

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390529** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.09.01

(51) Int. Cl. *C07D 215/54* (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.08.06

(54) **СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ C5aR**

(31) PCT/CN2020/107800

(32) 2020.08.07

(33) CN

(86) PCT/CN2021/111236

(87) WO 2022/028586 2022.02.10

(71) Заявитель:

**КИРА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
(СУЧЖОУ) ЛТД. (CN)**

(72) Изобретатель:

**Пань Гунхуа, Чжу Сихуа, Чжу Инцзе
(CN)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение в целом относится к ингибиторам рецептора C5a, их композициям, способам их применения и способам их получения.

A1

202390529

202390529

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577220EA/019

СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ C5aR

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно международной заявке РСТ No. РСТ/CN2020/107800, поданной 7 августа 2020 г., раскрытие которой полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ

Настоящее изобретение относится к ингибиторам рецептора C5a, их композициям, способам их применения и способам их получения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

C5a представляет собой пептид из 74 аминокислот, который образуется в результате протеолиза белка комплемента C5. Повышенный уровень C5a был связан с такими расстройствами, как аутоиммунные расстройства и воспалительные расстройства. Считается, что эффекты C5a опосредуются его связыванием с рецептором C5a (C5aR). Таким образом, существует потребность в терапевтических средствах, которые ингибируют активность C5aR и, таким образом, ингибируют связывание C5a с C5aR. Настоящее изобретение обеспечивает соединения, которые являются ингибиторами C5aR.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

На фиг. 1A показана схема эксперимента по эффекту соединений C5aR на индуцированную C5a нейтропению у яванских макак.

На фиг. 1B показан восстанавливающий эффект соединений No. 47 и 49 *in vivo* в модели нейтропении, индуцированной C5a человека, у яванских макак.

На фиг. 2A показана схема эксперимента по эффекту соединений C5aR на индуцированную C5a нейтропению у мышей с нокаутом C5aR человека.

На фиг. 2B показан восстанавливающий эффект соединения No. 49 *in vivo* в модели нейтропении, индуцированной C5a человека, у мышей с нокаутом C5aR человека.

На фиг. 3 показано, что C5a-индуцированная активация CD11b на гранулоцитах цельной крови яванского макака была заблокирована путем перорального предварительного введения No. 47 и 49 в дозе 10 мг/кг.

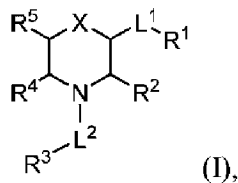
На фиг. 4 показано, что C5a-индуцированная активация CD11b на нейтрофилах была заблокирована соединением No. 49 на нейтрофилах в цельной крови мышей при предварительном пероральном введении.

На фиг. 5 показано, что C5a-индуцированная активация CD11b на нейтрофилах была заблокирована соединениями No. 47 и 89 на нейтрофилах цельной крови мышей с нокаутом C5aR человека путем предварительного перорального введения.

На фиг. 6 показано, что C5a-индуцированная активация CD11b на нейтрофилах была заблокирована соединениями No. 47 и 49 на нейтрофилах цельной крови мышей с нокаутом C5aR человека путем предварительного перорального введения.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте представлено соединение формулы (I):



или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X , L^1 и L^2 имеют значения, как раскрыто в настоящем документе.

В другом аспекте представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. Также представлен набор, включающий соединение, описанное в настоящем документе.

В другом аспекте представлен способ лечения $C5a$ -опосредованного расстройства у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения, как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли. Также представлено применение соединения, как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения $C5a$ -опосредованного заболевания.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В нижеследующем описании представлены примерные варианты осуществления настоящего изобретения. Однако следует признать, что такое описание не является ограничением объема настоящего изобретения, а представлено в качестве описания примерных вариантов осуществления.

Определения

При использовании в настоящем описании следующие слова, фразы и символы, как правило, имеют значения, указанные ниже, за исключением случаев, когда контекст, в котором они используются, указывает на иное.

Термин «примерно» относится к отклонению $\pm 1\%$, $\pm 3\%$, $\pm 5\%$ или $\pm 10\%$ от указанного значения. Например, «примерно 50» может в некоторых вариантах осуществления включать диапазон от 45 до 55. Ссылка на «примерно» значения или параметра в настоящем документе включает (и описывает) варианты осуществления, которые направлены на это значение или параметр как таковой. Например, описание, относящееся к «примерно X », включает описание « X ».

Формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если контекст явно не диктует иное. Таким образом, например, ссылка на «соединение» включает множество таких соединений и включает ссылку на одно или более соединений и их эквивалентов, известных специалистам в данной области.

«Алкил» относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи. Как используется в настоящем документе алкил имеет 1-10 атомов

углерода (т.е., C_{1-10} алкил или C_1-C_{10} алкил), 1-8 атомов углерода (т.е., C_{1-8} алкил или C_1-C_8 алкил), 1-6 атомов углерода (т.е., C_{1-6} алкил или C_1-C_6 алкил), или 1-4 атомов углерода (т.е., C_{1-4} алкил или C_1-C_4 алкил). Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил и 3-метилпентил. Когда алкильный остаток, имеющий определенное количество атомов углерода, назван по химическому названию или идентифицирован по молекулярной формуле, все позиционные изомеры, имеющие такое количество атомов углерода, могут быть включены; так, например, «бутил» включает н-бутил (т.е., $-(CH_2)_3CH_3$), втор-бутил (т.е., $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), изобутил (т.е., $-CH_2CH(CH_3)_2$) и трет-бутил (т.е., $-C(CH_3)_3$); и «пропил» включает н-пропил (т.е., $-(CH_2)_2CH_3$) и изопропил (т.е., $-CH(CH_3)_2$).

«Алкилен» относится к двухвалентной алкильной группе, как определено в настоящем документе.

«Галогеналкил» относится к неразветвленной или разветвленной алкильной группе, как определено выше, в которой один или более атомов водорода заменены атомом галогена. Например, если остаток замещен более чем одним галогеном, он может быть обозначен с помощью префикса, соответствующего количеству присоединенных фрагментов галогена. Дигалогеналкил и тригалогеналкил относятся к алкилу, замещенному двумя ("ди") или тремя ("три") группами галогена, которые могут быть, но не обязательно, одним и тем же галогеном. Примеры галогеналкила включают дифторметил ($-CHF_2$) и трифторметил ($-CF_3$).

«Гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или более атомов углерода (и любые связанные атомы водорода) каждый независимо заменен одинаковой и различными гетероатомными группами. Термин "гетероалкил" включает неразветвленную или разветвленную насыщенную цепь, имеющую углерод и гетероатомы. В качестве примера, 1, 2 или 3 атома углерода могут быть независимо замещены одинаковыми или разными гетероатомными группами. Гетероатомные группы включают, но не ограничиваются ими, $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ и тому подобное. Как используется в настоящем документе гетероалкил включает 1-8 атомов углерода или 1-4 атома углерода; и 1-3 гетероатомных групп, 1-2 гетероатомные группы или 1 гетероатомную группу.

«Гетероалкилен» относится к двухвалентной гетероалкильной группе, как определено в настоящем документе.

«Алкокси» относится к группе «-О-алкил». Примеры алкоксигрупп включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, н-пентокси, н-гексокси и 1,2-диметилбутокси.

«Алкенил» относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и имеющей от 2 до 20 атомов углерода (т.е., C_{2-20} алкенил или C_2-C_{20} алкенил), 2-8 атомов углерода (т.е., C_{2-8} алкенил или C_2-C_8 алкенил), 2-6 атомов углерода (т.е., C_{2-6} алкенил или C_2-C_6 алкенил) или 2-4 атомов углерода (т.е., C_{2-4} алкенил или C_2-C_4 алкенил). Примеры алкенильных групп включают, но не

ограничиваются ими, этенил, пропенил и бутадиенил (например, 1,2-бутадиенил и 1,3-бутадиенил).

«Алкинил» относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь и имеющей от 2 до 20 атомов углерода (т.е., C₂₋₂₀ алкинил или C₂-C₂₀ алкинил), 2-8 атомов углерода (т.е., C₂₋₈ алкинил или C₂-C₈ алкинил), 2-6 атомов углерода (т.е., C₂₋₆ алкинил или C₂-C₆ алкинил) или 2-4 атомов углерода (т.е., C₂₋₄ алкинил или C₂-C₄ алкинил). Термин «алкинил» также включает группы, имеющие одну тройную связь и одну двойную связь.

«Арил» относится к ароматической карбоциклической группе, имеющей одно кольцо (например, моноциклическая) или более колец (например, бициклическая или трициклическая), включая конденсированные системы. Как используется в настоящем документе арил имеет 6-20 атомов углерода в кольце (т.е., C₆₋₂₀ арил или C₆-C₂₀ арил), 6-12 атомов углерода в кольце (т.е., C₆₋₁₂ арил или C₆-C₁₂ арил) или 6-10 атомов углерода в кольце (т.е., C₆₋₁₀ арил или C₆-C₁₀ арил). Примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафтил, флуоренил и антрил. Однако арил никоим образом не охватывает и не перекрывается с гетероарилом, определенным ниже. Если одна или более арильных групп конденсированы с гетероарилом, образующаяся кольцевая система представляет собой гетероарил. Если одна или более арильных групп конденсированы с гетероциклом, образующаяся кольцевая система представляет собой гетероциклил.

«Циклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической алкильной группе, имеющей одно или несколько колец, включая конденсированные, мостиковые и спирокольцевые системы. Термин «циклоалкил» включает циклоалкенильные группы (т.е., циклическая группа, имеющая по меньшей мере одну двойную связь) и карбоциклические конденсированные кольцевые системы, имеющие по меньшей мере один sp³ атом углерода (т.е., по меньшей мере, одно неароматическое кольцо). Как используется в настоящем документе циклоалкил имеет от 3 до 20 атомов углерода в кольце (т.е., C₃₋₂₀ циклоалкил или C₃-C₂₀ циклоалкил), 3-12 атомов углерода в кольце (т.е., C₃₋₁₂ циклоалкил или C₃-C₁₂ циклоалкил), 3-10 атомов углерода в кольце (т.е., C₃₋₁₀ циклоалкил или C₃-C₁₀ циклоалкил), 3-8 атомов углерода в кольце (т.е., C₃₋₈ циклоалкил или C₃-C₈ циклоалкил), или 3-6 атомов углерода в кольце (т.е., C₃₋₆ циклоалкил или C₃-C₆ циклоалкил). Моноциклические группы включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Кроме того, термин циклоалкил предназначен для охвата любого неароматического кольца, которое может быть конденсировано с арильным кольцом, независимо от присоединения к остальной части молекулы. Кроме того, циклоалкил также включает «спироциклоалкил», когда есть два положения для замещения на одном и том же атоме углерода.

«Гетероарил» относится к ароматической группе, имеющей одно кольцо, несколько колец или несколько конденсированных колец, с одним или несколькими кольцевыми гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. Как используется в

настоящем документе гетероарил включает 1-20 атомов углерода в кольце (т.е., C₁₋₂₀ гетероарил), 3-12 атомов углерода в кольце (т.е., C₃₋₁₂ гетероарил), или 3-8 атомов углерода в кольце (т.е., C₃₋₈ гетероарил) и 1-5 кольцевых гетероатомов, 1-4 кольцевых гетероатомов, 1-3 кольцевых гетероатомов, 1-2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых случаях гетероарил включает 5-14-членные кольцевые системы, 5-12-членные кольцевые системы, 5-10-членные кольцевые системы, 5-7-членные кольцевые системы или 5-6-членные кольцевые системы, каждая из которых независимо имеет 1-4 кольцевых гетероатомов, 1-3 кольцевых гетероатомов, 1-2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом, независимо выбранный из азота, кислорода и серы. Любое ароматическое кольцо, имеющее одно или несколько конденсированных колец, содержащих по меньшей мере один гетероатом, считается гетероариллом независимо от присоединения к остатку молекулы (т.е., через любое из конденсированных колец). Гетероарил не охватывает или не перекрывается с арилом, как определено выше.

«Гетероциклил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической алкильной группе с одним или более кольцевыми гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. Термин «гетероциклил» включает гетероциклоалкенильные группы (т.е. гетероциклильная группа, имеющая по меньшей мере одну двойную связь), мостиковые гетероциклильные группы, конденсированные гетероциклильные группы и спиро-гетероциклильные группы. Гетероциклил может представлять собой одно кольцо или несколько колец, где несколько колец могут быть конденсированными, соединенными мостиками или спирогруппами, и могут содержать одну или несколько фрагментов (например, 1-3) оксо(=O) или N-оксид (N⁺-O⁻). Любое неароматическое кольцо, содержащее хотя бы один гетероатом, считается гетероциклилом, независимо от присоединения (т.е., может быть связано через атом углерода или через гетероатом). Кроме того, термин гетероциклил охватывает любое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, причем это кольцо может быть конденсировано с арильным или гетероарильным кольцом, независимо от присоединения к остальной части молекулы. Как используется в настоящем документе гетероциклил имеет 2-20 атомов углерода в кольце ((т.е., C₂₋₂₀ или C₂-C₂₀ гетероциклил), 2-12 атомов углерода в кольце (т.е., C₂₋₁₂ или C₂-C₁₂ гетероциклил), 2-10 атомов углерода в кольце (т.е., C₂₋₁₀ или C₂-C₁₀ гетероциклил), 2-8 атомов углерода в кольце (т.е., C₂₋₈ или C₂-C₈ гетероциклил), 3-12 атомов углерода в кольце (т.е., C₃₋₁₂ или C₃-C₁₂ гетероциклил), 3-8 атомов углерода в кольце (т.е., C₃₋₈ или C₃-C₈ гетероциклил), или 3-6 атомов углерода в кольце (т.е., C₃₋₆ или C₃-C₆ гетероциклил); имеющий 1-5 кольцевых гетероатомов, 1-4 кольцевых гетероатомов, 1-3 кольцевых гетероатомов, 1-2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом, независимо выбранный из азота, серы или кислорода. В некоторых случаях гетероциклил включает 3-14-членные кольцевые системы, 3-12-членные кольцевые системы, 5-10-членные кольцевые системы, 5-7-членные кольцевые системы или 5-6-членные кольцевые системы, каждая из которых

независимо имеет 1-4 кольцевых гетероатомов, 1-3 кольцевых гетероатомов, 1-2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

«Оксо» относится к =O.

«Галоген» или «гало» включает фтор, хлор, бром и йод.

Термины «необязательный» или «необязательно» означают, что описанное впоследствии событие или обстоятельство может произойти или не произойти. Термин «необязательно замещенный» относится к любому одному или нескольким (например, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-5, 2-4, 2-3, 3-5 или 3-4) атомам водорода в указанном атоме или группе, которые могут быть заменены или не заменены замещающим атомом или группой, обычно используемой в фармацевтической химии. Каждый заместитель может быть одинаковым или различным.

Термин «индивидуум», используемый в настоящем документе, означает млекопитающее, включая человека. В некоторых вариантах осуществления индивидуумы включают свиней, крупный рогатый скот, кошек, собак, приматов, грызунов или человека. В некоторых вариантах осуществления индивид является человеком.

Используемый в настоящем документе термин «терапия» или «лечение» представляет собой подход для получения благоприятных или желаемых результатов, включая клинические результаты. Для целей настоящего раскрытия благоприятные или желаемые результаты включают, но не ограничиваются ими, одно или несколько из следующего: уменьшение одного или нескольких симптомов, возникающих в результате заболевания или расстройства, уменьшение степени заболевания или расстройства, стабилизацию заболевания или расстройства (например, предотвращение или задержка ухудшения заболевания или расстройства), задержка возникновения или рецидива заболевания или расстройства, задержка или замедление прогрессирования заболевания или расстройства, улучшение состояния заболевания или расстройства, обеспечение ремиссии (будь то частичное или полное) заболевания или расстройства, снижение дозы одного или нескольких других лекарственных средств, необходимых для лечения заболевания или расстройства, усиление эффекта другого лекарственного средства, используемого для лечения заболевания или расстройства, задержка прогрессирования заболевания или расстройства, повышение качества жизни и/или увеличение продолжительности жизни пациента. Под «лечением» также понимается уменьшение патологических последствий заболевания или расстройства. Способы по настоящему изобретению предусматривают любой один или несколько из этих аспектов лечения.

Термин «терапевтически эффективное количество», используемый в настоящем документе, относится к количеству соединения или композиции, достаточному для лечения определенного расстройства, состояния или заболевания, например, для улучшения, облегчения, ослабления и/или задержки одного или нескольких его симптомов. Что касается рака или другой нежелательной клеточной пролиферации, терапевтически эффективное количество включает количество, достаточное для того,

чтобы вызвать уменьшение опухоли и/или снижение скорости роста опухоли (например, для подавления роста опухоли) или для предотвращения или задержки другой нежелательной пролиферации клеток. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой количество, достаточное для задержки развития. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой количество, достаточное для предотвращения или задержки возникновения и/или рецидива. Терапевтически эффективное количество можно вводить за одно или несколько введений.

Термин «носитель», используемый в настоящем документе, относится к относительно нетоксичным химическим соединениям или агентам, которые облегчают внедрение соединения в клетки или ткани.

Термин «фармацевтически приемлемый» или «фармакологически приемлемый» означает материал, который не является биологически или иным образом нежелательным, например, материал может быть включен в фармацевтическую композицию, вводимую пациенту, без каких-либо значительных нежелательных биологических эффектов или взаимодействия вредным образом с каким-либо из других компонентов композиции, в которой он содержится. Фармацевтически приемлемые носители или эксципиенты предпочтительно соответствуют требуемым стандартам токсикологических и производственных испытаний и/или включены в Inactive Ingredient Guide, составленное U.S. Food and Drug administration.

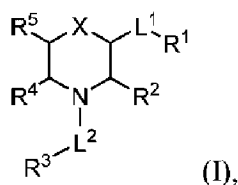
«Фармацевтически приемлемые соли» представляют собой такие соли, которые сохраняют, по меньшей мере, часть биологической активности свободного (не в виде соли) соединения, которые не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения и которые можно вводить индивидууму в виде лекарственных средств или фармацевтических препаратов. Фармацевтически приемлемые соли могут быть фармацевтически приемлемыми кислотно-аддитивными солями. Примеры фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей включают, но не ограничиваются ими, сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногидрогенфосфаты, дигидрогенфосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, трифторацетаты, пропионаты, каприлаты, изобутираты, оксалаты, малонаты, субераты сукцината, себацинаты, фумараты, малеаты, манделаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, фталаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, фенилацетаты, цитраты, лактаты, малаты, тартраты, метансульфонаты и т.п. Также рассматриваются соли аминокислот, такие как аргинаты, глюконаты и галактуронаты. Фармацевтически приемлемые соли могут быть фармацевтически приемлемыми основно-аддитивными солями. Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли, полученные из неорганических оснований, включают, но не ограничиваются ими, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований, полученные из

органических оснований, включают, но не ограничиваются ими, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, диэтанолламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, N, N-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, этилендианилин, N-метилглюкамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин и N-этилпиперидин.

Термин «эксципиент», используемый в настоящем документе, означает инертное или неактивное вещество, которое может быть использовано при получении лекарственного средства или фармацевтического препарата, такого как таблетка, содержащая соединение по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Различные вещества могут быть охвачены термином "эксципиент", включая, без ограничений, любое вещество, применяемое в качестве связующего агента, разрыхлителя, покрытия, добавки для прессования/инкапсулирования, крема или лосьона, смазывающего агента, растворов для парентерального введения, материалов для жевательных таблеток, подсластителей или вкусовых добавок, суспендирующего/желирующего агента или агента для влажного гранулирования. Связующие агенты включают, например, карбомеры, повидон, ксантановую камедь и т.д.; покрытия включают, например, фталат ацетата целлюлозы, этилцеллюлозу, желлановую камедь, мальтодекстрин, энтеросолюбильные покрытия и т.д.; добавки для прессования/инкапсулирования включают, например, карбонат кальция, декстрозу, фруктозу пп (пп="прямого прессования"), мед пп, лактозу (ангидрат или моногидрат; необязательно в сочетании с аспартамом, целлюлозой или микрокристаллической целлюлозой), крахмал пп, сахарозу и т.д.; разрыхлители включают, например, кроскармеллозу натрия, желлановую камедь, гликолят крахмала натрия и т.д.; кремы или лосьоны включают, например, мальтодекстрин, каррагенаны и т.д.; смазывающие агенты включают, например, стеарат магния, стеариновую кислоту, стеарилфумарат натрия и т.д.; вещества для жевательных таблеток включают, например, декстрозу, фруктозу пп, лактозу (моногидрат, необязательно в сочетании с аспартамом или целлюлозой) и т.д.; суспендирующие/желирующие агенты включают, например, каррагинан, гликолят крахмала натрия, ксантановую камедь и т.д.; подсластители включают, например, аспартам, декстрозу, фруктозу пп, сорбит, сахарозу пп и т.д.; и агенты для влажного гранулирования включают, например, карбонат кальция, мальтодекстрин, микрокристаллическую целлюлозу и т.д.

Соединения

В одном аспекте в настоящем документе представлено соединение формулы (I):



или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из

вышеперечисленных, где:

X представляет собой -O- или -CHR⁶-,

при условии, что когда X представляет собой -O-, тогда L¹ представляет собой *-C(O)NH-** и L² представляет собой -C(O)-;

R¹ представляет собой C₃₋₁₂ циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, 5-12-членный гетероарил, или C₆₋₁₄ арил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более R¹¹,

где каждый R¹¹ независимо представляет собой оксо, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, галоген, -CN, -OR^{1a}, -SR^{1a}, -NR^{1a}R^{1b}, -NO₂, -C(O)R^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1a}R^{1b}, -OC(O)NR^{1a}R^{1b}, -NR^{1a}C(O)R^{1b}, -NR^{1a}C(O)OR^{1b}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -NR^{1a}S(O)R^{1b}, -C(O)NR^{1a}S(O)R^{1b}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1b}, -C(O)NR^{1a}S(O)₂R^{1b}, -S(O)NR^{1a}R^{1b}, -S(O)₂NR^{1a}R^{1b}, -P(O)R^{1a}R^{1b}, C₃₋₆ циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, 5-12-членный гетероарил, C₆₋₁₄ арил, -(C₁₋₆ алкилен) NR^{1a}R^{1b}, -(C₁₋₆ алкилен) C₃₋₆ циклоалкил, -(C₁₋₆ алкилен) 3-12-членный гетероцикл, -(C₁₋₆ алкилен) 5-12-членный гетероарил или -(C₁₋₆ алкилен) C₆₋₁₄ арил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, галогена, гидроксид, C₁₋₆ алкокси и -CN,

где R^{1a} и R^{1b} каждый независимо представляют собой H, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, 5-12-членный гетероарил или C₆₋₁₄ арил, или

R^{1a} и R^{1b} взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, галогена, гидроксид, C₁₋₆ алкокси и -CN;

R² представляет собой C₃₋₁₂ циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл или C₆₋₁₄ арил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более -Q-W, где:

Q представляет собой C₁₋₆ алкилен, -(N-L³-R^Q)- или -O-,

где R^Q представляет собой H, C₁₋₆ алкил, 5-12-членный гетероарил или C₆₋₁₄ арил, и L³ представляет собой -C(O)-, *-C(O)O-CH₂-** или связь, где * указывает на точку присоединения к N и ** указывает на точку присоединения к R^Q,

W представляет собой H, C₃₋₁₂ циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, 5-12-членный гетероарил или C₆₋₁₄ арил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более R⁷;

R³ представляет собой H, C₃₋₁₂ циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, 5-12-членный гетероарил или C₆₋₁₄ арил, где C₃₋₁₂ циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, 5-12-членный гетероарил и C₆₋₁₄ арил, каждый независимо, необязательно замещены одним или более R³¹,

где каждый R³¹ независимо представляет собой оксо, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, галоген, -CN, -OR^{3a}, -SR^{3a}, -NR^{3a}R^{3b}, -NO₂, -C(O)R^{3a}, -OC(O)R^{3a}, -C(O)OR^{3a}, -C(O)NR^{3a}R^{3b}, -OC(O)NR^{3a}R^{3b}, -NR^{3a}C(O)R^{3b}, -NR^{3a}C(O)OR^{3b}, -S(O)R^{3a}, -S(O)₂R^{3a}, -

$\text{NR}^{3a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{3b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{3a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{3b}$, $-\text{NR}^{3a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{3b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{3a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{3b}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{3a}\text{R}^{3b}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{3a}\text{R}^{3b}$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{3a}\text{R}^{3b}$, C_{3-6} циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, 5-12-членный гетероарил, C_{6-14} арил, $-(\text{C}_{1-6}$ алкилен) $\text{NR}^{3a}\text{R}^{3b}$, $-(\text{C}_{1-6}$ алкилен) C_{3-6} циклоалкил, $-(\text{C}_{1-6}$ алкилен) 3-12-членный гетероцикл, $-(\text{C}_{1-6}$ алкилен) 5-12-членный гетероарил или $-(\text{C}_{1-6}$ алкилен) C_{6-14} арил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, гидроксила, C_{1-6} алкокси и $-\text{CN}$,

где R^{3a} и R^{3b} каждый независимо представляют собой H , C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, 5-12-членный гетероарил или C_{6-14} арил, или

R^{3a} и R^{3b} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, гидроксила, C_{1-6} алкокси и $-\text{CN}$; и

R^4 , R^5 и R^6 каждый независимо представляют собой H , C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, галоген, $-\text{CN}$, гидроксил, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, 5-12-членный гетероарил или C_{6-14} арил, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, 5-12-членный гетероарил и C_{6-14} арил, каждый независимо, необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, гидроксила, C_{1-6} алкокси и $-\text{CN}$, и где

R^4 и R^5 или R^5 и R^6 могут быть взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием кольца В, которое независимо необязательно замещено одним или более R^8 , где кольцо В представляет собой C_{3-12} циклоалкил или 3-12-членный гетероцикл, и

R^4 может быть взят с атомом углерода, к которому он присоединен, атомом азота, соседним с атомом углерода, L^2 , и частью R^3 с образованием 6-8-членного гетероцикла;

каждый R^7 независимо представляет собой оксо, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{7a}$, $-\text{SR}^{7a}$, $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{7a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$, $-\text{NR}^{7a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{7b}$, $-\text{NR}^{7a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7b}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{7a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{7a}$, $-\text{NR}^{7a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{7b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{7a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{7b}$, $-\text{NR}^{7a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{7b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{7a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{7b}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{7a}\text{R}^{7b}$, C_{3-6} циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, 5-12-членный гетероарил, C_{6-14} арил, $-(\text{C}_{1-6}$ алкилен) $\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$, $-(\text{C}_{1-6}$ алкилен) C_{3-6} циклоалкил, $-(\text{C}_{1-6}$ алкилен) 3-12-членный гетероцикл, $-(\text{C}_{1-6}$ алкилен) 5-12-членный гетероарил или $-(\text{C}_{1-6}$ алкилен) C_{6-14} арил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, гидроксила, C_{1-6} алкокси и $-\text{CN}$, где

R^{7a} и R^{7b} каждый независимо представляют собой H , C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, 5-12-членный гетероарил или C_{6-14} арил, или

R^{7a} и R^{7b} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, гидроксила, C_{1-6} алкокси и -CN;

каждый R^8 независимо представляет собой оксо, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, галоген, -CN, $-OR^{8a}$, $-SR^{8a}$, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-NO_2$, $-C(O)R^{8a}$, $-OC(O)R^{8a}$, $-C(O)OR^{8a}$, $-C(O)NR^{8a}R^{8b}$, $-OC(O)NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{8a}C(O)R^{8b}$, $-NR^{8a}C(O)OR^{8b}$, $-S(O)R^{8a}$, $-S(O)_2R^{8a}$, $-NR^{8a}S(O)R^{8b}$, $-C(O)NR^{8a}S(O)R^{8b}$, $-NR^{8a}S(O)_2R^{8b}$, $-C(O)NR^{8a}S(O)_2R^{8b}$, $-S(O)NR^{8a}R^{8b}$, $-S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$, $-P(O)R^{8a}R^{8b}$, C_{3-6} циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, 5-12-членный гетероарил, C_{6-14} арил, $-(C_{1-6} \text{ алкилен}) NR^{8a}R^{8b}$, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})C_{3-6}$ циклоалкил, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})$ 3-12-членный гетероцикл, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})$ 5-12-членный гетероарил или $-(C_{1-6} \text{ алкилен})$ C_{6-14} арил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, гидроксила, C_{1-6} алкокси и -CN, где

R^{8a} и R^{8b} каждый независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, 5-12-членный гетероарил или C_{6-14} арил, или

R^{8a} и R^{8b} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, гидроксила, C_{1-6} алкокси и -CN;

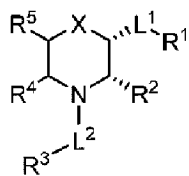
L^1 представляет собой $*-C(O)NH-*$, связь, $-C(O)-$, $*-CH_2-NH-*$ или $*-C(O)NH-CH_2-*$, где * указывает на точку присоединения к атому углерода пиперидина и ** указывает на точку присоединения к R^1 ;

L^2 представляет собой $-C(O)-$, связь, $-CH_2-$, $-S(O)_2-$ или $\#-S(O)_2-CH_2-\#\#$, где # указывает на точку присоединения к атому азота и $\#\#$ указывает на точку присоединения к R^3 ,

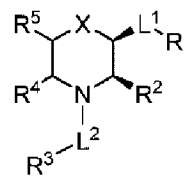
при условии, что когда X представляет собой $-CHR^6-$ и R^4 , R^5 , и R^6 представляют собой все H, тогда применяется по меньшей мере одно из следующих условий:

- (1) L^1 представляет собой связь, $-C(O)-$, $*-CH_2-NH-*$ или $*-C(O)NH-CH_2-*$,
- (2) L^2 представляет собой связь, $-CH_2-$, $-S(O)_2-$ или $\#-S(O)_2-CH_2-\#\#$, и
- (3) R^2 представляет собой фенил, замещенный одним или более -Q-W, где Q представляет собой $-(N-L^3-R^Q)-$ и R^Q представляет собой 5-12-членный гетероарил или C_{6-14} арил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, соединение имеет формулу (I-a) или формулу (I-b), где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X, L^1 и L^2 подробно описаны в настоящем документе для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления соединения имеет формулу (I-a). В некоторых вариантах осуществления соединения имеет формулу (I-b).



(I-a)



(I-b)

Конкретные значения, описанные в настоящем документе, представляют собой значения для соединения формулы (I) или любого ее варианта, где это применимо, такого как любая из формул (I-a), (I-b), (II), (II-a)-(II-b), (III), (III-a), (III-b), (IV), (IV-a), (IV-b), (V), (V-a)-(V-k), (VI), (VI-a), (VI-b), (VII), (VII-a) и (VII-b). Следует понимать, что два или более значений могут быть объединены. Таким образом, следует понимать, что любая переменная для соединения формулы (I) или любого ее варианта может быть объединена с любой другой переменной для соединения формулы (I) или любого его варианта так же, как если бы всякая и каждая комбинация переменных были конкретно и индивидуально перечислены.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любого его варианта, где применимо, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, X представляет собой -O-. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой -CHR⁶-.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любого его варианта, где применимо, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, L¹ представляет собой *-C(O)NH-*. В некоторых вариантах осуществления L¹ представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления L¹ представляет собой -C(O)-. В некоторых вариантах осуществления L¹ представляет собой *-CH₂-NH-*. В некоторых вариантах осуществления L¹ представляет собой *-C(O)NH-*, связь, -C(O)- или *-C(O)NH-CH₂-*. В некоторых вариантах осуществления L¹ представляет собой связь, -C(O)- или *-C(O)NH-CH₂-*. В некоторых вариантах осуществления L¹ представляет собой *-C(O)NH-*, связь, -C(O)- или *-C(O)NH-CH₂-*.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любого его варианта, где применимо, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, L² представляет собой -C(O)-. В некоторых вариантах осуществления L² представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления L² представляет собой -S(O)₂-. В некоторых вариантах осуществления L² представляет собой -CH₂-. В некоторых вариантах осуществления L² представляет собой #-S(O)₂-CH₂-##. В некоторых вариантах осуществления L² представляет собой -C(O)-, связь, -S(O)₂- или #-S(O)₂-CH₂-##. В некоторых вариантах осуществления L² представляет собой связь, -S(O)₂-, -CH₂- или *-S(O)₂-CH₂-*. В некоторых вариантах осуществления L² представляет собой связь, -S(O)₂- или #-S(O)₂-CH₂-##.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любого его

варианта, где применимо, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, L^1 представляет собой $^*C(O)NH^{**}$, связь, или $^*CH_2-NH^{**}$; и L^2 представляет собой $-C(O)-$, связь, $-S(O)_2-$, $-CH_2-$ или $\#S(O)_2-CH_2-\#\#$. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой $^*C(O)NH^{**}$, связь, $-C(O)-$ или $^*C(O)NH-CH_2^{**}$; и L^2 представляет собой $-C(O)-$, связь, $-S(O)_2-$ или $\#S(O)_2-CH_2-\#\#$. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой $^*C(O)NH^{**}$ и L^2 представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой $^*C(O)NH^{**}$ и L^2 представляет собой $-S(O)_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой $^*C(O)NH^{**}$ и L^2 представляет собой $\#S(O)_2-CH_2-\#\#$. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой $^*C(O)NH^{**}$ и L^2 представляет собой $-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой связь и L^2 представляет собой $-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой $^*CH_2-NH^{**}$ и L^2 представляет собой $-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой $-C(O)-$ и L^2 представляет собой $-C(O)-$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любого его варианта, где применимо, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, R^4 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой C_{2-6} алкенил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой $-CN$. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой гидроксил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой C_{3-6} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой 3-12-членный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой 5-12-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой C_{6-14} арил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любого его варианта, где применимо, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, R^5 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой C_{2-6} алкенил. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой $-CN$. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой гидроксил. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой C_{3-6} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой 3-12-членный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой 5-12-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой C_{6-14} арил. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой H или гидроксил.

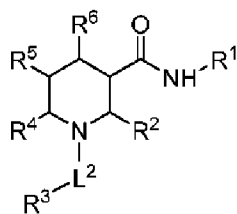
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любого его

варианта, где применимо, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, R^6 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_{2-6} алкенил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -CN. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой гидроксил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_{3-6} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой 3-12-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой 5-12-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_{6-14} арил. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой -CHR⁶-; и R^6 представляет собой H.

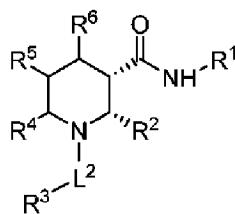
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любого его варианта, где применимо, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, R^4 представляет собой H; R^5 представляет собой H или гидроксил; X представляет собой -CHR⁶-; и R^6 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой H; R^5 представляет собой H; X представляет собой -CHR⁶-; и R^6 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой H; R^5 представляет собой H; X представляет собой -CHR⁶-; R^6 представляет собой H; и L^1 представляет собой связь, -C(O)-, *-CH₂-NH-** или *-C(O)NH-CH₂-**. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой H; R^5 представляет собой H; X представляет собой -CHR⁶-; R^6 представляет собой H; и L^1 представляет собой связь, -C(O)- или *-C(O)NH-CH₂-**. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой H; R^5 представляет собой H; X представляет собой -CHR⁶-; R^6 представляет собой H; и L^2 представляет собой связь, -CH₂-, -S(O)₂- или #-S(O)₂-CH₂-##. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой H; R^5 представляет собой H; X представляет собой -CHR⁶-; R^6 представляет собой H; и L^2 представляет собой связь, -S(O)₂- или #-S(O)₂-CH₂-##. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой H; R^5 представляет собой H; X представляет собой -CHR⁶-; R^6 представляет собой H; и R^2 представляет собой фенил, замещенный одним или более -Q-W, где Q представляет собой -(N-L³-R^Q)-, и R^Q представляет собой 5-12-членный гетероарил или C_{6-14} арил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, соединение имеет формулу (II), (II-a) или (II-b), где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 подробно описаны в настоящем документе для формулы (I); и L^2 представляет собой связь, -CH₂-, -S(O)₂- или #-S(O)₂-CH₂-##. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой связь, -S(O)₂- или #-S(O)₂-CH₂-##. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой -CH₂-. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой -S(O)₂-. В некоторых

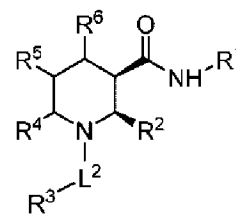
вариантах осуществления L^2 представляет собой $\#-S(O)_2-CH_2-\#\#$. В некоторых вариантах осуществления соединение имеет формулу (II). В некоторых вариантах осуществления соединения имеет формулу (II-a). В некоторых вариантах осуществления соединения имеет формулу (II-b).



(II)

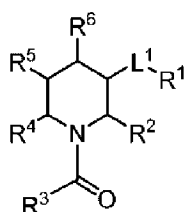


(II-a)

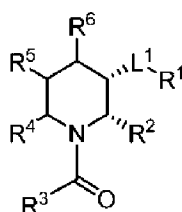


(II-b)

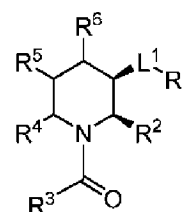
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, соединение имеет формулу (III), (III-a) или (III-b), где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 подробно описаны в настоящем документе для формулы (I); и L^1 представляет собой связь, $-C(O)-$, $^*-CH_2-NH-^{**}$ или $^*-C(O)NH-CH_2-^{**}$. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой связь, $-C(O)-$ или $^*-C(O)NH-CH_2-^{**}$. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой $-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой $^*-CH_2-NH-^{**}$. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой $^*-C(O)NH-CH_2-^{**}$. В некоторых вариантах осуществления соединения имеет формулу (III). В некоторых вариантах осуществления соединения имеет формулу (III-a). В некоторых вариантах осуществления соединения имеет формулу (III-b).



(III)

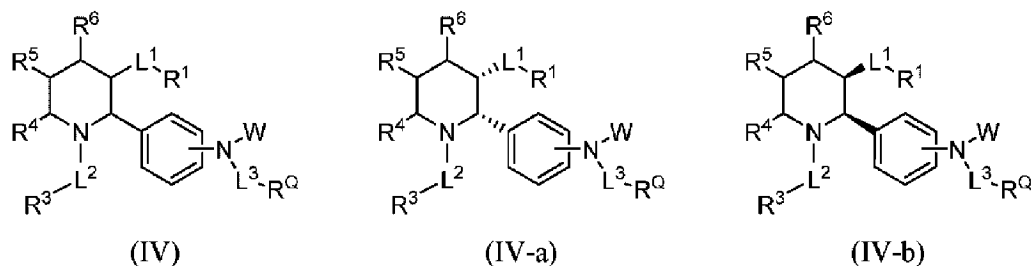


(III-a)



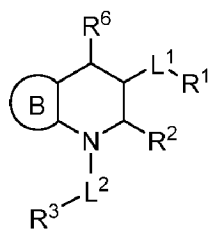
(III-b)

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, соединение имеет формулу (IV), (IV-a) или (IV-b), где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , W , L^1 и L^2 подробно описаны в настоящем документе для формулы (I); и R^Q представляет собой 5-12-членный гетероарил или C_{6-14} арил. В некоторых вариантах осуществления соединения имеет формулу (IV). В некоторых вариантах осуществления соединения имеет формулу (IV-a). В некоторых вариантах осуществления соединения имеет формулу (IV-b).

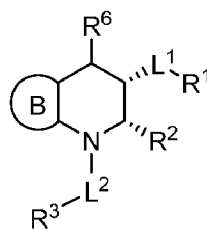


В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любого его варианта, где применимо, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, R⁴ и R⁵, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо В, которое необязательно замещено одним или более R⁸, где кольцо В представляет собой C₃₋₁₂ циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, 5-12-членный гетероарил или C₆₋₁₄ арил. В некоторых вариантах осуществления R⁵ и R⁶, взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо В, которое необязательно замещено одним или более R⁸, где кольцо В представляет собой C₃₋₁₂ циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, 5-12-членный гетероарил или C₆₋₁₄ арил.

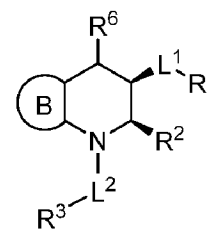
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, соединение имеет формулу (V), (V-a), (V-b), (VI), (VI-a) или (VI-b), где R¹, R², R³, R⁴, R⁶, L¹ и L² подробно описаны в настоящем документе для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления L¹ представляет собой *-C(O)NH-**, и L² представляет собой -C(O)-. В некоторых вариантах осуществления соединения имеет формулу (V). В некоторых вариантах осуществления соединения имеет формулу (V-a). В некоторых вариантах осуществления соединения имеет формулу (V-b). В некоторых вариантах осуществления соединения имеет формулу (VI). В некоторых вариантах осуществления соединения имеет формулу (VI-a). В некоторых вариантах осуществления соединения имеет формулу (VI-b).



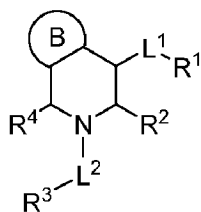
(V)



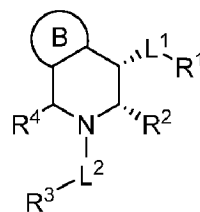
(V-a)



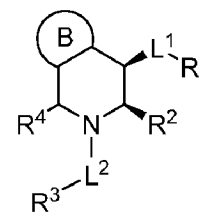
(V-b)



(VI)



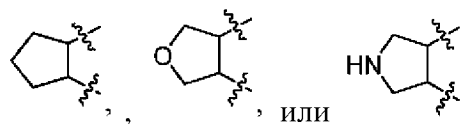
(VI-a)



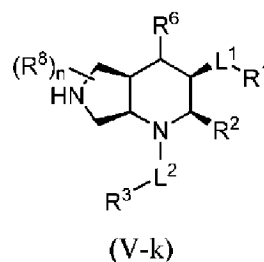
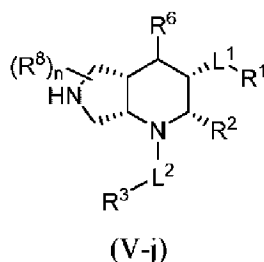
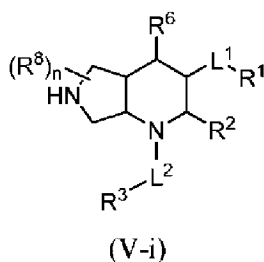
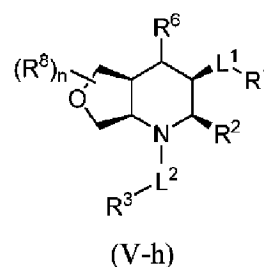
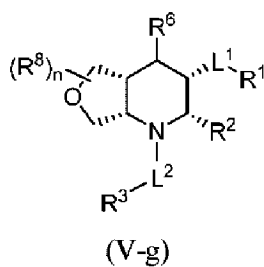
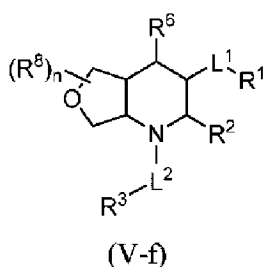
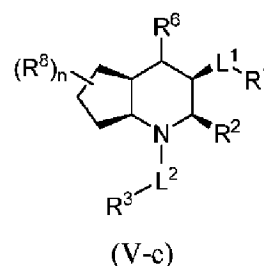
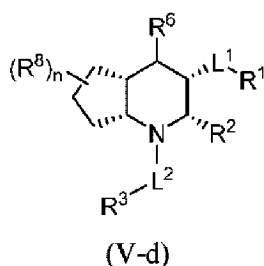
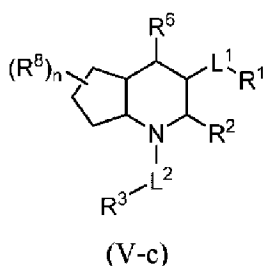
(VI-b)

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любого его варианта, где применимо, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, кольцо В представляет собой C_{3-12} циклоалкил, который необязательно замещен одним или более R^8 . В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой C_{3-6} циклоалкил, который необязательно замещен одним или более R^8 . В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более R^8 . В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой циклопентил, который необязательно замещен одним или более R^8 . В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой 3-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним или более R^8 . В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой 3-6-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним или более R^8 . В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой тетрагидрофуранил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил или тиоморфолинил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более R^8 . В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой тетрагидрофуранил или пирролидинил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более R^8 . В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой кольцо В представляет собой C_{3-12} циклоалкил или 3-12-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^8 . В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой циклопентил, тетрагидрофуранил или пирролидинил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более R^8 . В некоторых вариантах осуществления

кольцо В представляет собой тетрагидрофуранил, который необязательно замещен одним или более R^8 . В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой пирролидинил, который необязательно замещен одним или более R^8 . В некоторых

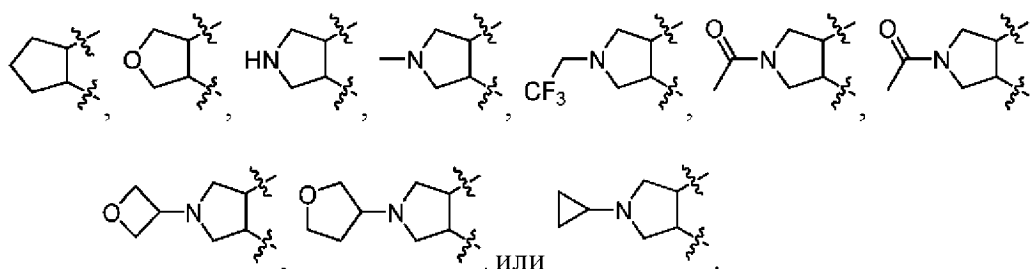
вариантах осуществления кольцо В представляет собой , или каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более R^8 .

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, соединение имеет формулу (V-c), (V-d), (V-e), (V-f), (V-g), (V-h), (V-i), (V-j) или (V-k), где R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^8 , L^1 и L^2 подробно описаны в настоящем документе для формулы (I) и n имеет значение 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления соединения имеет формулу (V-c). В некоторых вариантах осуществления соединения имеет формулу (V-d). В некоторых вариантах осуществления соединения имеет формулу (V-e). В некоторых вариантах осуществления соединения имеет формулу (V-f). В некоторых вариантах осуществления соединения имеет формулу (V-g). В некоторых вариантах осуществления соединения имеет формулу (V-h). В некоторых вариантах осуществления соединения имеет формулу (V-i). В некоторых вариантах осуществления соединения имеет формулу (V-j). В некоторых вариантах осуществления соединения имеет формулу (V-k).

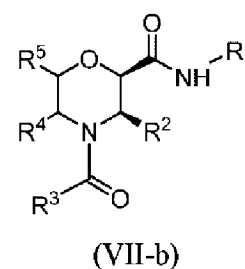
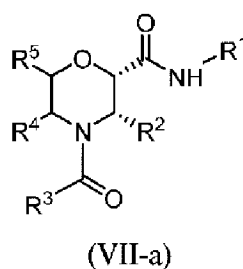
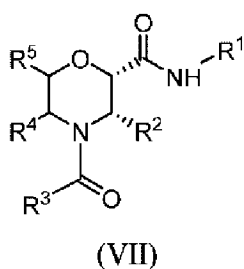


В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любого его

варианта, где применимо, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, каждый R^8 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл или $-C(O)R^{8a}$, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, гидроксила, C_{1-6} алкокси и $-CN$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^8 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл или $-C(O)R^{8a}$, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более галогенами. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой



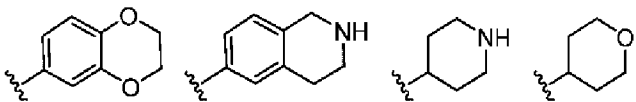
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, соединение имеет формулу (VII), (VII-a) или (VII-b), где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 подробно описаны в настоящем документе для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления соединения имеет формулу (VII). В некоторых вариантах осуществления соединения имеет формулу (VII-a). В некоторых вариантах осуществления соединения имеет формулу (VII-b).

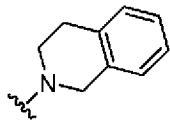


В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любого его варианта, где применимо, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, R^4 взят с атомом углерода, к которому он присоединен, атомом азота, соседним с атомом углерода, L^2 , и частью R^3 с образованием 6-8-членного гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления R^4 взят с атомом углерода, к которому он присоединен, атомом азота, соседним с атомом углерода, L^2 , и частью R^3 с образованием 6-членного гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления R^4 взят с атомом азота, соседним с атомом углерода, L^2 , и частью R^3 с образованием 7-членного гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления R^4 взят с атомом углерода, к

которому он присоединен, атомом азота, соседним с атомом углерода, L^2 , и частью R^3 с образованием 8-членного гетероциклила.

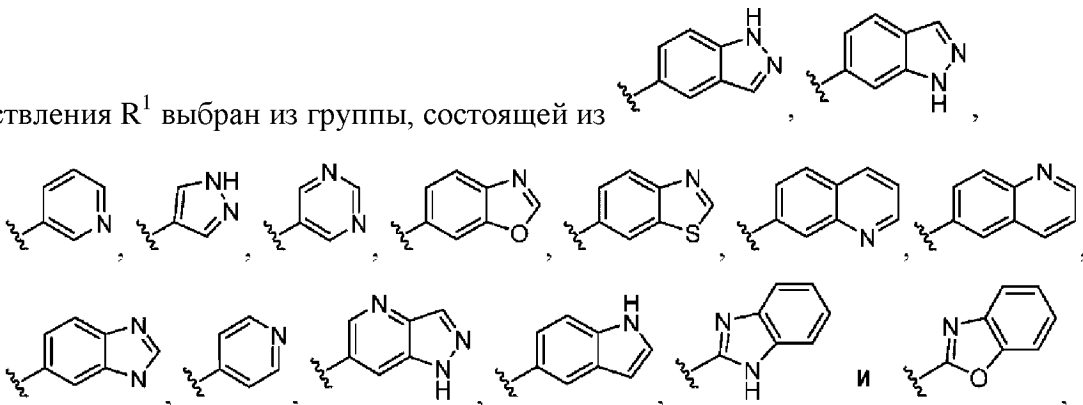
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любого его варианта, где применимо, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, R^1 представляет собой C_{3-12} циклоалкил, который необязательно замещен одним или более R^{11} . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 3-12-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним или более R^{11} . В некоторых вариантах осуществления R^1

выбран из группы, состоящей из , и



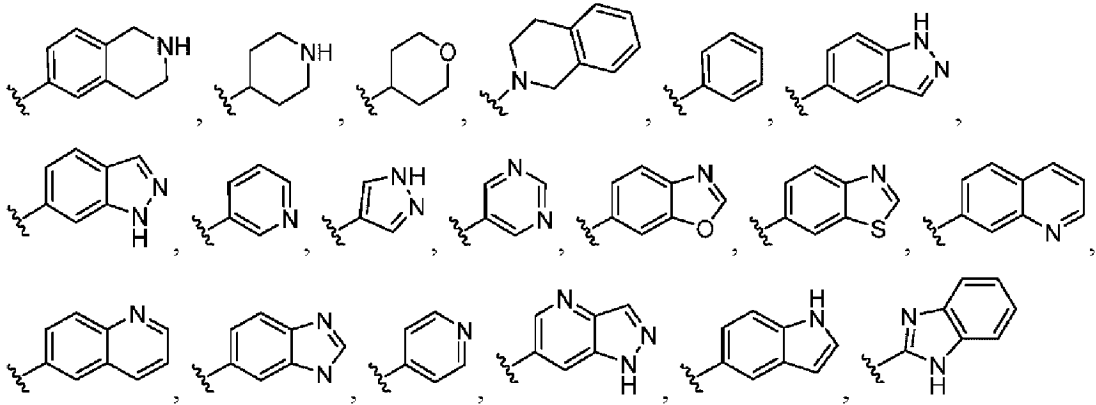
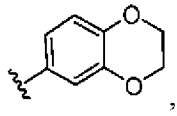
, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более R^{11} .

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 5-12-членный гетероарил, который необязательно замещен одним или более R^{11} . В некоторых вариантах

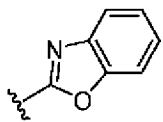
осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из ,

каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более R^{11} . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{6-14} арил, который необязательно замещен одним или более R^{11} . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил, который необязательно замещен одним или более R^{11} . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-(C_{1-6}$ алкилен) C_{3-12} циклоалкил, который необязательно замещен одним или более R^{11} . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-(C_{1-6}$ алкилен) 3-12-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним или более R^{11} . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-(C_{1-6}$ алкилен) 5-12-членный гетероарил, который необязательно замещен одним или более R^{11} . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-(C_{1-6}$ алкилен) C_{6-14} арил, который необязательно замещен одним или более R^{11} . В некоторых

вариантах осуществления R^1 представляет собой 3-12-членный гетероцикллил, C_{6-14} арил или 5-12-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^{11} . В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из

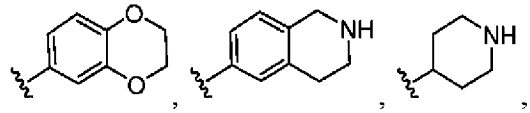


и

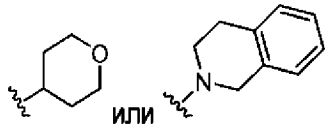


, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^{11} .

