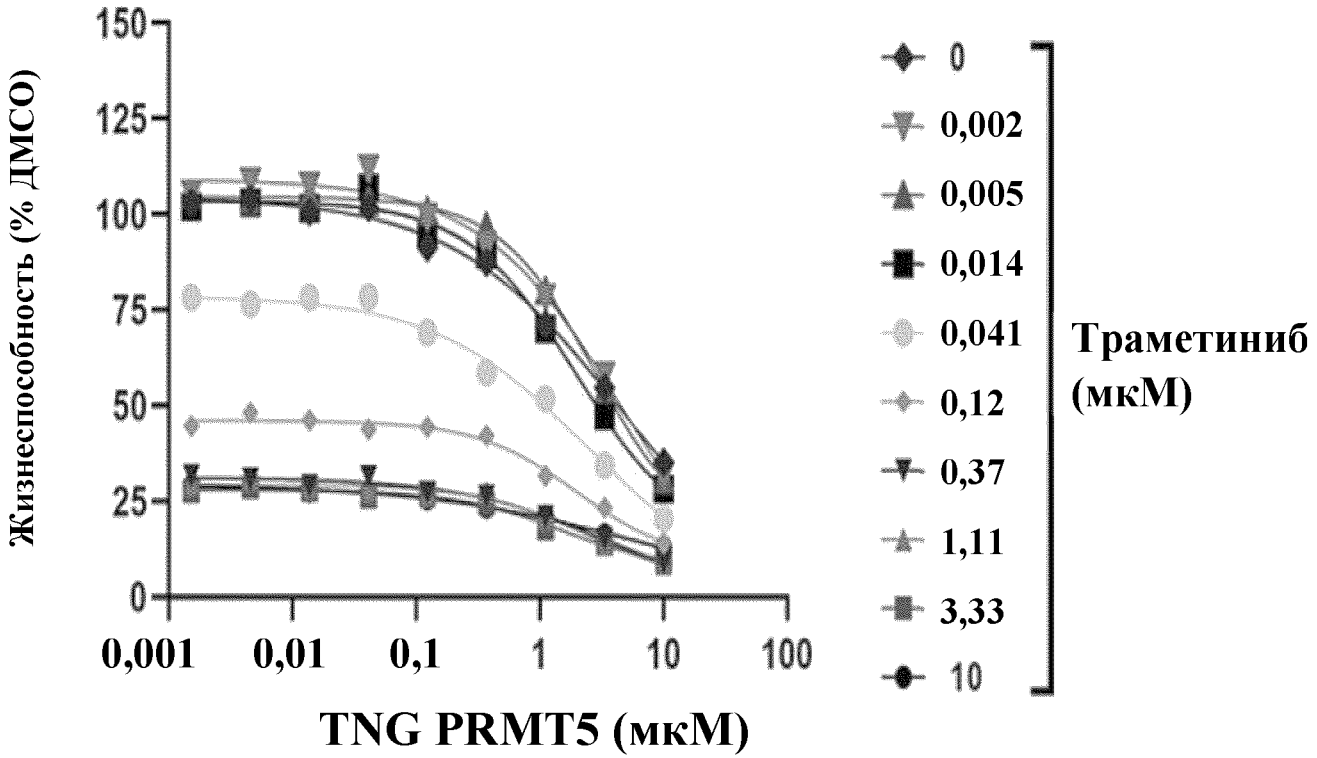
ФИГ. 4


Жизнеспособность (% ДМСО)
150
125
100
75
50
25
0
0,001
0,01
0,1
1
10
100
TNG PRMT5 (мкМ)
0
0,002
0,005
0,014
0,041
0,12
0,37
1,11
3,33
10
AMG-510 (мкМ)

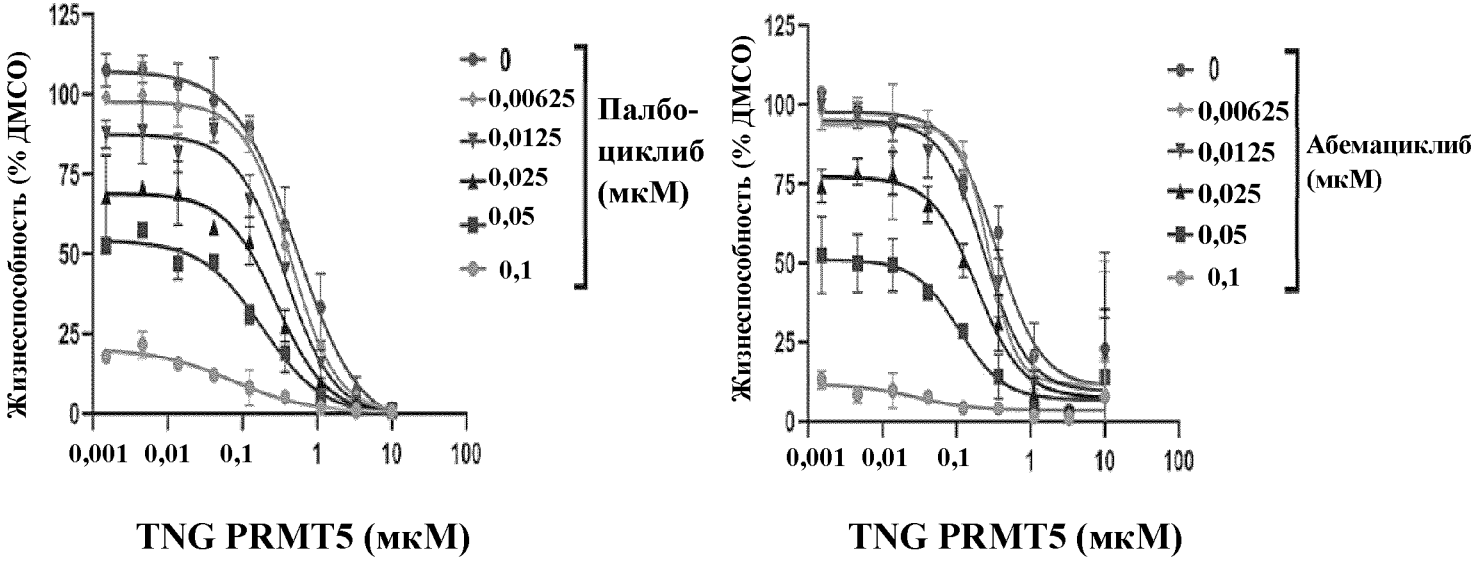
ФИГ. 5


Жизнеспособность (% ДМСО)
150
125
100
75
50
25
0
0,001
0,01
0,1
1
10
100
TNG PRMT5 (мкМ)
0
0,002
0,005
0,014
0,041
0,12
0,37
1,11
3,33
10
Улик-
сертиниб
(мкМ)
Жизнеспособность (% ДМСО)
TNG PRMT5 (мкМ)
SCH772984
(мкМ)

ФИГ. 6


Жизнеспособность (% ДМСО)
150
125
100
75
50
25
0
0,001
0,01
0,1
1
10
100
TNG PRMT5 (мкМ)
0
0,002
0,005
0,014
0,041
0,12
0,37
1,11
3,33
10
Траметиниб (мкМ)

ФИГ. 7


Жизнеспособность (% ДМСО)
125
100
75
50
25
0
0,001
0,01
0,1
1
10
100
TNG PRMT5 (мкМ)
0
0,00625
0,0125
0,025
0,05
0,1
Палбо-
циклиб
(мкМ)
Жизнеспособность (% ДМСО)
TNG PRMT5 (мкМ)
0
0,00625
0,0125
0,025
0,05
0,1
Абемациклиб
(мкМ)