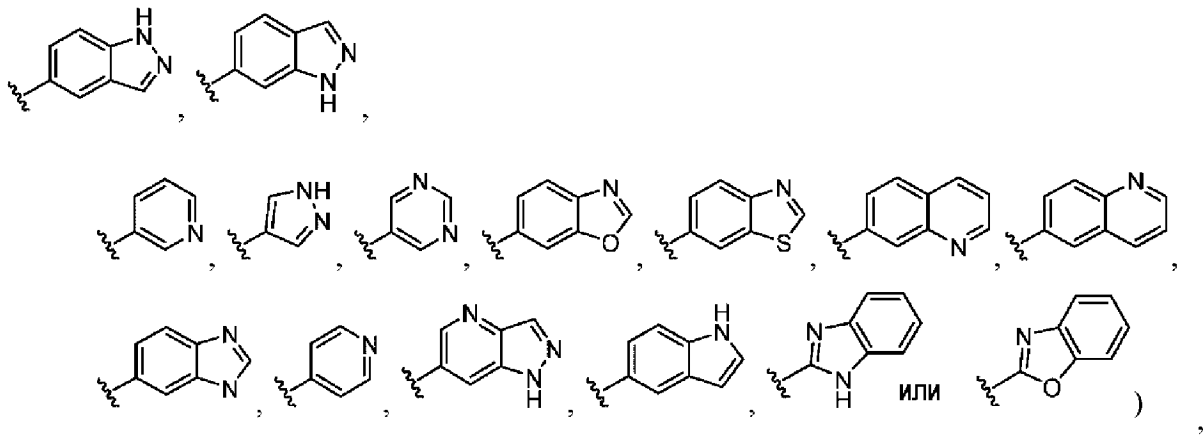
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любого его варианта, где применимо, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, каждый R^{11} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, $-NR^{1a}R^{1b}$, галоген, $-CN$, $-OR^{1a}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1b}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-P(O)R^{1a}R^{1b}$, 3-12-членный гетероцикллил, 5-12-членный гетероарил, $-(C_{1-6}$ алкилен) 5-12-членный гетероарил, $-(C_{1-6}$ алкилен) $NR^{1a}R^{1b}$ или $-(C_{1-6}$ алкилен) C_{3-6} циклоалкил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галоген, гидроксила, C_{1-6} алкокси и $-CN$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, $-NR^{1a}R^{1b}$, галоген, $-CN$, $-OR^{1a}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1b}$, $-S(O)_2R^{1a}$ или $-P(O)R^{1a}R^{1b}$, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более галогенами. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, 3-12-членный гетероцикллил, галоген, 5-12-членный гетероарил, $-(C_{1-6}$ алкилен) 5-12-членный гетероарил, $-(C_{1-6}$ алкилен) $NR^{1a}R^{1b}$, $-(C_{1-6}$ алкилен) C_{3-6} циклоалкил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила и гидроксила. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} независимо представляет собой C_{1-6} алкил или галоген. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет



собой 3-12-членный гетероцикл (например,

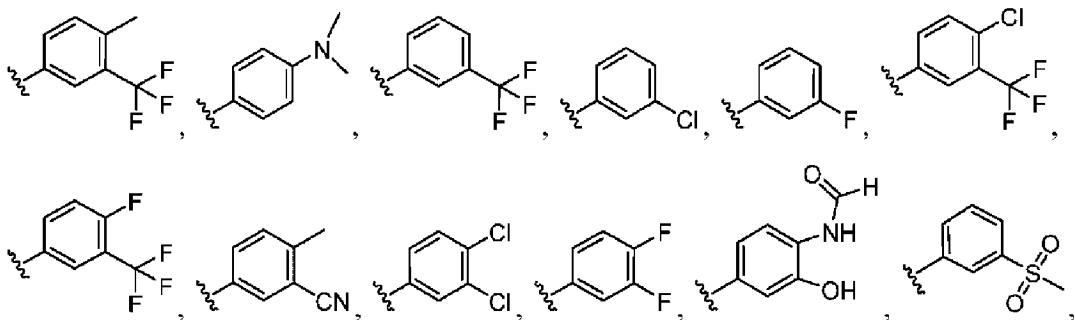


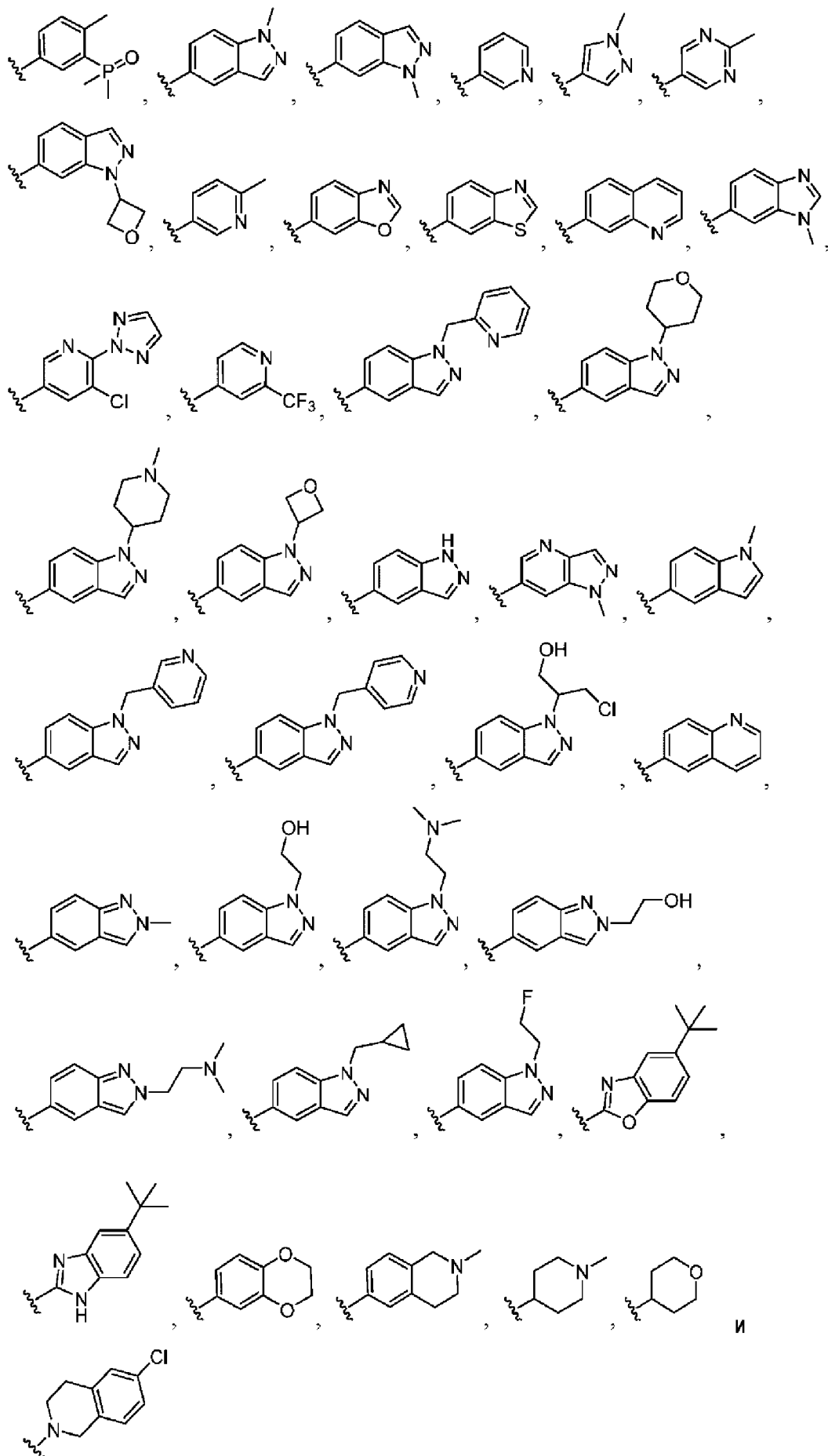
), необязательно замещенный одним или более R^{11} , где каждый R^{11} независимо представляет собой C_{1-6} алкил или галоген. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{6-14} арил (например, фенил), необязательно замещенный одним или более R^{11} , где каждый R^{11} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, $-NR^{1a}R^{1b}$, галоген, $-CN$, $-OR^{1a}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1b}$, $-S(O)_2R^{1a}$ или $-P(O)R^{1a}R^{1b}$, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более галогенами. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 5-12-членный гетероарил (например,



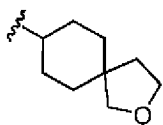
необязательно замещенный одним или более R^{11} , где каждый R^{11} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, 3-12-членный гетероцикл, галоген, 5-12-членный гетероарил, $-(C_{1-6}$ алкилен) 5-12-членный гетероарил, $-(C_{1-6}$ алкилен) $NR^{1a}R^{1b}$, $-(C_{1-6}$ алкилен) C_{3-6} циклоалкил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила и гидроксила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любого его варианта, где применимо, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, R^1 выбран из группы, состоящей из:





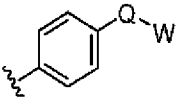
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любого его варианта, где применимо, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, R^2 представляет собой C_{3-12} циклоалкил, который независимо необязательно замещен одним или более -Q-W. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 3-12-членный гетероциклический, который независимо замещен одним или более -Q-W. В некоторых вариантах осуществления R^2



представляет собой , который независимо замещен одним или более -Q-W.

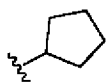
В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_{6-14} арил, который независимо замещен одним или более -Q-W. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой фенил, который независимо замещен одним или более -Q-W. В

некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой  . В некоторых

вариантах осуществления R^2 представляет собой  .

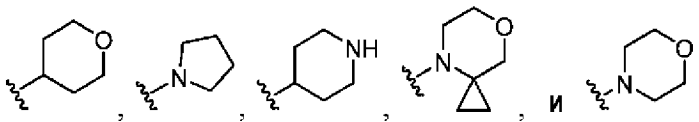
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любого его варианта, где применимо, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, Q представляет собой C_{1-6} алкилен. В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой $-O-$. В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой $-(N-L^3-R^Q)-$. В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой $-NR^Q-$, где R^Q представляет собой H или C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой $-NR^Q-$. В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой $-NR^Q-$, где R^Q представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой $-(N-L^3-R^Q)-$, где R^Q представляет собой 5-12-членный гетероарил или C_{6-14} арил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любого его варианта, где применимо, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, W представляет собой C_{3-12} циклоалкил, который независимо необязательно замещен одним или более R^7 . В некоторых вариантах осуществления W представляет собой C_{3-6} циклоалкил, который независимо замещен одним или более R^7 . В некоторых вариантах осуществления W представляет собой



, который независимо замещен одним или более R^7 . В некоторых вариантах

осуществления W представляет собой 3-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним или более R^7 . В некоторых вариантах осуществления W

выбран из группы, состоящей из , каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более R^7 .

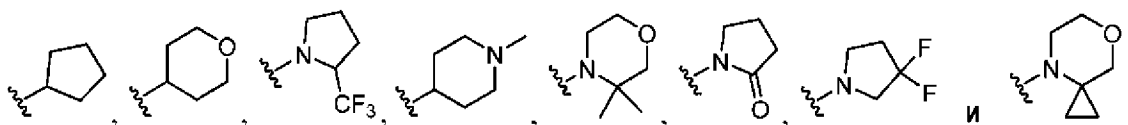
В некоторых вариантах осуществления W представляет собой 5-12-членный гетероарил, который необязательно замещен одним или более R^7 . В некоторых вариантах осуществления W

представляет собой C_{6-14} арил, который необязательно замещен одним или более R^7 . В некоторых вариантах осуществления W выбран из группы, состоящей из

, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более R^7 .

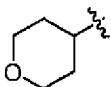
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любого его варианта, где применимо, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, каждый R^7 независимо представляет собой оксо, C_{1-6} алкил или галоген, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, гидроксила, C_{1-6} алкокси и $-CN$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^7 независимо представляет собой оксо, C_{1-6} алкил или галоген, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами.

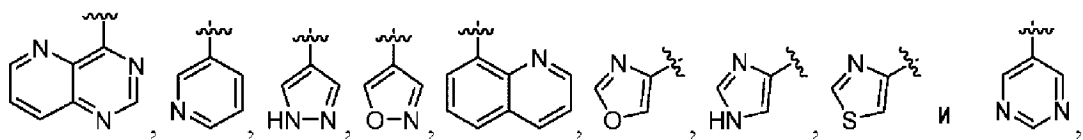
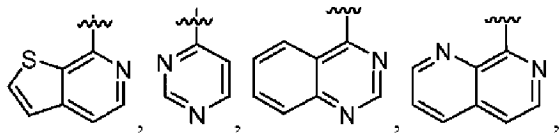
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любого его варианта, где применимо, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, W выбран из группы, состоящей из



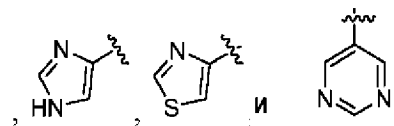
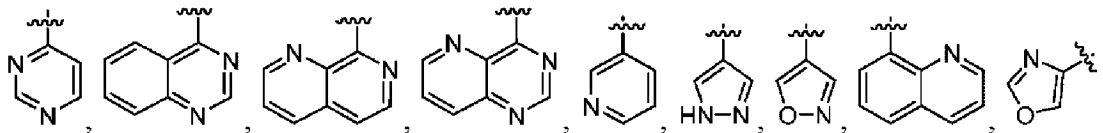
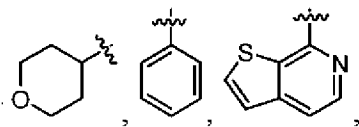
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любого его варианта, где применимо, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, R^3 представляет собой H . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой 3-12-членный гетероцикл, 5-12-членный гетероарил или C_{6-14} арил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более R^{31} . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_{6-14} арил, который необязательно замещен одним или более R^{31} . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой фенил, который необязательно замещен

одним или более R^{31} . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой 3-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним или более R^{31} . В

некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой , который необязательно замещен одним или более R^{31} . В некоторых вариантах осуществления 5-12-членный гетероарил, который необязательно замещен одним или более R^{31} . В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из группы, состоящей из



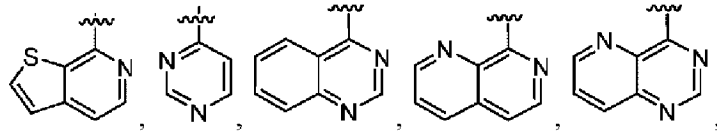
каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более R^{31} . В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из группы, состоящей из



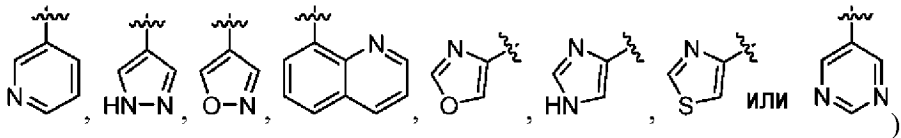
, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более R^{31} .

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любого его варианта, где применимо, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, каждый R^{31} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, $-CN$, $-NO_2$, галоген, $-OR^{3a}$, $-C(O)OR^{3a}$ или $-S(O)_2R^{3a}$, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, гидроксила, C_{1-6} алкокси и $-CN$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{31} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, $-CN$, $-NO_2$, галоген, $-OR^{3a}$, $-C(O)OR^{3a}$ или $-S(O)_2R^{3a}$, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более галогенами. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{31} независимо представляет собой C_{1-6}

алкил или галоген. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_{6-14} арил (например, фенил), необязательно замещенный одним или более R^{31} , где каждый R^{31} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, $-CN$, $-NO_2$, галоген, $-OR^{3a}$, $-C(O)OR^{3a}$ или $-S(O)_2R^{3a}$, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более галогенами. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой 5-12-членный

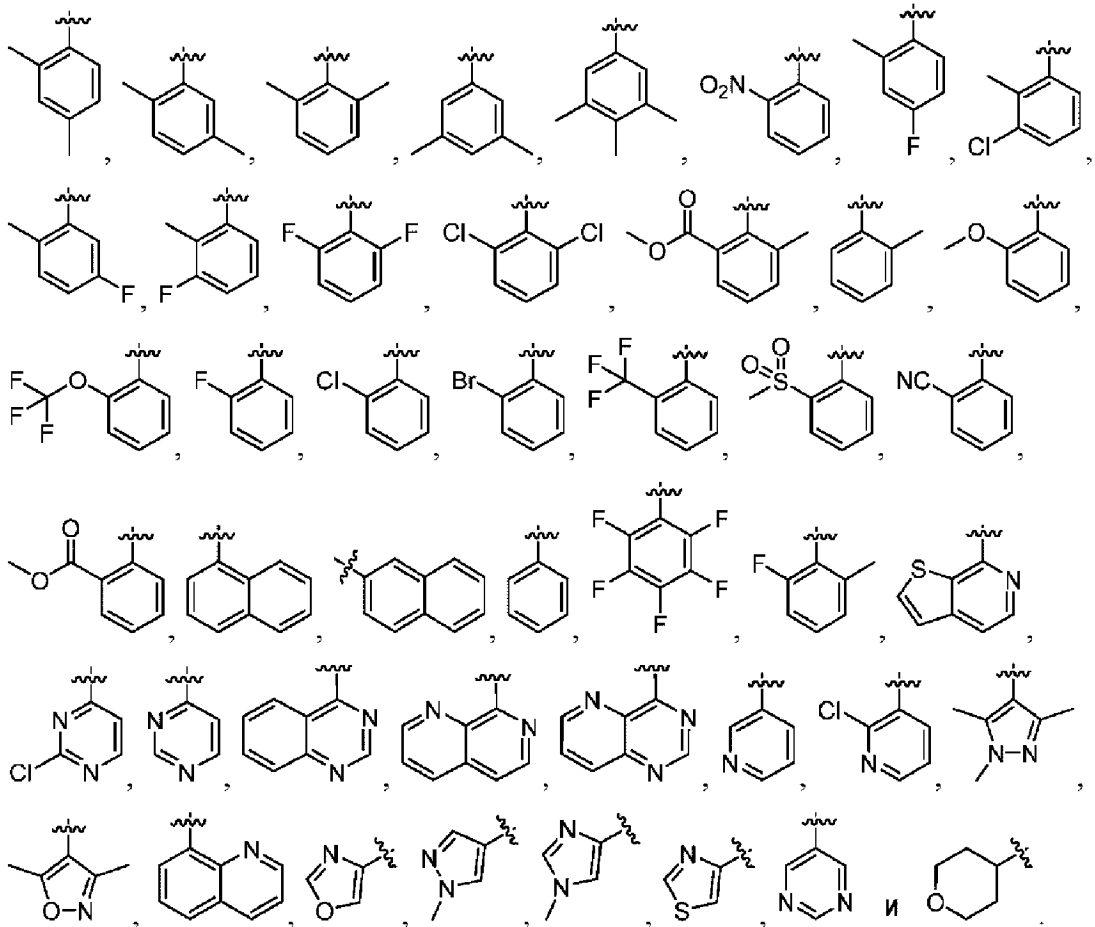


гетероарил (например,



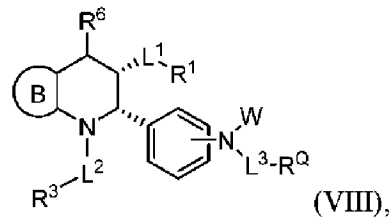
необязательно замещенный одним или более R^{31} , где каждый R^{31} независимо представляет собой C_{1-6} алкил или галоген.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любого его варианта, где применимо, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, R^3 выбран из группы, состоящей из:

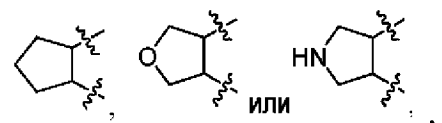


В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных,

соединение имеет формулу (VIII)



где R^1 , R^3 , R^6 , B , W , L^1 , L^2 , L^2 и R^Q подробно описаны в настоящем документе для формулы (I). В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой C_{3-12} циклоалкил, который необязательно замещен одним или более R^8 . В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой C_{3-6} циклоалкил, который необязательно замещен одним или более R^8 . В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более R^8 . В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой циклопентил, который необязательно замещен одним или более R^8 . В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой 3-12-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним или более R^8 . В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой 3-6-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним или более R^8 . В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой тетрагидрофуранил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил или тиоморфолинил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более R^8 . В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой тетрагидрофуранил или пирролидинил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более R^8 . В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой кольцо B представляет собой C_{3-12} циклоалкил или 3-12-членный гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^8 . В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой циклопентил, тетрагидрофуранил или пирролидинил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более R^8 . В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой тетрагидрофуранил, который необязательно замещен одним или более R^8 . В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой пирролидинил, который необязательно замещен одним или более R^8 . В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой



вариантах осуществления кольцо B представляет собой

каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более R^8 .

Подразумевается, что каждое описание, вариация, вариант осуществления или аспект части может быть объединено с каждым описанием, вариацией, вариантом осуществления или аспектом других частей так же, как если бы всякая и каждая комбинация описаний была конкретно и отдельно перечислена. Например, каждое описание, вариация, вариант осуществления или аспект, представленные в настоящем документе в отношении R^1 формулы (I), могут быть объединены с каждым описанием, вариацией, вариантом осуществления или аспектом R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 и L^2 так же, как если бы всякая и каждая комбинация была конкретно и отдельно перечислены. Также следует понимать, что все описания, вариации, варианты осуществления или аспекты формулы (I), где это применимо, в равной степени применимы к другим формулам, подробно описанным в настоящем документе (например, любой из формул (I-a), (I-b), (II), (II-a)-(II-b), (III), (III-a), (III-b), (IV), (IV-a), (IV-b), (V), (V-a)-(V-k), (VI), (VI-a), (VI-b), (VII), (VII-a), (VII-b)) и (VIII) и одинаково описаны, как если бы каждое описание, вариация, вариант осуществления или аспект были отдельно и индивидуально перечислены для всех формул.

Примеры соединений, предусмотренных настоящим изобретением, представлены в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение, выбранное из соединений в таблице 1, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных. В некоторых вариантах осуществления представлено соединение, выбранное из соединений в таблице 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

Таблица 1

| Соед. # | Название | Соед. # | Название |
|---------|---|---------|---|
| 1 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(тиено[2,3-с]пиридин-7-ил)пиперидин-3-карбоксамид | 2 | (2R,3S)-1-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид |
| 3 | (2R,3R)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамид | 4 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамид |
| 5 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)- | 6 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)- |

| | | | |
|----|---|----|---|
| | 1-(хиназолин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамид | | 1-(1,7-нафтиридин-8-ил)пиперидин-3-карбоксамид |
| 7 | (2R,3R)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамид | 8 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-((3,5-диметилизоксазол-4-ил)сульфонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид |
| 9 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-((2,4-диметилфенил)сульфонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 10 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-((2,5-диметилфенил)сульфонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид |
| 11 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-((2,6-диметилфенил)сульфонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 12 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-((3,5-диметилфенил)сульфонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид |
| 13 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(мезитилсульфонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 14 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-((2-нитрофенил)сульфонил)пиперидин-3-карбоксамид |
| 15 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-((4-фтор-2-метилфенил)сульфонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 16 | (2R,3S)-1-((3-хлор-2-метилфенил)сульфонил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид |
| 17 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1- | 18 | (2R,3S)-1-((3-фтор-2-метилфенил)сульфонил)-2-(4- |

| | | | |
|----|--|----|---|
| | ((5-фтор-2-метилфенил)сульфонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | | (циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид |
| 19 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-((2,6-дифторфенил)сульфонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 20 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-((2,6-дихлорфенил)сульфонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид |
| 21 | метил-2-(((2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-3-((4-метил-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)пиперидин-1-ил)сульфонил)-3-метилбензоат | 22 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(o-толилсульфонил)пиперидин-3-карбоксамид |
| 23 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-((2-метоксифенил)сульфонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 24 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-((2-(трифторметокси)фенил)сульфонил)пиперидин-3-карбоксамид |
| 25 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-((2-фторфенил)сульфонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 26 | (2R,3S)-1-((2-хлорфенил)сульфонил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид |
| 27 | (2R,3S)-1-((2-бромфенил)сульфонил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 28 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-((2-(трифторметил)фенил)сульфонил)пиперидин-3-карбоксамид |

| | | | |
|----|---|----|--|
| 29 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-((2-(метилсульфонил)фенил)сульфонил)пиперидин-3-карбоксамид | 30 | (2R,3S)-1-((2-цианофенил)сульфонил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид |
| 31 | метил-2-(((2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-3-((4-метил-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)пиперидин-1-ил)сульфонил)бензоат | 32 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(нафталин-2-илсульфонил)пиперидин-3-карбоксамид |
| 33 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(нафталин-1-илсульфонил)пиперидин-3-карбоксамид | 34 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(фенилсульфонил)пиперидин-3-карбоксамид |
| 35 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(пиридин-3-илсульфонил)пиперидин-3-карбоксамид | 36 | (2R,3S)-1-((2-хлорпиридин-3-ил)сульфонил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид |
| 37 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-((перфторфенил)сульфонил)пиперидин-3-карбоксамид | 38 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-((1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбоксамид |
| 39 | (2R,3S,4aS,7aS)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидро- | 40 | (2R,3S)-1-(бензилсульфонил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид |

| | | | |
|----|--|----|--|
| | 1H-пирроло[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид | | |
| 41 | цис-4-(4-(циклопентиламино)фенил)-7-фтор-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-6-оксо-1,2,3,4,6,11,12,12a-октагидробензо[e]пиридо[1,2-a]азепин-3-карбоксамид | 42 | 2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-5-гидрокси-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид |
| 43 | цис-4-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-6-оксо-1,3,4,6,11,11a-гексагидро-2H-пиридо[1,2-b]изохинолин-3-карбоксамид | 44 | (3S,4R)-4-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-6-оксо-1,2,3,4,6,11,12,12a-октагидробензо[e]пиридо[1,2-a]азепин-3-карбоксамид |
| 45 | (3R,4S)-4-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-6-оксо-1,2,3,4,6,11,12,12a-октагидробензо[e]пиридо[1,2-a]азепин-3-карбоксамид | 46 | цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(3-(трифторметил)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 47 | (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 48 | (2S,3R,4aS,7aS)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 49 | (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 50 | (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-6-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |

| | | | |
|----|--|----|---|
| 51 | (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-(диметиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 52 | (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 53 | (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 54 | (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 55 | цис-N-(3-хлорфенил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 56 | цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(3-фторфенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 57 | цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(пиридин-3-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 58 | цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(2-метилпиримидин-5-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 59 | цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-(оксетан-3-ил)-1H-индазол-6-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 60 | цис-N-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 61 | цис-2-(4- | 62 | цис-N-(3-циано-4-метилфенил)- |

| | | | |
|----|---|----|--|
| | (циклопентиламино)фенил)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | | 2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 63 | цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(6-метилпиридин-3-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 64 | цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(3,4-дихлорфенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 65 | цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(3,4-дифторфенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 66 | цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-6-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 67 | цис-N-(бензо[d]оксазол-6-ил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 68 | цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-формамидо-3-гидроксифенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 69 | цис-N-(бензо[d]тиазол-6-ил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 70 | цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 71 | цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(2,3- | 72 | (цис-3-(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-2-(4- |

| | | | |
|----|--|----|---|
| | дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | | (циклопентиламино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-1-ил)(2-фтор-6-метилфенил)метанон |
| 73 | цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(хинолин-7-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 74 | цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 75 | цис-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 76 | цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(3-(диметилфосфорил)-4-метилфенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 77 | цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 78 | цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-пиразоло[4,3- b]пиридин-6-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 79 | цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 80 | (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-(пиридин-2-илметил)-1H-индазол-5-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 81 | (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4- | 82 | (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4- |

| | | | |
|----|---|----|--|
| | (циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индазол-5-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | | (циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-индазол-5-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 83 | (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-(оксетан-3-ил)-1H-индазол-5-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 84 | (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1H-индазол-5-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 85 | (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индол-5-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 86 | (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-(пиридин-3-илметил)-1H-индазол-5-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 87 | (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-(пиридин-4-илметил)-1H-индазол-5-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 88 | цис-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 89 | (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 90 | цис-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(хинолин-7-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 91 | (2S,3R,4aS,7aS)-1-(2-фтор-6- | 92 | (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6- |

| | | | |
|----|--|-----|---|
| | метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | | метилбензоил)-N-(1-(пиридин-2-илметил)-1H-индазол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 93 | (2R,3S,4aR,7aR)-N-(1-(1-хлор-3-гидроксипропан-2-ил)-1H-индазол-5-ил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 94 | (2R,3S,4aR,7aR)-N-(4-(диметиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 95 | (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(хинолин-6-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 96 | (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1H-индазол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 97 | (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 98 | (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 99 | (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-(оксетан-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 100 | (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-индазол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 101 | (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-(пиридин-4-илметил)-1H-индазол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 102 | (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-индазол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 103 | (2R,3S,4aR,7aR)-N-(1-(2-(диметиламино)этил)-1H-индазол-5-ил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 104 | (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(2-(2-гидроксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 105 | (2R,3S,4aR,7aR)-N-(2-(2-(диметиламино)этил)-2H-индазол-5-ил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 106 | (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индазол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 107 | (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-(пиридин-3-илметил)-1H-индазол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 108 | (2R,3S,4aR,7aR)-N-(1-(циклопропилметил)-1H-индазол-5-ил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 109 | (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-(2-фторэтил)-1H-индазол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4- | 110 | цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(оксазол-4- |

| | | | |
|-----|---|-----|--|
| | ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | | карбонил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 111 | цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 112 | цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-карбонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 113 | цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(1-метил-1H-имидазол-4-карбонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 114 | цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(тиазол-4-карбонил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 115 | цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(пиримидин-5-карбонил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 116 | (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(4-(((R)-2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 117 | цис-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 118 | цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидро фуро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид |
| 119 | (2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3- | 120 | (2S,3R,4aS,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3- |

| | | | |
|-----|--|-----|---|
| | (трифторметил)фенил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид | | (трифторметил)фенил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид |
| 121 | цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид | 122 | (2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-6-ил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид |
| 123 | (2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид | 124 | (2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-(диметиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид |
| 125 | (2S,3R,4aS,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-(диметиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид | 126 | (2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид |
| 127 | цис-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид | 128 | цис-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(пиридин-3-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид |
| 129 | цис-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-фенил-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид | 130 | цис-N-(3-(диметилфосфорил)-4-метилфенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид |
| 131 | цис-N-(бензо[d]оксазол-6-ил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-2-(4- | 132 | цис-N-(3-циано-4-метилфенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-2-(4- |

| | | | |
|-----|---|-----|---|
| | ((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидрофууро[3,4- <i>b</i>]пиридин-3-карбоксамид | | ((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидрофууро[3,4- <i>b</i>]пиридин-3-карбоксамид |
| 133 | цис-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(2-метилпиримидин-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидрофууро[3,4- <i>b</i>]пиридин-3-карбоксамид | 134 | цис-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидрофууро[3,4- <i>b</i>]пиридин-3-карбоксамид |
| 135 | цис-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-2-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидрофууро[3,4- <i>b</i>]пиридин-3-карбоксамид | 136 | цис-N-(4-(диметиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-2-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидрофууро[3,4- <i>b</i>]пиридин-3-карбоксамид |
| 137 | (2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-(2-гидроксиэтил)-1Н-индазол-5-ил)октагидрофууро[3,4- <i>b</i>]пиридин-3-карбоксамид | 138 | (2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1Н-индазол-5-ил)октагидрофууро[3,4- <i>b</i>]пиридин-3-карбоксамид |
| 139 | (2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1Н-индол-5-ил)октагидрофууро[3,4- <i>b</i>]пиридин-3-карбоксамид | 140 | (2S,3R,4aS,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)октагидрофууро[3,4- <i>b</i>]пиридин-3-карбоксамид |
| 141 | цис-2-(4-((3,3-диметилморфолино)метил)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидрофууро[3,4- <i>b</i>]пиридин-3-карбоксамид | 142 | (2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-((3,3-диметилморфолино)метил)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)октагидрофууро[3,4- <i>b</i>]пиридин-3-карбоксамид |
| 143 | цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2- | 144 | цис-2-(4-(циклопентил(метил)амино)фенил)-1-(2- |

| | | | |
|-----|---|-----|--|
| | фтор-6-метилбензоил)-6-метил-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидро-1Н-пирроло[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид | | л)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-6-метил-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидро-1Н-пирроло[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид |
| 145 | (2R,3S,4aS,7aS)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-6-(2,2,2-трифторэтил)октагидро-1Н-пирроло[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид | 146 | (2R,3S,4aS,7aS)-6-ацетил-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидро-1Н-пирроло[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид |
| 147 | цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)октагидро-1Н-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 148 | (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)октагидро-1Н-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 149 | (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-((3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)октагидро-1Н-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 150 | (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-((3,3-диметилморфолино)метил)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)октагидро-1Н-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 151 | (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-((7-окса-4-азаспиро[2.5]октан-4-ил)метил)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)октагидро-1Н-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 152 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-6-(оксетан-3-ил)октагидро-1Н-пирроло[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид |
| 153 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-6- | 154 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2- |

| | | | |
|-----|--|-----|---|
| | циклопропил-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид | | фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-6-(тетрагидрофуран-3-ил)октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид |
| 155 | цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 156 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-5-гидрокси-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид |
| 157 | (2S,3R,4aS,7aS)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 158 | цис-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 159 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 160 | ((2R,3R)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-3-(((4-метил-3-(трифторметил)фенил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(2-фтор-6-метилфенил)метанол |
| 161 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамид | 162 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамид |
| 163 | бензил циклопентил(4-((2R,3S)-3-((4-метил-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)-1-(хиназолин-4-ил)пиперидин-2-ил)фенил)карбамат | 164 | бензилциклопентил(4-((2R,3S)-3-((4-метил-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)-1-(1,7-нафтиридин-8-ил)пиперидин-2- |

| | | | |
|-----|--|-----|---|
| | | | ил)фенил)карбамат |
| 165 | бензилциклопентил(4-((2R,3S)-3-((4-метил-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)-1-(пиридо[3,4-b]пиазин-5-ил)пиперидин-2-ил)фенил)карбамат | 166 | бензил циклопентил(4-((2R,3S)-3-((4-метил-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)-1-(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-2-ил)фенил)карбамат |
| 167 | бензилциклопентил(4-((2R,3S)-3-((4-метил-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)-1-(пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-2-ил)фенил)карбамат | 168 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентил(1,7-нафтиридин-8-ил)амино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид |
| 169 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентил(тиазоло[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 170 | (2S,3S)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-2-(2-оксаспиро[4.5]декан-8-ил)пиперидин-3-карбоксамид |
| 171 | (2R,3R)-2-(4-(циклопентил(1,7-нафтиридин-8-ил)амино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 172 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентил(пиридо[3,4-b]пиазин-5-ил)амино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид |
| 173 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентил(тиено[2,3-c]пиридин-7-ил)амино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 174 | (2R,3R)-2-(4-(циклопентил(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид |
| 175 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентил(изохинолин-1-ил)амино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин | 176 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентил(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)фенил)-N-(4-метил-3- |

| | | | |
|-----|---|-----|---|
| | -3-карбоксамид | | (трифторметил)фенил)пиперидин -3-карбоксамид |
| 177 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентил(хиназолин-4-ил)амино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 178 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентил(пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид |
| 179 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентил(фталазин-1-ил)амино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 180 | ((2R,3S)-3-(6-(трет-бутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)пиперидин-1-ил)(2-фтор-6-метилфенил)метанон |
| 181 | ((2R,3S)-3-(5-(трет-бутил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)пиперидин-1-ил)(2-фтор-6-метилфенил)метанон | 182 | ((2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-ил)(6-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон |
| 183 | (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентил(метил)амино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 184 | цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 185 | (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)бензил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 186 | трет-бутил-6-((2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамидо)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)- |

| | | | |
|-----|---|-----|---|
| | | | карбоксилат |
| 187 | цис-3-(4-(циклопентиламино)фенил)-4-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)морфолин-2-карбоксамид | 188 | (2R,3S)-2-(4-(N-циклопентил-2-фтор-6-метилбензамидо)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид |
| 188 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(хинолин-8-карбонил)пиперидин-3-карбоксамид | 189 | цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид |
| 190 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(3,5-диметилизоксазол-4-карбонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 200 | (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид |
| 201 | цис-2-(4-(циклопентил(метил)амино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 202 | трет-бутил-6-цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамидо)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат |
| 203 | цис-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-2-(2-оксаспиро[4.5]декан-8-ил)пиперидин-3-карбоксамид | 204 | цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-5-гидрокси-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид |
| 205 | цис-1-(2-фтор-6-метилбензоил)- | 206 | цис-2-(4- |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(4-(((R)-2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | | (циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-6-(2,2,2-трифторэтил)октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид |
|--|--|--|--|

Также предусмотрены соли соединений, раскрытых в настоящем документе, такие как фармацевтически приемлемые соли. Настоящее изобретение также включает любые или все стереохимические формы, включая любые энантиомерные или диастереомерные формы и любые таутомеры или другие формы описанных соединений. Таким образом, если конкретная стереохимическая форма, такая как конкретная энантиомерная форма или диастереомерная форма, изображена для данного соединения, то подразумевается, что любая или все стереохимические формы, включая любые энантиомерные или диастереомерные формы, а также любые таутомеры или другие формы любого из того же соединения описано в настоящем документе. Когда таутомерные формы могут присутствовать для любого из соединений, описанных в настоящем документе, подразумевается всякая и каждая таутомерная форма, даже если только одна или некоторые из таутомерных форм могут быть явно изображены. Конкретно изображенные таутомерные формы могут быть или не быть преобладающими формами в растворе или при использовании в соответствии со способами, описанными в настоящем документе.

Изобретение также предполагает изотопно-меченные и/или изотопно-обогащенные формы соединений, описанных в настоящем документе. Соединения в настоящем документе могут содержать неестественные пропорции атомных изотопов в одном или нескольких атомах, которые составляют такие соединения. В некоторых вариантах осуществления соединение является изотопно-меченым, таким как изотопно-меченое соединение формулы (I) или его варианты, описанные в настоящем документе, где доля одного или более атомов заменена изотопом того же элемента. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения, описанные в настоящем документе, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl . Определенные соединения, меченные изотопами (например, ^3H и ^{14}C), полезны в исследованиях распределения соединений или субстратов в тканях. Включение более тяжелых изотопов, таких как дейтерий (^2H), может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенным периодом полураспада *in vivo* или уменьшенными требованиями к дозировке, и, следовательно, в некоторых случаях может быть предпочтительным. Изотопно-меченые соединения, описанные в настоящем документе, как правило, могут быть получены стандартными методами и способами, известными специалистам в данной области, или с помощью процедур, аналогичных тем, которые описаны в прилагаемых примерах, заменяя соответствующие немеченые

реагенты соответствующими изотопно-мечеными реагентами.

Также рассматриваются сольваты соединения, представленного в настоящем документе, или его соли. Сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя и часто образуются в процессе кристаллизации. Гидраты образуются, когда растворителем является вода, или алкоголяты образуются, когда растворителем является спирт.

Соединение, как подробно описано в настоящем документе, может в одном аспекте быть в очищенной форме, и композиции, содержащие соединение в очищенных формах, подробно описаны в настоящем документе. Предоставляются композиции, содержащие соединение, подробно описанное в настоящем документе, или его соль, такие как композиции практически чистых соединений. В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая соединение, подробно описанное в настоящем документе, или его соль, находится в основном в чистой форме. Если не указано иное, «по существу чистая» означает композицию, содержащую не более 35% примесей, где примесь означает соединение, отличное от соединения, составляющего большую часть композиции, или его соли. В некоторых вариантах осуществления представлена композиция по существу чистого соединения или его соли, где композиция содержит не более 25%, 20%, 15%, 10% или 5% примесей. В некоторых вариантах осуществления представлена композиция по существу чистого соединения или его соли, где композиция содержит или не более 3%, 2%, 1% или 0,5% примесей.

Композиции

В другом аспекте в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в настоящем документе, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят в любой подходящей форме и любым подходящим путем, таким как энтеральное введение (например, пероральное введение, сублингвальное введение или ректальное введение) или парентеральное введение (например, внутривенная инъекция, внутримышечная инъекция, подкожная инъекция, внутривенная инфузия или ингаляция/инсуффляция).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции получают любым способом, включая использование одного или нескольких физиологически приемлемых носителей, включающих эксципиенты и/или вспомогательные вещества, которые облегчают переработку активных соединений в фармацевтические композиции. В некоторых вариантах осуществления правильная композиция зависит от выбранного пути введения. В различных вариантах осуществления в качестве подходящих используются любые методики, носители и вспомогательные вещества.

В некоторых вариантах осуществления соединения или композиции, описанные в настоящем документе, вводят путем энтерального введения. Типичные способы энтерального введения включают, без ограничения, пероральное введение,

сублингвальное введение и ректальное введение (например, через прямую кишку). В некоторых вариантах осуществления энтеральное введение включает пероральное введение. В некоторых вариантах осуществления энтеральное введение включает сублингвальное введение. В некоторых вариантах осуществления энтеральное введение включает ректальное введение.

В некоторых вариантах осуществления соединения или композицию, описанные в настоящем документе, вводят путем парентерального введения. Типичные способы парентерального введения включают, без ограничения, внутривенную инъекцию, внутримышечную инъекцию, подкожную инъекцию, внутривенную инфузию и ингаляцию/инсуффляцию. В некоторых вариантах осуществления парентеральное введение включает внутривенную инъекцию. В некоторых вариантах осуществления парентеральное введение включает внутримышечную инъекцию. В некоторых вариантах осуществления парентеральное введение включает подкожную инъекцию. В некоторых вариантах осуществления парентеральное введение включает внутривенную инфузию. В некоторых вариантах осуществления парентеральное введение включает ингаляцию/инсуффляцию.

В некоторых вариантах осуществления соединения или композицию, описанные в настоящем документе, вводят путем ингаляции или инсуффляции. Типичные типы препаратов для ингаляции и/или инсуффляции включают, без ограничения, спреи, аэрозоли, туман, капсулы, порошки или картриджи для использования в ингаляторе или инсуффляторе и растворы/суспензии для распыления.

Способы применения

В другом аспекте представлен способ ингибирования связывания лиганда рецептора C5a (например, C5a) с рецептором C5a *in vitro* или *in vivo*, способ включает приведение в контакт рецептора C5a с эффективным количеством соединения или композиции, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления связывание лиганда рецептора C5a (например, C5a) с рецептором C5a ингибируется по меньшей мере примерно на 99%, по меньшей мере примерно на 98%, по меньшей мере примерно на 97%, по меньшей мере примерно на 96%, по меньшей мере примерно на 95%, по меньшей мере примерно на 90%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 30%, или по меньшей мере примерно на 20%. В некоторых вариантах осуществления предложен способ ингибирования рецептора связывания *in vitro* или *in vivo*, включающий приведение в контакт рецептора C5a с эффективным количеством соединения или композиции, раскрытых в настоящем документе.

Соединение или его соль, описанные в настоящем документе, можно использовать в сочетании с другими методами лечения, такими как противовоспалительная терапия. Примеры противовоспалительной терапии, которую можно использовать в сочетании со способами по изобретению, включают, например, терапию, в которой применяют

стероидные лекарственные средства, а также терапию, в которой применяют нестероидные лекарственные средства.

В другом аспекте предложен способ лечения расстройства, опосредованного С5а, у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или композиции, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления расстройство представляет собой воспалительное заболевание, сердечно-сосудистое или цереброваскулярное заболевание или аутоиммунное заболевание.

В некоторых вариантах осуществления расстройство представляет собой аутоиммунное заболевание. Примеры аутоиммунных заболеваний включают, но не ограничиваются ими, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, синдром Гийена-Барре, панкреатит, волчаночный нефрит, волчаночный гломерулонефрит, псориаз, болезнь Крона, васкулит, синдром раздраженного кишечника, дерматомиозит, рассеянный склероз, бронхиальную астму, пузырчатку, пемфигоид, склеродермию, миастению гравис, аутоиммунные гемолитические и тромбоцитопенические состояния, синдром Гудпасчера (и связанные с ним гломерулонефрит и легочное кровотечение), иммуноваскулиты, отторжение тканевых трансплантатов и сверхострое отторжение трансплантированных органов.

В некоторых вариантах осуществления расстройство представляет собой воспалительное заболевание или связанное с ним состояние. Примеры воспалительных заболеваний и связанных с ними состояний включают, но не ограничиваются ими, нейтропению, сепсис, септический шок, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, инсульт, воспалительное заболевание кишечника (IBD), воспаление, связанное с тяжелыми ожогами, повреждение легких и ишемически-реперфузионное повреждение, остеоартрит, а также острый (у взрослых) респираторный дистресс-синдром (ARDS), хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), синдром системного воспалительного ответа (SIRS), атопический дерматит, псориаз, хроническую крапивницу и синдром полиорганной дисфункции (MODS). Также включены патологические последствия, связанные с инсулинозависимым сахарным диабетом (включая диабетическую ретинопатию), волчаночную нефропатию, нефрит Хеймана, мембранозный нефрит и другие формы гломерулонефрита, реакции контактной чувствительности и воспаление, возникающее в результате контакта крови с искусственными поверхностями, которые могут вызывать активацию комплемента, как это происходит, например, при экстракорпоральном кровообращении (например, при гемодиализе или с помощью аппарата искусственного кровообращения, например, в сочетании с сосудистой хирургией, такой как аортокоронарное шунтирование или замена сердечного клапана), или в связи с контактом с другими искусственными сосудами или поверхностями контейнеров (например, желудочковый аппарат вспомогательного кровообращения, аппаратами искусственного сердца, трубками для переливания крови, мешками для хранения крови, плазмаферезом, тромбоцитозферезом и т.п.).

В некоторых вариантах осуществления расстройство представляет собой расстройство, связанное с ишемическим/реперфузионным повреждением. Примеры расстройств, связанных с ишемическим/реперфузионным повреждением, включают, но не ограничиваются ими, расстройства, возникающие в результате трансплантации, включая трансплантацию солидного органа, и такие синдромы, как ишемическое реперфузионное повреждение, ишемический колит и ишемия сердца.

В некоторых вариантах осуществления расстройство представляет собой возрастную дегенерацию желтого пятна.

В некоторых вариантах осуществления расстройство представляет собой сердечно-сосудистое или цереброваскулярное расстройство. Примеры сердечно-сосудистых или цереброваскулярных заболеваний включают, но не ограничиваются ими, инфаркт миокарда, тромбоз коронарных артерий, окклюзию сосудов, повторную окклюзию сосудов после операции, атеросклероз, травматическое повреждение центральной нервной системы и ишемическую болезнь сердца. В одном варианте осуществления эффективное количество соединения по изобретению может быть введено пациенту с риском инфаркта миокарда или тромбоза (т.е. пациенту, у которого есть один или несколько признанных факторов риска инфаркта миокарда или тромбоза, таких как, но не ограничиваясь этим, ожирение, курение, высокое кровяное давление, гиперхолестеринемия, предшествующий или генетический анамнез инфаркта миокарда или тромбоза) для снижения риска инфаркта миокарда или тромбоза.

В некоторых вариантах осуществления расстройство представляет собой васкулитное заболевание. Примеры васкулитных заболеваний включают, но не ограничиваются ими, гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит, синдром Чарга-Стросса, пурпуру Шенлейна-Геноха, узелковый полиатерит, быстро прогрессирующий гломерулонефрит (RPGN), криоглобулинемию, гигантоклеточный артериит (GCA), болезнь Бехчета и артериит Такааясу (TAK).

В некоторых вариантах осуществления расстройство выбрано из: дегенерации желтого пятна (MD), возрастной дегенерации желтого пятна (AMD), ишемического реперфузионного повреждения, артрита, ревматоидного артрита, волчанки, язвенного колита, инсульта, послеоперационного системного воспалительного синдрома, астмы, аллергической астмы, хронической обструктивной болезни легких (COPD), синдрома ночной пароксизмальной гемоглобинурии (PNH), аутоиммунной гемолитической анемии (АНА), болезни Гоше, миастении гравис, оптикомиелита, (NMO), рассеянного склероза, отсроченной функции трансплантата, антитело-опосредованного отторжения, атипичного гемолитико-уремического синдрома (aHUS), окклюзии центральной вены сетчатки (CRVO), окклюзии центральной артерии сетчатки (CRAO), буллезного эпидермолиза, сепсиса, септического шока, трансплантации органов, воспаления (включая, но не ограничиваясь этим, воспаление, связанное с операцией в условиях искусственного кровообращения и диализом почек), гломерулопатии С3, мембранозной нефропатии, IgA-нефропатии, гломерулонефрита (включая, но не ограничиваясь этим, антинейтрофильное

цитоплазматическое антитело (ANCA)-опосредованный гломерулонефрит, волчаночный нефрит и их комбинации), ANCA-опосредованного васкулита, шига-токсин-индуцированного HUS, и антифосфолипидное антитело-индуцированная потеря беременности, болезни "трансплантат против хозяина" (GVHD), буллезного пемфигоида, гнойного гидраденита, герпетиформного дерматита, синдрома Свита, гангренозной пиодермии, ладонно-подошвенного пустулеза и пустулезного псориаза, ревматоидных нейтрофильных дерматозов, субкорнеального пустулезного дерматоза, дерматозно-артритного синдрома, связанного с кишечником, нейтрофильного эккринного гидраденита, линейного IgA дерматоза или любой их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления расстройство представляет собой ВИЧ-инфекцию или СПИД.

В некоторых вариантах осуществления соединения или их соли уменьшают нейтропению, индуцированную человеческим C5a, у субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединения или их соли уменьшают нейтропению, индуцированную человеческим C5a, у субъекта путем снижения по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% количества нейтрофильных клеток. В некоторых вариантах осуществления субъектом являются мыши с нокаутом C5aR человека. В некоторых вариантах осуществления субъектом является яванский макак. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления нейтропения, индуцированная C5a человека, индуцируется интравитреальной инъекцией C5a человека. В некоторых вариантах осуществления нейтропения, индуцированная C5a человека, индуцируется пероральным приемом C5a человека.

В некоторых вариантах осуществления соединения или их соли блокируют индуцируемую C5a человека активацию CD11b на иммунных клетках. В некоторых вариантах осуществления иммунная клетка представляет собой гранулоцит. В некоторых вариантах осуществления иммунная клетка представляет собой нейтрофил. В некоторых вариантах осуществления соединения или их соли снижают активацию CD11b, индуцированную человеческим C5a, у субъекта путем снижения по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% CD11b, экспрессируемого гранулоцитами. В некоторых вариантах осуществления соединения или их соли снижают активацию CD11b, индуцированную человеческим C5a, у субъекта путем снижения по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% CD11b, экспрессируемого нейтрофилами. В некоторых вариантах осуществления субъектом являются мыши с нокаутом C5aR человека. В некоторых вариантах осуществления субъектом является яванский макак. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления активация CD11b, индуцированная C5a человека, индуцируется интравитреальной инъекцией C5a человека. В некоторых вариантах осуществления активация CD11b, индуцированная C5a человека, индуцируется пероральным приемом C5a человека.

Дозирование

Дозировки и желаемые концентрации лекарственного средства в фармацевтических композициях по настоящей заявке могут варьироваться в зависимости от предполагаемого конкретного применения. Определение подходящей дозировки или пути введения находится в компетенции обычного специалиста. Эксперименты на животных обеспечивают надежное руководство для определения эффективных доз для терапии человека. Межвидовое масштабирование эффективных доз может быть выполнено в соответствии с принципами, изложенными Mordenti, J. and Chappell, W. "The Use of Interspecies Scaling in Toxicokinetics," In *Toxicokinetics and New Drug Development*, Yacobi et al., Eds, Pergamon Press, New York 1989, pp. 42-46.

Как правило, дозы, которые можно вводить в способе по изобретению субъекту, в некоторых вариантах осуществления человеку, составляют от 0,5 нг до примерно 50 мг на килограмм массы тела субъекта. Хотя точная вводимая доза будет варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая, но не ограничиваясь этим, тип субъекта и тип болезненного состояния, возраст субъекта и способ введения. В некоторых вариантах осуществления доза соединения будет варьироваться от примерно 1 мкг до примерно 10 мг на килограмм массы тела субъекта. В других вариантах осуществления доза будет варьироваться от примерно 3 мкг до примерно 1 мг на килограмм массы тела субъекта.

Соединение или композиция, описанные в настоящем документе, могут быть введены индивидууму в соответствии с эффективным режимом дозирования в течение желаемого периода времени или продолжительности, например, по меньшей мере около одного месяца, по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев или, по меньшей мере около 12 месяцев или дольше, что в некоторых вариантах может быть в течение всей жизни индивидуума. В одном варианте соединения вводят ежедневно или периодически. Соединение можно вводить индивидууму непрерывно (например, по меньшей мере один раз в день) в течение определенного периода времени. Частота введения также может быть меньше, чем один раз в день, например, примерно один раз в неделю. Частота введения может составлять более одного раза в день, например, два или три раза в день. Частота введения также может быть прерывистой, включая «лекарственные каникулы» (например, однократное ежедневное введение в течение 7 дней, затем отсутствие введения доз в течение 7 дней, повторяющееся в течение любого 14-дневного периода времени, например, около 2 месяцев, около 4 месяцев, около 6 месяцев или более). В некоторых вариантах осуществления способа, описанного в настоящем документе, соединение или композицию, описанные в настоящем документе, вводят четыре раза в день, три раза в день, два раза в день или один раз в день.

Изделия и наборы

В другом аспекте представлено изделие, содержащее соединение, описанное в настоящем документе, или композицию, описанную в настоящем документе, в подходящей упаковке. В некоторых вариантах осуществления изделие предназначено для использования в любом из способов, описанных в настоящем документе. Подходящая

упаковка известна в данной области и включает, например, флаконы, сосуды, ампулы, бутылки, банки, гибкую упаковку и тому подобное. Изделие может быть дополнительно стерилизовано и/или запечатано.

В другом аспекте предложен набор, содержащий соединение, описанное в настоящем документе, или композицию, описанную в настоящем документе. Наборы могут использоваться для любого одного или нескольких применений, описанных в настоящем документе, и, соответственно, могут содержать инструкции по лечению любого расстройства, описанного в настоящем документе. Каждый компонент (при наличии более одного компонента) может быть упакован в отдельные контейнеры или некоторые компоненты могут быть объединены в один контейнер, если позволяют перекрестная реактивность и срок годности.

ПРИМЕРЫ

Следует понимать, что настоящее раскрытие было сделано только в качестве примера, и что специалисты в данной области могут прибегнуть к многочисленным изменениям в комбинации и расположении частей без отступления от духа и объема настоящего раскрытия.

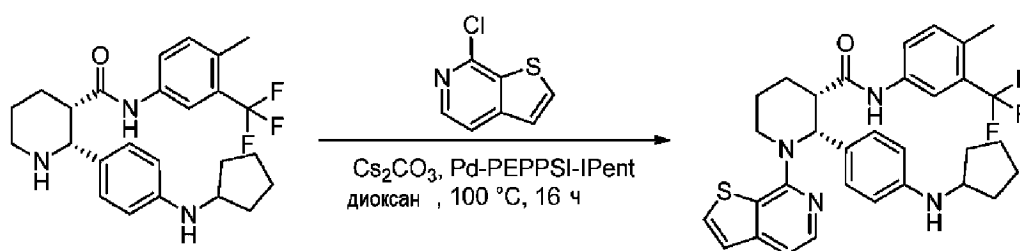
Соединения формулы (I) или любой подформулы, описанные в настоящем документе, могут быть синтезированы с использованием стандартных методов синтеза, известных специалистам в данной области. Например, синтез соединений, не приведенных в качестве примеров, в соответствии с настоящим изобретением может быть успешно осуществлен путем модификаций, очевидных для специалистов в данной области, например, путем соответствующей защиты мешающих групп, путем использования других подходящих реагентов, известных в данной области, отличных от описанных, или путем внесения обычных модификаций в условия реакции, реагенты и исходные материалы. Альтернативно, другие реакции, описанные в настоящем документе или известные в данной области, будут признаны применимыми для получения других соединений по настоящему изобретению.

Если необходимо получить конкретный энантиомер соединения, это может быть осуществлено из соответствующей смеси энантиомеров с помощью любой подходящей обычной процедуры разделения или разрешения энантиомеров. Так, например, диастереомерные производные могут быть получены в результате реакции смеси энантиомеров, например, рацемата и соответствующего хирального соединения. Затем диастереомеры могут быть разделены любым удобным способом, например, путем кристаллизации, и желаемый энантиомер может быть выделен. В другом способе разделения рацемат может быть разделен с использованием хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Альтернативно, при желании конкретный энантиомер может быть получен с использованием соответствующего хирального промежуточного соединения в одном из описанных способов.

Примеры синтеза

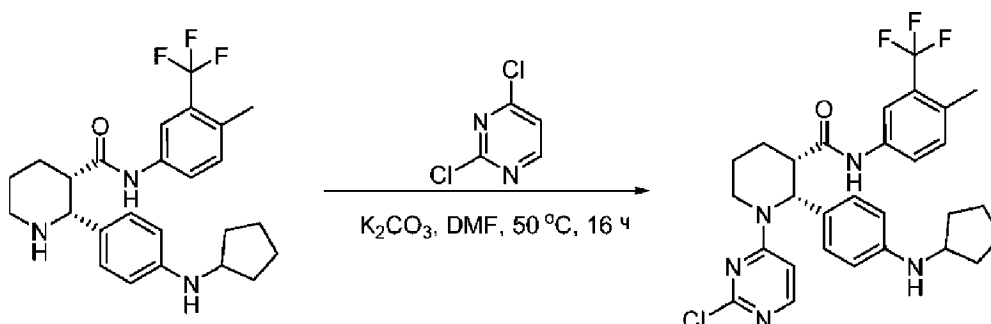
Пример S1: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-

(трифтор-метил)фенил)-1-(тиено[2,3-с]пиридин-7-ил)пиперидин-3-карбоксиамида
(Соединение No. 1)



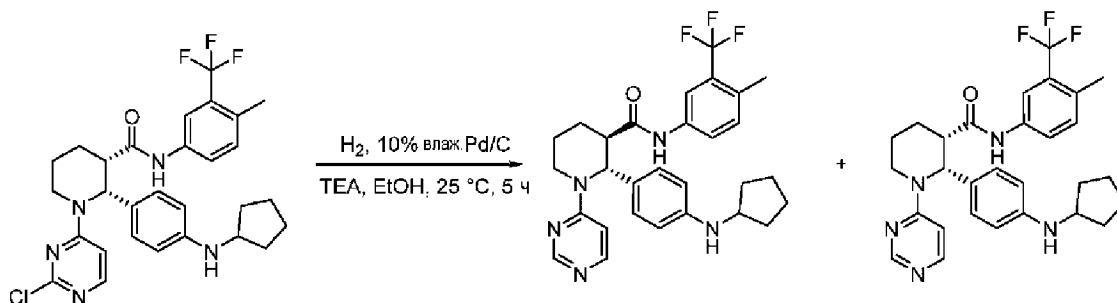
К смеси (2R,3S)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-карбоксиамида (50 мг, 95,39 мкмоль), 7-хлортиено[2,3-с]пиридина (32,36 мг, 190,79 мкмоль) и Cs_2CO_3 (93,24 мг, 286,18 мкмоль) в диоксане (1 мл) добавляли Pd-PEPPSI-IPent (7,57 мг, 9,54 мкмоль). Смесь загружали N_2 и затем перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь, объединенную с предыдущими партиями (38,16 мкмоль и 95,39 мкмоль) фильтровали через слой целита и промывали EtOAc (20 мл). Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта (250 мг) в виде коричневого масла. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка 4 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюирование с градиентом 0~10% дихлорметана:метанола при 25 мл/мин) с получением неочищенного продукта (70 мг), который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 10 мк 250 мм x 50 мм; подвижная фаза: [вода(0,04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 70%-100%, 8 мин) с получением неочищенного вещества. Неочищенный продукт снова очищали препаративной TLC (дихлорметан:метанол=10:1) с получением (2R,3S)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-1-тиено[2,3-с]пиридин-7-ил-пиперидин-3-карбоксиамида (5 мг, 7,95 мкмоль, 8,33% выход, 92% чистота) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,23-1,48 (м, 6 H), 1,66-1,77 (м, 6 H), 1,87-2,04 (м, 4 H), 2,30-2,47 (м, 6 H), 3,27 (ушир.д, $J=4,0$ Гц, 1 H), 3,58-3,76 (м, 3 H), 3,98-4,05 (м, 1 H), 6,07 (ушир.с, 1 H), 6,49 (д, $J=8,5$ Гц, 2 H), 7,10 (д, $J=8,5$ Гц, 2 H), 7,20 (д, $J=8,5$ Гц, 1 H), 7,25 (с, 1 H), 7,30-7,41 (м, 2 H), 7,66 (д, $J=5,5$ Гц, 2 H), 7,80 (ушир.д, $J=7,8$ Гц, 1 H), 8,13 (д, $J=5,5$ Гц, 1 H), 10,14 (ушир.с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 579,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример S2: Синтез (2R,3S)-1-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксиамида (Соединение No. 2)



Смесь (2R,3S)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-карбоксамида (300 мг, 572,37 мкмоль), 2,4-дихлорпиримидина (170,54 мг, 1,14 ммоль) и K_2CO_3 (237,32 мг, 1,72 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (15 мл x 4), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта (450 мг) в виде коричневой смолы. Неочищенный продукт разбавляли MeCN (2,5 мл), фильтровали и подвергали очищению с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 10 мк 250 мм x 50 мм; подвижная фаза: [вода (0,04% $NH_3 \cdot H_2O$ + 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 70%-100%, 8 мин). Соединение (2R,3S)-1-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-карбоксамид (150 мг, 255,36 мкмоль, 44,61% выход, 95% чистота) получали в виде не совсем белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,35-1,47 (м, 2 H), 1,53-1,75 (м, 8 H), 1,91-2,34 (м, 6 H), 2,42 (д, $J=1,5$ Гц, 3 H), 2,97-3,08 (м, 1 H), 3,21-3,34 (м, 1 H), 3,71 (квин, $J=6,1$ Гц, 1 H), 4,08 (ушир.с, 1 H), 6,08 (ушир.с, 1 H), 6,39-6,53 (м, 3 H), 7,09-7,23 (м, 3 H), 7,51 (дд, $J=8,3, 2,0$ Гц, 1 H), 7,58 (с, 1 H), 7,88 (ушир.с, 1 H), 8,03 (д, $J=6,0$ Гц, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 558,2 ($M+H^+$).

Пример S3: Синтез (2R,3R)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамида и (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамида (Соединение No. 3 и 4)



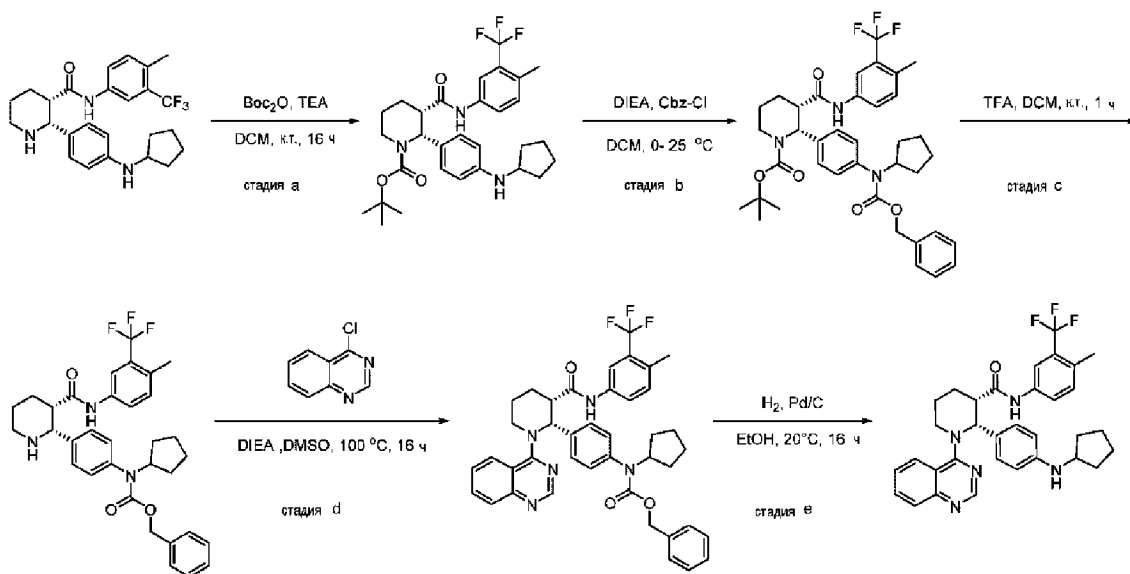
К смеси (2R,3S)-1-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-карбоксамида (150 мг, 268,80 мкмоль) и TEA (27,20 мг, 268,80 мкмоль, 37,41 мкл) в EtOH (15 мл) добавляли Pd/C (10% во влажном состоянии) (60 мг, 10% чистота) в атмосфере Ar. Суспензию дегазировали и продували H_2 3 раза. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта (150 мг) в виде серой смолы. Неочищенный продукт, объединенный с предыдущей партией (50 мг, 89,6 мкмоль), разбавляли MeOH (3 мл), фильтровали и подвергали очищению с помощью препаративной ВЭЖХ. Продукт (100 мг) в виде белого твердого вещества получали очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 10 мк 250 мм x 50 мм; подвижная фаза: [вода(0,04% $NH_3 \cdot H_2O$ + 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 65%-95%, 8 мин). Затем твердое вещество дополнительно очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка 12 г SepaFlash® Silica Flash

Column, элюирование с градиентом 0~100% этилацетата/петролейного эфира при 30 мл/мин) с получением двух соединений.

(2R,3R)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-1-пиримидин-4-ил-пиперидин-3-карбоксамид (5 мг, 9,55 мкмоль, 3,55% выход, 100% чистота) выделяли в виде серого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,79-1,06 (м, 1 H), 0,79-1,06 (м, 1 H), 0,79-1,06 (м, 2 H), 1,18-1,35 (м, 3 H), 1,39-1,50 (м, 2 H), 1,64-1,82 (м, 6 H), 1,94-2,08 (м, 3 H), 2,32 (уш. дд, $J=13,8$, 4,3 Гц, 1 H), 2,42 (с, 3 H), 3,21 (тд, $J=12,7$, 4,3 Гц, 1 H), 3,33 (ушир.д, $J=3,5$ Гц, 1 H), 3,71-3,81 (м, 1 H), 4,05 (ушир.д, $J=9,8$ Гц, 1 H), 6,35 (ушир.с, 1 H), 6,53-6,63 (м, 3 H), 6,95 (д, $J=8,5$ Гц, 2 H), 7,20 (д, $J=8,3$ Гц, 1 H), 7,55 (ушир.д, $J=8,3$ Гц, 1 H), 7,72 (с, 1 H), 8,26 (д, $J=6,3$ Гц, 1 H), 8,66-8,77 (м, 2 H). LC-MS: (ES) m/z 524,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

(2R,3S)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-1-пиримидин-4-ил-пиперидин-3-карбоксамид (40 мг, 76,40 мкмоль, 28,42% выход, 100% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,43 (ушир.д, $J=4,8$ Гц, 2 H), 1,54-1,73 (м, 6 H), 1,92-2,02 (м, 3 H), 2,11 (ушир.д, $J=10,0$ Гц, 1 H), 2,26 (квд, $J=13,0$, 4,5 Гц, 1 H), 2,42 (д, $J=1,3$ Гц, 3 H), 3,00 (дт, $J=12,9$, 4,5 Гц, 1 H), 3,22 (тд, $J=13,4$, 3,4 Гц, 1 H), 3,71 (квин, $J=6,1$ Гц, 1 H), 4,01 (ушир.д, $J=13,6$ Гц, 1 H), 6,27 (ушир.с, 1 H), 6,44-6,57 (м, 3 H), 7,10-7,24 (м, 3 H), 7,51-7,66 (м, 2 H), 8,03 (ушир.с, 1 H), 8,19 (д, $J=6,3$ Гц, 1 H), 8,64 (с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 524,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример S4: Синтез бензил циклопентил(4-((2R,3S)-3-((4-метил-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)-1-(хиназолин-4-ил)пиперидин-2-ил)фенил)карбамата (Соединение No. 5)



Стадия а) К смеси (2R,3S)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-карбоксамид (5 г, 9,54 ммоль) и трет-бутоксикарбонил-трет-бутилкарбоната (2,08 г, 9,54 ммоль, 2,19 мл) в DCM (50 мл) добавляли TEA (1,93 г, 19,08 ммоль, 2,66 мл). Раствор перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь добавляли к 30 мл H_2O и экстрагировали DCM (50 мл x 2).

Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=100/0-3:1) с получением трет-бутил-(2R,3S)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]пиперидин-1-карбоксилата (4,2 г, 7,70 ммоль, 80,69% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,22-1,52 (14 H, м) 1,53-1,66 (2 H, м) 1,67-1,87 (4 H, м) 1,89-2,02 (1 H, м) 2,32 (3 H, ушир. д, $J=1,22$ Гц) 2,77-3,00 (2 H, м) 3,56 (1 H, т, $J=6,16$ Гц) 3,83 (1 H, ушир. д, $J=11,00$ Гц) 5,28-5,76 (2 H, м) 6,35 (2 H, д, $J=8,80$ Гц) 6,96 (2 H, ушир. д, $J=8,31$ Гц) 7,28 (1 H, д, $J=8,31$ Гц) 7,54 (1 H, ушир.с) 7,81 (1 H, ушир.с) 10,17 (1 H, ушир.с). LC-MS: (ES) m/z 546,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия б) К смеси трет-бутил-(2R,3S)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]пиперидин-1-карбоксилата (2 г, 3,30 ммоль) и DIEA (1,28 г, 9,90 ммоль, 1,72 мл) в DCM (20 мл) добавляли CbzCl (1,13 г, 6,60 ммоль, 937,95 мкл) при 0°C . Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Предыдущую реакционную смесь (партия 100 мг) объединяли с этой партией. Объединенную смесь гасили добавлением H_2O (20 мл) и экстрагировали DCM (30 мл). Отделенную органическую фазу концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка 40 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюирование с градиентом 0~30% этилацетата/петролейного эфира при 40 мл/мин). Целевое соединение трет-бутил-(2R,3S)-2-[4-[бензилоксикарбонил(циклопентил)амино]фенил]-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]пиперидин-1-карбоксилата (1,9 г, 100% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,27-1,55 (м, 15 H), 1,56-1,72 (м, 1 H), 1,75-2,01 (м, 4 H), 2,05-2,21 (м, 1 H), 2,38 (д, $J=1,51$ Гц, 3 H), 3,06 (ддд, $J=12,99, 6,21, 3,89$ Гц, 1 H), 3,18 (ушир.с, 1 H), 4,04 (уш. дд, $J=13,68, 3,39$ Гц, 1 H), 4,40-4,54 (м, 1 H), 4,99-5,06 (м, 2 H), 5,70 (ушир.с, 1 H), 7,05 (д, $J=8,28$ Гц, 2 H), 7,14 (ушир.с, 2 H), 7,18-7,29 (м, 4 H), 7,39 (ушир.д, $J=8,28$ Гц, 2 H), 7,46 (ушир.д, $J=7,78$ Гц, 1 H), 7,75 (д, $J=1,51$ Гц, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 680,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия в) К смеси трет-бутил-(2R,3S)-2-[4-[бензилоксикарбонил(циклопентил)амино]фенил]-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]пиперидин-1-карбоксилата (0,3 г, 441,33 мкмоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (10 мл) и гасили добавлением насыщенного раствора Na_2CO_3 до $\text{pH}=9\sim 10$. Отделенную органическую фазу сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением целевого продукта бензил N-циклопентил-N-[4-[(2R,3S)-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-2-пиперидил]фенил]карбамата (0,24 г, 401,62 мкмоль, 91,00% выход, 97% чистота) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,19-1,43 (м, 7 H), 1,71-1,82 (м, 2 H), 1,99-2,20 (м, 3 H), 2,36 (д, $J=1,22$ Гц, 3 H), 2,79-2,95 (м, 2 H), 3,36 (ушир.д,

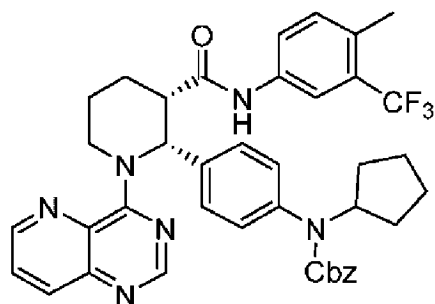
J=11,49 Гц, 1 Н), 4,08 (д, J=3,42 Гц, 1 Н), 4,45 (квин, J=8,07 Гц, 1 Н), 4,97 (с, 2 Н), 7,07 (ушир.д, J=8,31 Гц, 4 Н), 7,15-7,26 (м, 4 Н), 7,39 (д, J=8,31 Гц, 3 Н), 7,72 (д, J=1,96 Гц, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 580,3 (M+H⁺).

Стадия д) Смесь бензил-N-циклопентил-N-[4-[(2R,3S)-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-2-пиперидил]фенил]карбамата (150 мг, 258,78 мкмоль), 4-хлорхиназолина (60 мг, 364,54 мкмоль) и DIEA (100,33 мг, 776,33 мкмоль, 135,22 мкл) в DMSO (0,5 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc 60 мл (30 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка 12 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюирование с градиентом 0~100% этилацетата/петролейного эфира при 35 мл/мин) с получением неочищенного бензил N-циклопентил-N-[4-[(2R,3S)-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-1-хиназолин-4-ил-2-пиперидил]фенил]карбамата (94 мг, 99,61 мкмоль, 38,49% выход, 75% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества. Неочищенное вещество дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (основное условие) колонка: Xtimate C18 10 мк 250 мм x 50 мм; подвижная фаза: [вода(0,04%NH₃H₂O+10 мМ NH₄HCO₃)-ACN];B%: 80%-100%, 8 мин) с получением соединения бензилN-циклопентил-N-[4-[(2R,3S)-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-1-хиназолин-4-ил-2-пиперидил]фенил]карбамата (77 мг, 105,53 мкмоль, 79,46% выход, 97% чистота) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,33-1,44 (м, 2 Н), 1,49 (ушир.с, 4 Н), 1,82-1,96 (м, 3 Н), 2,14-2,24 (м, 1 Н), 2,30-2,41 (м, 1 Н), 2,44 (д, J=1,25 Гц, 3 Н), 3,40-3,53 (м, 2 Н), 4,08 (ушир.д, J=13,05 Гц, 1 Н), 4,44-4,57 (м, 1 Н), 5,09 (с, 2 Н), 6,30 (ушир.д, J=4,02 Гц, 1 Н), 7,09 (д, J=8,53 Гц, 2 Н), 7,16 (ушир.с, 2 Н), 7,20-7,26 (м, 4 Н), 7,46-7,58 (м, 3 Н), 7,64 (ушир.д, J=8,28 Гц, 1 Н), 7,76-7,84 (м, 2 Н), 7,94 (дд, J=8,28, 5,02 Гц, 2 Н), 8,41 (ушир.с, 1 Н), 8,78 (с, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 708,3 (M+H⁺).

Стадия е) Смесь бензил N-циклопентил-N-[4-[(2R,3S)-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-1-хиназолин-4-ил-2-пиперидил]фенил]карбамата (50 мг, 70,64 мкмоль) и Pd/C(влажный) (20 мг, 10% чистота) в EtOH (20 мл) дегазировали и продували H₂ (15 фунт/кв. дюйм) 3 раза. Затем смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч в атмосфере H₂. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (основное условие, колонка: Xtimate C18 10 мк 250 мм x 50 мм; подвижная фаза: [вода (0,04%NH₃H₂O+10 мМ NH₄HCO₃)-ACN];B%: 70%-100%, 8 мин) с получением (2R,3S)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-1-хиназолин-4-ил-пиперидин-3-карбоксиамида (7 мг, 11,84 мкмоль, 16,76% выход, 97% чистота) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,40-1,50 (м, 2 Н), 1,58-1,66 (м, 2 Н), 1,68-1,76 (м, 2 Н), 1,87 (ушир.д, J=13,21 Гц, 1 Н), 1,96-2,01 (м, 2 Н), 2,10-2,18 (м, 1 Н), 2,30-2,39 (м, 1 Н), 2,43 (с, 3 Н), 3,32 (дт, J=12,04, 4,00 Гц, 1 Н), 3,47-3,60 (м, 1 Н), 3,71-3,79 (м, 1 Н), 4,09 (ушир.д, J=13,21 Гц, 1 Н), 6,23 (ушир.д, J=4,16 Гц, 1 Н), 6,54 (д, J=8,80 Гц, 2

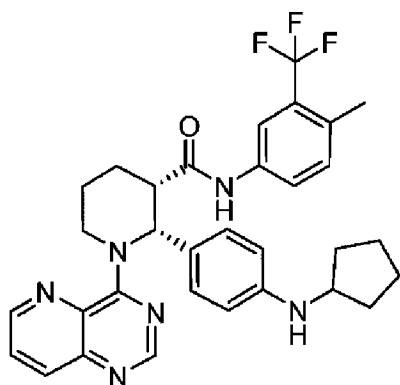
H), 7,20 (д, J=8,31 Гц, 1 H), 7,30 (д, J=8,56 Гц, 2 H), 7,43 (т, J=7,58 Гц, 1 H), 7,63 (ушир.д, J=8,31 Гц, 1 H), 7,73 (т, J=7,70 Гц, 1 H), 7,77 (с, 1 H), 7,87 (д, J=8,80 Гц, 2 H), 8,70 (с, 1 H), 8,78 (ушир.с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 574,3 (M+H⁺).

Пример S5: Синтез бензил циклопентил(4-((2R,3S)-3-((4-метил-3-(трифторметил)фенил)-карбамоил)-1-(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-2-ил)фенил)карбамата (Соединение No. 166)



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S4. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,31-1,43 (м, 2 H), 1,50 (ушир.д, J=4,02 Гц, 4 H), 1,77-2,02 (м, 6 H), 2,21 (ушир.д, J=13,30 Гц, 1 H), 2,36-2,54 (м, 4 H), 3,11 (ушир.с, 1 H), 3,34 (ушир.с, 1 H), 4,43-4,58 (м, 1 H), 5,03-5,13 (м, 2 H), 7,07 (д, J=8,53 Гц, 2 H), 7,13 (ушир.с, 2 H), 7,18-7,26 (м, 4 H), 7,50 (ушир.д, J=7,78 Гц, 2 H), 7,61-7,75 (м, 2 H), 7,81 (с, 1 H), 8,19 (ушир.д, J=8,03 Гц, 1 H), 8,44 (ушир.с, 1 H), 8,69 (с, 1 H), 8,80 (ушир.д, J=2,51 Гц, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 709,3 (M+H⁺).

Пример S6: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамид (Соединение No. 161)

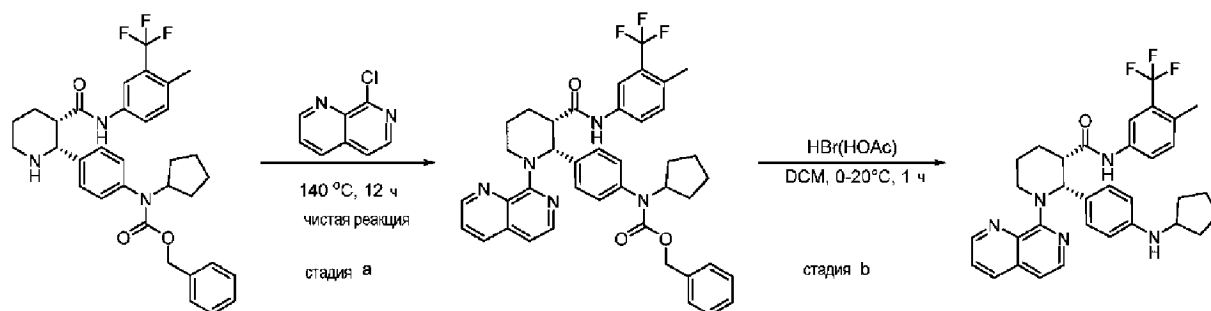


Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично соединению в S4:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,40 (дт, J=12,30, 6,15 Гц, 2 H), 1,47-1,57 (м, 2 H), 1,60-1,70 (м, 2 H), 1,78-1,92 (м, 3 H), 1,92-2,10 (м, 2 H), 2,23-2,36 (м, 1 H), 2,38 (с, 3 H), 3,14-3,21 (м, 1 H), 3,33 (ушир.т, J=12,67 Гц, 1 H), 3,58-3,70 (м, 1 H), 5,12 (ушир.д, J=6,53 Гц, 1 H), 5,44 (ушир.с, 1 H), 6,45 (д, J=8,28 Гц, 2 H), 7,22 (д, J=8,53 Гц, 2 H), 7,32 (ушир.д, J=8,53 Гц, 2 H), 7,66 (ушир.д, J=8,28 Гц, 1 H), 7,77 (дд, J=8,53, 4,02 Гц, 1 H), 7,89 (с, 1 H), 8,12 (д, J=8,53 Гц, 1 H), 8,58 (с, 1 H), 8,80 (дд, J=4,14, 1,63 Гц, 1 H), 9,74 (ушир.с, 1 H). LC-

MS: (ES) m/z 575,3 ($M+H^+$).

Пример S7: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифтор-метил)фенил)-1-(1,7-нафтиридин-8-ил)пиперидин-3-карбоксамида (Соединение No. 6)

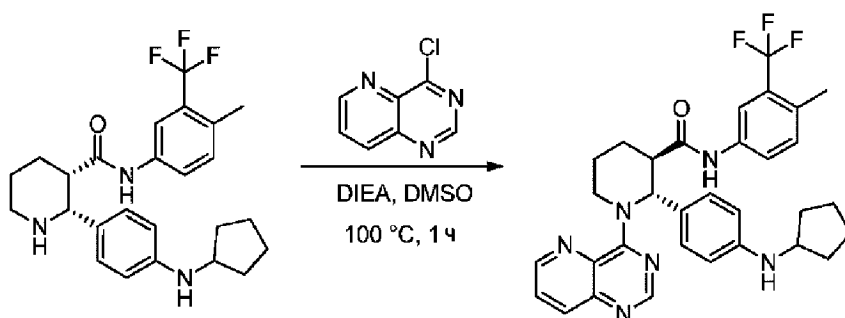


Стадия а) Раствор бензил N-циклопентил-N-[4-[(2R,3S)-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-2-пиперидил]фенил]карбамата (0,2 г, 345,04 мкмоль) и 8-хлор-1,7-нафтиридина (0,1 г, 607,56 мкмоль) в диоксане (1 мл) концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток перемешивали при 140°C в течение 12 ч. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка 12 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюирование с градиентом 0~30% этилацетата/петролейного эфира при 18 мл/мин) с получением бензил N-циклопентил-N-[4-[(2R,3S)-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-1-(1,7-нафтиридин-8-ил)-2-пиперидил]фенил]карбамата (65 мг, 91,84 мкмоль, 26,62% выход, 100% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,24-1,32 (м, 2 H), 1,40 (ушир.д, $J=4,40$ Гц, 5 H), 1,75 (ушир.д, $J=5,14$ Гц, 2 H), 1,90 (уш. дд, $J=8,44$, 4,28 Гц, 1 H), 2,09-2,27 (м, 2 H), 2,31-2,37 (м, 1 H), 2,41 (с, 3 H), 3,61-3,74 (м, 1 H), 3,87 (ушир.с, 1 H), 4,32-4,46 (м, 1 H), 4,96 (с, 2 H), 6,09 (ушир.с, 1 H), 6,85 (д, $J=8,31$ Гц, 2 H), 7,05 (ушир.с, 2 H), 7,20 (ушир.д, $J=3,18$ Гц, 3 H), 7,25-7,36 (м, 4 H), 7,66-7,77 (м, 2 H), 7,94 (д, $J=1,71$ Гц, 1 H), 8,01 (д, $J=5,62$ Гц, 1 H), 8,26 (дд, $J=8,31$, 1,71 Гц, 1 H), 9,02 (дд, $J=4,16$, 1,71 Гц, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 708,3 ($M+H^+$).

Стадия б) К раствору бензил N-циклопентил-N-[4-[(2R,3S)-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-1-(1,7-нафтиридин-8-ил)-2-пиперидил]фенил]карбамата (30 мг, 42,39 мкмоль) в DCM (2 мл) добавляли HBr (в HOAc) (89,40 мг, 364,62 мкмоль, 60,00 мкл, 33% чистота) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (4 мл), подщелачивали до pH=9~10 насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали DCM (2×3 мл). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали препаративной TLC (петролейный эфир/EtOAc=3/2) с получением (2R,3S)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-1-(1,7-нафтиридин-8-ил)пиперидин-3-карбоксамида (8 мг, 12,83 мкмоль, 30,27% выход, 92% чистота) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,35-1,47 (м, 2 H), 1,53-1,64 (м, 5 H), 1,90-2,02 (м, 3 H), 2,34-2,50 (м, 5 H), 3,34 (ушир.с, 1 H), 3,68 (квин, $J=6,15$ Гц, 1

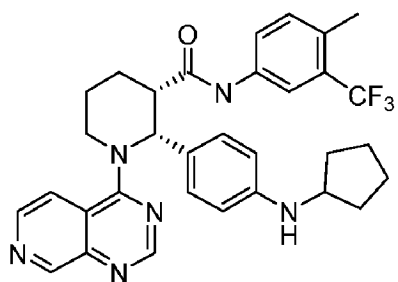
H), 3,79-3,91 (м, 1 H), 4,26 (ушир.д, J=12,80 Гц, 1 H), 6,45 (д, J=8,53 Гц, 2 H), 6,85 (с, 1 H), 7,05 (д, J=8,28 Гц, 2 H), 7,14 (д, J=5,52 Гц, 1 H), 7,21 (ушир.д, J=8,28 Гц, 1 H), 7,55 (дд, J=8,28, 4,27 Гц, 1 H), 7,76 (с, 1 H), 7,87 (ушир.д, J=8,28 Гц, 1 H), 8,10 (дд, J=8,28, 1,51 Гц, 1 H), 8,24 (д, J=5,52 Гц, 1 H), 8,77 (дд, J=4,02, 1,51 Гц, 1 H), 11,50 (с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 574,3 (M+H⁺).

Пример S8: (2R,3R)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамид (Соединение No. 7)



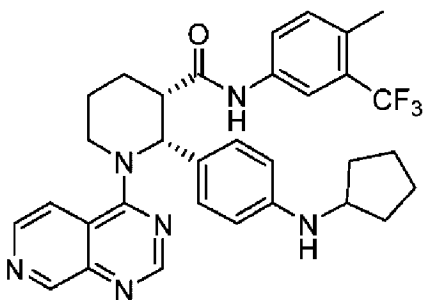
DIEA (116,18 мг, 898,95 мкмоль, 156,58 мкл) добавляли к раствору 4-хлорпиридо[3,2-d]пиримидина (74,42 мг, 449,48 мкмоль) и (2R,3S)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-карбоксамид (150 мг, 299,65 мкмоль) в DMSO (1 мл). Раствор перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь добавляли к 2 мл H₂O, и экстрагировали DCM (5 мл x 2). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=1/0-0:1) (пластинка, петролейный эфир/этилацетат= 1:1). Полученный продукт снова очищали препаративной TLC (петролейный эфир/этилацетат=1:1) с получением соединения (2R,3R)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-1-пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил-пиперидин-3-карбоксамид (18 мг, 28,82 мкмоль, 9,62% выход, 92% чистота) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,60-0,93 (2 H, м), 1,06-1,43 (6 H, м), 1,44-1,78 (13 H, м), 1,80-2,05 (3 H, м), 2,26-2,52 (5 H, м), 3,37 -3,55 (2 H, м), 3,58-3,71 (1 H, м), 5,02 (1 H, ушир.с), 6,44 (2 H, ушир. д, J=7,58 Гц), 6,89 (2 H, ушир.с), 7,10 (1 H, ушир. д, J=8,31 Гц), 7,23-7,47 (1 H, м), 7,51-7,70 (3 H, м), 8,15 (1 H, ушир. д, J=8,31 Гц), 8,70 (2 H, ушир.с), 10,42 (1 H, ушир.с). LC-MS: (ES) m/z 575,3 (M+H⁺).

Пример S9: (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамид (Соединение No. 162)



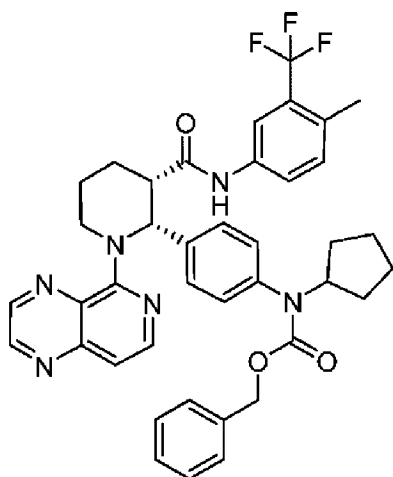
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S8. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,47 (уш. дд, $J=12,55$, 6,53 Гц, 2 Н), 1,61-1,66 (м, 2 Н), 1,71-1,77 (м, 3 Н), 1,86 (ушир.с, 1 Н), 1,95-2,06 (м, 2 Н), 2,07-2,15 (м, 1 Н), 2,31 (ушир.с, 1 Н), 2,43 (д, $J=1,00$ Гц, 3 Н), 3,35 (ушир.с, 1 Н), 3,64-3,83 (м, 2 Н), 4,06-4,30 (м, 1 Н), 6,34 (ушир.с, 1 Н), 6,59 (ушир.д, $J=8,53$ Гц, 2 Н), 7,12 (д, $J=8,53$ Гц, 2 Н), 7,20-7,25 (м, 1 Н), 7,67 (ушир.д, $J=8,53$ Гц, 1 Н), 7,71 (с, 1 Н), 7,76 (ушир.д, $J=5,77$ Гц, 1 Н), 8,54-8,60 (м, 1 Н), 8,82-8,87 (м, 1 Н), 9,34-9,38 (м, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 575,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример S10: Синтез бензил циклопентил(4-((2R,3S)-3-((4-метил-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)-1-(пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-2-ил)фенил)карбамата (Соединение 167)



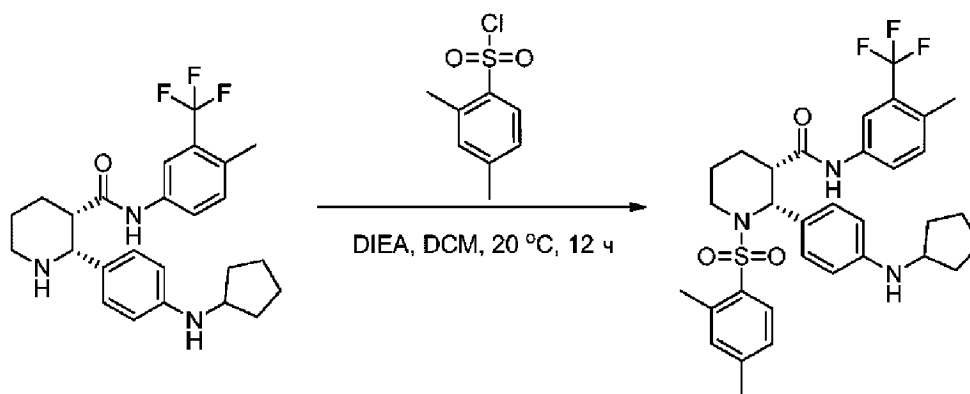
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S8. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,35-1,46 (м, 2 Н), 1,50 (ушир.с, 4 Н), 1,74-1,80 (м, 1 Н), 1,88 (ушир.с, 2 Н), 1,96 (ушир.д, $J=13,45$ Гц, 1 Н), 2,22 (ушир.д, $J=13,21$ Гц, 1 Н), 2,32-2,41 (м, 1 Н), 2,44 (с, 3 Н), 3,35 (дт, $J=12,23$, 4,16 Гц, 1 Н), 3,43-3,53 (м, 1 Н), 4,24 (ушир.д, $J=13,21$ Гц, 1 Н), 4,45-4,57 (м, 1 Н), 5,10 (с, 2 Н), 6,52 (ушир.д, $J=4,16$ Гц, 1 Н), 7,12 (д, $J=8,56$ Гц, 2 Н), 7,17 (ушир.с, 2 Н), 7,20-7,26 (м, 4 Н), 7,52 (д, $J=8,31$ Гц, 2 Н), 7,62 (ушир.д, $J=9,29$ Гц, 1 Н), 7,67 (д, $J=5,87$ Гц, 1 Н), 7,75 (с, 1 Н), 8,06 (с, 1 Н), 8,59 (д, $J=5,62$ Гц, 1 Н), 8,86 (с, 1 Н), 9,36 (с, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 709,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример S11: Синтез бензил циклопентил(4-((2R,3S)-3-((4-метил-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)-1-(пиридо[3,4-b]пиримидин-5-ил)пиперидин-2-ил)фенил)карбамата (Соединение No. 165)



Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным приведенным выше примерам. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,30-1,36 (м, 2 H), 1,39-1,43 (м, 3 H), 1,79 (ушир.с, 2 H), 1,87-2,16 (м, 4 H), 2,26-2,47 (м, 5 H), 3,30-3,36 (м, 1 H), 3,43-3,55 (м, 1 H), 4,41 (квин, $J=8,38$ Гц, 1 H), 4,50-4,62 (м, 1 H), 4,93-5,02 (м, 2 H), 6,76 (ушир.д, $J=4,65$ Гц, 1 H), 6,97 (д, $J=8,31$ Гц, 2 H), 7,06 (ушир.с, 2 H), 7,17 (ушир.д, $J=2,93$ Гц, 3 H), 7,23 (д, $J=8,56$ Гц, 1 H), 7,27 (д, $J=5,87$ Гц, 1 H), 7,50 (д, $J=8,31$ Гц, 2 H), 7,57 (ушир.д, $J=8,31$ Гц, 1 H), 7,83 (д, $J=1,71$ Гц, 1 H), 8,24 (д, $J=5,87$ Гц, 1 H), 8,82 (д, $J=1,47$ Гц, 1 H), 8,89 (д, $J=1,71$ Гц, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 709,3 ($M+H^+$).

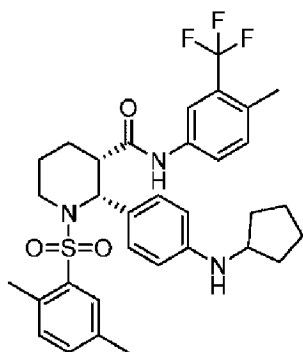
Пример S12: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-((2,4-диметилфенил)-сульфонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид (Соединение No. 9)



К смеси (2R,3S)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-карбоксамид (50 мг, 112,23 мкмоль) и DIEA (21,76 мг, 168,35 мкмоль, 29,32 мкл) в DCM (1,5 мл) добавляли по каплям раствор 2,4-диметилбензолсульфонилхлорида (20,67 мг, 101,01 мкмоль, 13,68 мкл) в DCM (0,5 мл) при 20°C. Затем смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150×25 мм х5 мкм; подвижная фаза: [вода(0,05%НCl)-ACN];B%: 50%-80%, 8 мин) с получением (2R,3S)-2-[4-

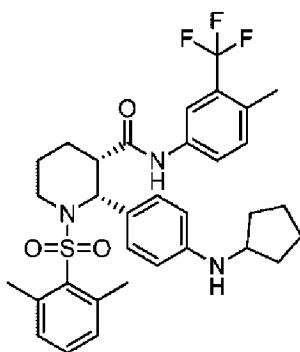
(циклопентиламино)фенил]-1-(2,4-диметилфенил)сульфонил-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-карбоксамида (15 мг, 24,44 мкмоль, 21,78% выход, 100% чистота) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,53-1,63 (м, 3 Н), 1,65-1,83 (м, 4 Н), 1,84-1,98 (м, 3 Н), 2,04-2,13 (м, 1 Н), 2,14-2,28 (м, 1 Н), 2,36(с, 3 Н), 2,39 (с, 3 Н), 2,46 (с, 3 Н), 3,00-3,12 (м, 1 Н), 3,18 (дт, $J=12,74$, 4,67 Гц, 1 Н), 3,67 (квин, $J=6,15$ Гц, 1 Н), 3,77 (ушир.д, $J=11,29$ Гц, 1 Н), 5,38 (бр, д, $J=5,27$ Гц, 1 Н), 6,66 (ушир.д, $J=6,27$ Гц, 2 Н), 6,99-7,10 (м, 4 Н), 7,14 (д, $J=8,28$ Гц, 1 Н), 7,42 (ушир.д, $J=8,28$ Гц, 1 Н), 7,53 (с, 1 Н), 7,67 (ушир.с, 1 Н), 7,79- 7,88 (м, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 614,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример S13: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-((2,5-диметилфенил)-сульфонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамида (Соединение No. 10)



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S12. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,46 (2 Н, ушир.с), 1,79 (11 Н, ушир.с), 1,95-2,12 (2 Н, м), 2,27 (3 Н, с), 2,39 (6 Н, ушир. д, $J=19,32$ Гц), 2,89 (1 Н, ушир.т, $J=13,45$ Гц), 3,13 (1 Н, ушир.с), 3,58 (1 Н, ушир.с), 3,76 (1 Н, ушир. д, $J=14,18$ Гц), 5,56 (1 Н, ушир.с), 7,11 (2 Н, ушир. д, $J=7,83$ Гц), 7,19-7,25 (2 Н, м), 7,28 (2 Н, ушир.с), 7,43 (1 Н, ушир. д, $J=8,07$ Гц), 7,63 (1 Н, ушир.с), 7,79 (1 Н, ушир.с), 8,00 (1 Н, ушир.с), 10,99 (1 Н, ушир.с). LC-MS: (ES) m/z 614,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

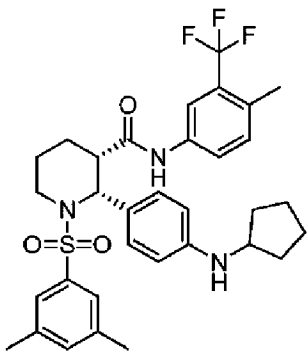
Пример S14: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-((2,6-диметилфенил)-сульфонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамида (Соединение No. 11)



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S12. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,35-1,57 (м, 5 Н), 1,66 (ушир.с, 2 Н), 1,74-1,91 (м, 4 Н), 2,16

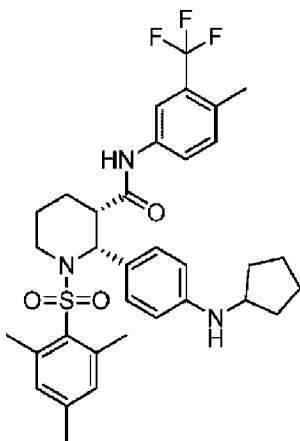
(ушир.д, $J=10,3$ Гц, 1 Н), 2,35 (с, 3 Н), 2,56 (с, 6 Н), 3,05-3,15 (м, 1 Н), 3,18-3,32 (м, 2 Н), 3,65 (ушир.с, 1 Н), 5,36 (ушир.с, 1 Н), 6,20-6,74 (м, 1 Н), 6,77-7,20 (м, 2 Н), 7,23 (д, $J=7,8$ Гц, 2 Н), 7,30 (д, $J=8,3$ Гц, 1 Н), 7,36-7,43 (м, 1 Н), 7,54 (ушир.д, $J=8,3$ Гц, 1 Н), 7,74 (д, $J=1,8$ Гц, 1 Н), 10,10 (ушир.с, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 614,4 ($M+H^+$).

Пример S15: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-((3,5-диметилфенил)-сульфонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид (Соединение No. 12)



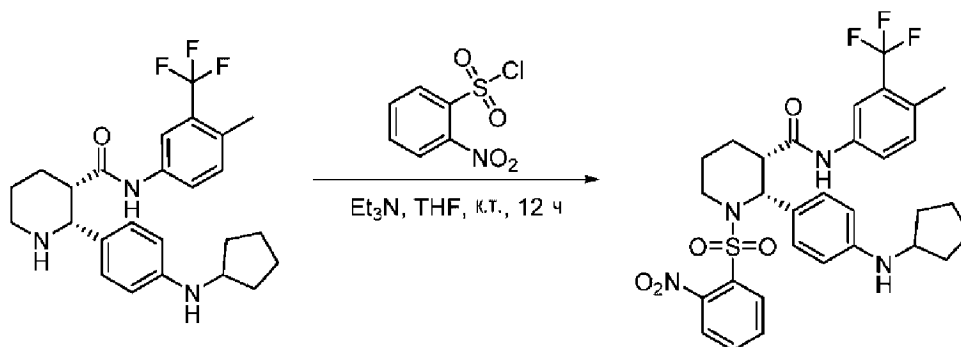
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S12. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,59 (ушир.д, $J=6,39$ Гц, 5 Н), 1,73-1,84 (м, 3 Н), 1,86-2,04 (м, 4 Н), 2,22 (с, 6 Н), 2,39 (с, 3 Н), 2,87-3,02 (м, 2 Н), 3,65 (ушир.т, $J=5,73$ Гц, 1 Н), 3,82 (ушир.д, $J=10,14$ Гц, 1 Н), 5,73 (ушир.с, 1 Н), 6,61 (ушир.с, 2 Н), 7,00-7,18 (м, 4 Н), 7,27-7,34 (м, 1 Н), 7,43 (ушир.д, $J=7,72$ Гц, 1 Н), 7,53 (ушир.с, 1 Н), 7,96 (ушир.с, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 614,3 ($M+H^+$).

Пример S16: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(мезитилсульфонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид (Соединение No. 13)



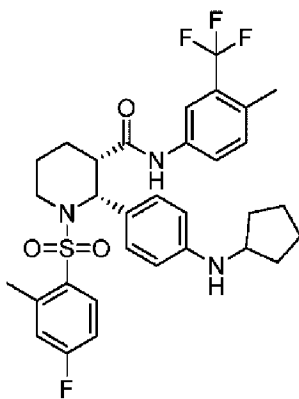
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S12. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,62-1,74 (м, 4 Н), 1,82 (ушир.с, 2 Н), 1,95 (ушир.д, $J=6,75$ Гц, 4 Н), 2,24 (ушир.д, $J=12,51$ Гц, 1 Н), 2,31 (с, 3 Н), 2,39 (с, 3 Н), 2,59 (с, 6 Н), 3,20-3,28 (м, 1 Н), 3,42 (ушир.д, $J=8,38$ Гц, 2 Н), 3,89 (ушир.т, $J=6,63$ Гц, 1 Н), 4,82 (ушир.с, 1 Н), 5,48 (ушир.д, $J=6,25$ Гц, 1 Н), 7,03 (с, 2 Н), 7,21-7,31 (м, 3 Н), 7,41 (ушир.д, $J=8,25$ Гц, 1 Н), 7,53 (ушир.д, $J=7,88$ Гц, 2 Н), 7,69 (с, 1 Н), 10,06 (с, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 628,3 ($M+H^+$).

Пример S17: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-((2-нитрофенил)сульфонил)пиперидин-3-карбоксамиды (Соединение No. 14)



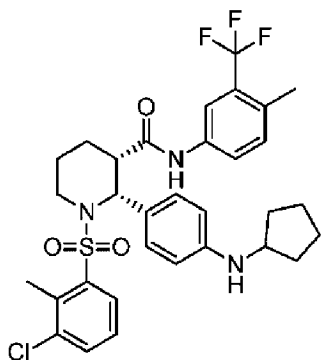
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S12. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,49 (ушир.с, 2 Н), 1,71 (ушир.с, 2 Н), 1,77-1,87 (м, 6 Н), 1,94-2,09 (м, 2 Н), 2,41 (с, 3 Н), 3,00-3,15 (м, 2 Н), 3,59-3,70 (м, 1 Н), 3,88 (ушир.д, $J=11,74$ Гц, 1 Н), 5,71 (ушир.д, $J=4,65$ Гц, 1 Н), 7,19 (д, $J=8,07$ Гц, 1 Н), 7,45 (ушир.с, 3 Н), 7,50 (ушир.д, $J=7,83$ Гц, 1 Н), 7,60-7,75 (м, 4 Н), 7,98 (ушир.д, $J=7,34$ Гц, 1 Н), 8,15 (ушир.с, 1 Н), 11,06 (ушир.с, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 631,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример S18: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-((4-фтор-2-метилфенил)сульфонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамиды (Соединение No. 15)



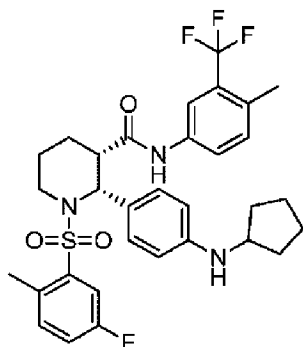
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S12. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,49 (ушир.с, 2 Н), 1,82 (ушир.с, 8 Н), 2,01-2,14 (м, 2 Н), 2,41 (с, 3 Н), 2,50 (с, 3 Н), 2,91-3,05 (м, 1 Н), 3,18 (ушир.д, $J=4,52$ Гц, 1 Н), 3,61 (ушир.с, 1 Н), 3,78 (ушир.д, $J=11,29$ Гц, 1 Н), 5,54 (ушир.д, $J=4,52$ Гц, 1 Н), 6,94-7,02 (м, 2 Н), 7,18 (ушир.д, $J=8,03$ Гц, 3 Н), 7,31 (ушир.с, 1 Н), 7,42 (ушир.д, $J=7,78$ Гц, 1 Н), 7,62 (с, 1 Н), 7,81 (ушир.с, 1 Н), 7,91-8,04 (м, 1 Н), 10,85 (ушир.с, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 618,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример S19: Синтез (2R,3S)-1-((3-хлор-2-метилфенил)сульфонил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамиды (Соединение No. 16)



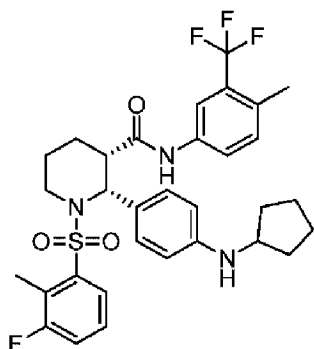
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным примеру S12. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,51 (ушир.с, 2 Н), 1,74 (ушир.д, $J=10,80$ Гц, 5 Н), 1,83-1,95 (м, 3 Н), 2,01-2,18 (м, 2 Н), 2,40 (ушир.с, 3 Н), 2,51 (с, 3 Н), 3,02-3,22 (м, 2 Н), 3,64 (ушир.т, $J=6,50$ Гц, 1 Н), 3,80 (ушир.д, $J=12,35$ Гц, 1 Н), 5,45 (ушир.д, $J=3,97$ Гц, 1 Н), 7,09 (ушир.с, 4 Н), 7,14-7,24 (м, 2 Н), 7,38 (ушир.д, $J=8,38$ Гц, 1 Н), 7,48-7,59 (м, 2 Н), 7,70 (ушир.с, 1 Н), 7,87 (ушир.д, $J=7,72$ Гц, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 634,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример S20: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-((5-фтор-2-метилфенил)-сульфонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид (Соединение No. 17)



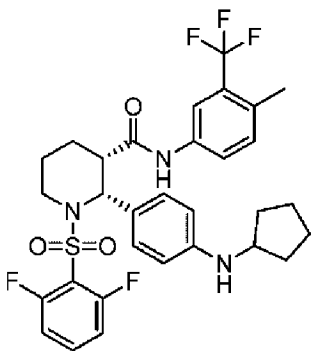
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S12. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,59-1,75 (м, 5 Н), 1,82 (ушир.с, 2 Н), 1,89-2,08 (м, 4 Н), 2,23 (квд, $J=13,53$, 3,91 Гц, 1 Н), 2,39 (с, 3 Н), 2,51 (с, 3 Н), 3,22 (ддд, $J=12,90$, 6,30, 4,03 Гц, 1 Н), 3,45 (тд, $J=13,14$, 2,57 Гц, 1 Н), 3,76 (ушир.д, $J=11,98$ Гц, 1 Н), 3,83-3,93 (м, 1 Н), 5,58 (д, $J=6,36$ Гц, 1 Н), 7,19-7,29 (м, 4 Н), 7,29-7,35 (м, 1 Н), 7,42 (дд, $J=8,19$, 1,83 Гц, 1 Н), 7,46-7,56 (м, 3 Н), 7,71 (д, $J=1,96$ Гц, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 618,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример S21: Синтез (2R,3S)-1-((3-фтор-2-метилфенил)сульфонил)-2-(4-(циклопентил-амино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид (Соединение No. 18)



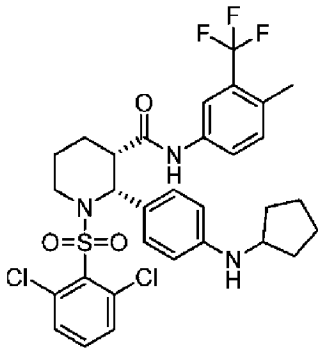
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S12. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,60-2,02 (м, 10 H), 2,12 (ушир.с, 2 H), 2,44 (ушир.с, 6 H), 3,18 (ушир.с, 2 H), 3,57-4,02 (м, 2 H), 5,54 (ушир.с, 1 H), 7,27 (ушир.с, 7 H), 7,45 (ушир.с, 1 H), 7,62 (ушир.с, 1 H), 7,70-8,13 (м, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 618,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример S22: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-((2,6-дифторфенил)-сульфонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид (Соединение No. 19)



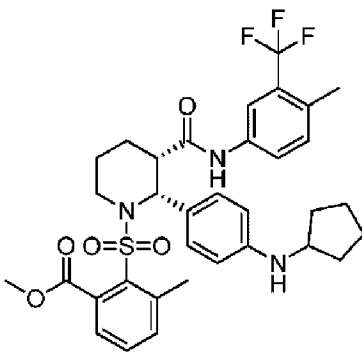
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S12. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,51-1,67 (м, 2 H), 1,73-1,94 (м, 8 H), 1,96-2,11 (м, 2 H), 2,38 (с, 3 H), 3,03 (ушир.с, 1 H), 3,16 (ушир.т, $J=12,96$ Гц, 1 H), 3,63 (ушир.с, 1 H), 4,04 (ушир.д, $J=11,49$ Гц, 1 H), 5,71 (ушир.д, $J=4,40$ Гц, 1 H), 6,84 (ушир.т, $J=8,80$ Гц, 2 H), 7,15 (ушир.д, $J=7,58$ Гц, 1 H), 7,18-7,26 (м, 2 H), 7,28-7,31 (м, 1 H), 7,38 (ушир.т, $J=7,58$ Гц, 2 H), 7,59 (с, 1 H), 7,98 (ушир.с, 1 H), 10,12-11,64 (м, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 622,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример S23: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-((2,6-дихлорфенил)-сульфонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид (Соединение No. 20)



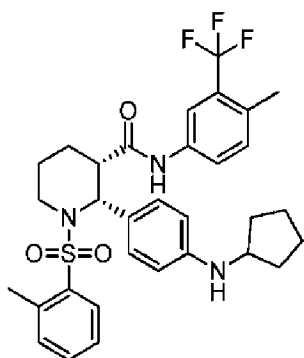
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S12. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,50 (ушир.с, 2 Н), 1,65 (ушир.с, 2 Н), 1,77-1,94 (м, 6 Н), 2,04 (ушир.д, $J=16,54$ Гц, 2 Н), 2,40 (ушир.с, 3 Н), 3,09-3,27 (м, 2 Н), 3,62 (ушир.с, 1 Н), 4,03 (ушир.д, $J=13,67$ Гц, 1 Н), 5,57 (ушир.д, $J=4,85$ Гц, 1 Н), 7,18 (ушир.д, $J=7,94$ Гц, 3 Н), 7,25 (ушир.с, 1 Н), 7,30 (с, 1 Н), 7,35-7,46 (м, 3 Н), 7,60 (с, 1 Н), 7,72 (ушир.с, 1 Н), 9,53-11,11 (м, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 654,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример S24: Синтез метил-2-(((2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-3-((4-метил-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)пиперидин-1-ил)сульфонил)-3-метилбензоата (Соединение No. 21)



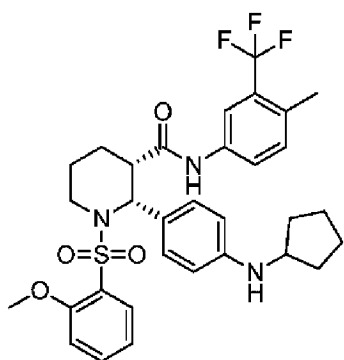
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S12. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,59-1,73 (м, 5 Н), 1,76-1,88 (м, 2 Н), 1,89-2,03 (м, 4 Н), 2,26 (квд, $J=13,55$, 4,02 Гц, 1 Н), 2,39 (д, $J=1,51$ Гц, 3 Н), 2,56 (с, 3 Н), 3,24 (ддд, $J=13,05$, 6,02, 3,76 Гц, 1 Н), 3,32-3,37 (м, 1 Н), 3,82-3,91 (м, 1 Н), 3,95 (с, 4 Н), 5,57 (д, $J=6,27$ Гц, 1 Н), 7,20-7,28 (м, 3 Н), 7,34 (д, $J=7,03$ Гц, 1 Н), 7,41-7,50 (м, 4 Н), 7,54-7,60 (м, 1 Н), 7,75-7,79 (м, 1 Н), 9,82 (с, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 680,1 ($\text{M}+\text{Na}$).

Пример S25: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(о-толилсульфонил)пиперидин-3-карбоксамид (Соединение No. 22)



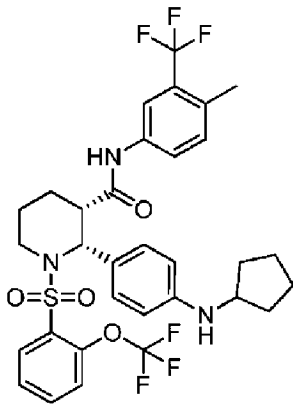
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S12. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,56-1,89 (11 H, м) 2,03 (2 H, ушир.с) 2,37 (3 H, с) 2,46 (3 H, с) 2,91 (1 H, ушир.т, $J=12,96$ Гц) 3,15 (1 H, ушир.с) 3,57 (1 H, ушир.с) 3,79 (1 H, ушир. д, $J=12,23$ Гц) 5,53 (1 H, ушир. д, $J=4,16$ Гц) 7,15 (3 H, ушир. д, $J=6,36$ Гц) 7,22 (1 H, с) 7,34 (2 H, ушир. д, $J=7,34$ Гц) 7,41 (2 H, ушир.т, $J=7,09$ Гц) 7,63 (1 H, с) 7,93 (1 H, ушир. д, $J=7,83$ Гц) 8,06 (1 H, ушир.с) 11,12 (1 H, ушир.с). LC-MS: (ES) m/z 622,3 ($\text{M}+\text{Na}$).

Пример S26: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-((2-метоксифенил)сульфонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид (Соединение No. 23)



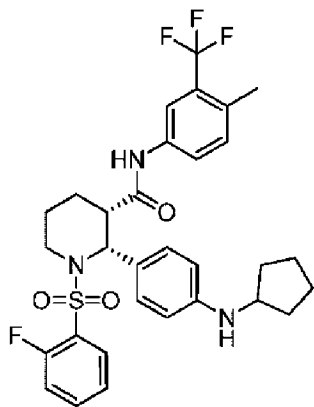
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S12. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,64 (тд, $J=12,84$, 5,14 Гц, 5 H), 1,81 (ушир.д, $J=5,62$ Гц, 2 H), 1,89-2,06 (м, 4 H), 2,11-2,25 (м, 1 H), 2,38 (с, 3 H), 3,14 (ддд, $J=12,96$, 6,24, 3,79 Гц, 1 H), 3,44-3,55 (м, 1 H), 3,78-3,87 (м, 4 H), 3,99-4,09 (м, 1 H), 5,57 (д, $J=6,36$ Гц, 1 H), 6,89-6,99 (м, 2 H), 7,15 (ушир.д, $J=8,07$ Гц, 2 H), 7,23 (д, $J=8,31$ Гц, 1 H), 7,38-7,49 (м, 4 H), 7,69 (д, $J=1,96$ Гц, 1 H), 7,78 (д, $J=8,07$ Гц, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 616,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример S27: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-((2-(трифторметокси)фенил)сульфонил)пиперидин-3-карбоксамид (Соединение No. 24)



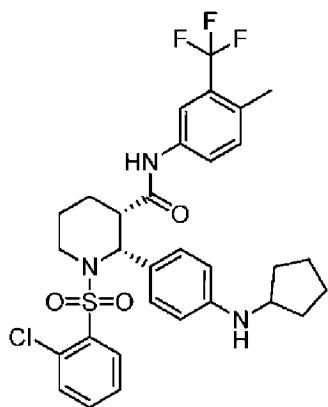
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S12. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,48 (2 Н, ушир.с) 1,72-2,07 (11 Н, м) 2,37 (3 Н, ушир.с) 2,91-3,09 (2 Н, м) 3,58 (1 Н, ушир.с) 3,88 (1 Н, ушир. д, $J=12,47$ Гц) 5,61 (1 Н, ушир. д, $J=5,14$ Гц) 7,14 (1 Н, ушир. д, $J=8,07$ Гц) 7,22 (2 Н, ушир.с) 7,25-7,41 (4 Н, м) 7,45-7,53 (1 Н, м) 7,58 (1 Н, с) 7,73-7,87 (2 Н, м) 11,07 (1 Н, ушир.с). LC-MS: (ES) m/z 670,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример S28: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-((2-фторфенил)сульфонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид (Соединение No. 25)



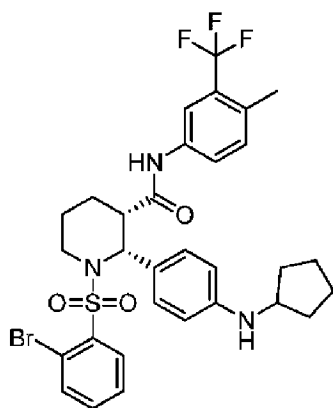
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S12. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,60-2,07 (12 Н, м) 2,36 (3 Н, с) 2,91-3,02 (1 Н, м) 3,09 (1 Н, ушир.т, $J=12,96$ Гц) 3,61 (1 Н, квин, $J=6,48$ Гц) 3,89 (1 Н, ушир. д, $J=11,00$ Гц) 5,64 (1 Н, ушир. д, $J=5,14$ Гц) 6,90 (2 Н, ушир.с) 7,01-7,19 (6 Н, м) 7,34-7,46 (2 Н, м) 7,54 (1 Н, с) 7,68 (1 Н, ушир.т, $J=7,09$ Гц) 7,87 (1 Н, ушир.с). LC-MS: (ES) m/z 604,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример S29: Синтез (2R,3S)-1-((2-(4-(2,4-difluорфенил)сульфонил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид (Соединение No. 26)



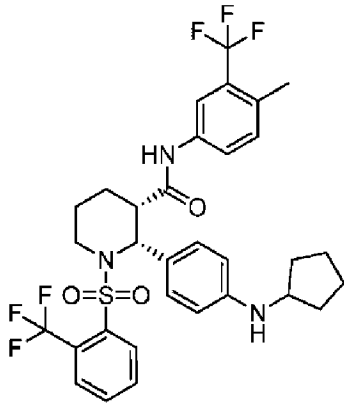
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S12. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,38-1,61 (2 H, м) 1,79 (9 H, ушир.с) 1,98 (2 H, ушир.с) 2,37 (3 H, с) 3,01-3,19 (2 H, м) 3,59 (1 H, ушир.с) 3,85 (1 H, ушир. д, $J=11,25$ Гц) 5,59 (1 H, ушир. д, $J=5,07$ Гц) 7,15 (1 H, ушир. д, $J=8,16$ Гц) 7,21 (1 H, ушир.с) 7,26-7,34 (3 H, м) 7,36-7,46 (3 H, м) 7,59 (1 H, с) 7,86 (1 H, ушир.с) 8,01 (1 H, ушир. д, $J=7,94$ Гц) 10,46-11,32 (1 H, м). LC-MS: (ES) m/z 620,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример S30: Синтез (2R,3S)-1-((2-бромфенил)сульфонил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид (Соединение No. 27)



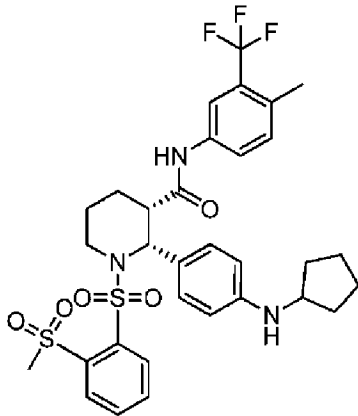
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S12. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,60-1,73 (м, 5 H), 1,78-1,89 (м, 2 H), 1,90-2,03 (м, 4 H), 2,13-2,30 (м, 1 H), 2,38 (д, $J=1,25$ Гц, 3 H), 3,26-3,31 (м, 1 H), 3,54 (тд, $J=13,30, 2,51$ Гц, 1 H), 3,78 (уш. дд, $J=13,55, 3,26$ Гц, 1 H), 3,83-3,93 (м, 1 H), 5,59 (д, $J=6,27$ Гц, 1 H), 7,22-7,29 (м, 3 H), 7,40-7,44 (м, 1 H), 7,44-7,53 (м, 4 H), 7,68-7,75 (м, 2 H), 8,11 (дд, $J=7,53, 2,01$ Гц, 1 H), 9,98 (с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 664,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример S31: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-((2-(трифторметил)фенил)сульфонил)пиперидин-3-карбоксамид (Соединение No. 28)



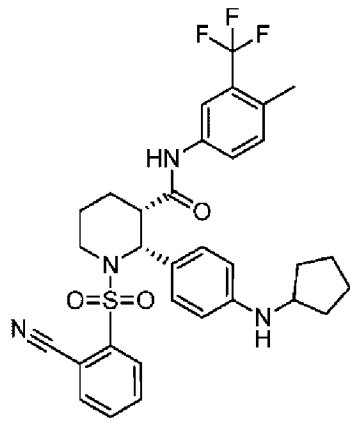
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S12. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,59-1,75 (м, 5 Н), 1,82 (ушир.с, 2 Н), 1,88-2,07 (м, 4 Н), 2,12-2,27 (м, 1 Н), 2,39 (с, 3 Н), 3,23 (ддд, $J=12,90, 6,17, 3,91$ Гц, 1 Н), 3,41-3,56 (м, 1 Н), 3,81-3,93 (м, 2 Н), 5,64 (д, $J=6,11$ Гц, 1 Н), 7,21-7,31 (м, 3 Н), 7,44 (дд, $J=8,19, 1,83$ Гц, 1 Н), 7,50 (ушир.д, $J=7,34$ Гц, 2 Н), 7,67-7,78 (м, 3 Н), 7,89 (ушир.д, $J=7,34$ Гц, 1 Н), 8,10 (ушир.д, $J=7,09$ Гц, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 654,1 ($M+H^+$).

Пример S32: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-((2-(метилсульфонил)фенил)сульфонил)пиперидин-3-карбоксамид (Соединение No. 29)



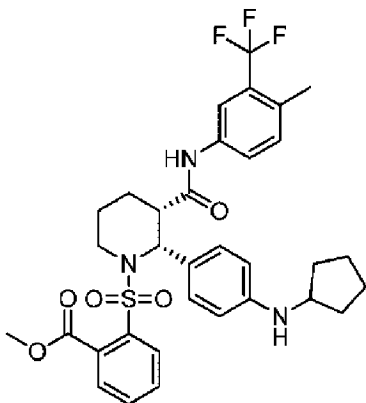
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S12. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,63 (ушир.д, $J=11,80$ Гц, 4 Н), 1,72-1,92 (м, 7 Н), 1,95-2,11 (м, 1 Н), 2,41 (с, 3 Н), 2,70-2,81 (м, 1 Н), 2,98 (ушир.т, $J=12,80$ Гц, 1 Н), 3,62 (с, 3 Н), 3,65-3,71 (м, 1 Н), 3,86 (ушир.д, $J=11,54$ Гц, 1 Н), 6,15 (д, $J=4,52$ Гц, 1 Н), 7,19 (д, $J=8,28$ Гц, 1 Н), 7,49 (ушир.с, 1 Н), 7,53-7,58 (м, 1 Н), 7,65 (ушир.д, $J=8,28$ Гц, 2 Н), 7,83 (д, $J=2,01$ Гц, 1 Н), 7,88 (квинд, $J=7,56, 7,56, 7,56, 7,56, 1,63$ Гц, 2 Н), 8,34 (дд, $J=7,53, 1,51$ Гц, 1 Н), 8,50 (дд, $J=7,53, 1,76$ Гц, 1 Н), 8,86 (с, 1 Н), 11,10 (с, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 664,4 ($M+H^+$).

Пример S33: Синтез (2R,3S)-1-((2-цианофенил)сульфонил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид (Соединение No. 30)



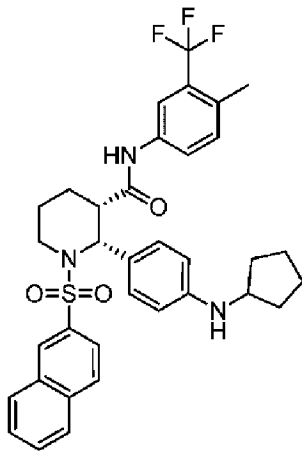
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S12. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,07-1,26 (1 H, м) 1,48 (2 H, ушир.с) 1,69-2,05 (10 H, м) 2,40 (3 H, с) 3,14 (2 H, ушир.т, $J=11,03$ Гц) 3,50-3,70 (2 H, м) 5,98 (1 H, ушир. д, $J=4,41$ Гц) 7,18 (1 H, ушир. д, $J=8,16$ Гц) 7,25 (1 H, с) 7,52 (3 H, ушир. д, $J=8,16$ Гц) 7,63-7,79 (3 H, м) 7,89 (1 H, д, $J=7,50$ Гц) 8,09 (1 H, ушир. д, $J=7,50$ Гц) 8,40 (1 H, с) 10,22-11,57 (1 H, м). LC-MS: (ES) m/z 611,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример S34: Синтез метил2-(((2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-3-((4-метил-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)пиперидин-1-ил)сульфонил)бензоата (Соединение No. 31)



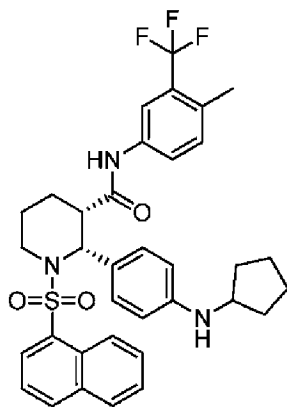
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S12. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,39-1,54 (м, 1 H), 1,61-1,74 (м, 4 H), 1,77-2,02 (м, 6 H), 2,02-2,18 (м, 1 H), 2,40 (д, $J=1,22$ Гц, 3 H), 2,99 (ддд, $J=12,84, 5,62, 3,79$ Гц, 1 H), 3,20-3,29 (м, 1 H), 3,84-3,94 (м, 1 H), 3,97-4,05 (м, 4 H), 5,76 (д, $J=5,62$ Гц, 1 H), 7,25-7,31 (м, 3 H), 7,50-7,64 (м, 5 H), 7,65-7,71 (м, 1 H), 7,82 (д, $J=2,20$ Гц, 1 H), 7,93 (д, $J=7,83$ Гц, 1 H), 9,86 (с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 666,2 ($\text{M}+\text{Na}$).

Пример S35: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифтор-метил)фенил)-1-(нафталин-2-илсульфонил)пиперидин-3-карбоксамид (Соединение No. 32)



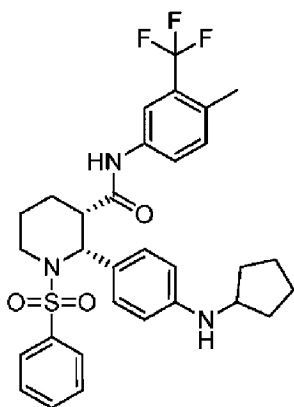
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S12. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,46 (1 Н, ушир.с) 1,61-1,96 (13 Н, м) 2,25 (3 Н, с) 2,71 (1 Н, ушир. д, $J=5,07$ Гц) 2,95 (1 Н, ушир.т, $J=12,68$ Гц) 3,54-3,68 (1 Н, м) 3,96 (1 Н, ушир. д, $J=11,47$ Гц) 6,06 (1 Н, ушир.с) 6,99 (1 Н, ушир. д, $J=7,94$ Гц) 7,16 (2 Н, ушир. д, $J=8,16$ Гц) 7,25 (1 Н, с) 7,39 (1 Н, ушир. д, $J=7,94$ Гц) 7,47-7,64 (4 Н, м) 7,81-7,92 (3 Н, м) 8,27 (1 Н, ушир.с) 8,45 (1 Н, ушир.с). LC-MS: (ES) m/z 636,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример S36: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(нафталин-1-илсульфонил)пиперидин-3-карбоксамид (Соединение No. 33)



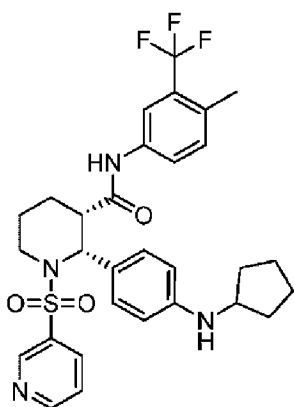
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S12. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,46-1,73 (м, 5 Н), 1,77-1,99 (м, 6 Н), 2,14 (квд, $J=13,37$, 3,42 Гц, 1 Н), 2,39 (с, 3 Н), 3,17 (ддд, $J=12,90$, 6,17, 3,91 Гц, 1 Н), 3,40 (тд, $J=13,14$, 2,32 Гц, 1 Н), 3,79 (квин, $J=6,91$ Гц, 1 Н), 3,91 (уш. дд, $J=13,57$, 3,06 Гц, 1 Н), 5,72 (д, $J=6,36$ Гц, 1 Н), 7,10 (д, $J=8,56$ Гц, 2 Н), 7,25 (д, $J=8,31$ Гц, 1 Н), 7,37 (д, $J=8,56$ Гц, 2 Н), 7,43 (дд, $J=8,31$, 1,71 Гц, 1 Н), 7,51 (т, $J=7,83$ Гц, 1 Н), 7,56-7,68 (м, 2 Н), 7,71 (д, $J=1,71$ Гц, 1 Н), 7,95 (д, $J=7,83$ Гц, 1 Н), 8,10 (д, $J=8,07$ Гц, 1 Н), 8,21 (д, $J=7,34$ Гц, 1 Н), 8,58 (д, $J=8,31$ Гц, 1 Н), 10,11 (с, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 658,4 ($\text{M}+\text{Na}$).

Пример S37: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифтор-метил)фенил)-1-(фенилсульфонил)пиперидин-3-карбоксамид (Соединение No. 34)



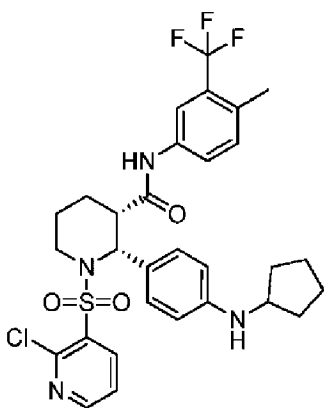
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S12. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,41-1,55 (м, 2 Н), 1,79 (ушир.д, $J=12,57$ Гц, 6 Н), 1,92 (ушир.с, 4 Н), 2,39 (ушир.с, 3 Н), 2,78-3,03 (м, 2 Н), 3,67 (ушир.с, 1 Н), 3,86 (ушир.д, $J=11,69$ Гц, 1 Н), 5,85 (ушир.с, 1 Н), 6,98 (ушир.с, 2 Н), 7,14 (ушир.с, 3 Н), 7,35-7,52 (м, 4 Н), 7,60 (ушир.с, 1 Н), 7,68 (ушир.д, $J=7,06$ Гц, 2 Н), 8,09 (ушир.с, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 608,3 ($\text{M}+\text{Na}$).

Пример S38: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифтор-метил)фенил)-1-(пиридин-3-илсульфонил)пиперидин-3-карбоксоамида (Соединение No. 35)



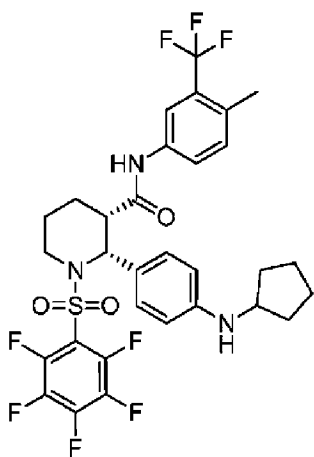
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S12. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,55-1,75 (4 Н, м) 1,76-1,88 (3 Н, м) 1,88-2,15 (5 Н, м) 2,37 (3 Н, с) 3,14-3,22 (1 Н, м) 3,31-3,42 (1 Н, м) 3,80-3,93 (1 Н, м) 4,01 (1 Н, ушир. д, $J=8,80$ Гц) 5,70 (1 Н, д, $J=6,60$ Гц) 7,19-7,28 (3 Н, м) 7,40 (1 Н, ушир. д, $J=8,56$ Гц) 7,46 (2 Н, д, $J=8,31$ Гц) 7,66 (1 Н, дд, $J=8,07, 5,14$ Гц) 7,71 (1 Н, с) 8,25 (1 Н, ушир. д, $J=8,07$ Гц) 8,67-8,76 (2 Н, м). LC-MS: (ES) m/z 587,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример S39: Синтез (2R,3S)-1-((2-хлорпиридин-3-ил)сульфонил)-2-(4-(циклопентиламино)-фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксоамида (Соединение No.36)



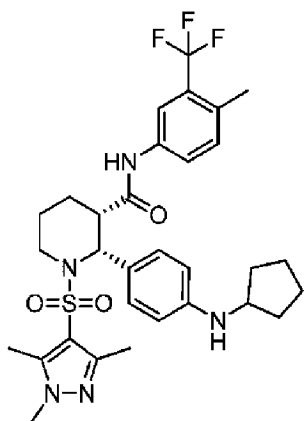
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S12. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,59-1,75 (м, 5 Н), 1,82 (ушир. д, $J=4,89$ Гц, 2 Н), 1,90-2,01 (м, 3 Н), 2,06 (ушир. д, $J=13,45$ Гц, 1 Н), 2,16-2,30 (м, 1 Н), 2,38 (д, $J=1,22$ Гц, 3 Н), 3,25 (ddd, $J=12,96, 6,60, 4,16$ Гц, 1 Н), 3,65 (тд, $J=13,27, 2,81$ Гц, 1 Н), 3,80-3,91 (м, 1 Н), 3,99 (ушир. д, $J=10,27$ Гц, 1 Н), 5,53 (д, $J=6,60$ Гц, 1 Н), 7,23 (т, $J=8,80$ Гц, 3 Н), 7,37-7,43 (м, 1 Н), 7,45-7,51 (м, 3 Н), 7,68 (д, $J=1,96$ Гц, 1 Н), 8,37-8,50 (м, 2 Н), 10,08 (с, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 621,3 ($M+H^+$).

Пример S40: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифтор-метил)фенил)-1-((перфторфенил)сульфонил)пиперидин-3-карбоксамид (Соединение No. 37)



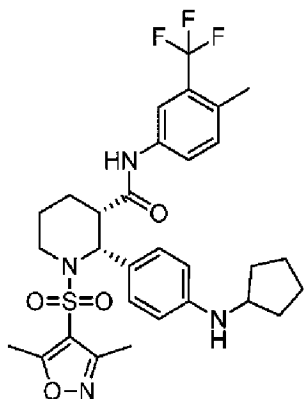
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S12. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,53-1,71 (4 Н, м) 1,72-1,99 (6 Н, м) 2,05-2,16 (2 Н, м) 2,37 (3 Н, с) 3,17 (1 Н, ддд, $J=12,72, 6,36, 3,67$ Гц) 3,59 (1 Н, ушир. т, $J=12,84$ Гц) 3,77-3,87 (1 Н, м) 4,08-4,16 (1 Н, м) 5,63 (1 Н, д, $J=6,60$ Гц) 7,16 (2 Н, ушир. д, $J=8,31$ Гц) 7,23 (1 Н, д, $J=8,31$ Гц) 7,38 (1 Н, ушир. д, $J=8,31$ Гц) 7,46 (2 Н, д, $J=8,56$ Гц) 7,69 (1 Н, д, $J=1,71$ Гц). LC-MS: (ES) m/z 676,2 ($M+H^+$).

Пример S41: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифтор-метил)фенил)-1-((1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбоксамид (Соединение No. 38)



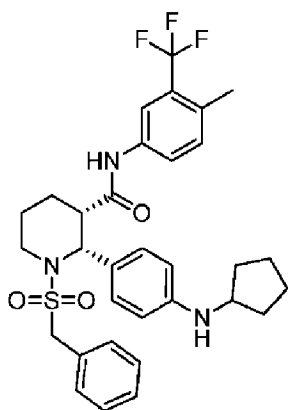
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S12. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,53 (ушир.с, 1 H), 1,64 (ушир.с, 2 H), 1,72-2,09 (м, 9 H), 2,25 (с, 3 H), 2,34 (с, 3 H), 2,41 (с, 3 H), 2,96 (ушир.т, $J=12,55$ Гц, 1 H), 3,02-3,13 (м, 1 H), 3,66 (с, 4 H), 3,77 (ушир.д, $J=12,30$ Гц, 1 H), 5,70 (ушир.д, $J=4,27$ Гц, 1 H), 7,17 (ушир.д, $J=8,28$ Гц, 1 H), 7,31 (ушир.д, $J=8,28$ Гц, 2 H), 7,42-7,49 (м, 2 H), 7,67 (с, 1 H), 8,09 (ушир.с, 1 H), 11,20 (ушир.с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 640,4 (M+Na).

Пример S42: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-((3,5-диметилизоксазол-4-ил)сульфонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид (Соединение No. 8)



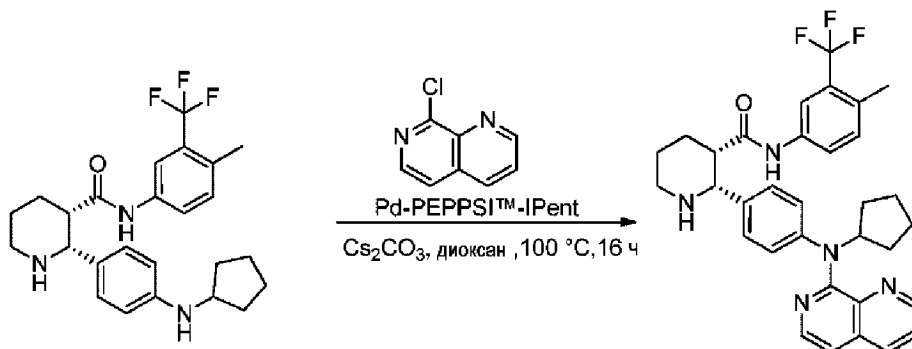
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S12. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,58-1,74 (м, 5 H), 1,76-1,92 (м, 3 H), 1,92-2,04 (м, 2 H), 2,05-2,15 (м, 2 H), 2,21 (с, 3 H), 2,40 (с, 3 H), 2,47 (с, 3 H), 3,17 (ддд, $J=12,65, 6,30, 3,79$ Гц, 1 H), 3,56 (тд, $J=12,90, 2,57$ Гц, 1 H), 3,83-3,97 (м, 2 H), 5,58 (д, $J=6,36$ Гц, 1 H), 7,27 (ушир.д, $J=8,07$ Гц, 3 H), 7,42-7,47 (м, 1 H), 7,52 (д, $J=8,31$ Гц, 2 H), 7,75 (д, $J=1,96$ Гц, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 627,2 (M+Na).

Пример S43: Синтез (2R,3S)-1-(бензилсульфонил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид (Соединение No. 40)



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S12. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,57-1,74 (м, 5 Н), 1,77-2,03 (м, 6 Н), 2,12-2,25 (м, 1 Н), 2,40 (с, 3 Н), 3,09-3,17 (м, 1 Н), 3,18-3,27 (м, 1 Н), 3,55-3,65 (м, 1 Н), 3,93 (квин, $J=6,97$ Гц, 1 Н), 4,10 (ушир.д, $J=13,69$ Гц, 1 Н), 4,28 (д, $J=13,69$ Гц, 1 Н), 5,55 (ушир.д, $J=5,87$ Гц, 1 Н), 7,23-7,31 (м, 3 Н), 7,31-7,40 (м, 5 Н), 7,44 (ушир.д, $J=7,09$ Гц, 1 Н), 7,65 (д, $J=8,56$ Гц, 2 Н), 7,74 (с, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 622,1 (M+Na).

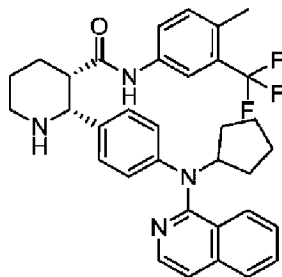
Пример S44: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентил(1,7-нафтиридин-8-ил)амино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксиамида (Соединение No. 168)



(2R,3S)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-пиперидин-3-карбоксиамид (150,00 мг, 286,18 мкмоль) и 8-хлор-1,7-нафтиридин (70,65 мг, 429,27 мкмоль) растворяли в диоксане (6 мл), к смеси добавляли Pd-PEPPSI™-IPent (22,69 мг, 28,62 мкмоль) и Cs_2CO_3 (279,73 мг, 858,54 мкмоль). Смесь перемешивали при 100°C в атмосфере N_2 в течение 16 ч. После охлаждения до 25°C , реакционную смесь фильтровали, фильтрат упаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода(0,05% HCl)-ACN]; В%: 30%-60%, 8 мин). Продукт, полученный в результате препаративной ВЭЖХ, очищали с помощью препаративной TLC (SiO_2 , DCM: MeOH=10:1) с получением (2R,3S)-2-[4-(циклопентил(1,7-нафтиридин-8-ил)амино)фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-карбоксиамида (6 мг, 8,95 мкмоль, 3,13% выход, 91% чистота, HCl) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,73-0,85 (5 Н, м), 1,13-1,34 (12 Н, м), 1,51-1,68 (20 Н, м), 1,79-1,89 (3

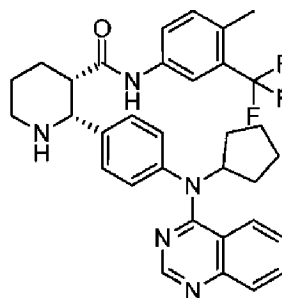
Н, м), 1,89-2,02 (4 Н, м), 2,16-2,24 (2 Н, м), 2,33 (3 Н, с), 2,80-2,91 (2 Н, м), 3,36 (1 Н, ушир. д, $J=10,76$ Гц), 3,92 (1 Н, д, $J=2,45$ Гц), 4,91 (1 Н, ушир.с), 6,86-6,93 (2 Н, м), 6,96 (1 Н, д, $J=5,38$ Гц), 6,99-7,07 (2 Н, м), 7,10 (2 Н, ушир. д, $J=8,31$ Гц), 7,45 (1 Н, ушир. д, $J=8,07$ Гц), 7,59 (1 Н, с) 7,74 (1 Н, д, $J=7,09$ Гц), 7,98 (1 Н, ушир. д, $J=2,69$ Гц), 8,09 (1 Н, д, $J=5,62$ Гц), 10,75 (1 Н, с). LCMS: m/z 574,3($M+H^+$).

Пример S45: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентил(изохинолин-1-ил)амино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид (Соединение No. 175)



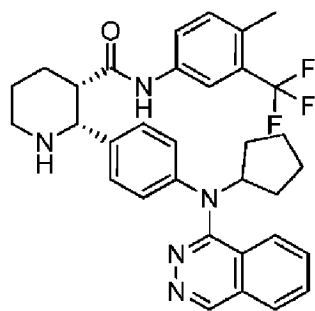
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S46. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,43-1,73 (1 Н, м) 1,43-1,70 (6 Н, м) 1,85-2,03 (1 Н, м) 2,13 (2 Н, ушир.с) 2,19-2,32 (3 Н, м) 2,41 (3 Н, д, $J=1,22$ Гц) 3,23-3,28 (2 Н, м) 3,65 (1 Н, ушир. д, $J=11,25$ Гц) 4,61 (1 Н, квин, $J=7,40$ Гц) 4,75 (1 Н, д, $J=3,18$ Гц) 6,86 (1 Н, т, $J=7,83$ Гц) 7,28 (1 Н, д, $J=8,31$ Гц) 7,38-7,45 (3 Н, м) 7,47-7,55 (2 Н, м) 7,60 (3 Н, д, $J=8,07$ Гц) 7,81-7,93 (3 Н, м). LC-MS: (ES) m/z 573,3 ($M+H^+$).

Пример S46: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентил(хиназолин-4-ил)амино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид (Соединение No. 177)



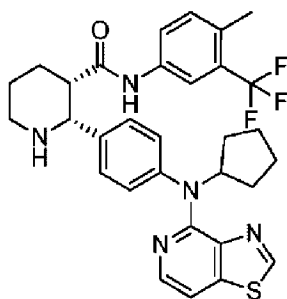
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S46. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,38-1,50 (м, 2 Н), 1,58 (ушир.д, $J=4,02$ Гц, 4 Н), 1,72 (ушир.д, $J=12,55$ Гц, 2 Н), 1,98-2,09 (м, 3 Н), 2,32 (ушир.д, $J=12,30$ Гц, 1 Н), 2,40 (с, 3 Н), 2,91-3,05 (м, 2 Н), 3,49 (ушир.д, $J=10,79$ Гц, 1 Н), 4,09 (д, $J=2,76$ Гц, 1 Н), 5,17-5,29 (м, 1 Н), 6,56-6,62 (м, 1 Н), 6,65-6,72 (м, 1 Н), 7,12 (ушир.д, $J=8,28$ Гц, 3 Н), 7,34-7,42 (м, 3 Н), 7,52 (ушир.д, $J=8,28$ Гц, 1 Н), 7,65-7,74 (м, 2 Н), 8,75 (с, 1 Н), 10,73 (с, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 574,2 ($M+H^+$).

Пример S47: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентил(фталазин-1-ил)амино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид (Соединение No. 179)



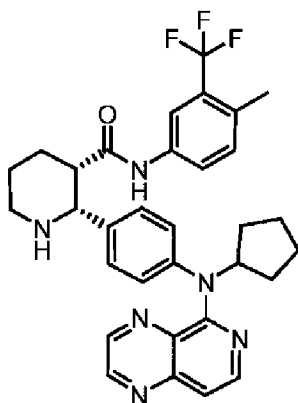
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S46. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,22-1,30 (2 Н, м), 1,80-1,98 (7 Н, м), 2,04 (2 Н, ушир.с), 2,25 (1 Н, ушир. д, $J=11,74$ Гц), 2,39 (3 Н, ушир.с), 2,90 (2 Н, ушир.с), 3,42 (1 Н, ушир. д, $J=11,98$ Гц), 3,97 (1 Н, ушир.с), 4,92 (1 Н, ушир.с), 6,99 (2 Н, ушир. д, $J=8,07$ Гц), 7,10 (1 Н, ушир. д, $J=8,31$ Гц), 7,15-7,23 (3 Н, м), 7,49 (3 Н, ушир.дд, $J=18,83, 7,83$ Гц), 7,60 (1 Н, ушир.с), 7,71 (1 Н, ушир. д, $J=7,83$ Гц), 9,11 (1 Н, с), 10,73 (1 Н, ушир.с). LCMS: m/z 574,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример S48: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентил(тиазоло[4,5-с]пиридин-4-ил)амино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид (Соединение No. 169)



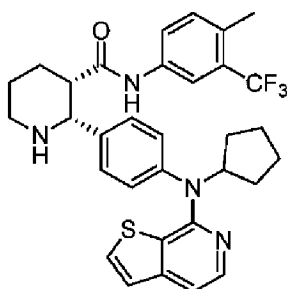
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично S46. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,65-0,94 (м, 1 Н), 1,41-1,62 (м, 6 Н), 1,66-2,05 (м, 8 Н), 2,22-2,35 (м, 1 Н), 2,40 (с, 3 Н), 2,91-3,11 (м, 2 Н), 3,48 (ушир.д, $J=11,0$ Гц, 1 Н), 4,08 (ушир.с, 1 Н), 5,16-5,31 (м, 1 Н), 7,08 (д, $J=8,3$ Гц, 2 Н), 7,14 (д, $J=8,3$ Гц, 1 Н), 7,23 (д, $J=5,5$ Гц, 1 Н), 7,30 (д, $J=8,3$ Гц, 2 Н), 7,55 (дд, $J=8,3, 1,5$ Гц, 1 Н), 7,66 (с, 1 Н), 8,09 (д, $J=5,5$ Гц, 1 Н), 8,21 (с, 1 Н), 10,76 (ушир.с, 1 Н). LCMS: m/z 580,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример S49: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентил(пиридо[3,4-b]пиразин-5-ил)амино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид (Соединение No. 172)



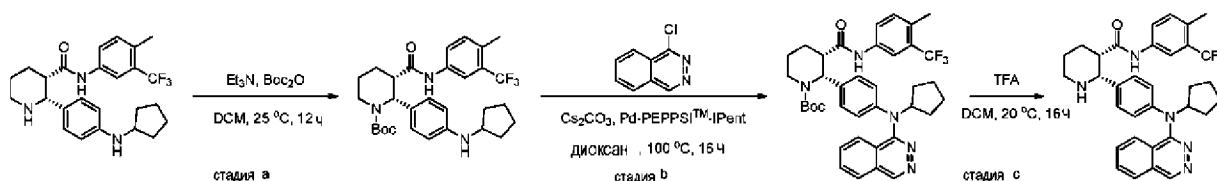
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично S46. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,36-1,56 (м, 2 H), 1,58-1,70 (м, 4 H), 1,86-1,94 (м, 1 H), 2,02-2,17 (м, 2 H), 2,19-2,25 (м, 2 H), 2,40 (с, 3 H), 3,19 (ушир.с, 1 H), 3,60 (ушир.д, $J=12,47$ Гц, 1 H), 4,33-4,44 (м, 1 H), 4,47-4,54 (м, 2 H), 4,72 (дд, $J=4,03, 2,08$ Гц, 1 H), 6,74 (дд, $J=8,80, 7,34$ Гц, 2 H), 6,92 (д, $J=6,36$ Гц, 1 H), 7,27 (д, $J=8,31$ Гц, 1 H), 7,37 (д, $J=8,80$ Гц, 2 H), 7,47-7,58 (м, 1 H), 7,67-7,72 (м, 1 H), 7,72 (д, $J=2,93$ Гц, 1 H), 7,93 (ушир.д, $J=8,31$ Гц, 1 H), 10,14 (ушир.д, $J=2,93$ Гц, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 575,4 ($M+H^+$).

Пример S50: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентил(тиено[2,3-с]пиридин-7-ил)амино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамида (Соединение No. 173)



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично S46. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,28-1,53 (м, 6 H), 1,72 (ушир.д, $J=13,8$ Гц, 2 H), 1,85-2,08 (м, 5 H), 2,27-2,43 (м, 5 H), 2,91-3,08 (м, 2 H), 3,50 (ушир.д, $J=10,0$ Гц, 1 H), 4,12 (д, $J=2,5$ Гц, 1 H), 5,10-5,26 (м, 1 H), 7,01 (с, 2 H), 7,05 (д, $J=5,5$ Гц, 1 H), 7,14 (д, $J=8,5$ Гц, 1 H), 7,23 (д, $J=8,3$ Гц, 2 H), 7,36 (д, $J=8,3$ Гц, 2 H), 7,56 (ушир.д, $J=8,0$ Гц, 1 H), 7,71 (с, 1 H), 8,07 (д, $J=5,5$ Гц, 1 H), 10,77 (с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 579,23 ($M+H^+$).

Пример S51: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентил(фталазин-1-ил)амино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамида (Соединение No. 179)



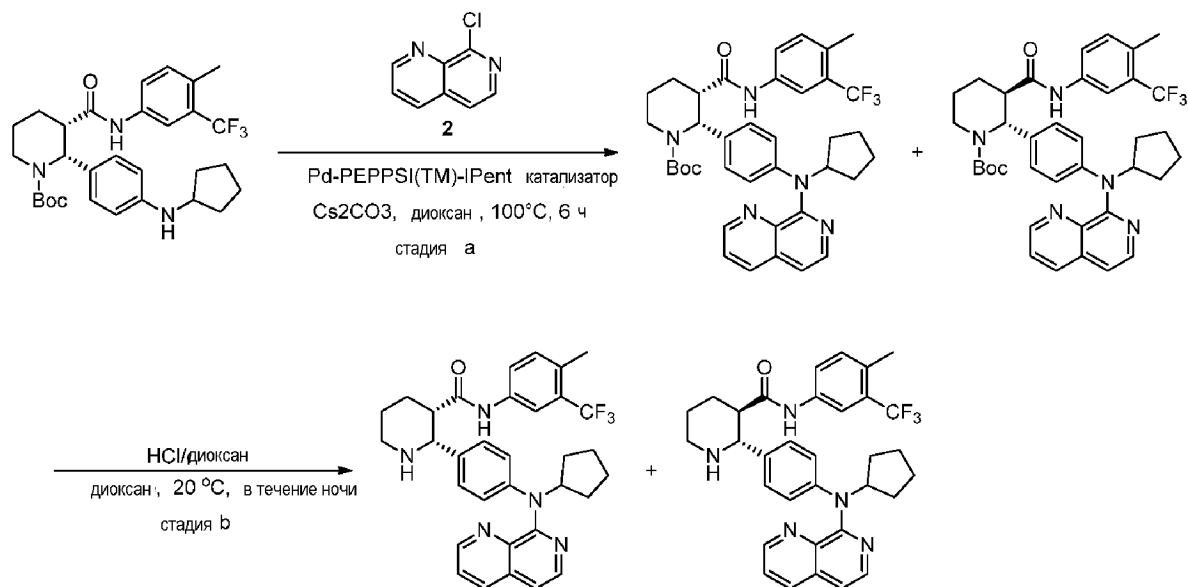
Стадия а) К смеси (2R,3S)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-карбоксамид (1 г, 1,91 ммоль) и Et₃N (386,12 мг, 3,82 ммоль, 531,11 мкл) в DCM (15 мл) добавляли WO₂O (416,39 мг, 1,91 ммоль, 438,31 мкл) одной порцией при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Отмечали светло-коричневый раствор. Реакционную смесь гасили H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка 4 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюирование с градиентом 0~30% этилацетата/петролейного эфира при 25 мл/мин) с получением целевого продукта трет-бутил(2R,3S)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]пиперидин-1-карбоксилата (540 мг, 940,19 мкмоль, 49,28% выход, 95% чистота) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,36-1,45 (м, 2 H), 1,48 (с, 9 H), 1,46-1,51 (м, 1 H), 1,52-1,75 (м, 5 H), 1,83 (ушир.д, J=13,30 Гц, 1 H), 1,90-1,99 (м, 3 H), 2,08-2,23 (м, 1 H), 2,39 (д, J=1,51 Гц, 3 H), 2,85-3,03 (м, 2 H), 3,57-3,75 (м, 2 H), 3,95 (ушир.д, J=14,05 Гц, 1 H), 5,79 (ушир.д, J=5,27 Гц, 1 H), 6,43-6,50 (м, 2 H), 7,08-7,21 (м, 3 H), 7,38 (дд, J=8,28, 2,26 Гц, 1 H), 7,59 (с, 1 H), 8,00 (ушир.с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 546,3 (M+H⁺).

Стадия б) Трет-бутил(2R,3S)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]пиперидин-1-карбоксилат (150 мг, 274,91 мкмоль) и 1-хлорфталазин (67,87 мг, 412,36 мкмоль) растворяли в диоксане (6 мл), к смеси добавляли Cs₂CO₃ (268,71 мг, 824,73 мкмоль) и Pd-PEPPSI™-IPent (21,80 мг, 27,49 мкмоль). Смесь перемешивали при 100°C в атмосфере N₂ в течение 16 ч. Смесь фильтровали, фильтрат упаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=100/0-1:1) и препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=1:1) с получением целевого продукта трет-бутил(2R,3S)-2-[4-[циклопентил(фталазин-1-ил)амино]фенил]-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]пиперидин-1-карбоксилата (12 мг, 17,81 мкмоль, 6,48% выход, 100% чистота) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,19-1,33 (6 H, м) 1,56 (9 H, ушир.с) 1,77-1,95 (7 H, м) 2,14-2,23 (1 H, м) 2,39 (3 H, с) 2,82 (1 H, ушир.т, J=13,08 Гц) 2,89-3,00 (1 H, м) 3,93 (1 H, ушир. д, J=12,23 Гц) 4,84 (1 H, ушир.с) 5,28 (1 H, с) 5,78 (1 H, ушир.с) 6,92 (2 H, ушир. д, J=8,31 Гц) 7,11 (1 H, ушир. д, J=8,07 Гц) 7,25 (2 H, с) 7,31 (1 H, ушир.т, J=7,83 Гц) 7,45 (2 H, ушир. д, J=8,31 Гц) 7,59 (1 H, т, J=7,46 Гц) 7,64 (1 H, с) 7,76 (1 H, д, J=8,07 Гц) 8,17 (1 H, ушир. д, J=13,94 Гц) 9,15 (1 H, с). LC-MS: (ES) m/z 674,3 (M+H⁺).

Стадия с) К смеси трет-бутил(2R,3S)-2-[4-[циклопентил(фталазин-1-ил)амино]фенил]-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]пиперидин-1-карбоксилата (8 мг, 11,87 мкмоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (154,00 мг, 1,35 ммоль, 0,1 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Отмечали светло-желтый раствор. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток разбавляли DCM (10 мл) и подщелачивали до pH=8~9 добавлением насыщенного раствора NaHCO₃, промывали

насыщенным соевым раствором (2×5 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт промывали смешанными растворителями (0,5 мл, петролейный эфир/EtOAc=10/1) и сушили в вакууме с получением целевого продукта (2R,3S)-2-[4-[циклопентил(фталазин-1-ил)амино]фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-карбоксамид (4,5 мг, 7,77 мкмоль, 65,41% выход, 99% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,69 (ушир.с, 2 H), 1,85-2,13 (м, 8 H), 2,17-2,32 (м, 2 H), 2,41 (с, 3 H), 2,86-2,98 (м, 2 H), 3,44 (ушир.д, J=11,49 Гц, 1 H), 3,99 (д, J=2,69 Гц, 1 H), 4,93 (ушир.с, 1 H), 5,24-5,49 (м, 1 H), 7,01 (д, J=8,31 Гц, 2 H), 7,12 (д, J=8,07 Гц, 1 H), 7,18-7,25 (м, 3 H), 7,28-7,37 (м, 1 H), 7,39-7,55 (м, 3 H), 7,63 (с, 1 H), 7,73 (д, J=8,07 Гц, 1 H), 9,12 (с, 1 H), 10,75 (с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 574,3 (M+H⁺).

Пример S52: Синтез (2R,3R)-2-(4-(циклопентил(1,7-нафтиридин-8-ил)амино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид и (2R,3R)-2-(4-(циклопентил(1,7-нафтиридин-8-ил)амино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид (Соединение No. 168 и 171)



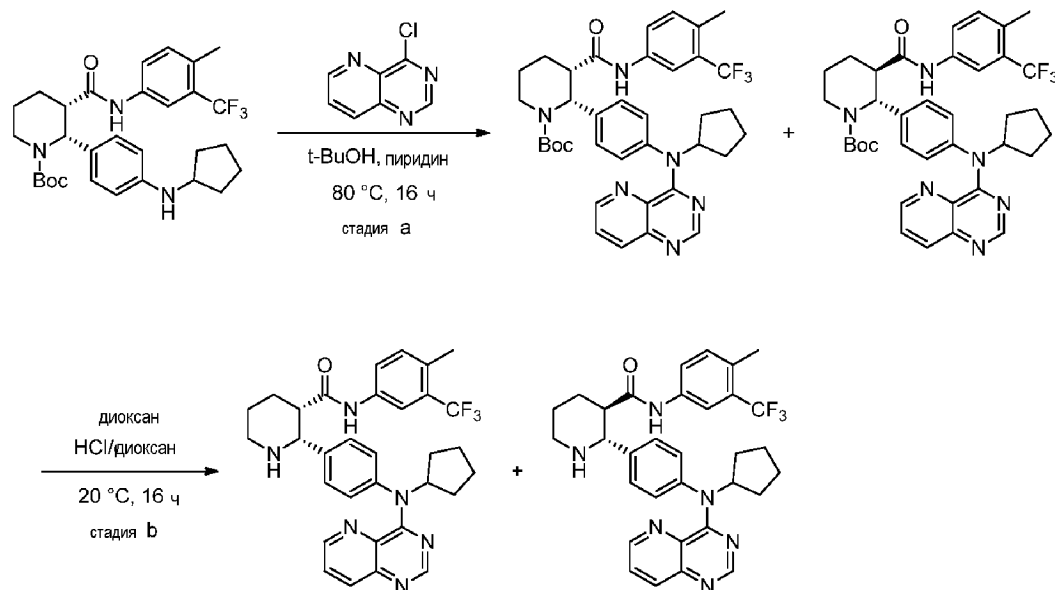
Стадия а) Смесь трет-бутил(2R,3S)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 366,55 мкмоль), 8-хлор-1,7-нафтиридина (75 мг, 455,67 мкмоль), Pd-PEPPSI(TM)-IPent катализатора (29,09 мг, 36,66 мкмоль) и Cs₂CO₃ (358,28 мг, 1,10 ммоль) в диоксане (4 мл) перемешивали при 100°C в течение 6 ч. Отмечали коричневую суспензию. Реакционную смесь гасили H₂O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3×3 мл), сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной TLC. Целевые соединения трет-бутил(2R,3S)-2-[4-[циклопентил(1,7-нафтиридин-8-ил)амино]фенил]-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]пиперидин-1-карбоксилат (20 мг, 29,68 мкмоль, 6,67% выход, 100% чистота) LC-MS: (ES) m/z 674,4 (M+H⁺) и трет-бутил(2R,3R)-2-[4-[циклопентил(1,7-нафтиридин-8-ил)амино]фенил]-3-[[4-

метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]пиперидин-1-карбоксилат (20 мг, 29,68 мкмоль, 6,67% выход, 100% чистота) получали в виде светло-желтой смолы. LC-MS: (ES) m/z 674,4 (M+H⁺).

Стадия б) К раствору трет-бутил(2R,3S)-2-[4-[циклопентил(1,7-нафтиридин-8-ил)амино]фенил]-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]пиперидин-1-карбоксилата (20 мг, 29,68 мкмоль) в DCM (0,5 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 74,21 мкл). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт промывали МТВЕ (3 * 1 мл) и сушили в вакууме с получением целевого продукта (HCl соль). Продукт растворяли H₂O (3 мл) и подщелачивали до pH=9~10, затем смесь экстрагировали DCM (3 * 5 мл). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением целевого продукта в виде светло-желтой смолы, который лиофилизировали. Целевое соединение (2R,3S)-2-[4-[циклопентил(1,7-нафтиридин-8-ил)амино]фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-карбоксамид (8 мг, 13,95 мкмоль, 46,98% выход, 100% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,63-1,71 (м, 2 H), 1,73-2,11 (м, 9 H), 2,27 (ушир.д, J=12,55 Гц, 1 H), 2,41 (д, J=1,51 Гц, 3 H), 2,85-3,02 (м, 2 H), 3,43 (ушир.д, J=11,29 Гц, 1 H), 4,00 (д, J=2,76 Гц, 1 H), 4,92-5,08 (м, 1 H), 6,99 (д, J=8,53 Гц, 2 H), 7,04 (д, J=5,77 Гц, 1 H), 7,10 (дд, J=8,28, 4,02 Гц, 1 H), 7,13 (д, J=8,03 Гц, 1 H), 7,18 (д, J=8,28 Гц, 2 H), 7,53 (дд, J=8,28, 2,01 Гц, 1 H), 7,67 (д, J=1,76 Гц, 1 H), 7,82 (дд, J=8,28, 1,76 Гц, 1 H), 8,06 (дд, J=4,27, 1,76 Гц, 1 H), 8,17 (д, J=5,77 Гц, 1 H), 10,83 (с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 574,4 (M+H⁺).

Стадия б) К раствору трет-бутил(2R,3R)-2-[4-[циклопентил(1,7-нафтиридин-8-ил)амино]фенил]-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]пиперидин-1-карбоксилата (20,00 мг, 29,68 мкмоль) в DCM (0,5 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 0,1 мл). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт промывали МТВЕ (3 * 1 мл) и сушили в вакууме с получением целевого продукта (HCl соль). Продукт растворяли H₂O (3 мл) и подщелачивали до pH=9~10, затем смесь экстрагировали DCM (3 * 5 мл). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Продукт дополнительно очищали препаративной TLC (DCM/MeOH=10/1). Целевое соединение (2R,3R)-2-[4-[циклопентил(1,7-нафтиридин-8-ил)амино]фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-карбоксамид (6,8 мг, 11,62 мкмоль, 39,14% выход, 98% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,61 (ушир.с, 2 H), 1,68-1,81 (м, 2 H), 1,88-2,05 (м, 4 H), 2,15-2,37 (м, 4 H), 2,42 (с, 3 H), 2,56 (ушир.т, J=9,29 Гц, 1 H), 2,85 (тд, J=11,55, 3,55 Гц, 1 H), 3,20 (ушир.д, J=11,49 Гц, 1 H), 3,90 (д, J=10,03 Гц, 1 H), 4,91 (ушир.д, J=6,85 Гц, 1 H), 6,94 (д, J=8,31 Гц, 2 H), 7,03 (дд, J=8,19, 4,03 Гц, 1 H), 7,07-7,16 (м, 2 H), 7,29-7,40 (м, 4 H), 7,57 (с, 1 H), 7,85 (д, J=7,58 Гц, 1 H), 8,01 (ушир.д, J=3,42 Гц, 1 H), 8,19 (д, J=5,62 Гц, 1 H). LCMS: m/z 574,4 (M+H⁺).

Пример S53: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентил(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксиамида и (2R,3R)-2-(4-(циклопентил-(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)-фенил)пиперидин-3-карбоксиамида (Соединение No. 174 и 176)



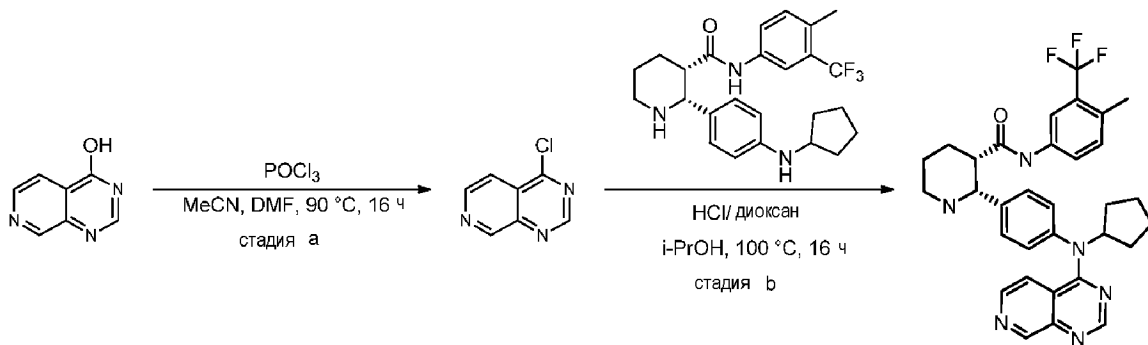
Стадия а) К раствору трет-бутил-(2R,3S)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]пиперидин-1-карбоксилата (120 мг, 219,93 мкмоль) в трет-бутиловом спирте (1 мл) добавляли пиридин (17,40 мг, 219,93 мкмоль, 17,75 мкл) и 4-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин (33,14 мг, 200,13 мкмоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной TLC с получением трет-бутил(2R,3S)-2-[4-[циклопентил(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино]фенил]-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]пиперидин-1-карбоксилата (12 мг, 16,36 мкмоль, 7,44% выход, 92% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества (¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,49 (с, 9 H), 1,56-1,72 (м, 4 H), 1,92 (ушир.с, 3 H), 1,98-2,06 (м, 3 H), 2,07-2,14 (м, 1 H), 2,15-2,27 (м, 1 H), 2,37-2,47 (м, 4 H), 2,93-3,01 (м, 1 H), 3,02-3,08 (м, 1 H), 4,06 (ушир.д, J=11,49 Гц, 1 H), 5,40-5,53 (м, 1 H), 5,91 (ушир.д, J=4,40 Гц, 1 H), 7,03 (д, J=8,31 Гц, 2 H), 7,15 (д, J=8,31 Гц, 1 H), 7,27-7,31 (м, 1 H), 7,39 (д, J=8,31 Гц, 2 H), 7,50 (ушир.д, J=8,31 Гц, 1 H), 7,67 (с, 1 H), 7,97 (дд, J=8,44, 1,59 Гц, 1 H), 8,02 (дд, J=3,91, 1,47 Гц, 1 H), 8,67 (с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 675,3 (M+H⁺) и трет-бутил(2R,3R)-2-[4-[циклопентил(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино]фенил]-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]пиперидин-1-карбоксилата (53 мг, 76,98 мкмоль, 35,00% выход, 98% чистота) в виде желтого твердого вещества (¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,52 (с, 9 H), 1,56-1,73 (м, 8 H), 1,81-1,94 (м, 1 H), 2,09 (ушир.д, J=5,87 Гц, 2 H), 2,41 (ушир.с, 1 H), 2,45 (с, 3 H), 2,95 (тд, J=12,90, 3,30 Гц, 1 H), 3,39 (ушир.с, 1 H), 4,03-4,13 (м, 1 H), 5,51-5,62 (м, 1 H), 5,98 (ушир.с, 1 H), 7,13-7,19 (м, 2 H), 7,25 (д, J=8,31 Гц, 3 H), 7,42 (дд, J=8,44, 4,03 Гц, 1 H), 7,80-7,89 (м, 2 H), 8,03 (дд, J=8,44, 1,34 Гц, 1 H), 8,23 (дд, J=3,91, 1,47 Гц, 1

H), 8,70 (с, 1 H), 8,95 (ушир.с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 675,3 (M+H⁺).

Стадия б) К раствору трет-бутил(2R,3S)-2-[4-[циклопентил(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино]фенил]-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]пиперидин-1-карбоксилата (12 мг, 17,78 мкмоль) в диоксане (1 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 44,46 мкл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Затем остаток подщелачивали водн. NaHCO₃ (3 мл), затем экстрагировали DCM 50 мл (25 мл * 2). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (основное условие, колонка: Xtimate C18 10 мк 250 мм * 50 мм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 65%-95%, 8 мин с получением (2R,3S)-2-[4-[циклопентил(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино]фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-пиперидин-3-карбоксамид (5 мг, 8,61 мкмоль, 48,44% выход, 99% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,44 (ушир.д, J=6,60 Гц, 2 H), 1,52-1,62 (м, 5 H), 1,90-2,09 (м, 4 H), 2,32 (ушир.д, J=12,23 Гц, 1 H), 2,39 (с, 3 H), 2,97 (ушир.т, J=11,74 Гц, 1 H), 3,03 (ушир.с, 1 H), 3,49 (ушир.д, J=11,49 Гц, 1 H), 4,10 (ушир.д, J=2,20 Гц, 1 H), 5,38-5,51 (м, 1 H), 7,07 (ушир.д, J=8,07 Гц, 2 H), 7,13 (ушир.д, J=8,31 Гц, 1 H), 7,21 (дд, J=8,19, 4,28 Гц, 1 H), 7,32 (ушир.д, J=8,31 Гц, 2 H), 7,55 (ушир.д, J=8,31 Гц, 1 H), 7,72 (с, 1 H), 7,84-7,96 (м, 2 H), 8,66 (с, 1 H), 10,83 (с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 575,3 (M+H⁺).

Стадия б) К раствору трет-бутил-(2R,3R)-2-[4-[циклопентил(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино]фенил]-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]пиперидин-1-карбоксилата (50 мг, 74,10 мкмоль) в диоксане (1 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 185,25 мкл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Дальнейший мониторинг не проводится. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Затем остаток подщелачивали водн. NaHCO₃ (3 мл), затем экстрагировали DCM 50 мл (25 мл * 2). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (основное условие, колонка: Xtimate C18 10 мк 250 мм * 50 мм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 52%-82%, 8 мин) с получением (2R,3R)-2-[4-[циклопентил(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино]фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-карбоксамид (22 мг, 37,90 мкмоль, 51,15% выход, 99% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,25-1,42 (м, 4 H), 1,51 (ушир.д, J=5,62 Гц, 2 H), 1,70 (кв, J=12,88 Гц, 2 H), 1,95-2,05 (м, 3 H), 2,06-2,15 (м, 1 H), 2,41 (с, 3 H), 2,43-2,50 (м, 1 H), 2,87-2,96 (м, 1 H), 3,23 (ушир.д, J=11,49 Гц, 1 H), 3,97 (д, J=9,54 Гц, 1 H), 5,43-5,55 (м, 1 H), 7,05 (д, J=8,31 Гц, 2 H), 7,14 (дт, J=8,19, 3,97 Гц, 2 H), 7,25 (ушир.с, 1 H), 7,40-7,49 (м, 3 H), 7,55-7,61 (м, 1 H), 7,58 (с, 1 H), 7,85 (ушир.д, J=2,45 Гц, 1 H), 7,93 (дд, J=8,44, 1,34 Гц, 1 H), 8,61 (с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 575,3 (M+H⁺).

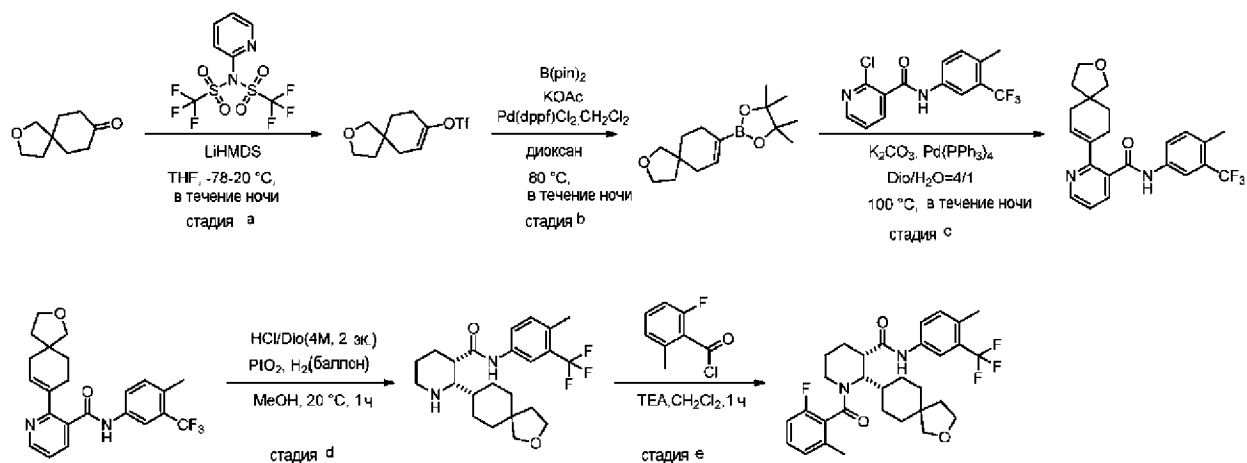
Пример S54: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентил(пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид (Соединение No. 178)



Стадия а) К раствору пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ола (50 мг, 339,83 мкмоль) в MeCN (1 мл) добавляли DMF (4,72 мг, 64,55 мкмоль, 4,97 мкл), затем добавляли POCl₃ (2,57 г, 16,76 ммоль, 1,56 мл). Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления POCl₃. Остаток разбавляли водн. NaHCO₃ 10 мл и экстрагировали EtOAc 60 мл (30 мл * 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением чистого продукта. Соединение 4-хлорпиридо[3,4-d]пиримидина (170 мг) получали в виде серого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,01 (д, J=5,38 Гц, 1 H), 8,27 (с, 1 H), 8,69 (д, J=5,38 Гц, 1 H), 9,11 (с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 166,0 (M+H⁺).

Стадия б) К раствору (2R,3S)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-карбоксамид (150 мг, 336,69 мкмоль) в изопропиловом спирте (1,2 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 105,21 мкл) и затем добавляли 4-хлорпиридо[3,4-d]пиримидин (66,90 мг, 404,02 мкмоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь подщелачивали водн. NaHCO₃ 6 мл и экстрагировали EtOAc 50 мл. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (основное условие, колонка: Xtimate C18 10 мк 250 мм * 50 мм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 70%-100%, 8 мин) с получением (2R,3S)-2-[4-(циклопентил(пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-карбоксамид (20 мг, 33,76 мкмоль, 10,03% выход, 97% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,32-1,47 (м, 2 H), 1,51-1,62 (м, 4 H), 1,74 (ушир.д, J=12,80 Гц, 2 H), 1,98-2,06 (м, 3 H), 2,33 (ушир.д, J=11,80 Гц, 1 H), 2,39 (ушир.д, J=1,26 Гц, 3 H), 2,95-3,05 (м, 2 H), 3,52 (ушир.д, J=11,29 Гц, 1 H), 4,14 (д, J=3,01 Гц, 1 H), 5,21-5,31 (м, 1 H), 6,02 (д, J=6,02 Гц, 1 H), 7,13-7,21 (м, 3 H), 7,45 (д, J=8,28 Гц, 2 H), 7,53 (д, J=2,01 Гц, 1 H), 7,69 (дд, J=8,28, 1,76 Гц, 1 H), 7,86 (д, J=6,02 Гц, 1 H), 8,81 (с, 1 H), 9,13 (с, 1 H), 10,74 (с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 575,3 (M+H⁺).

Пример S55: Синтез (2S,3S)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)-фенил)-2-(2-оксаспиро[4.5]декан-8-ил)пиперидин-3-карбоксамид (Соединение No. 170)



Стадия а) К раствору 2-оксаспиро[4.5]декан-8-она (300 мг, 1,95 ммоль, 422,39 мкл) в THF (12 мл) добавляли LiHMDS (2M в THF/гептане) (2 М, 1,26 мл) при -78°C . После перемешивания в течение 30 мин, добавляли 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамид (1,04 г, 2,92 ммоль) в THF (6 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 15,5 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (20 мл), затем разбавляли EtOAc (80 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=15/1-10:1) с получением 2-оксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-илтрифторметансульфоната (430 мг, 1,50 ммоль, 77,21% выход) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,73-1,84 (м, 4 Н), 2,23 (ушир.д, $J=3,18$ Гц, 2 Н), 2,38-2,46 (м, 2 Н), 3,55 (д, $J=1,47$ Гц, 2 Н), 3,91 (т, $J=7,09$ Гц, 2 Н), 5,75 (т, $J=4,03$ Гц, 1 Н) LC-MS: (ES) m/z 287,05 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия б) Смесь 2-оксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-илтрифторметансульфоната (430 мг, 1,50 ммоль), KOAc (294,83 мг, 3,00 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (420 мг, 1,65 ммоль) в диоксане (6 мл), через 5 мин, добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (61,33 мг, 75,10 мкмоль). Смесь дегазировали и продували N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали при 80°C в течение 15 ч 55 мин в атмосфере N_2 . Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=20/1-10:1). Соединение 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-оксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-1,3,2-диоксаборолана (304 мг, 1,15 ммоль, 76,61% выход) получали в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,27 (с, 12 Н), 1,55-1,63 (м, 2 Н), 1,65-1,77 (м, 2 Н), 2,10-2,14 (м, 2 Н), 2,16-2,24 (м, 2 Н), 3,51 (с, 2 Н), 3,82-3,91 (м, 2 Н), 6,49-6,55 (м, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 265,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия в) Смесь 2-хлор-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-карбоксамид (130 мг, 413,11 мкмоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-оксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-

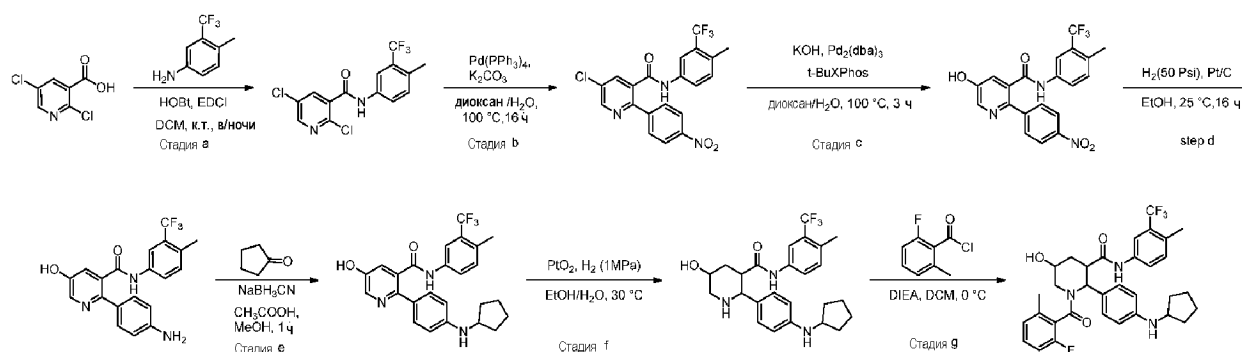
ил)-1,3,2-диоксаборолана (140 мг, 529,97 мкмоль), Pd(PPh₃)₄ (95,47 мг, 82,62 мкмоль) и K₂CO₃ (2 М, 619,66 мкл) в диоксане (3 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, и затем смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли H₂O 10 мл и экстрагировали EtOAc 50 мл. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=1/1-0:1) с получением N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-2-(2-окса Spiro[4.5]дец-7-ен-8-ил)пиридин-3-карбоксамид (153 мг, неочищенный) в виде бесцветной смолы. LC-MS: (ES) m/z 417,2 (M+H⁺).

Стадия d) Смесь N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-2-(2-окса Spiro[4.5]дец-7-ен-8-ил)пиридин-3-карбоксамид (150 мг, 360,20 мкмоль), HCl/диоксана (4 М, 180,10 мкл) и PtO₂ (16,36 мг, 72,04 мкмоль) в MeOH (10 мл) дегазировали и продували H₂ (15 фунт/кв. дюйм) (726,09 мкг, 360,20 мкмоль) 3 раза, и затем смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч в атмосфере H₂. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральное условие, колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 * 30 10 мк; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 35%-65%, 11 мин) с получением N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-2-(2-окса Spiro[4.5]декан-8-ил)пиперидин-3-карбоксамид (70 мг, 148,41 мкмоль, 41,20% выход, 90% чистота) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,88-1,17 (м, 2 H), 1,22-1,43 (м, 3 H), 1,46-1,65 (м, 4 H), 1,76-1,91 (м, 5 H), 2,17 (ушир.д, J=13,55 Гц, 1 H), 2,44 (с, 4 H), 2,67-2,77 (м, 2 H), 3,29 (ушир.д, J=11,29 Гц, 1 H), 3,39-3,46 (м, 1 H), 3,55 (кв, J=8,53 Гц, 1 H), 3,83 (дт, J=18,07, 7,28 Гц, 2 H), 7,23 (д, J=8,28 Гц, 1 H), 7,70 (с, 1 H), 7,77 (ушир.д, J=8,28 Гц, 1 H), 11,21 (ушир.с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 425,3 (M+H⁺).

Стадия e) К раствору N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-2-(2-окса Spiro[4.5]декан-8-ил)пиперидин-3-карбоксамид (50 мг, 117,79 мкмоль) в DCM (6 мл) добавляли DIEA (53,28 мг, 412,25 мкмоль, 71,81 мкл) и затем по каплям добавляли 2-фтор-6-метилбензоилхлорид (60,98 мг, 353,36 мкмоль) в DCM (1 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением H₂O 5 мл, и затем экстрагировали DCM 40 мл (20 мл * 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток, объединенный с предыдущей партией (15 мг), очищали препаративной ВЭЖХ (условие HCl, колонка: Agela ASB 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 60%-90%, 8 мин). Соединение 1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-2-(2-окса Spiro[4.5]декан-8-ил)пиперидин-3-карбоксамид (50 мг, 96% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 1,04-1,59 (м, 5 H), 1,64-1,82 (м, 6 H), 1,88 (ушир.д, J=13,30 Гц, 1 H), 2,00-2,17 (м, 2 H), 2,29-2,41 (м, 3 H), 2,44 (с, 3 H), 2,75-2,86 (м, 1 H), 3,03-3,18 (м, 1 H), 3,38-3,45 (м, 1 H), 3,49-3,59 (м, 1 H), 3,73-3,85 (м, 2 H), 4,98-5,08 (м, 1 H), 7,04 (кв, J=9,03 Гц, 1 H), 7,11-7,22 (м, 1 H), 7,31-7,41 (м, 2 H), 7,63-7,73 (м, 1 H), 7,96 (с, 1 H), 10,31

(ушир.д, J=9,54 Гц, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 561,3 (M+H⁺).

Пример S56: Синтез 2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-5-гидрокси-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксиамида (Соединение No. 42)



Стадия а) К смеси 2,5-дихлорпиридин-3-карбоновой кислоты (5 г, 26,04 ммоль, 31,27 мкл), 4-метил-3-(трифторметил)анилина (4,33 г, 24,74 ммоль, 3,55 мл) в DCM (75 мл) последовательно добавляли EDCI (5,99 г, 31,25 ммоль) и HOBT (1,06 г, 7,81 ммоль) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток растворяли EtOAc (100 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2×10 мл), затем подкисляли до pH=4~5 добавлением HCl (4 M) дважды, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением целевого продукта 2,5-дихлор-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиридин-3-карбоксиамида (7,4 г, 21,20 ммоль, 81,39% выход, 100% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,49 (д, J=1,22 Гц, 3 H), 7,32 (д, J=8,31 Гц, 1 H), 7,75 (дд, J=8,19, 1,83 Гц, 1 H), 7,82 (д, J=1,71 Гц, 1 H), 8,15 (д, J=2,69 Гц, 1 H), 8,39 (ушир.с, 1 H), 8,45 (д, J=2,69 Гц, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 349,0 (M+H⁺).

Стадия б) К смеси 2,5-дихлор-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиридин-3-карбоксиамида (1 г, 2,86 ммоль, 31,27 мкл), (4-нитрофенил)бороновой кислоты (573,74 мг, 3,44 ммоль, 3,55 мл) в диоксане (16 мл) последовательно добавляли Pd(PPh₃)₄ (330,98 мг, 286,42 мкмоль) и K₂CO₃ (2 M, 4,30 мл) при 15°C. Затем смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток растворяли EtOAc (100 мл) и промывали H₂O (2×5 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Prime C18 150×30 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; V%: 55%-85%, 8 мин) с получением 5-хлор-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-2-(4-нитрофенил)пиридин-3-карбоксиамида (0,12 г, 269,86 мкмоль, 29,40% выход, 98% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,45 (с, 3 H), 7,19 (с, 1 H), 7,25 (д, J=8,53 Гц, 1 H), 7,44 (ушир.д, J=8,28 Гц, 1 H), 7,54 (д, J=1,76 Гц, 1 H), 7,92 (д, J=8,78 Гц, 2 H), 8,07 (д, J=2,51 Гц, 1 H), 8,31 (д, J=8,78 Гц, 2 H), 8,80 (д, J=2,26 Гц, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 436,1 (M+H⁺).

Стадия в) Смесь 5-хлор-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-2-(4-

нитрофенил)пиридин-3-карбоксамида (1,8 г, 4,13 ммоль), Pd₂(dba)₃ (189,12 мг, 206,52 мкмоль), t-Bu Xphos (175,40 мг, 413,05 мкмоль) и КОН (695,29 мг, 12,39 ммоль) в диоксане (40 мл) / H₂O (20 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и подкисляли до pH=4~5 добавлением HCl (2 н). Смесь экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2×20 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток растирали со смешанными растворителями (22 мл, петролейный эфир/EtOAc=10/1) дважды. Фильтрпрессную лепешку растворяли с помощью EtOAc (100 мл) и фильтровали через слой силикагеля. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением чистого продукта 5-гидрокси-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-2-(4-нитрофенил)пиридин-3-карбоксамида (1,7 г, 3,95 ммоль, 95,66% выход, 97% чистота) в виде светло-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 2,38 (с, 3 H), 7,38 (д, J=8,31 Гц, 1 H), 7,42 (д, J=2,69 Гц, 1 H), 7,66 (ушир.д, J=8,31 Гц, 1 H), 7,82 (д, J=8,80 Гц, 2 H), 7,95 (д, J=1,22 Гц, 1 H), 8,24 (д, J=8,80 Гц, 2 H), 8,40 (д, J=2,69 Гц, 1 H), 10,73 (с, 1 H), 10,76 (с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 418,1 (M+H⁺).

Стадия d) К раствору 5-гидрокси-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-2-(4-нитрофенил)пиридин-3-карбоксамида (0,5 г, 1,20 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляли Pd/C (0,1 г, 10% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 15°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли MeOH (20 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением целевого соединения 2-(4-аминофенил)-5-гидрокси-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил] пиридин-3-карбоксамида (0,41 г, 1,01 ммоль, 83,93% выход, 95% чистота) в виде оранжевого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 2,38 (ушир.с, 3 H), 5,22 (ушир.с, 2 H), 6,49 (д, J=8,56 Гц, 2 H), 7,21 (д, J=2,69 Гц, 1 H), 7,30 (д, J=8,56 Гц, 2 H), 7,37 (ушир.д, J=8,31 Гц, 1 H), 7,65 (ушир.д, J=8,07 Гц, 1 H), 7,99 (с, 1 H), 8,25 (д, J=2,69 Гц, 1 H), 10,14 (с, 1 H), 10,49 (с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 388,1 (M+H⁺).

Стадия e) К смеси 2-(4-аминофенил)-5-гидрокси-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиридин-3-карбоксамида (410,00 мг, 1,06 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли циклопентанон (89,03 мг, 1,06 ммоль, 93,72 мкл), HOAc (95,34 мг, 1,59 ммоль, 90,80 мкл) и NaBH₃CN (266,05 мг, 4,23 ммоль) одной порцией при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли EtOAc (25 мл) и подщелачивали до pH=8~9 и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя DCM/MeOH=100/1-10/1) с получением 2-[4-(циклопентиламино)-фенил]-5-гидрокси-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиридин-3-карбоксамида (450 мг, 948,47 мкмоль, 89,61% выход, 96% чистота) в виде оранжевого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,39 (дт, J=12,17, 6,02 Гц, 2 H), 1,45-1,56 (м, 2 H), 1,58-1,70 (м, 2 H), 1,87 (дкв, J=12,23, 6,03 Гц,

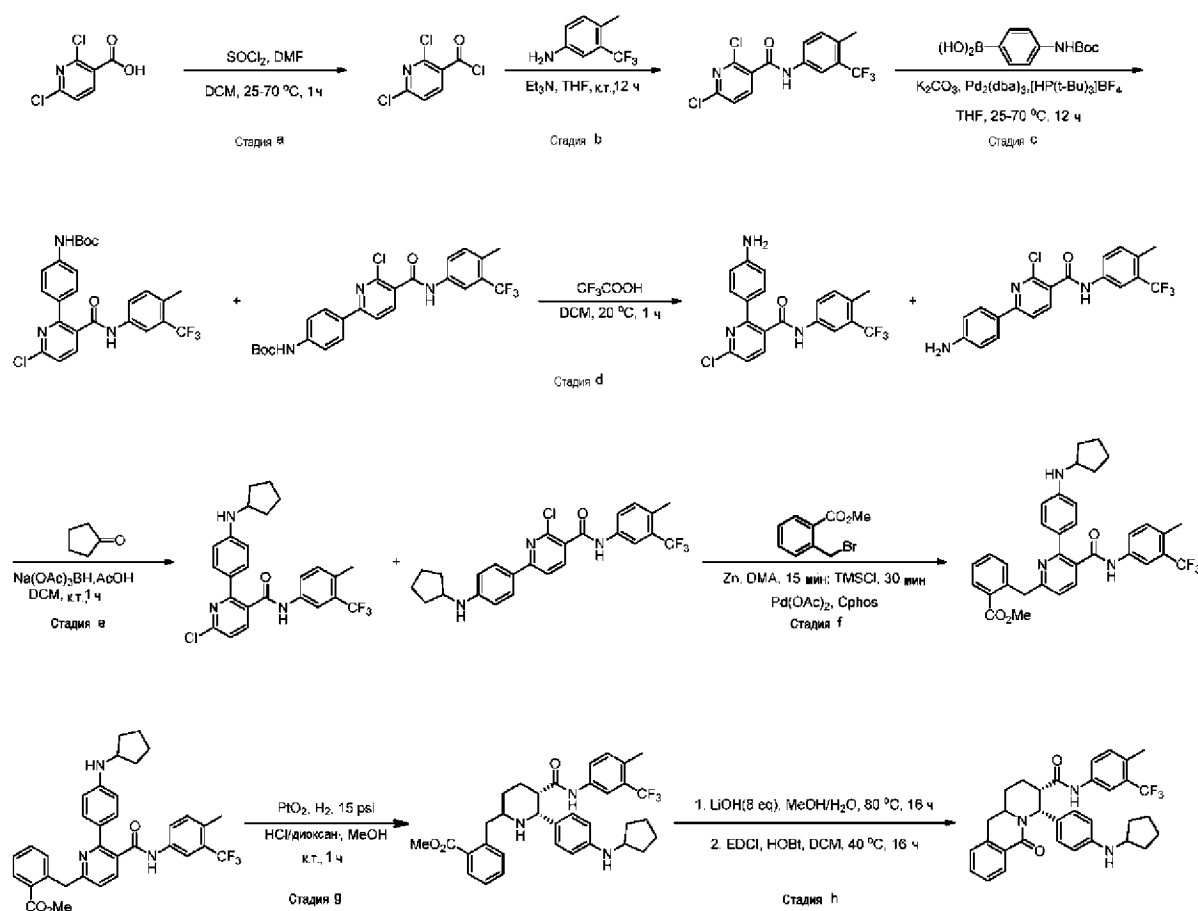
2 Н), 2,38 (с, 3 Н), 3,65 (дкв, J=12,17, 5,97 Гц, 1 Н), 5,72 (д, J=6,60 Гц, 1 Н), 6,49 (д, J=8,80 Гц, 2 Н), 7,21 (д, J=2,69 Гц, 1 Н), 7,31-7,41 (м, 3 Н), 7,67 (ушир.д, J=8,31 Гц, 1 Н), 7,97 (д, J=1,71 Гц, 1 Н), 8,25 (д, J=2,69 Гц, 1 Н), 10,14 (с, 1 Н), 10,51 (с, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 456,2 (M+H⁺).

Стадия f) К раствору 2-[4-(циклопентиламино)фенил]-5-гидрокси-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиридин-3-карбоксамида (0,45 г, 987,99 мкмоль) в EtOH (10 мл)/H₂O (5 мл) добавляли PtO₂ (112,17 мг, 493,99 мкмоль) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (1 МПа) при 30°C в течение 32 ч. Смесь разбавляли MeOH (20 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Venusil ASB Phenyl 150×30 мм х 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин) с получением 2-[4-(циклопентиламино)фенил]-5-гидрокси-N-[4-метил-3-(трифторметил)-фенил]пиперидин-3-карбоксамида (120 мг, 260,01 мкмоль, 30,00% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ1,31 (тд, J=11,80, 6,24 Гц, 3 Н), 1,49 (ушир.с, 2 Н), 1,60 (ушир.с, 1 Н), 1,81 (дт, J=12,29, 5,96 Гц, 2 Н), 1,93-2,09 (м, 2 Н), 2,34 (ушир.с, 3 Н), 2,79 (ушир.д, J=14,18 Гц, 2 Н), 2,99 (ушир.д, J=12,47 Гц, 1 Н), 3,53-3,61 (м, 1 Н), 3,64 (ушир.с, 1 Н), 3,85 (ушир.д, J=3,18 Гц, 1 Н), 5,32 (ушир.д, J=6,60 Гц, 1 Н), 5,44 (ушир.д, J=6,36 Гц, 1 Н), 6,40 (ушир.д, J=8,31 Гц, 2 Н), 7,02 (ушир.д, J=8,31 Гц, 2 Н), 7,28 (ушир.д, J=8,56 Гц, 1 Н), 7,44 (ушир.д, J=8,07 Гц, 1 Н), 7,70 (с, 1 Н), 10,33 (с, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 462,3 (M+H⁺).

Стадия g) К раствору 2-[4-(циклопентиламино)фенил]-5-гидрокси-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-карбоксамида (10 мг, 19,93 мкмоль) и DIEA (5,15 мг, 39,87 мкмоль, 6,94 мкл) в DCM (0,5 мл) добавляли по каплям раствор 2-фтор-6-метилбензоилхлорида (3,27 мг, 18,94 мкмоль) в DCM (0,2 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Смесь разбавляли DCM (120 мл), промывали H₂O (2×10 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Venusil ASB Phenyl 150×30 мм х 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 45%-75%, 9 мин) с получением 2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-5-гидрокси-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-карбоксамида (5 мг, 8,37 мкмоль, 41,97% выход, 100% чистота) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ1,67 (ушир.с, 4 Н), 1,82 (ушир.д, J=4,02 Гц, 2 Н), 1,99 (ушир.д, J=4,27 Гц, 2 Н), 2,06 (с, 2 Н), 2,12-2,26 (м, 1 Н), 2,28-2,36 (м, 1 Н), 2,36-2,48 (м, 5 Н), 2,97 (дд, J=12,80, 11,04 Гц, 1 Н), 3,24-3,30 (м, 1 Н), 3,41-3,54 (м, 1 Н), 3,71-3,87 (м, 1 Н), 3,88-3,99 (м, 1 Н), 6,44-6,52 (м, 1 Н), 6,97-7,14 (м, 2 Н), 7,19 (д, J=7,78 Гц, 1 Н), 7,25-7,43 (м, 4 Н), 7,46-7,58 (м, 1 Н), 7,72 (дд, J=12,17, 8,66 Гц, 2 Н), 7,78-7,88 (м, 1 Н), 10,26 (д, J=10,79 Гц, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 598,3 (M+H⁺).

Пример S57: Синтез цис-4-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-6-оксо-2,3,4,6,11,11а-гексагидро-1H-пиридо[1,2-b]изохинолин-3-

карбоксомида (Соединение No. 43)



Стадия а) К смеси 2,6-дихлорпиридин-3-карбоновой кислоты (10 г, 52,08 ммоль) и DMF (380,70 мг, 5,21 ммоль, 400,73 мкл) в DCM (20 мл) добавляли тионилхлорид (30,98 г, 260,42 ммоль, 18,89 мл) одной порцией при 25°C. Смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 2,6-дихлорпиридин-3-карбонилхлорида (10,8 г, неочищенный) в виде светло-желтого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS: (ES) m/z 206,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия б) К смеси 2,6-дихлорпиридин-3-карбонилхлорида (10,8 г, 51,32 ммоль) и 4-метил-3-(трифторметил)анилина (8,99 г, 51,32 ммоль, 7,37 мл) в THF (30 мл) добавляли Et_3N (7,79 г, 76,98 ммоль, 10,71 мл) одной порцией при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=100/0-10:1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с EtOAc (10 мл) и петролейным эфиром (50 мл) при 25°C в течение 3 ч с получением целевого продукта 2,6-дихлор-N-[4-метил-3-(трифторметил)-фенил]пиридин-3-карбоксомида (12,7 г, 36,38 ммоль, 70,88% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,50 (д, $J=1,22$ Гц, 3 H), 7,33 (д, $J=8,31$ Гц, 1 H), 7,77 (дд, $J=8,07$, 1,96 Гц, 1 H), 7,83 (д, $J=1,71$ Гц, 1 H), 8,21 (д, $J=2,45$ Гц, 1 H), 8,26 (ушир.с, 1 H), 8,49 (д, $J=2,69$ Гц, 1 H). LC-MS: (ES)

m/z 349,0 ($M+H^+$).

Стадия с) К смеси [4-(трет-бутоксикарбониламино)фенил]бороновой кислоты (4,58 г, 19,33 ммоль) и 2,6-дихлор-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиридин-3-карбоксамида (10 г, 23,20 ммоль) в THF (50 мл) и H₂O (5 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (885,20 мг, 966,68 мкмоль), тритрет-бутилфосфоний; тетрафторборат (560,92 мг, 1,93 ммоль) и KF (3,37 г, 58,00 ммоль, 1,36 мл) одной порцией при 25°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 70°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли насыщенным соевым раствором 50 мл и экстрагировали EtOAc 150 мл (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=100/1-5:1) с получением целевого продукта трет-бутил-N-[4-[6-хлор-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-2-пиридил]фенил]карбамата и трет-бутилN-[4-[6-хлор-5-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-карбамоил]-2-пиридил]фенил]карбамата (смесь, 7,5 г) в виде светло-желтого твердого вещества. LC-MS: (ES) m/z 506,1 ($M+H^+$).

Стадия d) К смеси трет-бутил-N-[4-[6-хлор-5-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-2-пиридил]фенил]карбамата (14,82 ммоль) и трет-бутил-N-[4-[6-хлор-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-2-пиридил]фенил]карбамата в CH₂Cl₂ (3 мл) добавляли CF₃COOH (9,24 г, 81,04 ммоль, 6 мл) одной порцией при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-(4-аминофенил)-6-хлор-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиридин-3-карбоксамида и 6-(4-аминофенил)-2-хлор-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиридин-3-карбоксамида (неочищенная смесь 7,45 г) в виде светло-желтого масла. Неочищенный продукт использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS: (ES) m/z 406,1 ($M+H^+$).

Стадия e) К смеси циклопентанона (3,11 г, 36,96 ммоль, 3,27 мл) и 2-(4-аминофенил)-6-хлор-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиридин-3-карбоксамида и 6-(4-аминофенил)-2-хлор-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиридин-3-карбоксамида (7,45 г, смесь) в DCM (50 мл) добавляли AcOH (1,66 г, 27,72 ммоль, 1,59 мл) и NaBH(OAc)₃ (3,92 г, 18,48 ммоль) одной порцией при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 30°C в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ: колонка: SANPONT C18, 250×50 мм x 10 мкм, 100A; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 60%-90%, 25 мин с получением целевого продукта 6-хлор-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиридин-3-карбоксамида (3,51 г, 7,41 ммоль, 40,07% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,38-1,52 (м, 2 H), 1,60-1,67 (м, 2 H), 1,68-1,78 (м, 2 H), 2,01 (дкв, J=12,7, 6,4 Гц, 2 H), 2,40 (д, J=1,0 Гц, 3 H), 3,80 (квин, J=6,2 Гц, 1 H), 3,97 (ушир.с, 1 H), 6,60 (д, J=8,6 Гц, 2 H), 7,17 (д, J=8,3 Гц, 1 H), 7,22 (с, 1 H), 7,25 (с, 1 H), 7,26-7,33 (м, 2 H), 7,39 (ушир.д,

$J=8,3$ Гц, 1 Н), 7,50 (д, $J=8,6$ Гц, 2 Н), 8,07 (д, $J=8,3$ Гц, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 474,1 ($M+H^+$).

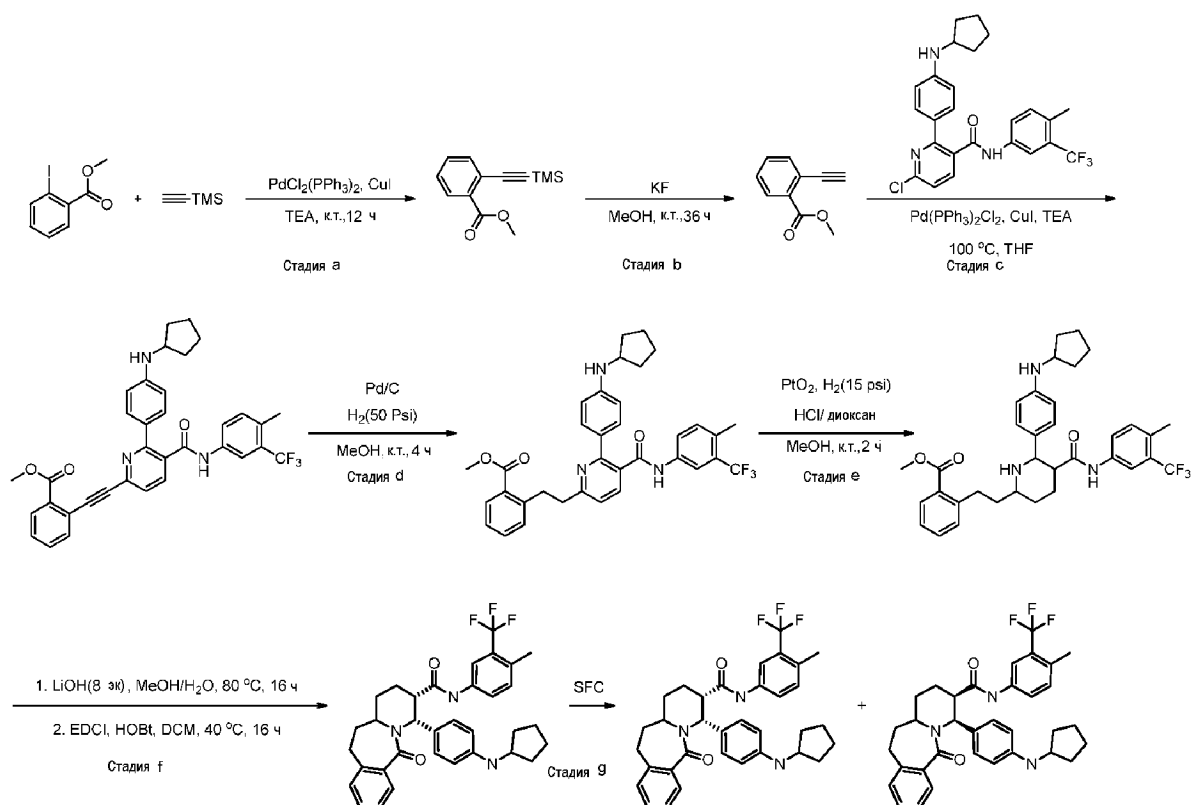
Стадия f) К раствору цинка (363 мг, 5,55 ммоль) в DMA (20 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (63,42 мг, 337,61 мкмоль, 25,47 мкл) по каплям, затем смесь перемешивали при 65°C в течение 30 мин. Позже охлаждали до 25°C. Хлор(триметил)силан (27,51 мг, 253,21 мкмоль, 32,14 мкл) добавляли при 25°C по каплям. Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Затем метил-2-(бромметил)бензоат (1,0 г, 4,37 ммоль) в DMA (5 мл) добавляли к смеси по каплям. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. 6-Хлор-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиридин-3-карбоксамид (1 г, 2,11 ммоль), Pd(OAc)₂ (47,37 мг, 211,01 мкмоль) и 2-(2-дициклогексилфосфанилфенил)-N1,N1,N3,N3-тетраметилбензол-1,3-диамин (92,13 мг, 211,01 мкмоль) в DMA (6 мл) добавляли к смеси по каплям. Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили добавлением водн. NH₄Cl 50 мл и затем экстрагировали EtOAc 300 мл (150 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка 20 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюирование с градиентом 0~25% этилацетат/петролейный эфир при 30 мл/мин) с получением метил-2-[[6-[4-(циклопентиламино)фенил]-5-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-2-пиридил]метил]бензоата (1,27 г, 2,10 ммоль, 99,35% выход, 97% чистота) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,48 (дт, $J=12,17$, 6,02 Гц, 2 Н), 1,62-1,68 (м, 2 Н), 1,72-1,79 (м, 2 Н), 1,99-2,06 (м, 2 Н), 2,42 (с, 3 Н), 3,79-3,84 (м, 1 Н), 3,85 (с, 3 Н), 4,66 (с, 2 Н), 6,64 (д, $J=8,56$ Гц, 2 Н), 7,05 (д, $J=8,07$ Гц, 1 Н), 7,17 (ушир.д, $J=11,25$ Гц, 2 Н), 7,30-7,44 (м, 4 Н), 7,47-7,53 (м, 3 Н), 7,97 (дд, $J=7,95$, 1,10 Гц, 1 Н), 8,04 (д, $J=7,83$ Гц, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 588,24 ($M+H^+$).

Стадия g) Смесь метил-2-[[6-[4-(циклопентиламино)фенил]-5-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-2-пиридил]метил]бензоата (500 мг, 850,88 мкмоль), PtO₂ (101 мг, 444,78 мкмоль) и HCl/диоксана (4 М, 426,00 мкл) в MeOH (15 мл) дегазировали и продували H₂ (15 фунт/кв. дюйм) 3 раза. Затем смесь перемешивали при 20°C в течение 7 ч в атмосфере H₂. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условия HCl, колонка: Agela ASB 150×25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 40%-70%, 8 мин) с получением цис-метил-2-[[6-[4-(циклопентиламино)фенил]-5-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-2-пиперидил]метил]бензоата (250 мг, 396,74 мкмоль, 46,63% выход, 100% чистота, HCl) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) 1,59-1,75 (м, 4 Н), 1,79-1,85 (м, 2 Н), 1,88-1,99 (м, 2 Н), 2,05-2,16 (м, 1 Н), 2,20 (ушир.с, 2 Н), 2,40 (с, 3 Н), 3,23 (ушир.с, 1 Н), 3,39 (уш. дд, $J=12,96$, 8,31 Гц, 1 Н), 3,66 (дд, $J=12,96$, 5,62 Гц, 1 Н), 3,87 (ушир.д, $J=5,38$ Гц, 1 Н), 3,92-3,96 (м, 1 Н), 3,97 (с, 3 Н), 4,81 (ушир.с, 1 Н), 7,28 (д, $J=8,31$ Гц, 1 Н), 7,40-7,47 (м, 1 Н), 7,47-7,54 (м, 2

H), 7,55-7,63 (м, 3 H), 7,77 (ушир.д, J=8,31 Гц, 2 H), 7,88 (с, 1 H), 8,01 (д, J=7,83 Гц, 1 H), 10,18 (с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 594,3 (M+H⁺).

Стадия h) К раствору цис-метил-2-[[6-[4-(циклопентиламино)фенил]-5-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-2-пиперидил]метил]бензоата (200 мг, 317,39 мкмоль, HCl) в MeOH (10 мл) и H₂O (3 мл) добавляли LiOH (60,81 мг, 2,54 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и повторно растворяли в DCM (15 мл). Затем добавляли EDCI (182,53 мг, 952,17 мкмоль), HOBT (42,89 мг, 317,39 мкмоль) и 4-метилморфолин (122,00 мг, 1,21 ммоль, 132,60 мкл) и смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка 20 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюирование с градиентом 0~36% этилацетат/петролейный эфир при 35 мл/мин). Соединение цис-4-[4-(циклопентиламино)фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-6-оксо-1,2,3,4,11,11а-гексагидробензо[b]-хинолизин-3-карбоксамид (150 мг, 240,37 мкмоль, 75,73% выход, 90% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 1,39-1,51 (м, 2 H), 1,54-1,64 (м, 2 H), 1,67-1,84 (м, 3 H), 1,88-2,11 (м, 6 H), 2,44 (д, J=1,25 Гц, 3 H), 2,93-3,09 (м, 2 H), 3,72 (квин, J=6,27 Гц, 1 H), 3,97-4,10 (м, 1 H), 6,05 (д, J=4,02 Гц, 1 H), 6,55 (д, J=8,53 Гц, 2 H), 7,06 (д, J=8,53 Гц, 2 H), 7,25-7,39 (м, 3 H), 7,45-7,53 (м, 1 H), 7,62 (дд, J=8,28, 2,01 Гц, 1 H), 7,91-7,98 (м, 2 H). LC-MS: (ES) m/z 562,3(M+H⁺).

Пример S58: Синтез (3S,4R)-4-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифтор-метил)фенил)-6-оксо-1,2,3,4,6,11,12,12а-октагидробензо[е]пиридо[1,2-а]азепин-3-карбоксамид и (3R,4S)-4-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-6-оксо-1,2,3,4,6,11,12,12а-октагидробензо[е]пиридо[1,2-а]азепин-3-карбоксамид (Соединение No. 44 и 45)



Стадия а) К смеси метил-2-йодбензоата (900 мг, 3,43 ммоль, 505,62 мкл), CuI (32,71 мг, 171,73 мкмоль, 0,05экв.) и дихлорпалладия добавляли трифенилфосфан (120,53 мг, 171,73 мкмоль) в ТЕА (40 мл) и этинил(триметил)силан (337,33 мг, 3,43 ммоль, 475,79 мкл) в ТЕА (5 мл) при 20°C в атмосфере N₂. Смесь фильтровали, промывали насыщенным соевым раствором и экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные экстракты сушили над MgSO₄ и концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=100/1-10:1) с получением целевого продукта метил-2-(2-триметилсилилэтинил)-бензоата (780 мг, 3,36 ммоль, 97,74% выход) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,27 (с, 9 H), 3,83-3,98 (м, 4 H), 7,15 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1 H), 7,32-7,47 (м, 2 H), 7,58 (д, J=7,8 Гц, 1 H), 7,79 (дд, J=7,8, 1,5 Гц, 1 H), 7,90 (дд, J=7,8, 0,8 Гц, 1 H), 7,99 (д, J=7,8 Гц, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 233,1 (M+H⁺).

Стадия б) К смеси метил-2-(2-триметилсилилэтинил)бензоата (780 мг, 3,36 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли KF (390,06 мг, 6,71 ммоль, 157,28 мкл) одной порцией при 25°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25°C в течение 36 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH (3 мл). Остаток экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали 0,1M HCl (15 мл) и насыщенным соевым раствором (15 мл x 3), сушили над Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=100/0-20:1) с получением целевого продукта метил-2-этинилбензоата (280,5 мг, 1,75 ммоль, 52,17% выход) в виде коричневого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ 3,40 (с, 1 H), 3,93 (с, 3 H), 7,37-7,43 (м, 1 H), 7,48 (тд, J=7,6, 1,2 Гц, 1 H), 7,62 (д, J=7,6 Гц, 1 H), 7,94 (дд, J=7,7, 0,9 Гц, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 161,05 (M+H⁺).

Стадия с) К раствору 6-хлор-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиридин-3-карбоксамид (1,4 г, 2,95 ммоль) и метил-2-этинилбензоата (1,00 г, 6,24 ммоль) в THF (40 мл) добавляли CuI (28,13 мг, 147,71 мкмоль), PPh₃ (77,48 мг, 295,41 мкмоль) и TEA (4,69 г, 46,34 ммоль, 6,45 мл), затем смесь перемешивали при 25°C в течение 3 мин. Добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (100 мг, 142,47 мкмоль) и смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления THF. Остаток разбавляли H₂O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (300 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка 24 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюирование с градиентом 0~30% этилацетат/петролейный эфир при 30 мл/мин). Соединение метил-2-[2-[6-[4-(циклопентиламино)фенил]-5-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-2-пиридил]этинил]бензоата (1,8 г, 2,71 ммоль, 91,76% выход, 90% чистота) получали в виде коричневой смолы. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,48 (дт, J=12,23, 6,05 Гц, 2 H), 1,61-1,80 (м, 4 H), 1,98-2,05 (м, 2 H), 2,43 (с, 3 H), 3,79-3,87 (м, 1 H), 3,99 (с, 3 H), 6,65 (д, J=8,53 Гц, 2 H), 7,19 (ушир.д, J=8,28 Гц, 1 H), 7,33 (с, 1 H), 7,40-7,48 (м, 2 H), 7,52-7,57 (м, 2 H), 7,60 (д, J=8,03 Гц, 1 H), 7,76 (д, J=7,78 Гц, 1 H), 8,03 (дд, J=7,91, 1,13 Гц, 1 H), 8,21 (д, J=8,03 Гц, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 598,2 (M+H⁺).

Стадия d) К раствору метил-2-[2-[6-[4-(циклопентиламино)фенил]-5-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-2-пиридил]этинил]бензоата (1,0 г, 1,67 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли Pd/C(влажный) (400 мг, 10% чистота). Смесь дегазировали и продували H₂ (15 фунт/кв. дюйм (Psi)) 3 раза, и затем смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч в атмосфере H₂. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (1,1 г). К раствору неочищенного продукта (1,1 г) в MeOH (50 мл) добавляли Pd/C(влажный) (700 мг, 10% чистота). Смесь дегазировали и продували H₂ (50фунт/кв. дюйм) 3 раза, и затем смесь перемешивали при 20°C в течение еще 4 ч в атмосфере H₂. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка 20 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюирование с градиентом 0~25% этилацетат/петролейный эфир при 35 мл/мин) с получением метил-2-[2-[6-[4-(циклопентиламино)фенил]-5-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-2-пиридил]этил]бензоата (785 мг, 1,25 ммоль, 68,07% выход, 96% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,48 (дкв, J=12,23, 5,96 Гц, 2 H), 1,62-1,69 (м, 2 H), 1,71-1,81 (м, 2 H), 2,00-2,06 (м, 2 H), 2,42 (с, 3 H), 3,17-3,26 (м, 2 H), 3,45 (дд, J=9,29, 6,53 Гц, 2 H), 3,80-3,88 (м, 1 H), 3,92 (с, 3 H), 6,66 (д, J=8,53 Гц, 2 H), 7,17-7,23 (м, 3 H), 7,28-7,34 (м, 3H), 7,39-7,46 (м, 2 H), 7,51 (д, J=8,53 Гц, 2 H), 7,93 (д, J=7,78 Гц, 1

H), 8,09 (д, J=8,03 Гц, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 602,3 (M+H⁺).

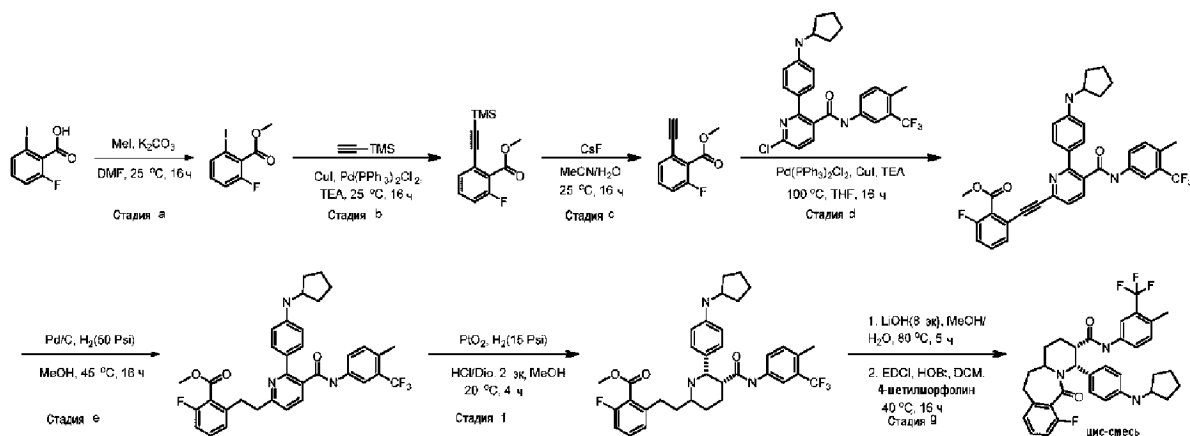
Стадия е) Смесь метил-2-[2-[6-[4-(циклопентиламино)фенил]-5-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-2-пиридил]этил]бензоата (400 мг, 664,83 мкмоль), PtO₂ (80,00 мг, 352,36 мкмоль) и HCl/диоксана (4 M, 334,00 мкл) в MeOH (10 мл) дегазировали и продували H₂ (15 фунт/кв. дюйм) 3 раза, и затем смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч в атмосфере H₂. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условия HCl, колонка: Agela ASB 150×25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; V%: 45%-75%, 8 мин). Соединение цис-метил-2-[2-[6-[4-(циклопентиламино)фенил]-5-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-2-пиперидил]этил]бензоата (HCl) (270 мг, 95% чистота) получали в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 1,64 (ушир.д, J=3,18 Гц, 4 H), 1,80 (ушир.с, 2 H), 1,87-1,98 (м, 2 H), 2,05-2,26 (м, 4 H), 2,26-2,35 (м, 2 H), 2,40 (с, 3 H), 2,97-3,09 (м, 1 H), 3,21-3,29 (м, 2 H), 3,48-3,59 (м, 1 H), 3,90-3,96 (м, 4 H), 4,80 (ушир.с, 1 H), 7,27 (д, J=8,31 Гц, 1 H), 7,32-7,39 (м, 1 H), 7,42 (д, J=6,85 Гц, 1 H), 7,45-7,57 (м, 4 H), 7,77 (ушир.д, J=8,31 Гц, 2 H), 7,86 (с, 1 H), 7,94-7,99 (м, 1 H), 10,19 (ушир.с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 608,3 (M+H⁺).

Стадия ф) К раствору цис-метил-2-[2-[6-[4-(циклопентиламино)фенил]-5-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-2-пиперидил]этил]бензоата (100 мг, 164,55 мкмоль) в MeOH (1 мл) и H₂O (0,3 мл) добавляли LiOH (31,53 мг, 1,32 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и повторно растворяли в DCM (1,5 мл). Затем добавляли EDCI (94,64 мг, 493,66 мкмоль), HOBT (22,24 мг, 164,55 мкмоль) и 4-метилморфолин (63,25 мг, 625,30 мкмоль, 68,75 мкл) и смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка 12 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюирование с градиентом 0~30% этилацетат/петролейный эфир при 35 мл/мин) с получением цис-10-[4-(циклопентиламино)фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-12-оксо-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиридо[1,2-b][2]бензазепин-9-карбоксамид (40 мг, 64,62 мкмоль, 39,27% выход, 93% чистота) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,38 (ушир.д, J=6,60 Гц, 2 H), 1,52-1,61 (м, 2 H), 1,67-1,76 (м, 3 H), 1,88-1,99 (м, 4 H), 2,02-2,18 (м, 2 H), 2,33 (с, 3 H), 2,43-2,53 (м, 2 H), 2,60-2,73 (м, 1 H), 3,18 (дт, J=11,55, 5,84 Гц, 1 H), 3,58 (ушир.с, 1 H), 3,63-3,71 (м, 1 H), 3,76 (уш. дд, J=12,84, 5,26 Гц, 1 H), 6,38 (д, J=8,56 Гц, 2 H), 6,76 (ушир.д, J=6,11 Гц, 1 H), 7,01 (ушир.д, J=8,31 Гц, 1 H), 7,07 (д, J=7,09 Гц, 1 H), 7,22-7,26 (м, 1 H), 7,28-7,35 (м, 2 H), 7,39 (с, 1 H), 7,50 (д, J=8,56 Гц, 2 H), 7,66 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 8,80 (ушир.с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 576,4 (M+H⁺).

Стадия г) Цис-10-[4-(циклопентиламино)фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-12-оксо-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиридо[1,2-b][2]бензазепин-9-карбоксамид (15 мг, 26,06 мкмоль) разделяли с помощью SFC (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 мм x 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O ETOH]; V%: 30%-30%, 8 мин) с

получением (9S,10R)-10-[4-(циклопентиламино)фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-12-оксо-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиридо[1,2-*b*][2]бензазепин-9-карбоксамид (5 мг, 8,69 мкмоль, 33,33% выход, 100% чистота) получали в виде белого твердого вещества (^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,34-1,41 (м, 2 Н), 1,53-1,60 (м, 2 Н), 1,69-1,78 (м, 3 Н), 1,88-1,98 (м, 4 Н), 2,02-2,14 (м, 2 Н), 2,32 (с, 3 Н), 2,44-2,52 (м, 2 Н), 2,63-2,75 (м, 1 Н), 3,20 (дт, $J=11,86$, 5,81 Гц, 1 Н), 3,39-3,60 (м, 1 Н), 3,65 (дт, $J=12,41$, 6,14 Гц, 1 Н), 3,72-3,82 (м, 1 Н), 6,35 (д, $J=8,80$ Гц, 2 Н), 6,83 (д, $J=6,60$ Гц, 1 Н), 6,97 (д, $J=8,31$ Гц, 1 Н), 7,07 (д, $J=7,34$ Гц, 1 Н), 7,23-7,26 (м, 1 Н), 7,28-7,35 (м, 2 Н), 7,36 (с, 1 Н), 7,52 (д, $J=8,56$ Гц, 2 Н), 7,68 (дд, $J=7,58$, 1,22 Гц, 1 Н), 9,25 (ушир.с, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 576,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)) и (9R,10S)-10-[4-(циклопентиламино)фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-12-оксо-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиридо[1,2-*b*][2]бензазепин-9-карбоксамид (5 мг, 8,43 мкмоль, 32,33% выход, 97% чистота) получали в виде белого твердого вещества (^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,37 (дт, $J=12,04$, 6,33 Гц, 2 Н), 1,50-1,62 (м, 2 Н), 1,68-1,76 (м, 3 Н), 1,87-1,99 (м, 4 Н), 2,01-2,14 (м, 2 Н), 2,32 (с, 3 Н), 2,44-2,53 (м, 2 Н), 2,62-2,75 (м, 1 Н), 3,21 (дт, $J=11,62$, 5,93 Гц, 1 Н), 3,56 (ушир.с, 1 Н), 3,65 (квин, $J=6,24$ Гц, 1 Н), 3,77 (уш. дд, $J=12,84$, 5,26 Гц, 1 Н), 6,36 (д, $J=8,56$ Гц, 2 Н), 6,83 (д, $J=6,60$ Гц, 1 Н), 6,98 (д, $J=8,31$ Гц, 1 Н), 7,07 (д, $J=7,58$ Гц, 1 Н), 7,22-7,26 (м, 1 Н), 7,31 (уш. дд, $J=7,46$, 1,10 Гц, 2 Н), 7,34-7,37 (м, 1 Н), 7,52 (д, $J=8,56$ Гц, 2 Н), 7,68 (дд, $J=7,58$, 1,22 Гц, 1 Н), 9,19 (ушир.с, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 576,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)).

Пример S59: Синтез *цис*-4-(4-(циклопентиламино)фенил)-7-фтор-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-6-оксо-1,2,3,4,6,11,12,12а-октагидробензо[*e*]пиридо[1,2-*a*]азепин-3-карбоксамид (Соединение No. 41)



Стадия а) К раствору 2-фтор-6-йодбензойной кислоты (10 г, 37,59 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли K_2CO_3 (7,79 г, 56,39 ммоль), затем добавляли MeI (8,28 г, 58,33 ммоль, 3,63 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O 100 мл и экстрагировали EtOAc 300 мл (150 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=20/1) с получением метил-2-фтор-6-йодбензоата (10,4 г, 36,40 ммоль, 96,81% выход, 98% чистота) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц,

CDCl_3) δ 3,99 (с, 3 H), 7,09-7,16 (м, 2 H), 7,61-7,69 (м, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 280,8 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия б) К раствору метил-2-фтор-6-иодбензоата (11,1 г, 39,64 ммоль) в TEA (80 мл) добавляли CuI (754,91 мг, 3,96 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (2,78 г, 3,96 ммоль), затем добавляли этинил(триметил)силан (5,84 г, 59,46 ммоль, 8,24 мл) в TEA (20 мл) по каплям. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли H_2O 100 мл и экстрагировали EtOAc 500 мл (250 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=20/1). Соединение метил-2-фтор-6-(2-триметилсилилэтинил)бензоата (9,9 г, 36,78 ммоль, 92,78% выход, 93% чистота) получали в виде светло-коричневого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,25 (с, 8 H), 3,95 (с, 3 H), 7,09 (ддд, $J=9,35, 7,89, 1,59$ Гц, 1 H), 7,28-7,39 (м, 2 H). LC-MS: (ES) m/z 251,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия в) К раствору метил-2-фтор-6-(2-триметилсилилэтинил)бензоата (3 г, 11,98 ммоль) в MeCN (80 мл) и H_2O (20 мл) добавляли CsF (7,28 г, 47,93 ммоль, 1,77 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления MeCN. Остаток экстрагировали этилацетатом (250 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=30/1, пластинка 2) с получением метил-2-этинил-6-фтор-бензоата (1,9 г, 10,56 ммоль, 88,10% выход, 99% чистота) в виде светло-коричневого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,29 (с, 1 H), 3,97 (с, 3 H), 7,10-7,17 (м, 1 H), 7,33-7,43 (м, 2 H). LC-MS: (ES) m/z 179,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия г) К раствору метил-2-этинил-6-фтор-бензоата (857,12 мг, 4,81 ммоль) и 6-хлор-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиридин-3-карбоксамид (760 мг, 1,60 ммоль) в THF (50 мл) добавляли CuI (30,54 мг, 160,37 мкмоль), PPh_3 (42,06 мг, 160,37 мкмоль) и TEA (2,55 г, 25,16 ммоль, 3,50 мл), затем смесь перемешивали при 20°C в течение 3 мин. К смеси добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (112,56 мг, 160,37 мкмоль) и смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления THF. Остаток разбавляли H_2O 100 мл и экстрагировали EtOAc (300 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка 12 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюирование с градиентом 0~30% этилацетат/петролейный эфир при 30 мл/мин) с получением 2-[2-[6-[4-(циклопентиламино)фенил]-5-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-2-пиридил]этинил]-3-фтор-бензоата (720 мг, 1,09 ммоль, 67,83% выход, 93% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,44-1,54 (м, 2 H), 1,61-1,69 (м, 2 H), 1,70-1,81 (м, 2 H), 1,98-2,12 (м, 2 H), 2,43 (с, 3 H), 3,77-3,88 (м, 1 H), 4,02 (с, 3 H), 6,65 (д, $J=8,56$ Гц, 2 H), 7,15-7,26 (м, 3 H), 7,33 (с, 1 H), 7,44 (тд, $J=8,01, 5,50$ Гц, 2 H), 7,48-

7,55 (м, 4 Н), 8,19 (д, J=8,07 Гц, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 616,2 (M+H⁺).

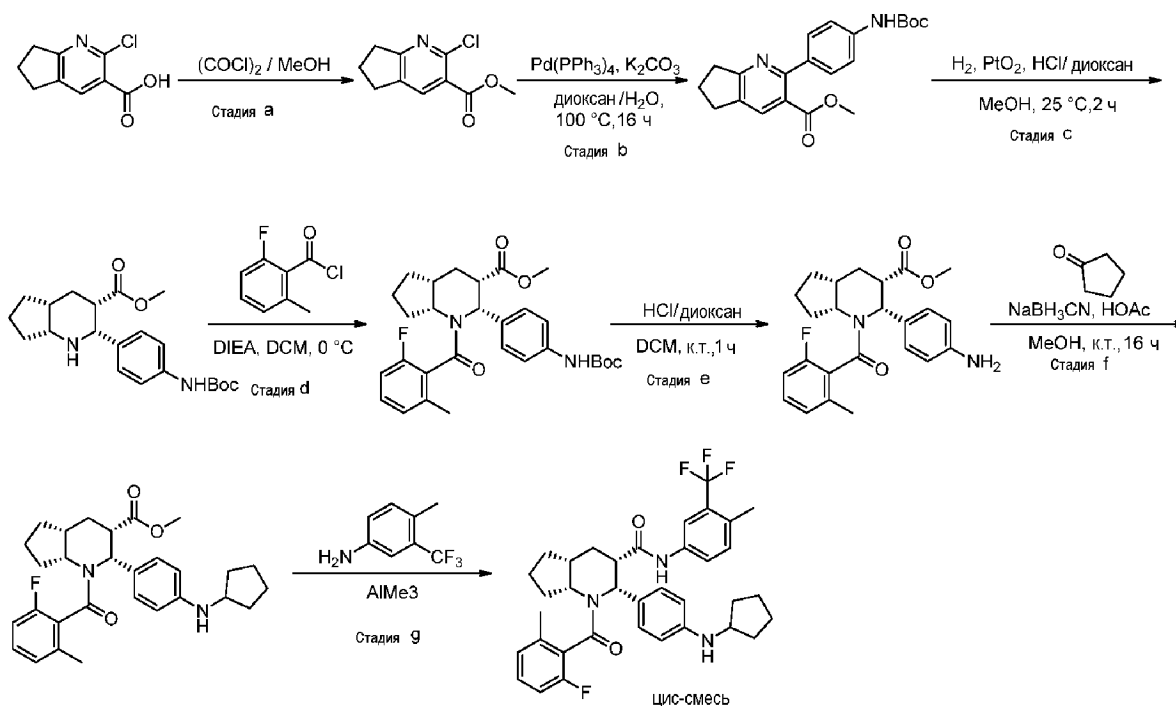
Стадия е) К раствору метил-2-[2-[6-[4-(циклопентиламино)фенил]-5-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-2-пиридил]этинил]-3-фторбензоата (700 мг, 1,14 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли Pd/C (влажный) (100 мг, 10% чистота). Смесь дегазировали и продували H₂ (50 фунт/кв. дюйм) 3 раза, и затем смесь перемешивали при 45°C в течение 4 ч в атмосфере H₂. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка 12 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюирование с градиентом 0~30% этилацетат/петролейный эфир при 35 мл/мин) с получением метил-2-[2-[6-[4-(циклопентиламино)фенил]-5-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-2-пиридил]этил]-3-фтор-бензоата (590 мг, 904,55 мкмоль, 79,55% выход, 95% чистота) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,43-1,53 (м, 2 Н), 1,62-1,69 (м, 2 Н), 1,71-1,80 (м, 2 Н), 2,00-2,05 (м, 2 Н), 2,42 (с, 3 Н), 3,19 (с, 4 Н), 3,69-3,77 (м, 1 Н), 3,79-3,88 (м, 1 Н), 3,94 (с, 3 Н), 6,66 (д, J=8,56 Гц, 2 Н), 6,99 (т, J=8,93 Гц, 1 Н), 7,07 (дд, J=17,12, 7,83 Гц, 2 Н), 7,16-7,24 (м, 2 Н), 7,28-7,36 (м, 2 Н), 7,42 (ушир.д, J=8,31 Гц, 1 Н), 7,51 (д, J=8,56 Гц, 2 Н), 8,06 (д, J=8,07 Гц, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 620,3 (M+H⁺).

Стадия ф) Смесь метил-2-[2-[6-[4-(циклопентиламино)фенил]-5-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-2-пиридил]этил]-3-фтор-бензоата (580 мг, 936,02 мкмоль), PtO₂ (106,28 мг, 468,01 мкмоль) и HCl/диоксана (4 М, 470,24 мкл) в MeOH (20 мл) дегазировали и продували H₂ (15 фунт/кв. дюйм) 3 раза, и затем смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч в атмосфере H₂. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток подщелачивали водным раствором NaHCO₃ (10 мл), затем экстрагировали DCM 80 мл (40 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка 12 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюирование с градиентом 0~2% этилацетат/петролейный эфир при 35 мл/мин) с получением метил-2-[2-[6-[4-(циклопентиламино)-фенил]-5-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-2-пиперидил]этил]-3-фтор-бензоата (520 мг, неочищенный) в виде коричневой смолы. Неочищенный продукт дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (условия HCl; колонка: Xtimate C18 150 * 40 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 30%-60%, 8 мин) с получением метил-2-[2-[6-[4-(циклопентиламино)фенил]-5-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-2-пиперидил]этил]-6-фтор-бензоата (147 мг, 210,90 мкмоль, 43,99% выход, 95% чистота, HCl) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,45 (ушир.д, J=3,67 Гц, 2 Н), 1,57-1,78 (м, 6 Н), 1,85-2,05 (м, 2 Н), 2,12 (ушир.с, 3 Н), 2,34 (ушир.с, 3 Н), 2,65-2,87 (м, 2 Н), 3,22-3,36 (м, 2 Н), 3,73-3,81 (м, 2 Н), 3,90 (с, 3 Н), 4,67 (ушир.д, J=9,78 Гц, 1 Н), 7,18-7,35 (м, 4 Н), 7,46-7,61 (м, 4 Н), 7,98 (с, 1 Н), 8,36 (ушир.д, J=10,76 Гц, 1 Н), 9,71 (ушир.с, 1 Н), 10,85 (с, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 626,3 (M+H⁺).

Стадия г) К раствору метил-2-[2-[6-[4-(циклопентиламино)фенил]-5-[[4-метил-3-

(трифторметил)фенил]карбамоил]-2-пиперидил]этил]-6-фтор-бензоата (150 мг, 239,73 мкмоль) в MeOH (3 мл) и H₂O (1 мл) добавляли LiOH (45,93 мг, 1,92 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и повторно растворяли в DCM (5 мл). Затем добавляли EDCI (137,87 мг, 719,20 мкмоль), HOBt (32,39 мг, 239,73 мкмоль) и 4-метилморфолин (92,14 мг, 910,99 мкмоль, 100,16 мкл) и смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления DCM. Остаток разбавляли H₂O 10 мл и экстрагировали DCM 50 мл (25 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Кристаллизованное твердое вещество собирали после перекристаллизации из MeCN. Кристалл промывали MeCN 2 мл, фильтровали и фильтрпрессную лепешку сушили под вакуумом с получением 10-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-фтор-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-12-оксо-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиридо[1,2-б][2]бензазепин-9-карбоксамид (45 мг, 74,29 мкмоль, 30,99% выход, 98% чистота) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,35 (ушир.с, 2 H), 1,44-1,55 (м, 2 H), 1,56-1,68 (м, 3 H), 1,70-1,91 (м, 5 H), 2,08-2,18 (м, 1 H), 2,21-2,33 (м, 2 H), 2,34 (ушир.с, 3 H), 2,53-2,61 (м, 2 H), 2,89-2,98 (м, 1 H), 3,57 (sxt, J=6,11 Гц, 1 H), 3,65-3,76 (м, 1 H), 5,47 (д, J=6,36 Гц, 1 H), 6,07 (д, J=7,09 Гц, 1 H), 6,35 (д, J=8,56 Гц, 2 H), 7,00 (д, J=7,34 Гц, 1 H), 7,13 (т, J=9,17 Гц, 1 H), 7,21 (д, J=8,56 Гц, 2 H), 7,29 (д, J=8,31 Гц, 1 H), 7,38 (тд, J=7,89, 5,75 Гц, 1 H), 7,50 (ушир.д, J=8,07 Гц, 1 H), 7,76 (д, J=1,71 Гц, 1 H), 10,23 (с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 594,4 (M+H⁺).

Пример S60: Синтез цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидро-1Н-циклопента[б]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 193)



Стадия а) К смеси 2-хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-карбоновой кислоты (485 мг, 2,45 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли оксалилдихлорид (467,26 мг, 3,68 ммоль, 322,25 мкл) и DMF (17,94 мг, 245,42 мкмоль, 18,88 мкл). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 15 мин. Растворитель выпаривали под вакуумом. Затем добавляли метанол (7,92 г, 247,12 ммоль, 10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение еще 15 мин. Растворитель выпаривали под вакуумом с получением метил-2-хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (500 мг, неочищенный) в виде коричневого масла. LC-MS: (ES) m/z 212 (M+H⁺).

Стадия б) Pd(PPh₃)₄ (545,99 мг, 472,49 мкмоль) добавляли к смеси метил-2-хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (500 мг, 2,36 ммоль), [4-(трет-бутоксикарбонил амино)фенил]бороновой кислоты (840,06 мг, 3,54 ммоль) и K₂CO₃ (979,54 мг, 7,09 ммоль) в диоксане/H₂O=1:1 (20 мл). Смесь перемешивали при 100°C в атмосфере N₂ в течение 3 ч. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме до остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=100/0-3:1) с получением метил-2-[4-(трет-бутоксикарбониламино)фенил]-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (480 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества. LC-MS: (ES) m/z 369,2 (M+H⁺).

Стадия в) PtO₂ (11,83 мг, 52,11 мкмоль) добавляли к раствору метил-2-[4-(трет-бутоксикарбониламино)фенил]-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (480 мг, 1,30 ммоль) и HCl (в H₂O) (12 М, 217,14 мкл) в EtOH (10 мл). Затем смесь перемешивали при 25°C под H₂ (15 фунт/кв. дюйм) в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме. Затем в смесь добавляют 10 мл H₂O, подщелачивали раствором Na₂CO₃ и экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме с получением цис-метил-2-[4-(трет-бутоксикарбониламино)фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (450 мг, 997,40 мкмоль, 76,56% выход, 83% чистота) as yellow oil. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,35-1,52 (12 Н, м) 1,54-1,90 (6 Н, м) 2,00-2,09 (1 Н, м) 2,81-2,97 (1 Н, м) 3,15 (1 Н, ушир. д, J=5,62 Гц) 3,21-3,29 (3 Н, м) 3,86 (1 Н, ушир. д, J=5,14 Гц) 7,16 (2 Н, ушир. д, J=8,07 Гц) 7,23-7,37 (2 Н, м) 9,19 (1 Н, ушир.с). LC-MS: (ES) m/z 375,2 (M+H⁺).

Стадия г) 2-фтор-6-метилбензоилхлорид (172,14 мг, 997,40 мкмоль) добавляли к раствору цис-метил-2-[4-(трет-бутоксикарбониламино)фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (450,00 мг, 997,40 мкмоль) и TEA (201,85 мг, 1,99 ммоль, 277,65 мкл) в DCM (10 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали 1Н HCl (10 мл), H₂O (10 мл), насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂,

петролейный эфир/этилацетат=100/0-3:1) с получением цис-метил-2-[4-(трет-бутоксикарбониламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-циклопента[**b**]пиридин-3-карбоксилата (440 мг, 766,95 мкмоль, 76,89% выход, 89% чистота) в виде белого твердого вещества. LC-MS: (ES) m/z 511,2 ($M+H^+$).

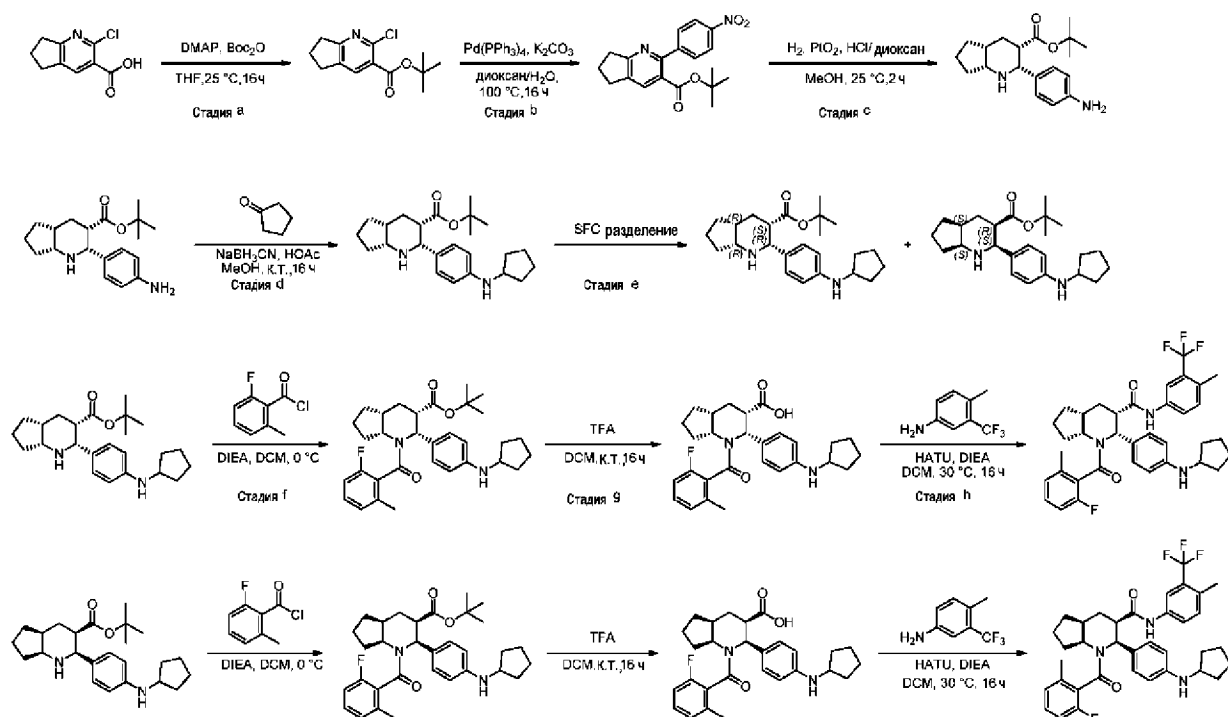
Стадия е) HCl/диоксан (4 M, 215,43 мкл) добавляли к раствору цис-метил-2-[4-(трет-бутоксикарбониламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-циклопента[**b**]пиридин-3-карбоксилата (440 мг, 766,95 мкмоль) в DCM (10 мл). Затем раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Растворитель выпаривали под вакуумом с получением цис-метил-2-(4-аминофенил)-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[**b**]пиридин-3-карбоксилата (390 мг, неочищенный, HCl) в виде коричневого масла. LC-MS: (ES) m/z 411,2 ($M+H^+$).

Стадия ф) К циклопентанону (73,40 мг, 872,60 мкмоль, 77,26 мкл) в DCM (10 мл) добавляли цис-метил-2-(4-аминофенил)-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-циклопента[**b**]пиридин-3-карбоксилат (358,18 мг, 872,60 мкмоль, HCl), CH_3COOH (157,20 мг, 2,62 ммоль, 149,71 мкл) и HCl/диоксан (4 M, 283,59 мкл), затем $NaBH(OAc)_3$ (277,41 мг, 1,31 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь подщелачивали раствором Na_2CO_3 и экстрагировали DCM (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150×25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 42%-72%, 8 мин) с получением цис-метил-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[**b**]пиридин-3-карбоксилата (200 мг, 417,89 мкмоль, 47,89% выход, 100% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 0,96-1,21 (3 H, м), 1,23-1,46 (4 H, м), 1,47-1,59 (3 H, м), 1,59-1,72 (3 H, м), 1,74-1,95 (3 H, м), 1,95-2,11 (2 H, м), 2,23-2,36 (3 H, м), 2,88-3,04 (1 H, м), 3,50-3,71 (4 H, м), 5,53-5,61 (1 H, м), 6,38-6,44 (1 H, м), 6,48 (2 H, дд, $J=8,91, 2,38$ Гц), 6,99 (1 H, д, $J=8,53$ Гц), 7,04-7,16 (2 H, м), 7,30-7,40 (1 H, м). LC-MS: (ES) m/z 479,2 ($M+H^+$).

Стадия г) $AlMe_3$ (в толуоле) (2 M, 156,71 мкл) добавляли к раствору 4-метил-3-(трифторметил)анилина (82,34 мг, 470,12 мкмоль) в DCE (6 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин. Затем цис-метил-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[**b**]пиридин-3-карбоксилат (150 мг, 313,42 мкмоль) добавляли к смеси. Смесь перемешивали при 85°C в течение 3 ч. Реакционную смесь подщелачивали насыщенным раствором $NaHCO_3$. Затем смесь экстрагировали $EtOAc$ (50 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным $MgSO_4$ и фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 10 мк 250 мм x 50 мм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 80%-100%, 8 мин),

затем дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150×25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 55%-85%, 8 мин) с получением *цис*-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[*b*]пиридин-3-карбоксамида (58 мг, 92,36 мкмоль, 99% чистота) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,07-1,30 (3 H, м) 1,50-1,61 (5 H, м) 1,63-1,76 (4 H, м) 1,88 (3 H, ушир. д, $J=7,28$ Гц) 1,93-2,08 (2 H, м) 2,09 -2,19 (2 H, м) 2,30-2,44 (6 H, м) 2,99-3,09 (1 H, м) 3,60-3,78 (1 H, м) 6,47-6,59 (1 H, м) 6,90-7,00 (2 H, м) 7,05-7,18 (2 H, м) 7,28-7,41 (2 H, м) 7,52 (2 H, дд, $J=16,56, 8,53$ Гц) 7,64- 7,75 (1 H, м) 7,89 (1 H, дд, $J=14,81, 1,76$ Гц) 10,15 (1 H, ушир. д, $J=8,78$ Гц). LC-MS: (ES) m/z 622,3 ($M+H^+$).

Пример S61: Синтез (2*R*,3*S*,4*aR*,7*aR*)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидро-1*H*-циклопента[*b*]пиридин-3-карбоксамида (Соединение No. 48)



Стадия а) DMAP (247,29 мг, 2,02 ммоль) добавляли к раствору 2-хлор-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-3-карбоновой кислоты (800 мг, 4,05 ммоль) и трет-бутоксикарбонил трет-бутилкарбоната (1,77 г, 8,10 ммоль, 1,86 мл) в THF (20 мл). Раствор перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=100:0-3:1) с получением соединения трет-бутил-2-хлор-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-3-карбоксилата (900 мг, 3,55 ммоль, 87,62% выход, 100% чистота) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,58 (9 H, с), 2,15 (2 H, квин, $J=7,58$ Гц), 2,92 (2 H, т, $J=7,46$ Гц), 3,00 (2 H, т, $J=7,70$ Гц), 7,83 (1 H, с). LC-MS: (ES) m/z 254,0 ($M+H^+$).

Стадия b) Pd(PPh₃)₄ (409,90 мг, 354,72 мкмоль) добавляли к смеси трет-бутил-2-хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (900,00 мг, 3,55 ммоль), (4-нитрофенил)бороновой кислоты (769,75 мг, 4,61 ммоль) и K₂CO₃ (1,47 г, 10,64 ммоль) в диоксане/H₂O=1:1 (30 мл). Смесь перемешивали при 100°C в атмосфере N₂ в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме до остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=100/0-3:1) с получением трет-бутил-2-(4-нитрофенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (935 мг, 2,75 ммоль, 77,44% выход, 100% чистота) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,29 (9 H, с), 2,20 (2 H, квин, J=7,46 Гц), 2,98-3,11 (4 H, м), 7,63 (2 H, ушир. д, J=7,58 Гц), 7,94 (1 H, с), 8,27 (2 H, ушир. д, J=7,58 Гц). LC-MS: (ES) m/z 341,1 (M+H⁺).

Стадия c) К раствору трет-бутил-2-(4-нитрофенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (1,1 г, 3,23 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли PtO₂ (366,93 мг, 1,62 ммоль) и HCl/диоксан (4 M, 1,62 мл) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 20°C в течение 2 часов. LCMS показала, что обнаружено ~80% желаемого продукта. Смесь разбавляли MeOH, фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток разбавляли DCM (50 мл) и подщелачивали до pH=9~10. Разделенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, элюируя DCM/MeOH/NH₃·H₂O=100/1/0,01-10/1/0,01) с получением цис-трет-бутил-2-(4-аминофенил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (0,6 г, 1,90 ммоль, 66,67% выход, 100% чистота) в виде светло-коричневой смолы. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,18 (с, 9 H), 1,49-1,65 (м, 3 H), 1,68-1,82 (м, 2 H), 1,83-1,94 (м, 1 H), 1,99-2,09 (м, 2 H), 2,10-2,19(м, 1 H), 2,80 (кв, J=6,02 Гц, 1 H), 3,34 (тд, J=6,34, 2,89 Гц, 1 H), 3,45-3,66 (м, 2 H), 3,93 (д, J=5,52 Гц, 1 H), 6,63 (д, J=8,53 Гц, 2 H), 7,15 (д, J=8,28 Гц, 2 H). LC-MS: (ES) m/z 317,2 (M+H⁺).

Стадия d) К смеси цис-трет-бутил-2-(4-аминофенил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (520,00 мг, 1,64 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли циклопентанон (179,70 мг, 2,14 ммоль, 189,16 мкл), HOAc (197,36 мг, 3,29 ммоль, 187,96 мкл) и NaBH₃CN (516,32 мг, 8,22 ммоль) одной порцией при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли DCM (30 мл), подщелачивали до pH=8~9 и экстрагировали DCM (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желаемого соединения трет-бутил-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (0,6 г, 1,50 ммоль, 91,15% выход, 96% чистота), получали в виде светло-коричневой смолы. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,10-1,24 (м, 9 H), 1,39-1,47 (м, 2 H), 1,58-1,64 (м, 2 H), 1,66-1,77 (м, 4 H), 1,82-1,90 (м, 2 H), 1,98-2,11 (м, 6 H), 2,16-2,22 (м, 1 H), 2,78

(кв, J=6,11 Гц, 1 Н), 3,27-3,35 (м, 1 Н), 3,78 (квин, J=6,17 Гц, 1 Н), 3,92 (д, J=5,62 Гц, 1 Н), 6,54 (д, J=8,31 Гц, 2 Н), 7,13 (д, J=8,31 Гц, 2 Н). LC-MS: (ES) m/z 385,3 (M+H⁺).

Стадия е) Рацемат цис-трет-бутил-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилат (850,00 мг, 2,21 ммоль) разделяли с помощью SFC. (колонка: REGIS (с,s) WHELK-O1 (250 мм x 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O ЕТОН]; В%: 30%-30%, 8 мин). Соединение трет-бутил-(2S,3R,4aS,7aS)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (пик 1 показан на спектре SFC, 0,37 г, 923,67 мкмоль, 41,79% выход, 96% чистота) получали виде светло-желтой смолы. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,16 (с, 9 Н), 1,36-1,47 (м, 2 Н), 1,48-1,64 (м, 5 Н), 1,67-1,81 (м, 4 Н), 1,82-1,89 (м, 1 Н), 1,94-2,06 (м, 4 Н), 2,07-2,16 (м, 1 Н), 3,78 (квин, J=6,24 Гц, 1 Н), 3,91 (д, J=5,87 Гц, 1 Н), 5,31 (с, 1 Н), 6,54 (д, J=8,56 Гц, 2 Н), 7,13 (д, J=8,31 Гц, 2 Н). LC-MS: (ES) m/z 385,3 (M+H⁺). Соединение трет-бутил-(2R,3S,4aR,7aR)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (пик 2 показан на спектре SFC, 0,39 г, 953,31 мкмоль, 43,13% выход, 94% чистота) получали виде светло-желтой смолы. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 1,17 (с, 9 Н), 1,36-1,45 (м, 2 Н), 1,50-1,63 (м, 5 Н), 1,67-1,81 (м, 4 Н), 1,83-1,92 (м, 1 Н), 1,95-2,07 (м, 4 Н), 2,08-2,16 (м, 1 Н), 2,78 (кв, J=6,11 Гц, 1 Н), 3,30 (дт, J=6,48, 3,36 Гц, 1 Н), 3,78 (квин, J=6,17 Гц, 1 Н), 3,92 (д, J=5,87 Гц, 1 Н), 6,54 (д, J=8,31 Гц, 2 Н), 7,14 (д, J=8,31 Гц, 2 Н). LC-MS: (ES) m/z 385,3 (M+H⁺).

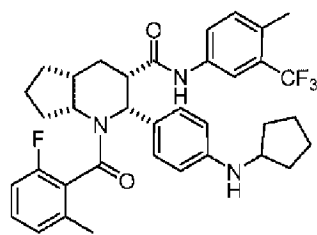
Стадия ф) К раствору трет-бутил(2S,3R,4aS,7aS)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (0,25 г, 650,10 мкмоль) и DIEA (168,04 мг, 1,30 ммоль, 226,47 мкл) в DCM (10 мл) добавляли по каплям раствор 2-фтор-6-метилбензоилхлорида (106,59 мг, 617,60 мкмоль) в DCM (3 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Смесь разбавляли DCM (10 мл), промывали H₂O (2×2 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка 12 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюирование с градиентом 0~20% этилацетат/петролейный эфир при 30 мл/мин) с получением целевого соединения трет-бутил-(2R,3S,4aR,7aR)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (100% чистота) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,06-1,21 (м, 4 Н), 1,26-1,37 (м, 9 Н), 1,38-1,46 (м, 2 Н), 1,47-1,57 (м, 3 Н), 1,59-1,69 (м, 2 Н), 1,71-2,05 (м, 6 Н), 2,18-2,35 (м, 3 Н), 2,75-2,93 (м, 1 Н), 3,47-3,71 (м, 2 Н), 5,52 (ушир.д, J=6,27 Гц, 1 Н), 6,29-6,40 (м, 1 Н), 6,43-6,53 (м, 2 Н), 6,98-7,21 (м, 4 Н), 7,33 (кв, J=7,45 Гц, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 521,3 (M+H⁺).

Стадия г) К раствору трет-бутил(2R,3S,4aR,7aR)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-флюоро-6-метил-бензоил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (0,28 г, 537,76 мкмоль) в DCM (6 мл) добавляли TFA (2,31 г, 20,26 ммоль, 1,50 мл) при 10°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали

в вакууме с получением остатка. HCl/диоксан (4 M, 1 мл) добавляли к остатку и смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество растирали с МТВЕ (6 мл) при 15°C в течение 0,5 ч. Суспензию фильтровали. Фильтрпрессную лепешку сушили под вакуумом с получением чистого продукта (2R,3S,4aR,7aR)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-октагидроциклопента-[b]пиридин-3-карбоновой кислоты (0,23 г, 485,18 мкмоль, 63,16% выход, 98% чистота) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,67 (ушир.с, 1 H), 1,14 (ушир.с, 1 H), 1,37 (ушир.д, J=10,76 Гц, 2 H), 1,61-1,69 (м, 2 H), 1,74-2,19 (м, 11 H), 2,28-2,37 (м, 3 H), 2,85-3,07 (м, 1 H), 3,56-3,80 (м, 3 H), 6,54-6,65 (м, 1 H), 6,90-6,99 (м, 1 H), 7,04 (д, J=7,58 Гц, 1 H), 7,30 (ушир.с, 1 H), 7,36-7,46 (м, 4 H). LC-MS: (ES) m/z 465,2 (M+H⁺).

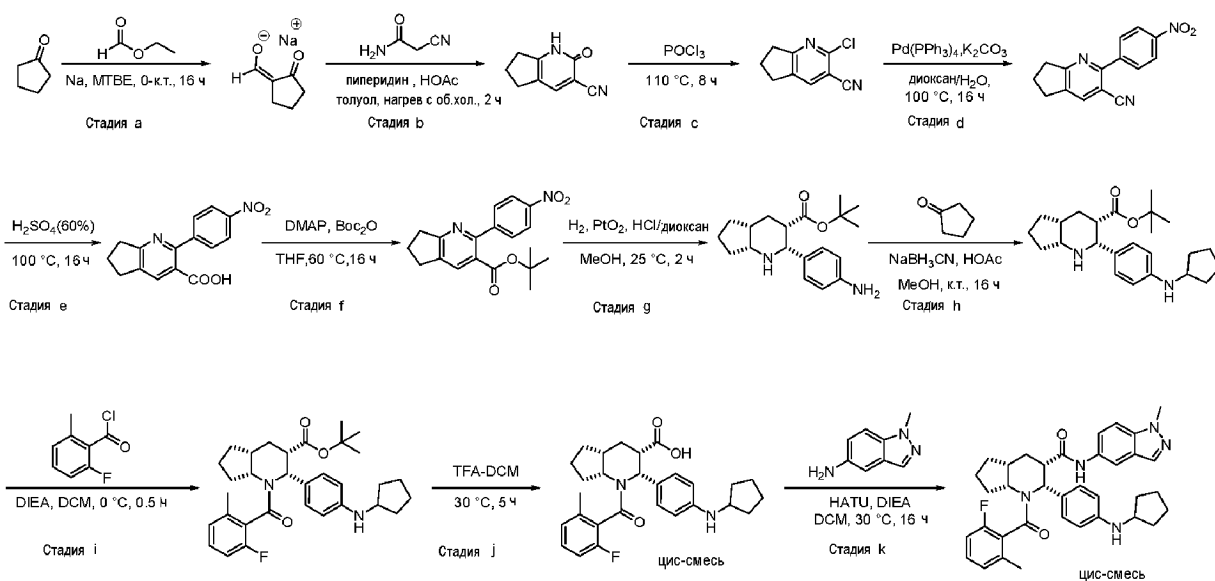
Стадия h) Смесь (2R,3S,4aR,7aR)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-октагидроциклопента[b]пиридин-3-карбоновой кислоты (0,1 г, 215,25 мкмоль), NATU (98,21 мг, 258,30 мкмоль) и DIEA (69,55 мг) в DCM (2 мл) перемешивали при 10°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли 4-метил-3-(трифторметил)анилин (45,24 мг, 258,30 мкмоль, 37,08 мкл) и смесь перемешивали при 30°C в течение еще 16 ч. Смесь из партии (0,12 г) объединяли с этой партией. Объединенную смесь разбавляли DCM (10 мл), промывали HCl (1M, 2×0,25 мл), и затем подщелачивали до pH=8~9 добавлением насыщенного раствора NaHCO₃. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного вещества. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка 12 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюирование с градиентом 0~16% этилацетат/петролейный эфир при 30 мл/мин) с получением целевого соединения (2R,3S,4aR,7aR)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-октагидроциклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (160 мг, 98% чистота) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,09-1,26 (м, 2 H), 1,28-1,43 (м, 4 H), 1,46-1,55 (м, 3 H), 1,56-1,69 (м, 3 H), 1,79-1,98 (м, 4 H), 2,04 (ушир.д, J=8,03 Гц, 1 H), 2,18 (с, 1 H), 2,30 (с, 2 H), 2,33-2,40 (м, 3 H), 2,89-2,98 (м, 1 H), 3,53-3,74 (м, 2 H), 5,46-5,53 (м, 1 H), 6,41 (д, J=8,53 Гц, 2 H), 6,44-6,53 (м, 1 H), 7,07-7,17 (м, 2 H), 7,25 (д, J=8,78 Гц, 1 H), 7,29-7,41 (м, 3 H), 7,65-7,80 (м, 1 H), 7,92 (дд, J=8,78, 2,01 Гц, 1 H), 10,34 (д, J=13,55 Гц, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 622,3 (M+H⁺).

Пример S62: Синтез (2S,3R,4aS,7aS)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 47)



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S62. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,01-1,24 (м, 2 H), 1,25-1,42 (м, 4 H), 1,43-1,54 (м, 3 H), 1,55-1,67 (м, 3 H), 1,78-1,96 (м, 4 H), 1,99-2,08 (м, 1 H), 2,17 (с, 1 H), 2,27-2,32 (м, 2 H), 2,32-2,38 (м, 3 H), 2,88-3,01 (м, 1 H), 3,53-3,73 (м, 2 H), 5,51 (ушир.с, 1 H), 6,41 (д, $J=8,28$ Гц, 2 H), 6,47 (дд, $J=12,80, 5,77$ Гц, 1 H), 7,05-7,17 (м, 2 H), 7,24 (д, $J=8,78$ Гц, 1 H), 7,28-7,39 (м, 3 H), 7,66-7,79 (м, 1 H), 7,91 (дд, $J=8,78, 2,01$ Гц, 1 H), 10,34 (д, $J=13,55$ Гц, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 622,3 ($M+H^+$).

Пример S63: Синтез *цис*-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-*N*-(1-метил-1*H*-индазол-5-ил)октагидро-1*H*-циклопента[*b*]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 147)



Стадия а) В колбу, наполненную мелкодисперсным натрием (27,33 г, 1,19 моль, 28,18 мл) в МТВЕ (1,5 л) при 0°C добавляли по каплям раствор циклопентанона (50 г, 594,41 ммоль, 52,63 мл) и этилформиата (46,23 г, 624,14 ммоль, 50,20 мл) в МТВЕ (500 мл). Смесь перемешивали при 10°C в течение 16 ч. Осадок фильтровали, промывали МТВЕ и сушили с получением целевого соединения [(*Z*)-(2-оксоциклопентилиден)метокси]натрия (22 г, 164,05 ммоль, 27,60% выход) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 1,61 (2 H, квин, $J=7,52$ Гц) 2,09 (2 H, т, $J=7,83$ Гц) 2,23 (2 H, т, $J=7,21$ Гц) 8,24 (1 H, с) 8,54 (1 H, с).

Стадия б) К смеси (2-оксоциклопентилиден)метоксинатрия (22 г, 164,05 ммоль) в толуоле (600 мл) добавляли 2-цианоацетамид (30,34 г, 360,90 ммоль). Затем добавляли раствор, состоящий из HOAc (1 М, 73,82 мл) и пиперидина (1 М, 73,82 мл) в DCM (73 мл).

Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь добавляли к 500 мл H₂O и экстрагировали DCM (500 мл x 2). Водную фазу подкисляли 4 М HCl и экстрагировали DCM (500 мл x 2). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением целевого соединения 2-оксо-1,5,6,7-тетрагидроциклопента[b]пиридин-3-карбонитрила (3 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

Стадия с) 2-оксо-1,5,6,7-тетрагидроциклопента[b]пиридин-3-карбонитрил (17 г, 106,14 ммоль) добавляли к POCl₃ (99,00 г, 645,67 ммоль, 60 мл). Смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Большую часть POCl₃ испаряли под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт добавляли к 50 мл H₂O и 50 мл DCM, затем смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Раствор подщелачивали насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали DCM (400 мл x 3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали через слой 100 г силикагеля. Фильтрат упаривали в вакууме с получением 2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-карбонитрил (16 г) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,16-2,25 (2 H, м), 2,96 (2 H, т, J=7,61 Гц), 3,06 (2 H, т, J=7,83 Гц), 7,74 (1 H, с).

Стадия d) Раствор K₂CO₃ (36,03 г, 260,67 ммоль) в H₂O (100 мл) добавляли к смеси 2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-карбонитрила (16 г, 86,89 ммоль), (4-нитрофенил)бороновой кислоты (18,86 г, 112,96 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (10,04 г, 8,69 ммоль) в диоксане (100 мл). Смесь перемешивали при 100°C в атмосфере N₂ в течение 16 ч. Полученную смесь экстрагировали DCM (500 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (500 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с EtOAc (50 мл) при 20°C в течение 5 мин. Суспензию фильтровали. Фильтрпрессную лепешку промывали EtOAc 50 (мл) и сушили под вакуумом с получением соединения 2-(4-нитрофенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-карбонитрила (14 г, 52,78 ммоль, 60,74% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,27 (2 H, квин, J=7,65 Гц), 3,08 (2 H, т, J=7,40 Гц), 3,17 (2 H, т, J=7,78 Гц), 7,89 (1 H, с), 8,04-8,10 (2 H, м), 8,33-8,41 (2 H, м). LC-MS: (ES) m/z 266,1 (M+H⁺).

Стадия е) К 2-(4-Нитрофенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-карбонитрилу (10 г, 37,70 ммоль) добавляли раствор H₂SO₄ (110,92 г, 1,13 моль, 60,28 мл) в H₂O (60 мл). Смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20°C, и подщелачивали 5М раствором NaOH до pH=5. Затем образовалось белое твердое вещество. Твердое вещество фильтровали, промывали 150 мл H₂O и упаривали под вакуумом с получением 2-(4-нитрофенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-карбоновой кислоты (10 г, 35,18 ммоль, 93,32% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 2,09 (2 H, квин, J=7,52 Гц), 2,97 (4 H, ушир.т, J=7,58 Гц), 7,70 (2 H, д, J=8,56 Гц), 8,00 (1 H, с), 8,24 (2 H, д, J=8,56 Гц),

13,13 (1 H, ушир.с).

Стадия f) трет-Бутоксикарбонил трет-бутилкарбонат (15,36 г, 70,36 ммоль, 16,16 мл) добавляли к смеси 2-(4-нитрофенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-карбоновой кислоты (10 г, 35,18 ммоль) и DMAP (4,30 г, 35,18 ммоль) в THF (100 мл). Раствор перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Добавляли другую порцию трет-бутоксикарбонил трет-бутилкарбоната (7,68 г, 35,18 ммоль, 8,08 мл) и DMAP (2,15 г, 17,59 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение еще 16 ч. Добавляли другую порцию трет-бутоксикарбонил трет-бутилкарбоната (7,68 г, 35,18 ммоль, 8,08 мл) и DMAP (2,15 г, 17,59 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь добавляли к 100 мл H₂O и экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/Et-OAc=100:0-3:1) с получением трет-бутил-2-(4-нитрофенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]-пиридин-3-карбоксилата (11,3 г, 33,20 ммоль, 94,37% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,29 (9 H, с), 2,20 (2 H, квин, J=7,64 Гц), 2,98-3,13 (4 H, м), 7,63 (2 H, д, J=8,56 Гц), 7,94 (1 H, с), 8,27 (2H, д, J=8,80 Гц). LC-MS: (ES) m/z 341,1 (M+H⁺).

Стадия g) PtO₂ (1,33 г, 5,88 ммоль, 0,5 экв.) добавляли к раствору трет-бутил-2-(4-нитрофенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (4 г, 11,75 ммоль) и HCl/диоксана (4 M, 5,88 мл) в MeOH (100 мл). Раствор перемешивали при 20°C под H₂ (15 фунт/кв. дюйм) в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт добавляли к 30 мл H₂O и подщелачивали насыщенным раствором NaHCO₃. Смесь экстрагировали DCM (40 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, DCM:MeOH=100/0-100/1) с получением соединения цис-трет-бутил-2-(4-аминофенил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (1,5 г, 4,65 ммоль, 39,53% выход, 98% чистота) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,09 (9 H, с), 1,52-1,81 (7 H, м), 1,91-2,00 (2 H, м), 2,01-2,08 (1 H, м), 2,70 (1 H, кв, J=5,95 Гц), 3,20 (1 H, тд, J=6,54, 2,81 Гц), 3,48 (2 H, ушир.с), 3,82 (1 H, д, J=5,62 Гц), 6,55 (2 H, д, J=8,31 Гц), 7,06 (2 H, д, J=8,56 Гц). LC-MS: (ES) m/z 317,2 (M+H⁺).

Стадия h) К смеси цис-трет-бутил-2-(4-аминофенил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (1,5 г, 4,74 ммоль) и циклопентанона (518,35 мг, 6,16 ммоль, 545,64 мкл) в MeOH (30 мл) добавляли HOAc (569,31 мг, 9,48 ммоль, 542,20 мкл) и NaBH₃CN (893,64 мг, 14,22 ммоль) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь подщелачивали раствором NaHCO₃ и экстрагировали DCM (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (40 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта.

Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Triart Prep C18 150×40 мм x 7 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1%TFA)-ACN]; V%: 20%-50%,10 мин). Чистую фракцию подщелачивали раствором NaHCO₃ и экстрагировали DCM (500 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения цис-трет-бутил-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (1,2 г, 3,12 ммоль, 65,83% выход, 100% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,09-1,22 (9 H, м), 1,33 (2 H, ушир.дд, J=8,80, 3,91 Гц), 1,39-1,79 (10 H, м), 1,85-2,10 (7 H, м), 2,11-2,25 (1 H, м), 2,83 (1 H, кв, J=5,54 Гц), 3,49 (1 H, ушир.с), 3,66 (1 H, квин, J=6,11 Гц), 4,16 (1 H, ушир. д, J=5,14 Гц), 6,44 (2 H, д, J=8,56 Гц), 7,14 (2 H, д, J=8,56 Гц). LC-MS: (ES) m/z 385,3 (M+H⁺).

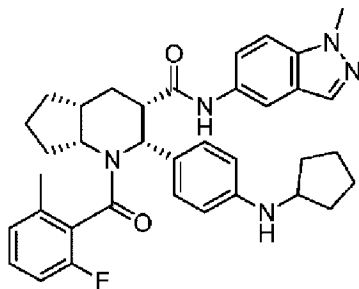
Стадия i) К раствору цис-трет-бутил-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (800 мг, 2,08 ммоль) и DIEA (537,73 мг, 4,16 ммоль, 724,70 мкл) в DCM (30 мл) добавляли по каплям раствор 2-фтор-6-метилбензоилхлорида (359,03 мг, 2,08 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли 20 мл H₂O и экстрагировали DCM (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/EtOAc=100/0-3/1) с получением соединения цис-трет-бутил-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (1 г, 1,92 ммоль, 92,32% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,81-0,97 (3 H, м), 0,99-1,19 (2 H, м), 1,28-1,38 (9 H, м), 1,39-1,50 (4 H, м), 1,58-1,76 (5 H, м), 1,92-2,10 (6 H, м), 2,28-2,40 (3 H, м), 2,68-2,99 (1 H, м), 3,43-3,80 (3 H, м), 6,32-6,52 (2 H, м), 6,57 (1 H, дд, J=14,55, 5,26 Гц), 6,86-6,94 (1 H, м), 6,96-7,01 (1 H, м) 7,16-7,23 (1 H, м) 7,30 (1 H, д, J=8,31 Гц). LC-MS: (ES) m/z 521,3 (M+H⁺).

Стадия j) цис-трет-бутил-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[b]пиридин-3-карбоксилат (1 г, 1,92 ммоль) растворяли в DCM (20 мл). Затем добавляли TFA (6,48 г, 56,87 ммоль, 4,21 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали под вакуумом для удаления большей части растворителя. Затем добавляли 20 мл H₂O. Затем смесь экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением цис-2-[4-(циклопентиламино)-фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[b]пиридин-3-карбоновой кислоты (850 мг, 1,83 ммоль, 95,27% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,75-1,01 (1 H, м), 1,13-1,31 (2 H, м), 1,36-1,53 (2 H, м), 1,58-2,06 (12 H, м), 2,20 (1 H, ушир. д, J=12,30

Гц), 2,27-2,39 (3 Н, м), 2,93-3,25 (1 Н, м), 3,62-3,75 (1 Н, м), 3,77-3,96 (2 Н, м), 6,65-6,78 (1 Н, м), 6,92-7,11 (2 Н, м), 7,29-7,38 (2 Н, м), 7,46 -7,62 (2 Н, м), 10,57 (1 Н, ушир.с). LC-MS: (ES) m/z 465,3 ($M+H^+$).

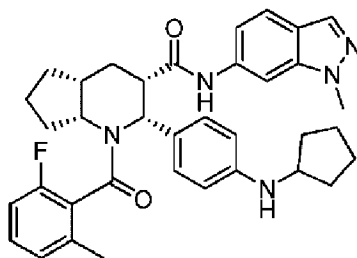
Стадия к К раствору цис-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[б]пиридин-3-карбоновой кислоты (20 мг, 43,05 мкмоль) в DCM (0,5 мл) добавляли NATU (20 мг, 52,60 мкмоль) и DIEA (14,10 мг, 109,08 мкмоль, 19 мкл). Смесь перемешивали при 30°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли 1-метилиндазол-5-амин (8,24 мг, 55,97 мкмоль, 5,36 мкл) и смесь перемешивали при 30°C в течение еще 15,5 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условие HCl, колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 35%-65%, 8 мин) с получением 2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метилиндазол-5-ил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[б]-пиридин-3-карбоксиамида (13 мг, 19,60 мкмоль, 45,52% выход, 95% чистота, HCl) в виде светло-желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,23-1,40 (м, 3 Н), 1,68 (ушир.с, 2 Н), 1,83 (ушир.с, 3 Н), 1,91-2,04 (м, 3 Н), 2,05-2,15 (м, 2 Н), 2,17-2,21 (м, 1 Н), 2,42 (с, 2 Н), 3,19-3,27 (м, 1 Н), 3,78-4,00 (м, 2 Н), 4,02-4,06 (м, 3 Н), 6,53-6,71 (м, 1 Н), 7,05 (ушир.т, $J=8,56$ Гц, 1 Н), 7,11-7,21 (м, 1 Н), 7,34-7,51 (м, 5 Н), 7,86-7,98 (м, 4 Н). LC-MS: (ES) m/z 594,3 ($M+H^+$).

Пример S64: Синтез (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)октагидро-1H-циклопента[б]пиридин-3-карбоксиамида (Соединение No. 49)



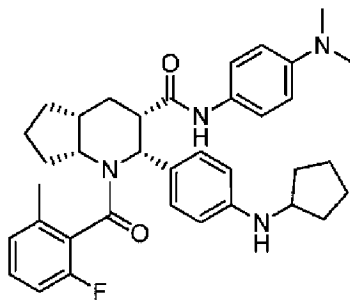
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S63. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,20-1,47 (3 Н, м), 1,48-1,89 (10 Н, м), 1,90-2,05 (2 Н, м), 2,06-2,16 (2 Н, м), 2,17-2,35 (2 Н, м), 2,37 -2,49 (2 Н, м), 3,19-3,29 (1 Н, м), 3,76-4,01 (2 Н, м), 4,02-4,10 (3 Н, м), 6,54-6,74 (1 Н, м), 7,01-7,11 (1 Н, м), 7,11-7,23 (1 Н, м), 7,34-7,56 (5 Н, м), 7,81-8,01 (4 Н, м). LC-MS: (ES) m/z 594,3 ($M+H^+$).

Пример S65: (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-6-ил)октагидро-1H-циклопента[б]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 66)



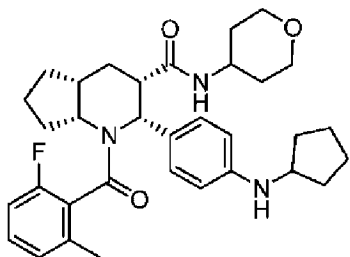
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S63. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,23-1,47 (3 H, м), 1,50-1,90 (10 H, м), 1,90-2,04 (2 H, м), 2,05-2,39 (4 H, м), 2,44 (2 H, с), 3,22-3,31 (1H, м), 3,80-4,05 (5 H, м), 6,58-6,77 (1 H, м), 7,02-7,26 (3 H, м), 7,37-7,42 (1 H, м), 7,43-7,51 (2 H, м), 7,63-7,72 (1 H, м), 7,89-8,06 (4 H, м). LC-MS: (ES) m/z 594,3 ($M+H^+$).

Пример S66: (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-(диметиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 51)



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S63. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,15-1,40 (м, 4 H), 1,48-1,58 (м, 1 H), 1,66-1,77 (м, 5 H), 1,85 (ушир.с, 2 H), 1,94-2,12 (м, 4 H), 2,17-2,31 (м, 2 H), 2,41 (с, 2 H), 3,19-3,27 (м, 7 H), 3,74-4,01 (м, 2 H), 6,55-6,70 (м, 1 H), 7,02-7,11 (м, 1 H), 7,11-7,21 (м, 1 H), 7,34-7,45 (м, 3 H), 7,53-7,61 (м, 2 H), 7,67-7,81 (м, 2 H), 7,84-7,92 (м, 2 H). LC-MS: (ES) m/z 583,4 ($M+H^+$).

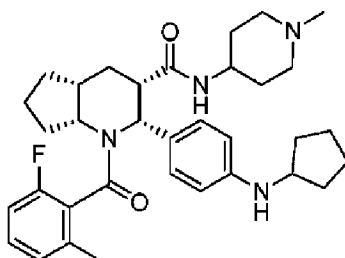
Пример S67: Синтез (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 52)



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S63. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,10-1,62 (м, 7 H), 1,64-1,91 (м, 9 H), 1,94-2,09 (м, 4 H), 2,10-2,25 (м, 2 H), 2,36 (с, 2 H), 2,92-3,04 (м, 1 H), 3,34-3,51 (м, 2 H), 3,70-4,05 (м, 5 H), 6,44-6,60 (м, 1 H), 6,90-7,07 (м, 1 H), 7,09-7,19 (м, 1 H), 7,23-7,37 (м, 1 H), 7,38-7,49 (м, 2 H), 7,78-

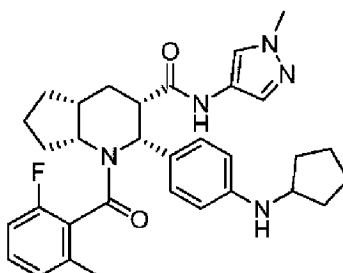
7,92 (м, 2 H). LC-MS: (ES) m/z 548,3 ($M+H^+$).

Пример S68: Синтез (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 53)



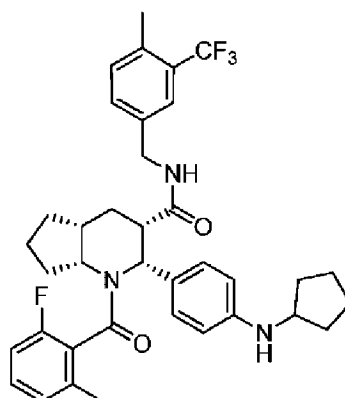
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S63. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,04-1,37 (м, 3 H), 1,39-1,60 (м, 2 H), 1,61-1,81 (м, 7 H), 1,87 (ушир.д, $J=9,03$ Гц, 3 H), 1,95-2,08 (м, 5 H), 2,14-2,25 (м, 2 H), 2,32-2,44 (м, 2 H), 2,76-2,90 (м, 3 H), 2,93-3,17 (м, 3 H), 3,32-3,65 (м, 3 H), 3,70-4,11 (м, 3 H), 6,48-6,63 (м, 1 H), 6,96-7,08 (м, 1 H), 7,10-7,20 (м, 1 H), 7,28-7,42 (м, 1 H), 7,44-7,54 (м, 2 H), 7,75-7,91 (м, 2 H). LC-MS: (ES) m/z 561,3 ($M+H^+$).

Пример S69: Синтез (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 54)



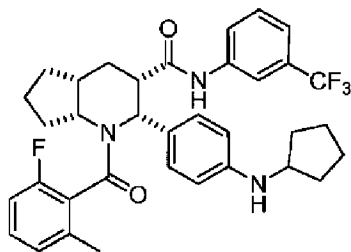
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S63. LC-MS: (ES) m/z 544,3 ($M+H^+$).

Пример S70: (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)бензил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 185)



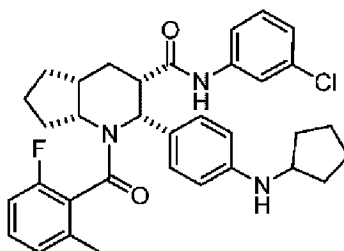
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S64. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 0,98-1,34 (м, 3 Н), 1,40-1,48 (м, 1 Н), 1,71 (ушир.с, 6 Н), 1,87 (ушир.с, 2 Н), 1,93-2,11 (м, 4 Н), 2,17 (тд, $J=12,80$, 6,78 Гц, 1 Н), 2,27 (с, 1 Н), 2,37 (с, 2 Н), 2,44 (ушир.с, 3 Н), 3,04 (уш. дд, $J=9,66$, 4,89 Гц, 1 Н), 3,70-4,02 (м, 2 Н), 4,24-4,52 (м, 2 Н), 6,57-6,73 (м, 1 Н), 7,05 (т, $J=8,91$ Гц, 1 Н), 7,11-7,19 (м, 1 Н), 7,23-7,42 (м, 5 Н), 7,44-7,55 (м, 1 Н), 7,67-7,84 (м, 2 Н), 8,77-8,96 (м, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 636,4 ($M+H^+$).

Пример S71: цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(3-(трифтор-метил)фенил)октагидро-1Н-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 46)



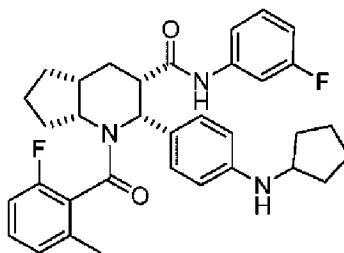
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S63. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,26-1,35 (м, 3 Н), 1,66 (ушир.с, 2 Н), 1,74-1,85 (м, 3 Н), 1,98 (ушир.т, $J=16,14$ Гц, 2 Н), 2,06-2,14 (м, 1 Н), 2,17-2,27 (м, 2 Н), 2,41 (с, 2 Н), 3,19 (дт, $J=10,52$, 5,26 Гц, 1 Н), 3,75-3,97 (м, 2 Н), 6,53-6,67 (м, 1 Н), 7,05 (тд, $J=8,68$, 3,91 Гц, 1 Н), 7,10-7,22 (м, 2 Н), 7,25 (ушир.д, $J=8,56$ Гц, 1 Н), 7,34-7,41 (м, 2 Н), 7,42-7,51 (м, 1 Н), 7,56-7,72 (м, 1 Н), 7,79 (д, $J=8,56$ Гц, 2 Н), 7,89-8,00 (м, 1 Н), 10,28 (ушир.д, $J=4,65$ Гц, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 608,3 ($M+H^+$).

Пример S72: Синтез цис-N-(3-хлорфенил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1Н-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 55)



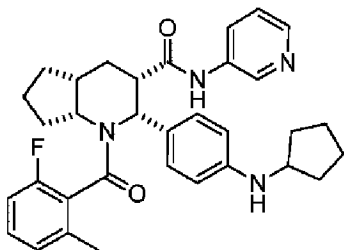
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S63. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,12-1,36 (3 Н, м) 1,37-1,80 (10 Н, м) 1,86-2,22 (5 Н, м) 2,23-2,42 (3 Н, м) 2,96-3,10 (1 Н, м) 3,65-3,89 (2 Н, м) 6,50-6,58 (2 Н, м) 6,97-7,16 (3 Н, м) 7,17-7,24 (1 Н, м) 7,25-7,45 (4 Н, м) 7,56-7,68 (1 Н, м). LC-MS: (ES) m/z 574,2 ($M+H^+$).

Пример S73: Синтез цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(3-фторфенил)октагидро-1Н-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 56)



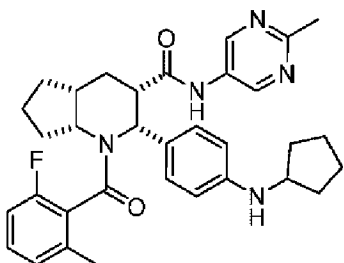
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S63. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,19-1,48 (м, 3 Н), 1,56-1,77 (м, 6 Н), 1,78-1,91 (м, 2 Н), 1,92-2,11 (м, 4 Н), 2,14-2,29 (м, 2 Н), 2,33-2,43 (м, 2 Н), 3,03-3,25 (м, 1 Н), 3,72-4,03 (м, 2 Н), 6,49-6,76 (м, 1 Н), 6,77-6,98 (м, 1 Н), 7,02-7,31 (м, 4 Н), 7,33-7,54 (м, 4 Н), 7,66-7,87 (м, 2 Н). LC-MS: (ES) m/z 558,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример S74: Синтез цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(пиридин-3-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 57)



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S63. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,44-1,52 (м, 4 Н), 1,56-1,64 (м, 4 Н), 1,71 (ушир.д, $J=5,62$ Гц, 4 Н), 1,94-2,07 (м, 4 Н), 2,13-2,22 (м, 2 Н), 2,27 (с, 1 Н), 2,39 (с, 2 Н), 3,05-3,17 (м, 1 Н), 3,69-3,78 (м, 2 Н), 6,53-6,64 (м, 4 Н), 7,01-7,08 (м, 1 Н), 7,14 (дд, $J=11,00$, 7,83 Гц, 1 Н), 7,33-7,41 (м, 3 Н), 7,45 (д, $J=8,56$ Гц, 1 Н), 7,92-8,05 (м, 1 Н), 8,23 (ддд, $J=8,93$, 4,77, 1,22 Гц, 1 Н), 8,63-8,72 (м, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 541,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

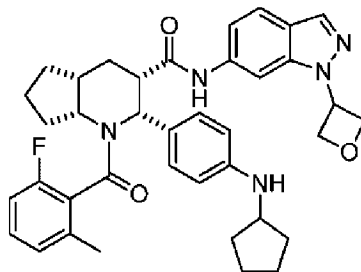
Пример S75: Синтез цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(2-метилпиридин-5-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 58)



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S63. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,16-1,42 (м, 3 Н), 1,71 (ушир.с, 6 Н), 1,85 (ушир.с, 3 Н), 1,95-2,04 (м, 3 Н), 2,12-2,28 (м, 3 Н), 2,39-2,42 (м, 2 Н), 2,72-2,82 (м, 3 Н), 3,12-3,30 (м, 1

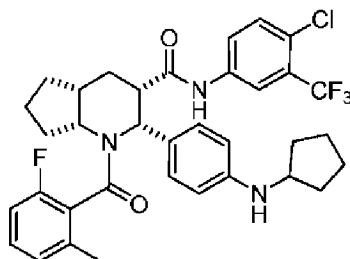
H), 3,82-4,08 (м, 2 H), 6,64-6,78 (м, 1 H), 7,04-7,22 (м, 2 H), 7,34-7,52 (м, 3 H), 7,82-7,94 (м, 2 H), 9,05-9,29 (м, 2 H). LC-MS: (ES) m/z 556,4 (M+H⁺).

Пример S76: Синтез цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-(оксетан-3-ил)-1H-индазол-6-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамида (Соединение No. 59)



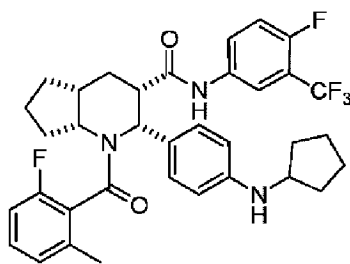
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S63. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 1,14-1,52 (4 H, м), 1,61-1,92 (9 H, м), 1,92-2,27 (6 H, м), 2,28-2,54 (3 H, м), 3,11-3,31 (1 H, м), 3,78-4,16 (4 H, м), 5,09-5,29 (1 H, м), 6,57-6,78 (1 H, м), 7,03-7,25 (3 H, м), 7,36-7,54 (3 H, м), 7,61-7,78 (2 H, м), 7,89-8,13 (3 H, м). LC-MS: (ES) m/z 636,3 (M+H⁺).

Пример S77: Синтез цис-N-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-2-(4-(циклопентиламино)-фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамида (Соединение No. 60)



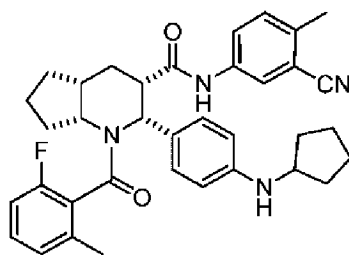
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S63. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 1,35 (ушир.с, 3 H), 1,56-1,71 (м, 6 H), 1,79 (ушир.д, J=5,62 Гц, 3 H), 1,93-2,11 (м, 4 H), 2,21 (с, 1 H), 2,40 (с, 2 H), 3,15 (уш. дд, J=10,15, 5,50 Гц, 1 H), 3,75-3,94 (м, 2 H), 6,52-6,67 (м, 1 H), 7,05 (ушир.т, J=8,56 Гц, 2 H), 7,15 (уш. дд, J=17,00, 7,46 Гц, 2 H), 7,33-7,42 (м, 1 H), 7,47-7,57 (м, 1 H), 7,63-7,76 (м, 3 H), 8,00-8,10 (м, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 642,3 (M+H⁺).

Пример S78: Синтез цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)-фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамида (Соединение No. 61)



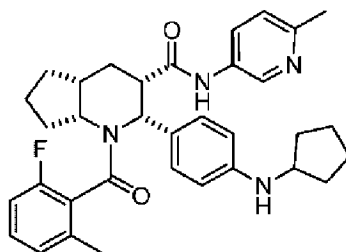
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S63. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,19-1,39 (м, 3 H), 1,54-1,76 (м, 6 H), 1,83 (ушир.с, 3 H), 1,91-2,04 (м, 2 H), 2,04-2,15 (м, 2 H), 2,16-2,30 (м, 2 H), 2,40 (с, 2 H), 3,15-3,25 (м, 1 H), 3,76-4,01 (м, 2 H), 6,53-6,69 (м, 1 H), 7,02-7,10 (м, 1 H), 7,11-7,20 (м, 1 H), 7,27 (кв, $J=9,70$ Гц, 1 H), 7,33-7,43 (м, 3 H), 7,62-7,77 (м, 1 H), 7,81-7,90 (м, 2 H), 7,94-8,08 (м, 1 H), 10,32 (с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 626,3 ($M+H^+$).

Пример S79: Синтез цис-N-(3-циано-4-метилфенил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 62)



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S63. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,30-1,69 (8 H, м), 1,74-1,98 (5 H, м), 1,99-2,13 (2 H, м), 2,16 (1 H, с), 2,29 (1 H, с), 2,30-2,38 (3 H, м), 2,96 (1 H, ушир.с), 3,57-3,82 (2 H, м), 4,53 (3 H, ушир.с), 6,39-6,52 (2 H, м), 6,90-6,98 (1 H, м), 6,99-7,07 (1 H, м), 7,10-7,30 (3 H, м), 7,34 (1 H, д, $J=8,56$ Гц), 7,42-7,53 (1 H, м), 7,70-7,81 (1 H, м). LC-MS: (ES) m/z 579,3 ($M+H^+$).

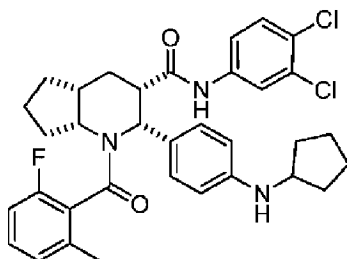
Пример S80: Синтез цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(6-метилпиридин-3-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 63)



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S63. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,05-1,36 (м, 3 H), 1,47-1,57 (м, 1 H), 1,63-1,92 (м, 8 H), 1,99 (ушир.с, 2 H), 2,07-2,21 (м, 2 H), 2,22-2,31 (м, 2 H), 2,41 (с, 2 H), 2,69-2,76 (м, 3 H), 3,25-

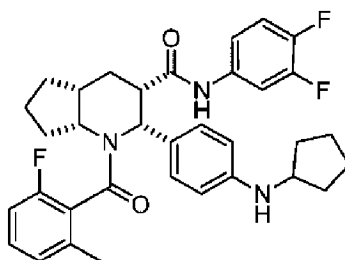
3,30 (м, 1 H), 3,76-4,04 (м, 2 H), 6,67-6,81 (м, 1 H), 7,03-7,11 (м, 1 H), 7,13-7,22 (м, 1 H), 7,33-7,44 (м, 1 H), 7,45-7,53 (м, 2 H), 7,84-7,96 (м, 3 H), 8,37-8,51 (м, 1 H), 9,14-9,29 (м, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 555,3 ($M+H^+$).

Пример S81: Синтез *цис*-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-*N*-(3,4-дихлорфенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1*H*-циклопента[*b*]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 64)



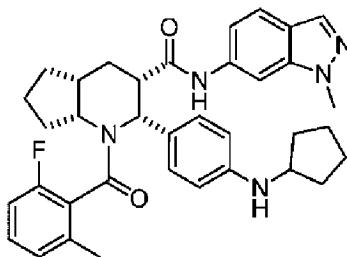
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S63. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,28-1,33 (м, 3 H), 1,53-1,71 (м, 6 H), 1,72-1,85 (м, 3 H), 1,92-2,10 (м, 4 H), 2,17-2,25 (м, 2 H), 2,39 (с, 2 H), 3,07-3,19 (м, 1 H), 3,72-3,96 (м, 2 H), 6,48-6,68 (м, 1 H), 6,96-7,20 (м, 4 H), 7,29-7,46 (м, 3 H), 7,67 (ушир.д, $J=8,31$ Гц, 2 H), 7,77-7,89 (м, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 608,3 ($M+H^+$).

Пример S82: Синтез *цис*-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-*N*-(3,4-дифторфенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1*H*-циклопента[*b*]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 65)



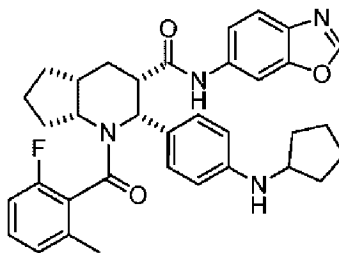
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S63. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,18-1,58 (м, 3 H), 1,64-1,78 (м, 6 H), 1,84 (ушир.с, 3 H), 1,93-2,10 (м, 4 H), 2,14-2,27 (м, 2 H), 2,38-2,43 (м, 2 H), 3,11-3,24 (м, 1 H), 3,76-4,02 (м, 2 H), 6,48-6,68 (м, 1 H), 7,04-7,24 (м, 4 H), 7,34-7,47 (м, 3 H), 7,50-7,66 (м, 1 H), 7,67-7,91 (м, 2 H). LC-MS: (ES) m/z 576,3 ($M+H^+$).

Пример S83: Синтез *цис*-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-*N*-(1-метил-1*H*-индазол-6-ил)октагидро-1*H*-циклопента[*b*]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 66)



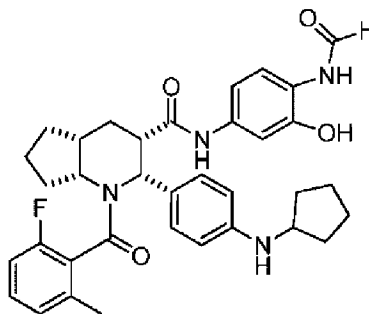
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S63. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,18-1,41 (м, 3 H), 1,55-1,75 (м, 6 H), 1,82 (ушир.д, $J=6,11$ Гц, 3 H), 1,89-2,02 (м, 2 H), 2,07-2,16 (м, 2 H), 2,17-2,35 (м, 2 H), 2,42 (с, 2 H), 3,21-3,29 (м, 1 H), 3,77-3,96 (м, 2 H), 3,97-4,03 (м, 3 H), 6,51-6,76 (м, 1 H), 6,99-7,23 (м, 3 H), 7,32-7,49 (м, 3 H), 7,62-7,73 (м, 1 H), 7,85-8,03 (м, 4 H). LC-MS: (ES) m/z 594,4 ($M+H^+$).

Пример S84: Синтез цис-N-(бензо[d]оксазол-6-ил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 67)



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S63. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,16-1,35 (м, 2 H), 1,37-1,52 (м, 4 H), 1,53-1,64 (м, 3 H), 1,70 (ушир.д, $J=5,87$ Гц, 3 H), 1,89-2,08 (м, 3 H), 2,12-2,24 (м, 2 H), 2,27 (с, 1 H), 2,37-2,45 (м, 2 H), 3,04-3,18 (м, 1 H), 3,65-3,93 (м, 2 H), 6,49-6,68 (м, 3 H), 7,01-7,22 (м, 2 H), 7,29-7,51 (м, 4 H), 7,55-7,73 (м, 1 H), 7,93-8,13 (м, 1 H), 8,31-8,42 (м, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 581,4 ($M+H^+$).

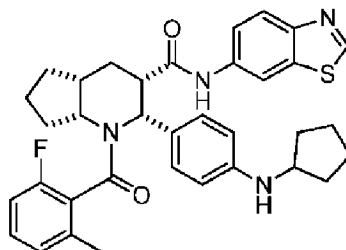
Пример S85: Синтез цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-формамидо-3-гидроксифенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 68)



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S63. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,22-1,38 (м, 2 H), 1,50-1,76 (м, 7 H), 1,78-1,90 (м, 3 H), 1,92-

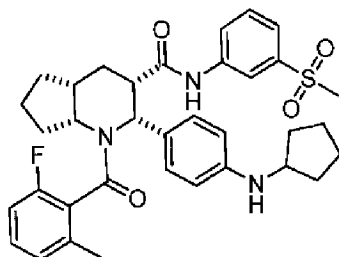
2,13 (м, 4 Н), 2,15-2,31 (м, 2 Н), 2,37-2,47 (м, 2 Н), 3,11-3,22 (м, 1 Н), 3,76-4,01 (м, 2 Н), 6,49-6,66 (м, 1 Н), 6,77-6,95 (м, 1 Н), 7,02-7,09 (м, 1 Н), 7,10-7,25 (м, 2 Н), 7,32-7,46 (м, 3 Н), 7,71-7,93 (м, 3 Н), 8,19-8,26 (м, 1 Н), 9,93-9,99 (м, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 599,3 ($M+H^+$).

Пример S88: Синтез *цис*-N-(бензо[d]тиазол-6-ил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 69)



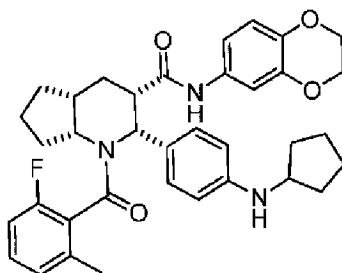
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S63. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,27-1,40 (м, 3 Н), 1,58-1,74 (м, 6 Н), 1,82 (ушир.с, 3 Н), 1,96 (ушир.с, 2 Н), 2,07-2,14 (м, 2 Н), 2,17 (с, 1 Н), 2,20-2,37 (м, 1 Н), 2,42 (с, 2 Н), 3,19-3,28 (м, 1 Н), 3,77-4,01 (м, 2 Н), 6,55-6,70 (м, 1 Н), 6,91-7,22 (м, 3 Н), 7,32-7,59 (м, 4 Н), 7,85-8,01 (м, 3 Н), 8,28-8,46 (м, 1 Н), 9,10-9,21 (м, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 597,3 ($M+H^+$).

Пример S87: Синтез *цис*-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 70)



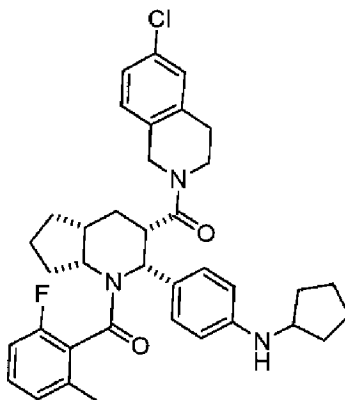
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S63. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,21-1,38 (м, 2 Н), 1,63-1,79 (м, 7 Н), 1,81-1,88 (м, 2 Н), 1,92-2,12 (м, 5 Н), 2,14-2,31 (м, 2 Н), 2,37-2,44 (м, 2 Н), 3,05-3,16 (м, 3 Н), 3,19-3,28 (м, 1 Н), 3,75-4,02 (м, 2 Н), 5,94-6,14 (м, 0,3 Н), 6,52-6,68 (м, 0,7 Н), 7,04-7,20 (м, 2 Н), 7,36-7,49 (м, 3 Н), 7,53-7,71 (м, 3 Н), 7,75-7,92 (м, 2 Н), 8,11-8,29 (м, 1 Н), 10,31-10,47 (м, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 618,2 ($M+H^+$).

Пример S88: Синтез *цис*-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(2,3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-6-ил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 71)



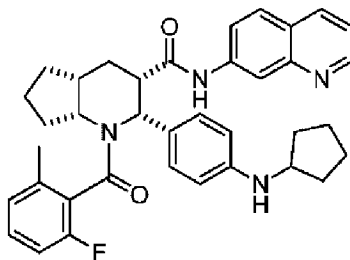
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S63. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,20-1,40 (м, 2 H), 1,42-1,62 (м, 2 H), 1,62-1,92 (м, 8 H), 1,93-2,10 (м, 4 H), 2,17 (с, 1 H), 2,19-2,48 (м, 3 H), 3,04-3,20 (м, 1 H), 3,72-3,87 (м, 1 H), 3,93-4,02 (м, 1 H), 4,09-4,27 (м, 4 H), 6,46-6,64 (м, 1 H), 6,68-6,75 (м, 1 H), 6,80-6,96 (м, 1 H), 7,01-7,05 (м, 1 H), 7,05-7,27 (м, 2 H), 7,31-7,45 (м, 2 H), 7,79-7,91 (м, 2 H). LC-MS: (ES) m/z 598,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример S89: Синтез цис-3-(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-1-ил)(2-фтор-6-метилфенил)-метанона (Соединение No. 72)



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S63. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,18-1,59 (м, 3 H), 1,70 (ушир.д, $J=4,16$ Гц, 6 H), 1,79-1,91 (м, 3 H), 1,92-2,05 (м, 3 H), 2,11-2,33 (м, 2 H), 2,38-2,55 (м, 2 H), 2,94-3,19 (м, 1 H), 3,43-3,83 (м, 2 H), 3,85-4,12 (м, 3 H), 4,54-4,86 (м, 3 H), 4,94-5,07 (м, 1 H), 6,32-6,59 (м, 1 H), 6,60-6,85 (м, 1 H), 6,95-7,45 (м, 8 H), 7,56-7,91 (м, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 614,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

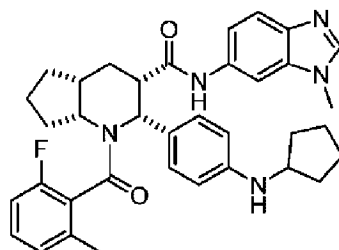
Пример S90: Синтез цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(хинолин-7-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 73)



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S63. ^1H

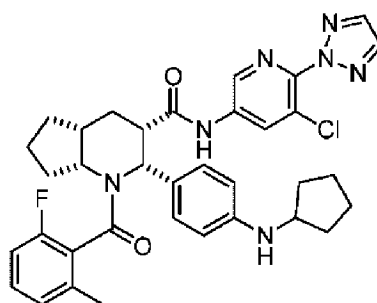
ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 1,13-1,48 (3 Н, м), 1,49-1,87 (10 Н, м), 1,89-2,10 (3 Н, м), 2,12-2,29 (3 Н, м), 2,30-2,53 (3 Н, м), 3,34 -3,41 (1 Н, м), 3,78-4,07 (2 Н, м), 6,66-6,84 (1 Н, м), 7,03-7,24 (2 Н, м), 7,26-7,54 (3 Н, м), 7,82-7,98 (4 Н, м), 8,16-8,31 (1 Н, м), 8,81-9,09 (3 Н, м). LC-MS: (ES) m/z 591,5 (M+H⁺).

Пример S91: Синтез цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 74)



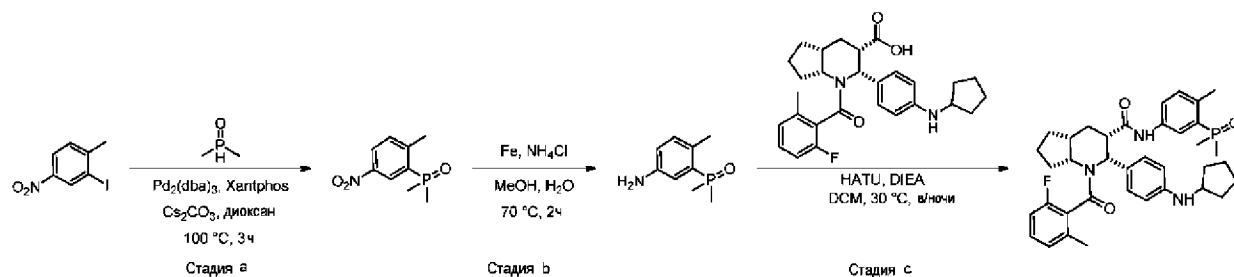
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S63. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 1,18-1,45 (4 Н, м), 1,47-1,89 (10 Н, м), 1,99 (2 Н, ушир.с), 2,09-2,26 (2 Н, м), 2,26-2,50 (3 Н, м), 3,12-3,29 (1 Н, м), 3,74-3,96 (2 Н, м), 3,97-4,15 (3 Н, м), 6,62-6,78 (1 Н, м), 7,03-7,24 (4 Н, м), 7,34-7,45 (1 Н, м), 7,57-7,70 (1 Н, м), 7,72-7,88 (3 Н, м), 8,27-8,43 (1 Н, м), 9,25 (1 Н, ушир.с). LC-MS: (ES) m/z 594,3 (M+H⁺).

Пример S92: Синтез цис-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 75)



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S63. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 1,17-1,38 (3 Н, м), 1,54-1,84 (10 Н, м), 1,87-2,27 (6 Н, м), 2,39 (2 Н, с), 3,17-3,26 (1 Н, м), 3,73-3,97 (2 Н, м), 6,53-6,70 (1 Н, м), 6,96-7,18 (2 Н, м), 7,20-7,31 (2 Н, м), 7,31-7,40 (1 Н, м), 7,74-7,83 (2 Н, м), 8,04 (2 Н, ушир. д, J=7,09 Гц), 8,35-8,50 (1 Н, м). LC-MS: (ES) m/z 642,5 (M+H⁺).

Пример S93: Синтез цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(3-(диметилфосфорил)-4-метилфенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 76)



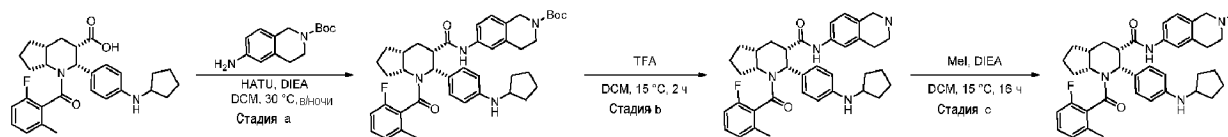
Стадия а) Раствор 2-иод-1-метил-4-нитробензола (0,5 г, 1,90 ммоль), метилфосфоилметана (296,73 мг, 3,80 ммоль), Pd₂(dba)₃ (87,03 мг, 95,00 мкмоль), Xantphos (109,99 мг, 190,00 мкмоль) и Cs₂CO₃ (929,03 мг, 2,85 ммоль) в диоксане (3 мл) перемешивали при 90 °С в течение 3 ч. Смесь гасили добавлением H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка 12 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюирование с градиентом 0~30% этилацетат/петролейный эфир при 25 мл/мин, затем с градиентом 0~0,05% MeOH/DCM) с получением 2-диметилфосфорил-1-метил-4-нитробензола (0,2 г, 881,93 мкмоль, 46,42% выход, 94% чистота) в виде светло-оранжевого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,87 (с, 3 H), 1,90 (с, 3 H), 2,82 (с, 3 H), 7,47 (дд, J=8,31, 3,67 Гц, 1 H), 8,25 (дд, J=8,44, 1,59 Гц, 1 H), 8,46 (дд, J=13,45, 2,20 Гц, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 214,1 (M+H⁺).

Стадия б) К смеси 2-диметилфосфорил-1-метил-4-нитробензола (0,2 г, 938,22 мкмоль) и NH₄Cl (100,37 мг, 1,88 ммоль) в MeOH (8 мл)/H₂O (1,5 мл) добавляли Fe (209,58 мг, 3,75 ммоль). Затем смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 ч. Смесь разбавляли MeOH (30 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной TLC (DCM/MeOH=8/1) с получением 3-диметилфосфорил-4-метил-анилина (0,1 г, 491,30 мкмоль, 52,37% выход, 90% чистота) в виде желтого полутвердого вещества. LC-MS: (ES) m/z 184,2 (M+H⁺).

Стадия с) Раствор цис-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[б]пиридин-3-карбоновой кислоты (30 мг, 64,58 мкмоль), HATU (29,46 мг, 77,49 мкмоль) и DIEA (20,86 мг, 161,44 мкмоль, 28,12 мкл) в DCM (0,75 мл) перемешивали при 30 °С в течение 0,5 ч. Затем добавляли 3-диметилфосфорил-4-метил-анилин (15,77 мг, 77,49 мкмоль) и смесь перемешивали при 30 °С в течение еще 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Venusil ASB Phenyl 150×30 мм х 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 37%-67%, 10 мин). Соединение цис-2-[4-(циклопентиламино)фенил]N-(3-диметилфосфорил-4-метилфенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[б]пиридин-3-карбоксамид (25 мг, 36,78 мкмоль, 56,95% выход, 98% чистота, HCl) получали в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 1,21-1,38 (м, 2 H),

1,51-1,60 (м, 1 H), 1,69-1,78 (м, 4 H), 1,85 (ушир.с, 7 H), 1,99-2,14 (м, 3 H), 2,17-2,32 (м, 2 H), 2,37-2,46 (м, 2 H), 2,48-2,68 (м, 3 H), 3,15-3,25 (м, 1 H), 3,76-4,02 (м, 2 H), 6,55-6,80 (м, 1 H), 6,94-7,10 (м, 1 H), 7,11-7,20 (м, 1 H), 7,29 (ушир.д, J=8,28 Гц, 1 H), 7,33-7,41 (м, 1 H), 7,45 (ушир.д, J=8,28 Гц, 2 H), 7,55-7,71 (м, 1 H), 7,76-7,97 (м, 3 H). LC-MS: (ES) m/z 630,3 (M+H⁺).

Пример S94: Синтез **цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид** (Соединение No. 77)



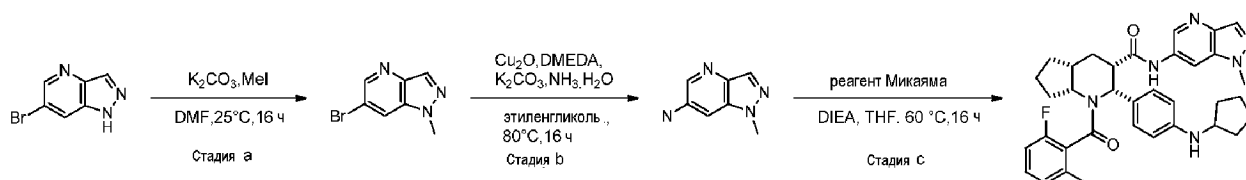
Стадия а) Раствор **цис-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[b]пиридин-3-карбоновой кислоты** (0,1 г, 182,96 мкмоль), HATU (83,48 мг, 219,56 мкмоль) и DIEA (59,12 мг, 457,41 мкмоль, 79,67 мкл) в DCM (1 мл) перемешивали при 30°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли трет-бутил-амино-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат (54,52 мг, 219,56 мкмоль) и смесь перемешивали при 30°C в течение еще 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением **цис-трет-бутил-6-[[2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[b]пиридин-3-карбонил]амино]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата** (60 мг, 82,89 мкмоль, 45,31% выход, 96% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ_{1,23-1,39} (м, 3 H), 1,46-1,50 (м, 13 H), 1,55-1,64 (м, 3 H), 1,66-1,77 (м, 3 H), 1,96-2,04 (м, 2 H), 2,06-2,22 (м, 2 H), 2,27 (с, 1 H), 2,33-2,44 (м, 2 H), 2,71-2,83 (м, 2 H), 2,97-3,12 (м, 1 H), 3,56-3,64 (м, 2 H), 3,68-3,87 (м, 2 H), 4,49 (ушир.с, 2 H), 6,51-6,62 (м, 3 H), 6,99-7,08 (м, 2 H), 7,10-7,17 (м, 1 H), 7,18-7,29 (м, 2 H), 7,30-7,34 (м, 1 H), 7,39 (д, J=8,53 Гц, 1 H), 7,45 (д, J=8,78 Гц, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 695,5 (M+H⁺).

Стадия б) К раствору **цис-трет-бутил-6-[[2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[b]пиридин-3-карбонил]амино]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата** (55 мг, 79,15 мкмоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (264,69 мг, 2,32 ммоль, 171,87 мкл). Затем смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество растворяли с помощью DCM (20 мл) и подщелачивали до pH=8~9 добавлением насыщенного раствора NaHCO₃. Отделенный органический слой сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением целевого продукта **цис-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-N-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[b]-пиридин-3-карбоксамид** (48 мг, 75,06 мкмоль, 94,83% выход, 93% чистота) в виде белого твердого

вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,27-1,37 (м, 3 Н), 1,49 (ушир.д, $J=6,85$ Гц, 3 Н), 1,58-1,64 (м, 3 Н), 1,68-1,75 (м, 3 Н), 1,97-2,06 (м, 3 Н), 2,12-2,22 (м, 2 Н), 2,28 (с, 1 Н), 2,40 (с, 2 Н), 2,79 (ушир.д, $J=4,89$ Гц, 3 Н), 2,97-3,11 (м, 4 Н), 3,69-3,79 (м, 2 Н), 3,84-3,95 (м, 3 Н), 6,54-6,62 (м, 3 Н), 6,94-7,08 (м, 2 Н), 7,12-7,21 (м, 2 Н), 7,22-7,29 (м, 1 Н), 7,35-7,42 (м, 2 Н), 7,46 (д, $J=8,80$ Гц, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 595,5 ($M+H^+$).

Стадия е) К раствору *цис*-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-*N*-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[*b*]пиридин-3-карбоксамида (34 мг, 57,17 мкмоль) и DIEA (14,78 мг, 114,33 мкмоль, 19,91 мкл) в DCM (2 мл) добавляли по каплям раствор MeI (6,49 мг, 45,73 мкмоль, 2,85 мкл) в DCM (1 мл). Затем смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали препаративной TLC (DCM/MeOH=10/1) с получением *цис*-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-*N*-(2-метил-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-6-ил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[*b*]пиридин-3-карбоксамида (3 мг, 4,53 мкмоль, 7,92% выход, 92% чистота) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,48 (ушир.д, $J=9,54$ Гц, 3 Н), 1,56-1,66 (м, 4 Н), 1,68-1,77 (м, 3 Н), 1,91-2,07 (м, 4 Н), 2,10-2,23 (м, 2 Н), 2,27 (с, 1 Н), 2,33-2,45 (м, 3 Н), 2,46-2,51 (м, 3 Н), 2,72-2,81 (м, 2 Н), 2,91 (кв, $J=7,09$ Гц, 2 Н), 3,03 (ушир.д, $J=10,76$ Гц, 1 Н), 3,53-3,62 (м, 2 Н), 3,67-3,89 (м, 2 Н), 6,50-6,61 (м, 3 Н), 6,89-7,04 (м, 2 Н), 7,05-7,20 (м, 2 Н), 7,21-7,27 (м, 1 Н), 7,29-7,38 (м, 2 Н), 7,44 (д, $J=8,80$ Гц, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 609,4 ($M+H^+$).

Пример S95: Синтез *цис*-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-*N*-(1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ил)октагидро-1*H*-циклопента[*b*]пиридин-3-карбоксамида (Соединение No. 78)



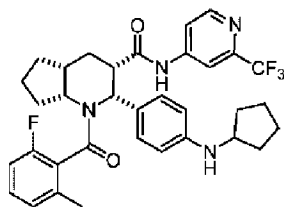
Стадия а) K_2CO_3 (1,40 г, 10,10 ммоль) и MeI (716,79 мг, 5,05 ммоль, 314,38 мкл) добавляли к раствору 6-бром-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (0,5 г, 2,52 ммоль) в DMF (10 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, затем фильтрат упаривали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=100/0-3/1) с получением соединения 6-бром-1-метил-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (180 мг, 840,38 мкмоль, 33,28% выход, 99% чистота) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,07 (3 Н, с) 7,94 (1 Н, д, $J=1,51$ Гц) 8,20 (1 Н, с) 8,60 (1 Н, д, $J=1,76$ Гц). LCMS: m/z 214,0 ($M+H^+$).

Стадия б) $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2,10 г, 16,81 ммоль, 2,31 мл, 28% чистота) и Cu_2O (60,13 мг,

420,19 мкмоль, 42,95 мкл) добавляли к смеси K_2CO_3 (116,15 мг, 840,38 мкмоль), DMEDA (37,04 мг, 420,19 мкмоль, 45,23 мкл) и 6-бром-1-метил-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (180 мг, 840,38 мкмоль) в этиленгликоле (10 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали DCM:MeOH=10:1 (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, затем фильтрат упаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной TLC (пластина: DCM: CH_3OH =15:1) с получением соединения 1-метилпиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-амин (40 мг, 261,87 мкмоль, 31,16% выход, 97% чистота) в виде бледно-желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,96 (3 H, с) 6,84 (1 H, д, $J=1,25$ Гц) 8,04 (1 H, с) 8,13 (1 H, ушир.с). LCMS: m/z 149,2 ($M+H^+$).

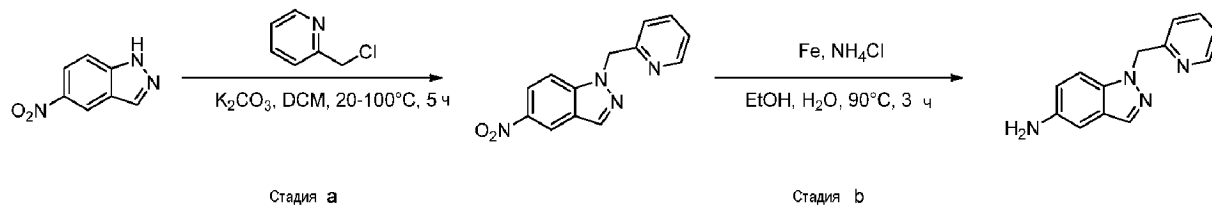
Стадия с) 2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[*b*]пиридин-3-карбоновую кислоту (20 мг, 43,05 мкмоль) и 1-метилпиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-амин (7,65 мг, 51,66 мкмоль) растворяли в THF (2 мл). Затем добавляли 2-хлор-1-метил-пиридин-1-ий; йодид (16,50 мг, 64,58 мкмоль) и DIEA (16,69 мг, 129,15 мкмоль, 22,50 мкл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Растворитель выпаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Venusil ASB Phenyl 150×30 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)- ACN]; В%: 45%-75%, 9 мин) с получением цис-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метилпиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[*b*]пиридин-3-карбоксамид (8,5 мг, 13,47 мкмоль, 31,28% выход, 100% чистота, HCl) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,15-1,44 (3 H, м) 1,46-2,08 (13 H, м) 2,11-2,40 (4 H, м) 2,44 (2 H, с) 3,80-4,08 (2 H, м) 4,11-4,19 (3H, м) 6,66-6,84 (1 H, м) 7,00-7,14 (1 H, м) 7,15-7,30 (1 H, м) 7,36-7,45 (1 H, м) 7,48 (2 H, д, $J=8,53$ Гц) 7,88-8,01 (2 H, м) 8,15-8,28 (1 H, м) 8,63-8,86 (2 H, м). LCMS: m/z 595,5 ($M+H^+$).

Пример S96: Синтез цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)октагидро-1H-циклопента[*b*]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 79)



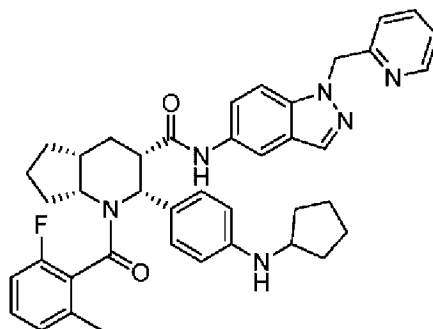
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S95. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,23-1,34 (м, 2 H), 1,51-1,61 (м, 1 H), 1,67 (ушир.с, 5 H), 1,82 (ушир.с, 3 H), 1,86-2,00 (м, 3 H), 2,01-2,12 (м, 2 H), 2,12-2,21 (м, 2 H), 2,22-2,30 (м, 1 H), 2,35-2,44 (м, 2 H), 3,19-3,28 (м, 1 H), 3,74-4,02 (м, 2 H), 6,54-6,70 (м, 1 H), 7,01-7,09 (м, 1 H), 7,11-7,19 (м, 1 H), 7,31-7,43 (м, 3 H), 7,66-7,78 (м, 1 H), 7,82-7,91 (м, 2 H), 8,04-8,15 (м, 1 H), 8,41-8,57 (м, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 609,3 ($M+H^+$).

Пример S97: Синтез (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-(пиридин-2-илметил)-1H-индазол-5-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 80)



Стадия а) К смеси 5-нитро-1H-индазола (2 г, 12,26 ммоль) и 2-(хлорметил)пиридина (2,41 г, 14,71 ммоль, HCl) в DMF (10 мл) добавляли K₂CO₃ (4,24 г, 30,65 ммоль) при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc 100 мл и H₂O 100 мл. Органическую фазу отделяли, сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=1/1-1/1). Соединение 5-нитро-1-(2-пиридилметил)индазол (640 мг, 2,37 ммоль, 19,30% выход, 94% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 5,75 (с, 2 H), 7,00 (д, J=7,83 Гц, 1 H), 7,20 (дд, J=6,97, 5,26 Гц, 1 H), 7,52 (д, J=9,05 Гц, 1 H), 7,60 (тд, J=7,70, 1,71 Гц, 1 H), 8,22 (дд, J=9,29, 2,20 Гц, 1 H), 8,25 (д, J=0,73 Гц, 1 H), 8,56 (д, J=4,16 Гц, 1 H), 8,72 (д, J=1,71 Гц, 1 H) LCMS: (ES) m/z 255,1(M+H⁺).

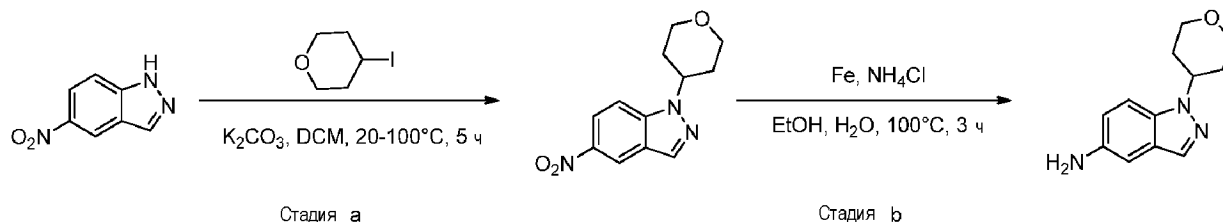
Стадия б) Смесь 5-нитро-1-(2-пиридилметил)индазола (400 мг, 1,57 ммоль), Fe (702,88 мг, 12,59 ммоль) и NH₄Cl (42,08 мг, 786,65 мкмоль) в EtOH (10 мл) и H₂O (2,5 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, и затем смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере N₂, фильтровали, затем концентрировали с получением желаемого продукта. Соединение 1-(2-пиридилметил)индазол-5-амин (350 мг, 1,56 ммоль, 99,20% выход) получали в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 5,62-5,76 (м, 2 H) 6,76-6,87 (м, 2 H) 6,96 (д, J=1,55 Гц, 1 H) 7,13-7,25 (м, 2 H) 7,54 (тд, J=7,72, 1,61 Гц, 1 H) 7,88 (с, 1 H) 8,58 (д, J=4,53 Гц, 1 H) LCMS: (ES) m/z 225,4(M+H⁺).



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S95. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 1,25-1,41 (м, 4 H) 1,69 (ушир.с, 3 H) 1,85 (ушир.с, 4 H) 1,91-2,03 (м, 4 H) 2,06-2,23 (м, 4 H) 2,24-2,37 (м, 4H) 2,44 (с, 2 H) 3,21-3,29 (м, 1 H) 3,69 (ушир.т, J=12,05 Гц, 2 H) 3,80-4,02 (м, 2 H) 4,13 (ушир.д, J=7,28 Гц, 2 H) 4,73-4,85 (м, 1 H)

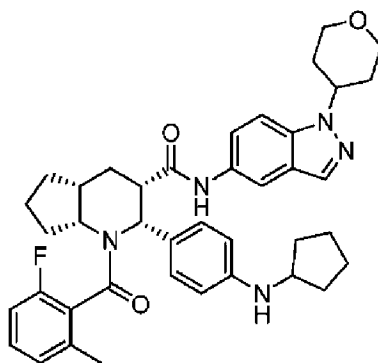
6,57-6,72 (м, 1 H) 7,04-7,12 (м, 1 H) 7,14-7,23 (м, 1 H) 7,35-7,46 (м, 4 H) 7,58-7,64 (м, 1 H) 7,90 (ушир.д, J=8,78 Гц, 2 H) 7,95-7,98 (м, 2 H). LCMS: (ES) m/z 664,3(M+H⁺).

Пример S98: Синтез (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индазол-5-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 81)



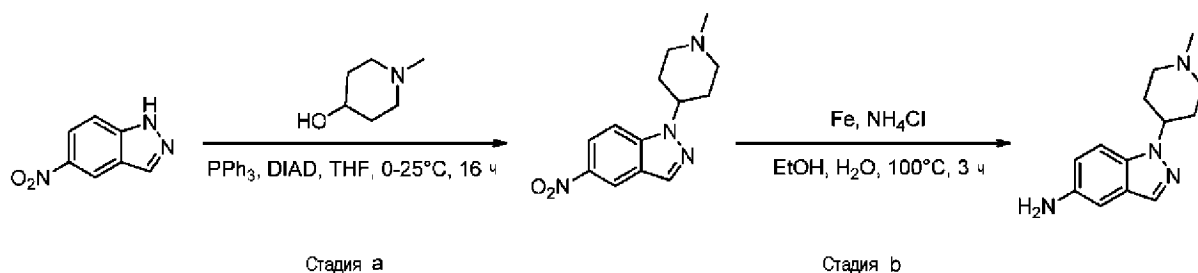
Стадия а) К смеси 5-нитро-1H-индазола (2 г, 12,26 ммоль) и 1-метилпиперидин-4-ола (2,12 г, 18,39 ммоль, 2,15 мл), PPh₃ (4,82 г, 18,39 ммоль) в THF (20 мл) добавляли DIAD (1,96 М в толуоле) (1,9 М, 9,68 мл) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционный растворитель концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ: колонка: Welch Xtimate C18 150 * 40 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 36%-46%, 8 мин с получением 1-(1-метил-4-пиперидил)-5-нитроиндазола (900 мг, 3,46 ммоль, 28,20% выход, 100% чистота), получали в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,98-2,05 (м, 3 H) 2,15-2,27 (м, 2 H) 2,35-2,51 (м, 5 H) 3,06 (ушир.д, J=12,05 Гц, 2 H) 4,46 (тт, J=11,61,4,20 Гц, 1 H) 7,53 (д, J=9,29 Гц, 1 H) 8,21 (с, 1 H) 8,25 (дд, J=9,16, 2,13 Гц, 1 H) 8,72 (д, J=2,01 Гц, 1 H) LCMS: (ES) m/z 261,3(M+H⁺).

Стадия б) Смесь 1-(1-метил-4-пиперидил)-5-нитроиндазола (400 мг, 1,54 ммоль), NH₄Cl (41,10 мг, 768,37 мкмоль) и Fe (686,55 мг, 12,29 ммоль) в EtOH (10 мл) и H₂O (2,5 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, и затем смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере N₂, фильтровали, затем концентрировали с получением желаемого продукта. Соединение 1-(1-метил-4-пиперидил)индазол-5-амина (300 мг, 1,30 ммоль, 84,76% выход) получали в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 2,15 (ушир.с, 1 H) 2,26-2,41 (м, 4 H) 2,44 (ушир.с, 3 H) 3,14 (ушир.с, 2 H) 3,40-3,76 (м, 1 H) 4,41 (ушир.с, 1 H) 6,86(дд, J=8,91, 2,13 Гц, 1 H) 6,95 (д, J=1,76 Гц, 1 H) 7,31 (д, J=8,78 Гц, 1 H) 7,78 (с, 1 H) LC-MS: (ES) m/z 231,3(M+H⁺).



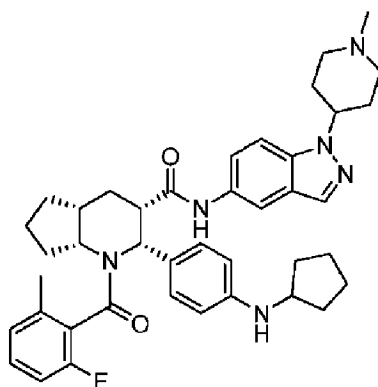
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S95. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 1,21-1,33 (м, 2 H) 1,49-1,59 (м, 1 H) 1,70 (ушир.с, 6 H) 1,85 (ушир.с, 3 H) 1,98 (ушир.д, $J=17,57$ Гц, 3 H) 2,08-2,17(м, 2 H) 2,17-2,24 (м, 2 H) 2,28 (ушир.д, $J=13,55$ Гц, 3 H) 2,44 (с, 2 H) 2,47-2,56 (м, 2 H) 2,92-3,04 (м, 4 H) 3,25 (уш. дд, $J=10,16, 5,90$ Гц, 2 H) 3,72 (ушир.д, $J=12,80$ Гц, 2 H) 3,78-3,88 (м, 1 H) 3,93-4,02 (м, 1 H) 6,58-6,74 (м, 1 H) 7,04-7,12 (м, 1 H) 7,14-7,23 (м, 1 H) 7,37-7,50 (м, 4 H) 7,57-7,67 (м, 1 H) 7,88-8,05 (м, 4 H) LCMS: (ES) m/z 677,4 ($M+H^+$).

Пример S99: Синтез (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-индазол-5-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 82)



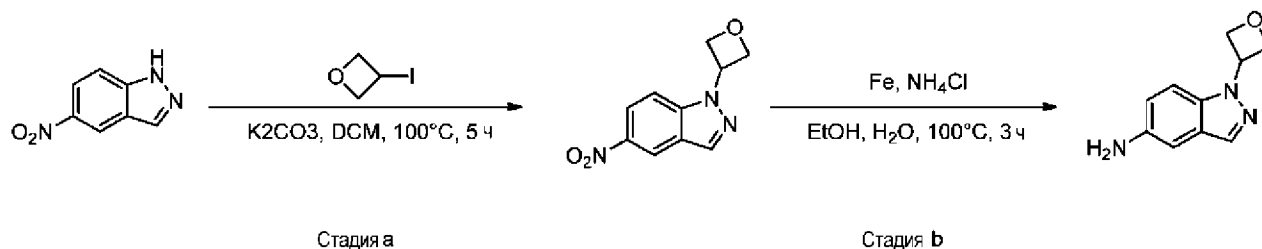
Стадия а) К смеси 5-нитро-1H-индазола (2 г, 12,26 ммоль) и 1-метилпиперидин-4-ола (2,12 г, 18,39 ммоль, 2,15 мл), PPh_3 (4,82 г, 18,39 ммоль) в THF (20 мл) добавляли DIAD (1,96 М в толуоле) (1,9 М, 9,68 мл) при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционный растворитель концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ: колонка: Welch Xtimate C18 150 * 40 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 36%-46%, 8 мин с получением 1-(1-метил-4-пиперидил)-5-нитроиндазола (900 мг, 3,46 ммоль, 28,20% выход, 100% чистота), получали в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 1,98-2,05 (м, 3 H) 2,15-2,27 (м, 2 H) 2,35-2,51 (м, 5 H) 3,06 (ушир.д, $J=12,05$ Гц, 2 H) 4,46 (тт, $J=11,61,4,20$ Гц, 1 H) 7,53 (д, $J=9,29$ Гц, 1 H) 8,21 (с, 1 H) 8,25 (дд, $J=9,16, 2,13$ Гц, 1 H) 8,72 (д, $J=2,01$ Гц, 1 H) LCMS: (ES) m/z 261,3($M+H^+$).

Стадия б) Смесь 1-(1-метил-4-пиперидил)-5-нитроиндазола (400 мг, 1,54 ммоль), NH_4Cl (41,10 мг, 768,37 мкмоль) и Fe (686,55 мг, 12,29 ммоль) в EtOH (10 мл) и H_2O (2,5 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере N_2 , фильтровали, затем концентрировали с получением желаемого продукта. Соединение 1-(1-метил-4-пиперидил)индазол-5-амина (300 мг, 1,30 ммоль, 84,76% выход) получали в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 2,15 (ушир.с, 1 H) 2,26-2,41 (м, 4 H) 2,44 (ушир.с, 3 H) 3,14 (ушир.с, 2 H) 3,40-3,76 (м, 1 H) 4,41 (ушир.с, 1 H) 6,86(дд, $J=8,91, 2,13$ Гц, 1 H) 6,95 (д, $J=1,76$ Гц, 1 H) 7,31 (д, $J=8,78$ Гц, 1 H) 7,78 (с, 1 H) LC-MS: (ES) m/z 231,3($M+H^+$).



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S95. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 1,21-1,33 (м, 2 H) 1,49-1,59 (м, 1 H) 1,70 (ушир.с, 6 H) 1,85 (ушир.с, 3 H) 1,98 (ушир.д, J=17,57 Гц, 3 H) 2,08-2,17(м, 2 H) 2,17-2,24 (м, 2 H) 2,28 (ушир.д, J=13,55 Гц, 3 H) 2,44 (с, 2 H) 2,47-2,56 (м, 2 H) 2,92-3,04 (м, 4 H) 3,25 (уш. дд, J=10,16, 5,90 Гц, 2 H) 3,72 (ушир.д, J=12,80 Гц, 2 H) 3,78-3,88 (м, 1 H) 3,93-4,02 (м, 1 H) 6,58-6,74 (м, 1 H) 7,04-7,12 (м, 1 H) 7,14-7,23 (м, 1 H) 7,37-7,50 (м, 4 H) 7,57-7,67 (м, 1 H) 7,88-8,05 (м, 4 H) LCMS: (ES) m/z 677,4 (M+H⁺).

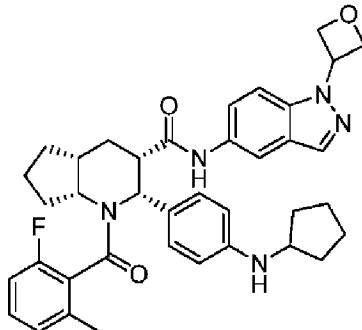
Пример S100: Синтез (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-(оксетан-3-ил)-1H-индазол-5-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 83)



Стадия а) К смеси 5-нитро-1H-индазола (2 г, 12,26 ммоль) и 3-йодооксетана (2,71 г, 14,71 ммоль) в DMF (10мл) добавляли K₂CO₃ (3,39 г, 24,52 ммоль) при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc 100 мл и H₂O 100 мл. Органическую фазу отделяли, сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ:(колонка: YMC-Triart Prep C18 150 * 40 мм* 7 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; V%: 32%-42%, 10 мин) Соединение 5-нитро-1-(оксетан-3-ил)индазола (350 мг, 1,56 ммоль, 98% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 5,13-5,23 (м, 2 H), 5,30 (т, J=6,65 Гц, 2 H), 5,76-5,92 (м, 1 H), 7,61 (д, J=9,29 Гц, 1 H), 8,26-8,37 (м, 2H), 8,76 (д, J=2,01 Гц, 1H) LCMS: (ES) m/z 220,1(M+H⁺).

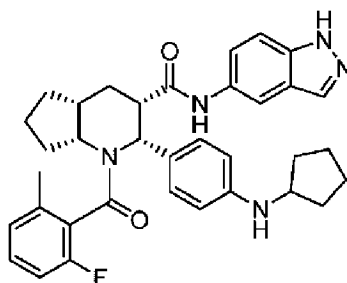
Стадия б) Смесь 5-нитро-1-(оксетан-3-ил)индазола (400 мг, 1,82 ммоль), NH₄Cl (48,81 мг, 912,43 мкмоль) и Fe (815,27 мг, 14,60 ммоль) в EtOH (10 мл) и H₂O (2,5 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, и затем смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в

атмосфере N₂. Фильтровали, затем концентрировали с получением желаемого продукта. Соединение 1-(оксетан-3-ил)индазол-5-амина (335 мг, 1,77 ммоль, 97,02% выход) получали в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 5,07-5,18 (м, 2 H) 5,28 (ушир.т, J=6,40 Гц, 2 H) 5,72 (квин, J=6,90 Гц, 1 H) 6,90 (ушир.д, J=8,78 Гц, 1 H) 6,96(с, 1 H) 7,37 (ушир.д, J=8,78 Гц, 1 H) 7,88 (с, 1 H). LCMS: (ES) m/z 190,1(M+H⁺).



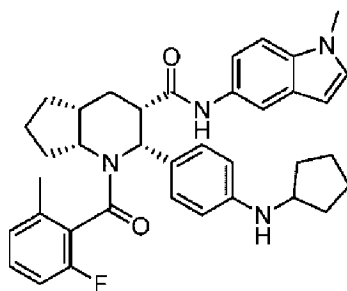
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S95. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 1,31 (ушир.с, 2 H) 1,42-1,66 (м, 6 H) 1,73 (ушир.с, 2 H) 1,97 (ушир.д, J=11,29 Гц, 3 H) 2,08-2,27 (м, 3 H) 2,30 (с, 1H) 2,39-2,46 (м, 2 H) 3,10 (ушир.с, 1 H) 3,76 (ушир.с, 2 H) 5,07-5,25 (м, 6 H) 5,96 (ушир.д, J=6,27 Гц, 1 H) 6,58-6,67 (м, 3 H) 7,04-7,19 (м, 2 H) 7,41-7,60(м, 4 H) 7,86-8,11 (м, 2 H) LCMS: (ES) m/z 636,3 (M+H⁺).

Пример S101: Синтез (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1H-индазол-5-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамида (Соединение No. 84)



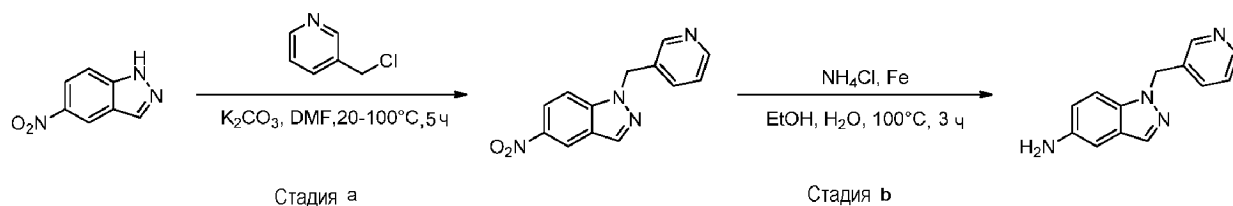
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S95. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 1,24-1,43 (м, 3 H) 1,70 (ушир.д, J=4,52 Гц, 6 H) 1,85 (ушир.с, 4 H) 1,93-2,07 (м, 3 H) 2,07-2,18 (м, 2 H) 2,37 -2,54 (м, 3 H) 3,18-3,30 (м, 1 H) 3,73-3,92 (м, 1 H) 3,93-4,06 (м, 1 H) 6,57-6,73 (м, 1 H) 7,03-7,12 (м, 1 H) 7,13-7,22 (м, 1 H) 7,34-7,57 (м, 6 H) 7,89-7,99 (м, 3 H) 8,00-8,04 (м, 1 H) LCMS: (ES) m/z 580,3(M+H⁺).

Пример S102: Синтез (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индол-5-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамида (Соединение No. 85)



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S95. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 1,32 (ушир.д, $J=13,05$ Гц, 4 Н) 1,44-1,56 (м, 2 Н) 1,67 (ушир.с, 6 Н) 1,82 (ушир.с, 4 Н) 1,89-2,06 (м, 3 Н) 2,11 (с, 1 Н) 2,20-2,29 (м, 2 Н) 2,35-2,51 (м, 2 Н) 3,19 (ушир.д, $J=14,56$ Гц, 1 Н) 3,72-3,79 (м, 1 Н) 3,93 (с, 1 Н) 6,34-6,40 (м, 1 Н) 6,56-6,70 (м, 1 Н) 7,04 -7,25 (м, 6 Н) 7,26-7,34 (м, 1 Н) 7,36-7,44 (м, 1 Н) 7,56-7,67 (м, 1 Н) 7,80 (ушир.с, 2 Н) LCMS: (ES) m/z 593,3($M+H^+$).

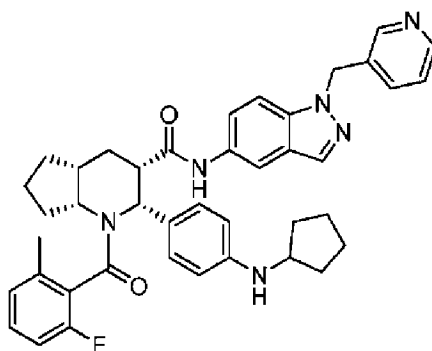
Пример S103: Синтез (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-(пиридин-3-илметил)-1H-индазол-5-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 86)



Стадия а) К смеси 5-нитро-1H-индазола (2 г, 12,26 ммоль) и 3-(хлорметил)-пиридина (2,41 г, 14,71 ммоль, HCl) в DMF (10 мл) добавляли K_2CO_3 (5,08 г, 36,78 ммоль) при 20°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc 100 мл и H_2O 100 мл. Органическую фазу отделяли, сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ: колонка: Welch Xtimate C18 150 * 40 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 31%-51%, 8 мин с получением 5-нитро-1-(3-пиридилметил)индазола (300 мг, 1,18 ммоль, 9,62% выход), получали в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 5,49-5,79 (м, 2 Н) 7,25-7,31 (м, 2 Н) 7,46 (д, $J=9,03$ Гц, 1 Н) 7,51-7,58 (м, 1 Н) 8,26-8,33 (м, 2 Н) 8,57-8,65 (м, 2 Н) 8,77 (д, $J=1,76$ Гц, 1 Н) LCMS: (ES) m/z 255,1 ($M+H^+$).

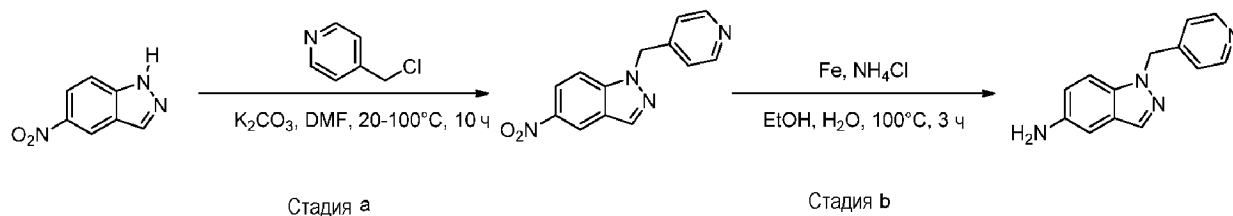
Стадия б) Смесь 5-нитро-1-(3-пиридилметил)индазола (300 мг, 1,18 ммоль), NH_4Cl (31,56 мг, 589,99 мкмоль) и Fe (527,16 мг, 9,44 ммоль) в EtOH (10 мл) и H_2O (2,5 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере N_2 , фильтровали, затем концентрировали с получением желаемого продукта. Соединение 1-(3-пиридилметил)-индазол-5-амина (220 мг, 981,00 мкмоль, 83,14% выход) получали в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 5,55 (с, 2 Н) 6,85 (дд, $J=8,78, 2,01$ Гц, 1 Н) 6,96 (д, $J=1,76$ Гц, 1 Н) 7,13-7,25 (м, 2 Н) 7,44 (ушир.д,

$J=8,03$ Гц, 1 H) 7,85 (с, 1 H) 8,50-8,53 (м, 1 H) 8,56 (д, $J=1,51$ Гц, 1 H) LCMS: (ES) m/z 225,4 ($M+H^+$).



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S95. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 1,19 -1,40 (м, 3 H) 1,45-1,63 (м, 2 H) 1,64-1,78 (м, 6 H) 1,84 (ушир.д, $J=11,04$ Гц, 3 H) 2,00 (ушир.с, 2 H) 2,08 -2,18 (м, 2 H) 2,21-2,34 (м, 2 H) 2,44 (с, 2 H) 3,21-3,27 (м, 1 H) 3,80-4,04 (м, 2 H) 5,91-6,01 (м, 2 H) 6,58-6,75 (м, 1 H) 7,04-7,23 (м, 2 H) 7,38 -7,53 (м, 5 H) 7,58-7,66 (м, 1 H) 7,86 (ушир.т, $J=6,78$ Гц, 1 H) 7,92-8,00 (м, 2 H) 8,02-8,15 (м, 2 H) 8,35 (т, $J=8,03$ Гц, 1 H) 8,78 (ушир.д, $J=5,77$ Гц, 1 H) LCMS: m/z 671,3($M+H^+$).

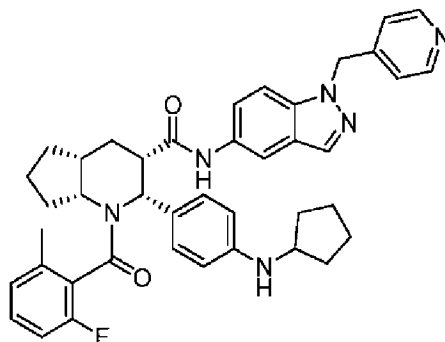
Пример S104: Синтез (2R,3S,4aR,7aR)-2-[4-(циклопантиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-N-[1-(4-пиридилметил)индазол-5-ил]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-октагидроциклопента-[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 87)



Стадия а) К смеси 5-нитро-1H-индазола (2 г, 12,26 ммоль) и 4-(хлорметил)пиридина (2,41 г, 14,71 ммоль, HCl) в DMF (10 мл) добавляли K_2CO_3 (5,08 г, 36,78 ммоль) при 20°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc 100 мл и H_2O 100 мл. Органическую фазу отделяли, сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ: колонка: Welch Xtimate C18 150 * 40 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 31%-51%, 8 мин. 5-Нитро-1-(пиридин-4-ил)-1H-индазол (300 мг, 1,18 ммоль, 9,62% выход) получали в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 5,67 (с, 2 H) 7,04 (д, $J=6,02$ Гц, 2 H) 7,38 (д, $J=9,29$ Гц, 1 H) 8,25-8,33 (м, 2 H) 8,55-8,61 (м, 2 H) 8,79(д, $J=2,01$ Гц, 1 H) LCMS: (ES) m/z 255,4 ($M+H^+$).

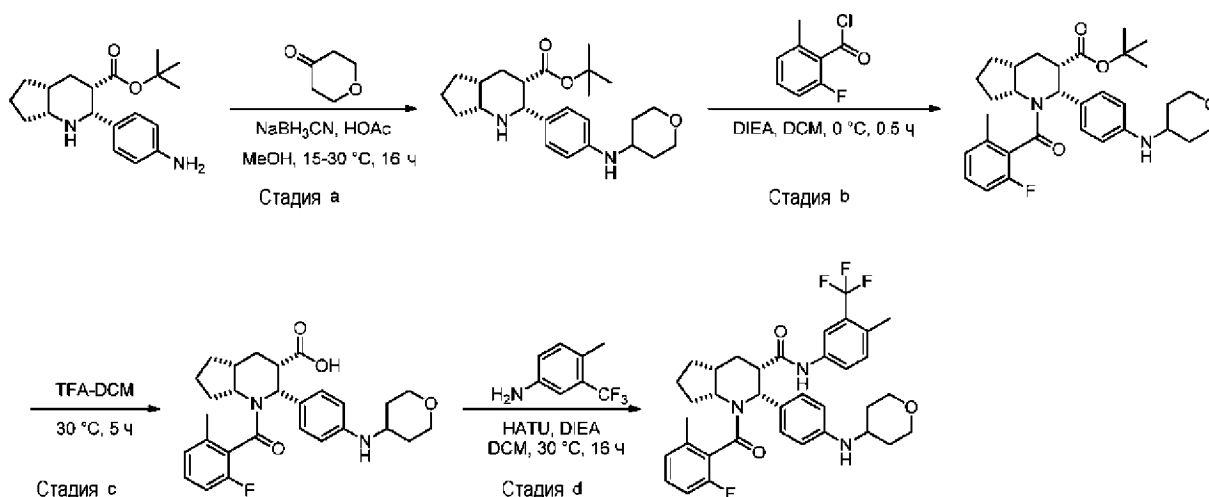
Стадия б) Смесь 5-нитро-1-(пиридин-4-ил)-1H-индазола (300 мг, 1,18 ммоль), NH_4Cl (31,56 мг, 589,99 мкмоль) и Fe (527,16 мг, 9,44 ммоль) в EtOH (10 мл) и H_2O (2,5 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали при 90°C в течение

3 ч в атмосфере N₂. Фильтровали, затем концентрировали с получением желаемого продукта. Соединение 1-(пиридин-4-ил)-1H-индазол-5-амина (220 мг, 981,00 мкмоль, 83,14% выход) получали в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 5,54 (с, 2 H) 6,84 (дд, J=8,78, 2,01 Гц, 1 H) 6,97 (д, J=1,51 Гц, 1 H) 6,99 (д, J=5,77 Гц, 2 H) 7,10 (д, J=8,78 Гц, 1 H) 7,88 (д, J=0,75 Гц, 1 H) 8,51 (д, J=5,77 Гц, 2 H) LCMS: (ES) m/z 225,4 (M+H⁺).



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S95. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 1,33 (ушир.д, J=18,57 Гц, 5 H) 1,50 (с, 1 H) 1,61 (ушир.д, J=4,77 Гц, 3 H) 1,68-1,77 (м, 3 H) 1,96-2,06 (м, 3 H) 2,10-2,26 (м, 3 H) 2,29 (с, 1 H) 2,37-2,48 (м, 2 H) 3,10 (ушир.с, 1 H) 3,66-3,81 (м, 2 H) 5,72 (д, J=4,02 Гц, 2 H) 6,57-6,68 (м, 3 H) 7,05-7,17 (м, 4 H) 7,34-7,51 (м, 5 H) 7,85-8,00 (м, 1 H) 8,07 (д, J=9,54 Гц, 1 H) 8,45 (ушир.с, 2 H) LCMS: (ES) m/z 671,4 (M+H⁺).

Пример S105: Синтез цис-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)-фенил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 88)



Стадия а) К смеси цис-трет-бутил-2-(4-аминофенил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (0,1 г, 316,02 мкмоль) в MeOH (1,5 мл) добавляли тетрагидропиран-4-он (34,80 мг, 347,62 мкмоль, 31,93 мкл), HOAc (37,95 мг, 632,04 мкмоль, 36,15 мкл) и NaBH₃CN (119,15 мг, 1,90 ммоль) одной порцией при 15°C. Смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли DCM (15 мл) и подщелачивали

до pH=8~9 и экстрагировали DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; V%: 20%-90%, 20 мин) с получением цис-трет-бутил-2-[4-(тетрагидропиран-4-иламино)фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (80 мг, 199,72 мкмоль, 68,38% выход) в виде бесцветной смолы. LC-MS: (ES) m/z 401,3 (M+H⁺).

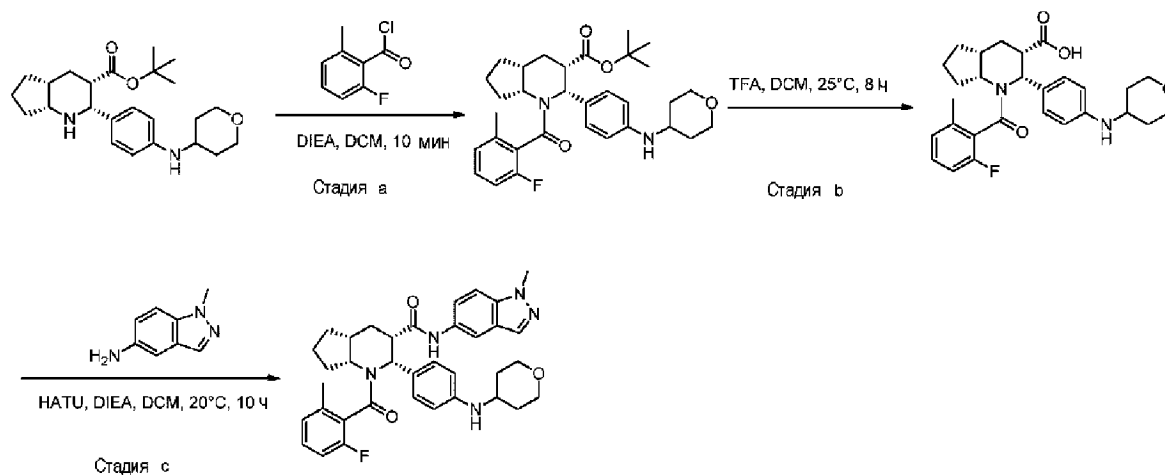
Стадия б) К раствору цис-трет-бутил-2-[4-(тетрагидропиран-4-иламино)фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (80 мг, 199,72 мкмоль) и DIEA (51,62 мг, 399,45 мкмоль, 69,58 мкл) в DCM (3 мл) добавляли по каплям раствор 2-фтор-6-метилбензоилхлорида (34,47 мг, 199,72 мкмоль) в DCM (2 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Смесь разбавляли DCM (20 мл), промывали H₂O (2×10 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка 4 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюирование с градиентом 0~50% этилацетат/петролейный эфир при 22 мл/мин) с получением цис-трет-бутил-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-2-[4-(тетрагидропиран-4-иламино)фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (110 мг, 192,67 мкмоль, 96,47% выход, 94% чистота) в виде белого твердого вещества. LC-MS: (ES) m/z 537,3 (M+H⁺).

Стадия с) цис-трет-бутил-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-2-[4-(тетрагидропиран-4-иламино)фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[b]пиридин-3-карбоксилат (98 мг, 182,61 мкмоль) растворяли в DCM (5 мл). Затем добавляли CF₃COOH (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Затем добавляли 10 мл H₂O. Затем смесь экстрагировали EtOAc (15 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением цис-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-2-[4-(тетрагидропиран-4-иламино)фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[b]пиридин-3-карбоновой кислоты (85 мг, 168,03 мкмоль, 92,02% выход, 95% чистота) в виде белого твердого вещества. LC-MS: (ES) m/z 481,2 (M+H⁺).

Стадия d) NATU (18,99 мг, 49,94 мкмоль) и DIEA (13,45 мг, 104,04 мкмоль, 18,12 мкл) добавляли к смеси цис-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-2-[4-(тетрагидропиран-4-иламино)фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[b]пиридин-3-карбоновой кислоты (20 мг, 41,62 мкмоль) и 4-метил-3-(трифторметил)анилина (8,75 мг, 49,94 мкмоль, 7,17 мкл) в DCM (0,5 мл). Затем смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Venusil ASB Phenyl 150×30 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; V%: 60%-90%, 9 мин) с получением цис-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-2-[4-(тетрагидропиран-4-

иламино)фенил]-2,3,4,а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[б]пиридин-3-карбоксамид (6 мг, 8,45 мкмоль, 20,32% выход, 95% чистота, HCl) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 1,18-1,40 (3 Н, м), 1,41-1,91 (8 Н, м), 1,94-2,12 (2 Н, м), 2,13-2,30 (2 Н, м), 2,32-2,48 (6 Н, м), 3,09-3,22 (1 Н, м), 3,38 (2 Н, тд, J=11,92, 1,83 Гц), 3,62-3,82 (1 Н, м), 3,87-4,02 (2 Н, м), 6,47-6,64 (1 Н, м), 6,98-7,17 (2 Н, м), 7,21-7,42 (4 Н, м), 7,46-7,58 (1 Н, м), 7,72-7,84 (2 Н, м), 7,85-7,99 (1 Н, м). LC-MS: (ES) m/z 638,3 (M+H⁺).

Пример S106: Синтез (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[б]-пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 89)



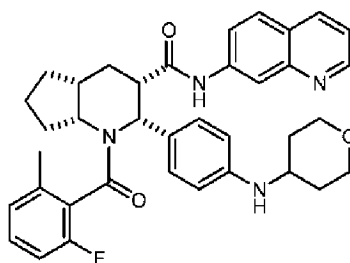
Стадия а) К раствору (2R,3S,4aR,7aR)-трет-бутил-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[б]пиридин-3-карбоксилата (800 мг, 2,00 ммоль) и DIEA (516,26 мг, 3,99 ммоль, 695,77 мкл) в DCM (15 мл) добавляли 2-фтор-6-метилбензоилхлорид (327,46 мг, 1,90 ммоль) при 0°C, затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (5 мл) при 25°C, затем смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=100/1-0/1). Соединение (2R,3 S,4aR,7aR)-трет-бутил-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)-фенил)октагидро-1H-циклопента[б]пиридин-3-карбоксилата (1,06 г, 1,84 ммоль, 91,97% выход, 93% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,15-1,24 (м, 3 Н), 1,33 (с, 4 Н), 1,39 (с, 5 Н), 1,40-1,54 (м, 5 Н), 1,94-2,09 (м, 6 Н), 2,33 (д, J=7,63 Гц, 3 Н), 3,47-3,57 (м, 4 Н), 3,98-4,03 (м, 2 Н), 6,50-6,62 (м, 3 Н), 6,91-6,96 (м, 1 Н), 7,01 (дд, J=7,57, 3,19 Гц, 1 Н), 7,19-7,25 (м, 1 Н), 7,29 (с, 1 Н), 7,34 (д, J=8,63 Гц, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 537,3 (M+H⁺).

Стадия б) К раствору (2R,3S,4aR,7aR)-трет-бутил-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[б]пиридин-3-карбоксилата (1,06 г, 1,98 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (7,70 г, 67,53 ммоль, 5 мл), затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 8 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. К остатку добавляли

HCl/диоксан при 25°C в течение 10 мин. Затем остаток концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Соединение (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоновой кислоты (930 мг, 1,74 ммоль, 88,34% выход, 97% чистота, HCl) получали в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,97-1,14 (м, 2 H), 1,20-1,41 (м, 2 H), 1,44-1,62 (м, 3 H), 1,69-1,87 (м, 3 H), 1,93-2,13 (м, 2 H), 2,20-2,33 (м, 3 H), 2,80-3,02 (м, 1 H), 3,27-3,40 (м, 2 H), 3,52-3,56 (м, 2 H), 3,59-3,70 (м, 1 H), 3,88 (ушир.д, J=11,51 Гц, 2 H), 6,42-6,48 (м, 1 H), 6,92-7,22 (м, 5 H), 7,29-7,41 (м, 3 H). LC-MS: (ES) m/z 481,2 (M+H⁺).

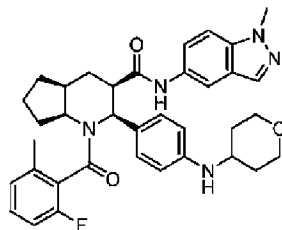
Стадия с) К раствору (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоновой кислоты, NATU (47,47 мг, 124,85 мкмоль) и DIEA (40,34 мг, 312,13 мкмоль, 54,37 мкл) в DCM (3 мл) при 25°C в течение 10 мин, затем 1-метилиндазол-5-амин (22,97 мг, 156,06 мкмоль) добавляли, затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ.(колонка: Phenomenex Gemini-NX 150 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 30%-60%, 7 мин). Соединение (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (17 мг, 25,52 мкмоль, 15,56% выход, 97% чистота, HCl) получали в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 1,21-1,33 (м, 2 H), 1,55 (ушир.т, J=10,51 Гц, 1 H), 1,66-1,92 (м, 6 H), 2,02-2,13 (м, 2 H), 2,15-2,35 (м, 2 H), 2,42 (с, 2 H), 3,18-3,30 (м, 2 H), 3,33-3,41 (м, 2 H), 3,67-3,84 (м, 2 H), 3,98 (ушир.д, J=11,88 Гц, 2 H), 4,03-4,07 (м, 3 H), 6,54-6,72 (м, 1 H), 7,06 (т, J=8,69 Гц, 1 H), 7,14-7,21 (м, 1 H), 7,33-7,54 (м, 5 H), 7,84-7,99 (м, 4 H). LC-MS: (ES) m/z 610,3 (M+H⁺).

Пример S107: Синтез цис-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(хинолин-7-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 90)



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S106. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 1,17-1,46 (3 H, м), 1,47-1,93 (8 H, м), 2,07-2,37 (1 H, м), 2,10-2,22 (1 H, м), 2,23-2,38 (2 H, м), 2,45 (2 H, с), 3,36-3,47 (2 H, м), 3,67-3,89 (2 H, м), 3,92-4,04 (2 H, м), 6,67-6,91 (1 H, м), 7,02-7,14 (1 H, м), 7,15-7,24 (1 H, м), 7,33-7,46 (3 H, м), 7,85-8,02 (4 H, м), 8,25-8,34 (1 H, м), 8,88-9,15 (3 H, м). LC-MS: (ES) m/z 607,4 (M+H⁺).

Пример S108: Синтез (2S,3R,4aS,7aS)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]-пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 91)



Стадия а) К раствору трет-бутил-2-(4-нитрофенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]-пиридин-3-карбоксилата (1,2 г, 3,53 ммоль), HCl/диоксана (4 М, 1,76 мл) в MeOH (25 мл) добавляли PtO₂ (160,11 мг, 705,11 мкмоль) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 20°C в течение 3 ч. Предыдущую партию (4 г) объединяли с этой партией, затем концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли насыщ. NaHCO₃(водн.) 100 мл и экстрагировали EtOAc (100 мл * 3). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, DCM:метанол=1/0-10/1) с получением трет-бутил-2-(4-аминофенил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (2,4 г) в виде светло-желтой смолы. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,17 (с, 9 H), 1,45-1,63 (м, 3 H), 1,75-1,91 (м, 3 H), 1,99-2,20 (м, 3 H), 2,78 (кв, J=6,05 Гц, 1 H), 3,29 (тд, J=6,54, 2,81 Гц, 1 H), 3,55 (ушир.с, 2 H), 3,90 (д, J=5,63 Гц, 1 H), 6,62 (д, J=8,38 Гц, 2 H), 7,14 (д, J=8,38 Гц, 2 H). LC-MS: (ES) m/z 317,2 (M+H⁺).

Стадия б) К смеси трет-бутил-2-(4-аминофенил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (1,1 г, 3,48 ммоль) и тетрагидропиран-4-она (417,63 мг, 4,17 ммоль, 383,14 мкл) в MeOH (15 мл) добавляли NaBH₃CN (655,36 мг, 10,43 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20°C в течение 6 ч, затем к смеси добавляли NaBH₃CN (436,90 мг, 6,95 ммоль) и AcOH (313,13 мг, 5,21 ммоль, 298,22 мкл), и перемешивали при 20°C в течение еще 6 ч. Предыдущую партию (1,5 г) объединяли с этой партией и смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли насыщенным NaHCO₃ (200 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл * 2). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-[4-(тетрагидропиран-4-иламино)фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (5 г, неочищенный) в виде светло-желтого масла. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (SiO₂, DCM:метанол=1/0-10/1) с получением неочищенного продукта (3,6 г, в виде светло-желтого масла), затем разбавляли 1 М HCl(водн.) 100 мл и промывали EtOAc (100 мл * 2). К жидкому слою добавляли насыщ. NaHCO₃(водн.) (200 мл), затем экстрагировали EtOAc (100 мл * 3),

объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-[4-(тетрагидропиран-4-иламино)фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-циклопента[б]пиридин-3-карбоксилата (2,0 г, 4,99 ммоль, 40,00% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 1,12-1,24 (м, 9 Н), 1,39-1,59 (м, 5 Н), 1,69-1,92 (м, 4 Н), 2,00-2,06 (м, 3 Н), 2,10-2,18 (м, 1 Н), 2,76-2,83 (м, 1 Н), 3,30 (тд, $J=6,57, 2,87$ Гц, 1 Н), 3,44-3,56 (м, 3 Н), 3,89-3,96 (м, 1 Н), 3,97-4,05 (м, 1 Н), 3,97-4,05 (м, 1 Н), 6,50-6,61 (м, 2 Н), 7,16 (д, $J=8,44$ Гц, 2 Н). LC-MS: (ES) m/z 401,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия с) трет-бутил-2-[4-(тетрагидропиран-4-иламино)фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-циклопента[б]пиридин-3-карбоксилат (2 г, 4,99 ммоль) очищали с помощью препаративной SFC: колонка: Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм * 50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ EtOH]; В%: 45%-45%, 8 мин с получением трет-бутил-(2S,3R,4aS,7aS)-2-[4-(тетрагидропиран-4-иламино)фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-циклопента[б]пиридин-3-карбоксилата (850 мг, 2,12 ммоль, 42,46% выход) (800 мг, 2,00 ммоль, 40,00% выход, 100% э.и.) в виде белого твердого вещества (^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 1,16 (с, 9 Н), 1,35-1,46 (м, 2 Н), 1,67-1,90 (м, 6 Н), 1,98-2,14 (м, 5 Н), 2,73-2,82 (м, 1 Н), 3,28 (тд, $J=6,65, 3,01$ Гц, 1 Н), 3,42-3,54 (м, 3 Н), 3,89 (д, $J=6,02$ Гц, 1 Н), 3,95-4,04 (м, 2 Н), 6,55 (д, $J=8,53$ Гц, 2 Н), 7,14 (д, $J=8,28$ Гц, 2 Н). LC-MS: (ES) m/z 401,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)) и трет-бутил-(2R,3S,4aR,7aR)-2-[4-(тетрагидропиран-4-иламино)фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-циклопента[б]пиридин-3-карбоксилата (800 мг, 2,00 ммоль, 40,06% выход, 99% э.и.) в виде белого твердого вещества (^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 1,16 (с, 9 Н), 1,51-1,58 (м, 2 Н), 1,67-1,90 (м, 6 Н), 1,97-2,19 (м, 5 Н), 2,72-2,82 (м, 1 Н), 3,29 (тд, $J=6,65, 2,76$ Гц, 1 Н), 3,41-3,55 (м, 3 Н), 3,90 (д, $J=5,77$ Гц, 1 Н), 3,95-4,04 (м, 2 Н), 6,55 (д, $J=8,53$ Гц, 2 Н), 7,15 (д, $J=8,28$ Гц, 2 Н). LC-MS: (ES) m/z 401,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)).

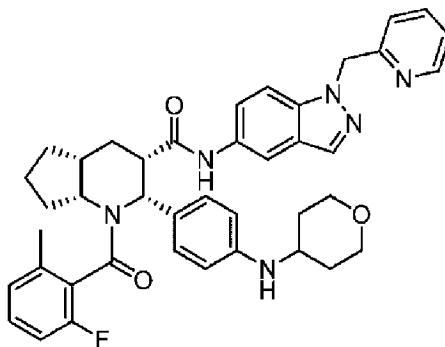
Стадия d) К смеси трет-бутил-(2S,3R,4aS,7aS)-2-[4-(тетрагидропиран-4-иламино)фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-циклопента[б]пиридин-3-карбоксилата (50,00 мг, 124,83 мкмоль) и DIEA (32,27 мг, 249,65 мкмоль, 43,48 мкл) в DCM (3 мл) добавляли 2-фтор-6-метилбензоилхлорид (20,47 мг, 118,59 мкмоль) при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной TLC (SiO_2 , DCM:метанол=20:1). Трет-бутил-(2S,3R,4aS,7aS)-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-2-[4-(тетрагидропиран-4-иламино)фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[б]пиридин-3-карбоксилат (65 мг, 121,12 мкмоль, 97,03% выход) получали в виде бесцветного масла. LC-MS: (ES) m/z 537,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия e) К смеси трет-бутил-(2S,3R,4aS,7aS)-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-2-[4-(тетрагидропиран-4-иламино)фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[б]пиридин-3-карбоксилата (65,00 мг, 121,12 мкмоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (3,20 г, 28,10 ммоль, 2,08 мл) при 25°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 25°C в течение 2,5 ч. смесь концентрировали с получением остатка, затем добавляли 4М HCl/диоксан (10 мл) и перемешивали при 25°C в течение 10 мин, затем концентрировали с получением желаемого продукта. Соединение (2S,3R,4aS,7aS)-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-2-[4-

(тетрагидропиран-4-иламино)фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[b]пиридин-3-карбоновой кислоты (60 мг, 116,05 мкмоль, 95,82% выход, HCl) получали в виде светло-желтого масла. LC-MS: (ES) m/z 481,2 (M+H⁺).

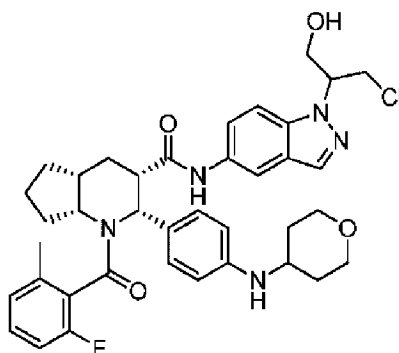
Стадия f) К смеси (2S,3R,4aS,7aS)-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-2-[4-(тетрагидропиран-4-иламино)фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[b]пиридин-3-карбоновой кислоты (60 мг, 116,05 мкмоль, HCl) в DCM (3 мл) добавляли DIEA (44,99 мг, 348,14 мкмоль, 60,64 мкл) и HATU (52,95 мг, 139,26 мкмоль) при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20°C в течение 10 мин, затем добавляли 1-метилиндазол-5-амин (25,62 мг, 174,07 мкмоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 10 ч. Смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ: колонка: Phenomenex Gemini-NX 150 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 18%-58%, 10 мин. (2S,3R,4aS,7aS)-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-N-(1-метилиндазол-5-ил)-2-[4-(тетрагидропиран-4-иламино)фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (20 мг, 31,82 мкмоль, 27,42% выход, 97% чистота) получали в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 1,32-1,50 (м, 2 H), 1,58-1,65 (м, 1 H), 1,67-1,95 (м, 6 H), 2,03-2,17 (м, 2 H), 2,17-2,31 (м, 2 H), 2,34-2,51 (м, 2 H), 3,22-3,32 (м, 2 H), 3,35-3,45 (м, 2 H), 3,70-3,87 (м, 2 H), 4,00 (ушир.д, J=11,88 Гц, 2 H), 4,03-4,09 (м, 3 H), 6,56-6,77 (м, 1 H), 7,03-7,14 (м, 1 H), 7,17-7,28 (м, 1 H), 7,35-7,55 (м, 5 H), 7,83-8,02 (м, 4 H). LC-MS: (ES) m/z 610,3 (M+H⁺).

Пример S109: Синтез (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-N-[1-(2-пиридилметил)индазол-5-ил]-2-[4-(тетрагидропиран-4-иламино)фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[b]пиридин-3-карбоксамида (Соединение No. 92)



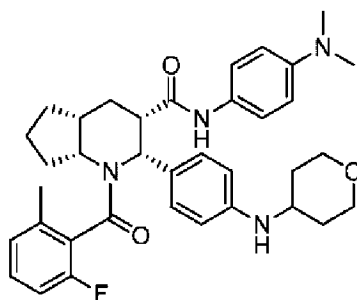
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S108. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 1,26-1,36 (м, 2 H) 1,45-1,65 (м, 2 H) 1,66-1,90 (м, 6 H) 2,00-2,17 (м, 2 H) 2,18-2,33 (м, 2 H) 2,43 (с, 2H) 3,25 (уш. дд, J=10,49, 5,13 Гц, 1 H) 3,37-3,53 (м, 2 H) 3,75-3,84 (м, 1 H) 3,99 (ушир.д, J=9,30 Гц, 2 H) 5,93-6,08 (м, 2 H) 6,56-6,77 (м, 1 H) 7,03-7,12 (м, 1 H) 7,14-7,22 (м, 1 H) 7,36-7,72 (м, 6 H) 7,89-8,01 (м, 3 H) 8,02-8,20 (м, 2 H) 8,36-8,46 (м, 1 H) 8,82 (ушир.д, J=5,96 Гц, 1 H) LC-MS: (ES) m/z 687,3 (M+H⁺).

Пример S110: Синтез (2R,3S,4aR,7aR)-N-[1-[1-(хлорметил)-2-гидроксиэтил]индазол-5-ил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-2-[4-(тетрагидропиран-4-иламино)фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[b]пиридин-3-карбоксамида (Соединение No. 93)



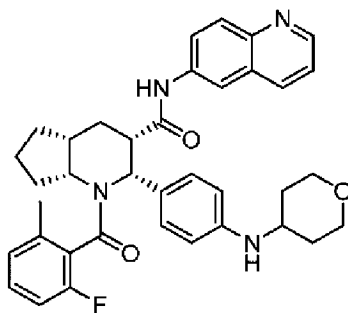
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S108. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 1,31 (ушир.с, 4 H) 1,70 (ушир.д, $J=11,44$ Гц, 2 H) 1,75-1,85 (м, 3 H) 1,96 (с, 1 H) 2,04-2,15 (м, 2 H) 2,20 (с, 1 H) 2,26 (ушир.д, $J=9,06$ Гц, 1 H) 2,43 (с, 2 H) 3,15 (с, 2 H) 3,69-3,88 (м, 2 H) 3,97-4,12 (м, 7 H) 6,54-6,71 (м, 1 H) 7,03-7,23 (м, 3 H) 7,36-7,45 (м, 4 H) 7,53-7,60 (м, 1 H) 7,92-7,96 (м, 2 H) 8,00-8,05 (м, 1 H) LC-MS: (ES) m/z 688,3 ($M+H^+$).

Пример S111: Синтез (2R,3S,4aR,7aR)-N-(4-(диметиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 94)



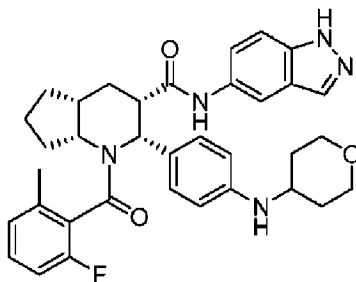
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S108. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 1,22-1,34 (м, 2 H), 1,54 (ушир.д, $J=12,96$ Гц, 1 H), 1,68-1,91 (м, 6 H), 2,01-2,15 (м, 2 H), 2,18-2,31 (м, 2 H), 2,41 (с, 2 H), 3,31 (дт, $J=3,27$, 1,60 Гц, 8 H), 3,37-3,46 (м, 2 H), 3,73-4,05 (м, 4 H), 6,53-6,70 (м, 1 H), 7,01-7,20 (м, 2 H), 7,37-7,48 (м, 3 H), 7,52-7,65 (м, 2 H), 7,69-7,82 (м, 2 H), 7,84-7,94 (м, 2 H). LC-MS: (ES) m/z 599,3 ($M+H^+$).

Пример S112: Синтез (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(хинолин-6-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 95)



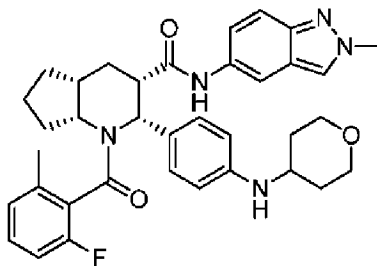
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S108. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 1,33 (ушир.с, 3 H), 1,62-1,86 (м, 6 H), 2,08-2,31 (м, 4 H), 2,45 (с, 2 H), 3,21-3,27 (м, 1 H), 3,36-3,55 (м, 2 H), 3,74-4,14 (м, 4 H), 6,59-6,87 (м, 1 H), 7,03-7,25 (м, 2 H), 7,34-7,59 (м, 3 H), 7,84-8,12 (м, 3 H), 8,18-8,36 (м, 2 H), 8,65-8,89 (м, 1 H), 8,96-9,21 (м, 2 H). LC-MS: (ES) m/z 607,3 ($M+H^+$).

Пример S113: (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1H-индазол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 96)



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S108. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 1,25-1,37 (м, 2 H), 1,56 (ушир.д, $J=13,63$ Гц, 1 H), 1,66-1,87 (м, 6 H), 2,05-2,16 (м, 2 H), 2,17-2,30 (м, 2 H), 2,42 (с, 2 H), 3,24 (ушир.д, $J=5,00$ Гц, 2 H), 3,37 (ушир.т, $J=11,44$ Гц, 2 H), 3,74-4,04 (м, 4 H), 6,55-6,72 (м, 1 H), 7,04-7,23 (м, 2 H), 7,36-7,58 (м, 5 H), 7,88-7,98 (м, 2 H), 8,02-8,13 (м, 1 H), 8,22-8,30 (м, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 596,3 ($M+H^+$).

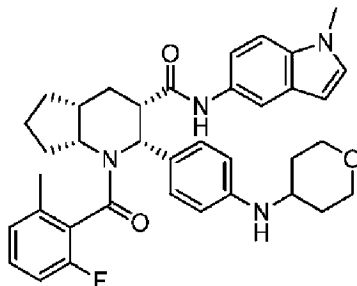
Пример S114: (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 97)



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S108. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 1,28 (ушир.д, $J=7,50$ Гц, 2 H), 1,43-1,64 (м, 2 H), 1,66-

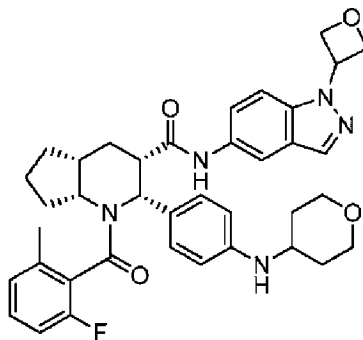
1,91 (м, 6 H), 2,04-2,16 (м, 2 H), 2,18-2,31 (м, 2 H), 2,42 (с, 2 H), 3,18-3,28 (м, 1 H), 3,34-3,41 (м, 2 H), 3,72-4,04 (м, 4 H), 4,21-4,30 (м, 3 H), 6,55-6,71 (м, 1 H), 7,03-7,20 (м, 2 H), 7,35-7,49 (м, 4 H), 7,52-7,61 (м, 1 H), 7,87-7,96 (м, 2 H), 7,97-8,13 (м, 1 H), 8,30-8,40 (м, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 610,3 ($M+H^+$).

Пример S115: (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 98)



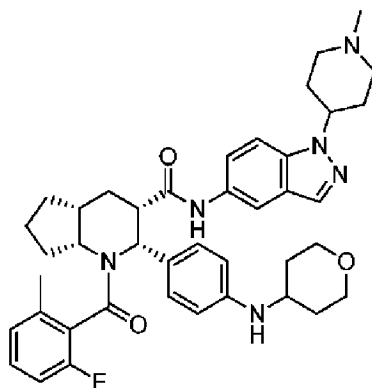
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S108. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ ppm 1,31 (ушир.д, $J=13,01$ Гц, 2 H), 1,56-1,88 (м, 8 H), 2,04-2,14 (м, 2 H), 2,15-2,26 (м, 2 H), 2,39-2,44 (м, 2 H), 3,16-3,26 (м, 1 H), 3,36-3,42 (м, 2 H), 3,67-3,84 (м, 5 H), 3,95 (ушир.с, 2 H), 6,51-6,68 (м, 1 H), 7,03-7,19 (м, 4 H), 7,24-7,45 (м, 5 H), 7,53-7,78 (м, 1 H), 7,82-7,95 (м, 2 H). LC-MS: (ES) m/z 609,3 ($M+H^+$).

Пример S116: (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-(оксетан-3-ил)-1H-индазол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 99)



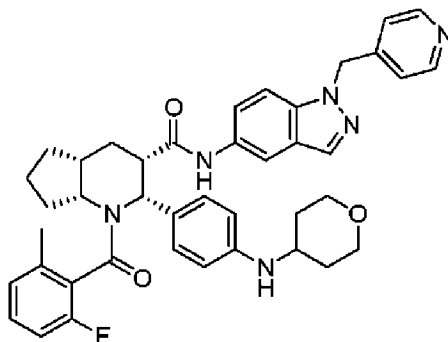
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S108. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ ppm 1,28 (ушир.д, $J=4,05$ Гц, 2 H), 1,37-1,58 (м, 6 H), 1,70 (ушир.с, 1 H), 1,95 (ушир.д, $J=11,44$ Гц, 2 H), 2,12-2,31 (м, 3 H), 2,35-2,45 (м, 2 H), 3,09 (ушир.с, 1 H), 3,40-3,57 (м, 3 H), 3,75-4,00 (м, 3 H), 4,59 (ушир.с, 1 H), 5,10-5,21 (м, 4 H), 5,85-6,01 (м, 1 H), 6,55-6,66 (м, 3 H), 6,97-7,19 (м, 2 H), 7,35-7,53 (м, 4 H), 7,82-8,13 (м, 2 H). LC-MS: (ES) m/z 652,3 ($M+H^+$).

Пример S117: (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-индазол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]-пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 100)



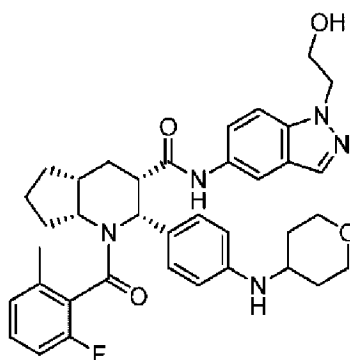
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S108. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 1,23-1,41 (м, 3 H), 1,55-1,85 (м, 7 H), 2,04-2,15 (м, 2 H), 2,26 (ушир.д, $J=13,83$ Гц, 3 H), 2,42 (с, 3 H), 2,46-2,56 (м, 2 H), 2,95-3,00 (м, 3 H), 3,23 (уш. дд, $J=10,19, 5,66$ Гц, 1 H), 3,32-3,42 (м, 4 H), 3,51-3,90 (м, 5 H), 3,95 (ушир.с, 2 H), 6,56-6,77 (м, 1 H), 6,97-7,26 (м, 3 H), 7,27-7,39 (м, 1 H), 7,45 (д, $J=8,58$ Гц, 2 H), 7,58-7,66 (м, 1 H), 7,87-8,03 (м, 4 H). LC-MS: (ES) m/z 693,4 ($M+H^+$).

Пример S118: (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-(пиридин-4-илметил)-1H-индазол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]-пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 101)



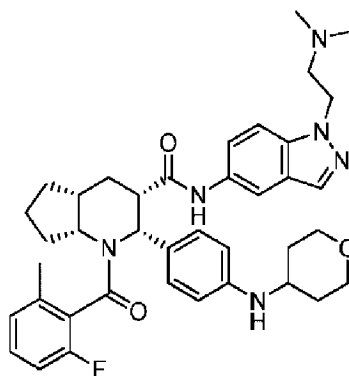
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S108. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 1,21-1,39 (м, 3 H), 1,48-1,90 (м, 8 H), 2,00-2,13 (м, 2 H), 2,14-2,27 (м, 2 H), 2,27-2,63 (м, 3 H), 3,23 (дт, $J=10,73, 5,36$ Гц, 1 H), 3,33-3,43 (м, 2 H), 3,68-4,02 (м, 4 H), 5,95-6,07 (м, 2 H), 6,57-6,79 (м, 1 H), 7,02-7,19 (м, 2 H), 7,36-7,54 (м, 4 H), 7,69-7,76 (м, 2 H), 7,88-8,01 (м, 2 H), 8,08 (ушир.с, 1 H), 8,11-8,18 (м, 1 H), 8,75-8,79 (м, 2 H). LC-MS: (ES) m/z 687,3 ($M+H^+$).

Пример S119: (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-индазол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]-пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 102)



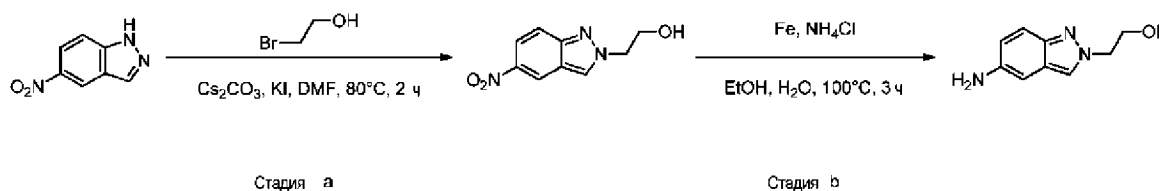
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S108. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 1,26-1,48 (м, 2 H), 1,53-1,62 (м, 1 H), 1,69-1,94 (м, 6 H), 2,03-2,15 (м, 2 H), 2,18-2,33 (м, 2 H), 2,44 (с, 2 H), 3,24 (ушир.д, $J=9,66$ Гц, 2 H), 3,36-3,50 (м, 2 H), 3,76-4,08 (м, 6 H), 4,40-4,56 (м, 2 H), 6,53-6,76 (м, 1 H), 7,05-7,25 (м, 2 H), 7,36-7,65 (м, 5 H), 7,87-8,08 (м, 4 H) LC-MS: (ES) m/z 640,3 ($M+H^+$).

Пример S120: (2R,3S,4aR,7aR)-N-(1-(2-(диметиламино)этил)-1H-индазол-5-ил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]-пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 103)



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S108. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 1,35 (ушир.с, 2 H), 1,55 (ушир.с, 1 H), 1,66-1,97 (м, 6 H), 2,13 (ушир.д, $J=9,66$ Гц, 2 H), 2,20-2,35 (м, 2 H), 2,40-2,52 (м, 2 H), 3,01 (с, 6 H), 3,25 (ушир.с, 2 H), 3,36-3,50 (м, 2 H), 3,66-4,18 (м, 6 H), 4,64-4,81 (м, 2 H), 6,44-6,81 (м, 1 H), 7,04-7,27 (м, 2 H), 7,35-7,77 (м, 5 H), 7,83-8,19 (м, 4 H) LC-MS: (ES) m/z 667,4 ($M+H^+$).

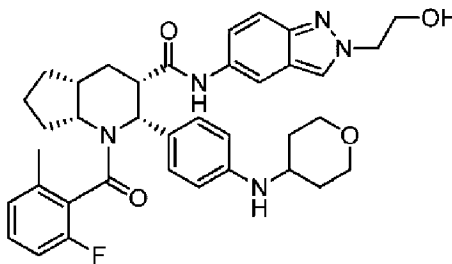
Пример S121: ((2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(2-(2-гидроксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 104)



Стадия а) К раствору 5-нитро-1H-индазола (1,4 г, 8,58 ммоль) и 2-бромэтанола (1,39 г, 11,16 ммоль, 792,14 мкл) в DMF (15 мл) добавляли Cs_2CO_3 (5,59 г, 17,16 ммоль) и

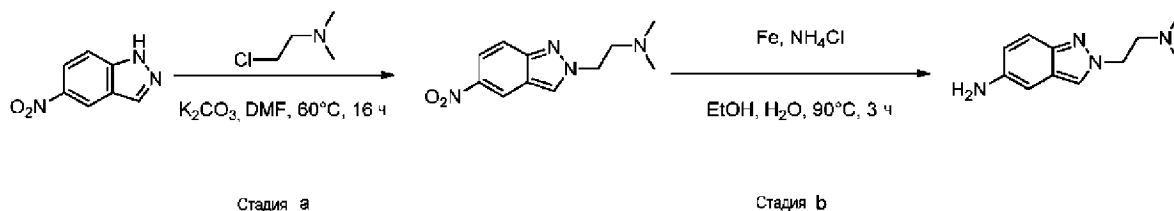
KI (142,46 мг, 858,19 мкмоль) при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=100/1-0/1). Соединение 2-(5-нитроиндазол-2-ил)этанола (520 мг, 2,51 ммоль, 29,25% выход) получали в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 2,88 (ушир.с, 1 H), 4,19 (ушир.с, 2 H), 4,57-4,73 (м, 2 H), 7,76 (д, J=9,38 Гц, 1 H), 8,13 (дд, J=9,51, 2,13 Гц, 1 H), 8,31 (с, 1 H), 8,75 (д, J=2,13 Гц, 1 H) LC-MS: (ES) m/z 208,1 (M+H⁺).

Стадия б) К раствору 2-(5-нитроиндазол-2-ил)этанола (470 мг, 2,27 ммоль) в EtOH (10 мл) и H₂O (2 мл) добавляли Fe (1,01 г, 18,15 ммоль) и NH₄Cl (60,67 мг, 1,13 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, DCM:метанол =100/1-10/1). Соединение 2-(5-аминоиндазол-2-ил)этанола (310 мг, 1,75 ммоль, 77,12% выход, 100% чистота) получали в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 3,44-3,69 (м, 2 H), 4,06-4,13 (м, 2 H), 4,44-4,50 (м, 2 H), 6,78 (д, J=1,51 Гц, 1 H), 6,85 (дд, J=9,03,2,01 Гц, 1 H), 7,54 (д, J=9,03 Гц, 1 H), 7,70 (с, 1 H) LC-MS: (ES) m/z 178,1 (M+H⁺).



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S108. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 1,24-1,33 (м, 2 H), 1,56 (ушир.д, J=15,77 Гц, 1 H), 1,68-1,93 (м, 6 H), 2,02-2,16 (м, 2 H), 2,17-2,29 (м, 2 H), 2,42 (с, 2 H), 3,18-3,30 (м, 2 H), 3,34-3,43 (м, 2 H), 3,75-4,10 (м, 6 H), 4,54-4,70 (м, 2 H), 6,56-6,74 (м, 1 H), 7,03-7,20 (м, 2 H), 7,36-7,67 (м, 5 H), 7,88-8,01 (м, 2 H), 8,10-8,24 (м, 1 H), 8,57 (ушир.с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 640,3 (M+H⁺).

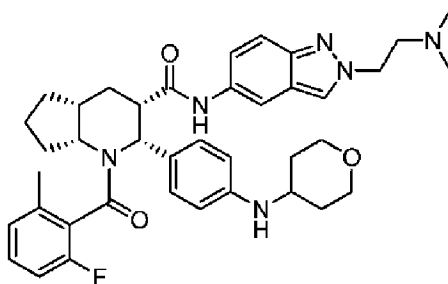
Пример S122: (2R,3S,4aR,7aR)-N-(2-(2-(диметиламино)этил)-2H-индазол-5-ил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]-пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 105)



Стадия а) К раствору 5-нитро-1H-индазола (1,65 г, 10,10 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли K₂CO₃ (4,33 г, 31,32 ммоль), через 30 мин, добавляли 2-хлор-N, N-диметил-

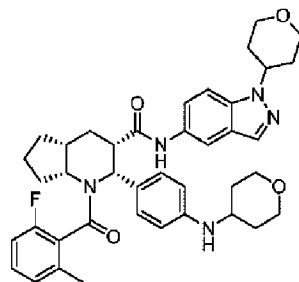
этанамин (2,33 г, 16,16 ммоль, HCl). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч, после чего обнаруживали желаемый продукт. Реакционную смесь разбавляли H₂O 20 мл и экстрагировали EA 100 мл (50 мл * 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором 20 мл, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ. (колонка: Welch Xtimate C18 150 * 40 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-CAN]; В%: 39%-47%, 7,2 мин). Соединение N, N-диметил-2-(5-нитроиндазол-2-ил)этанамин (0,42 г, 1,79 ммоль, 17,72% выход, 100% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 2,27-2,34 (м, 6 H), 2,98 (т, J=6,40 Гц, 2 H), 4,64 (т, J=6,53 Гц, 2 H), 7,73 (д, J=9,29 Гц, 1 H), 8,10 (дд, J=9,54, 2,26 Гц, 1 H), 8,66 (с, 1 H), 8,81 (д, J=1,76 Гц, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 235,1 (M+H⁺).

Стадия b) Раствор N, N-диметил-2-(5-нитроиндазол-2-ил)этанамин (0,4 г, 1,71 ммоль), Fe (534 мг, 9,56 ммоль) и NH₄Cl (32 мг, 598,23 мкмоль) в EtOH (10 мл) и H₂O (2,5 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, и затем смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления EtOH и H₂O. Остаток концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка 12 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюирование с градиентом 0~10% этилацетат/петролейный эфир при 35 мл/мин). Соединение 2-[2-(диметиламино)этил]индазол-5-амин (310 мг, 1,50 ммоль, 99% чистота) получали в виде коричневой смолы. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 2,30 (с, 6 H), 2,89 (т, J=6,75 Гц, 2 H), 4,45 (т, J=6,82 Гц, 2 H), 6,77 (д, J=2,00 Гц, 1 H), 6,82 (дд, J=9,01, 2,13 Гц, 1 H), 7,55 (д, J=9,13 Гц, 1 H), 7,74 (с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 205,1 (M+H⁺).



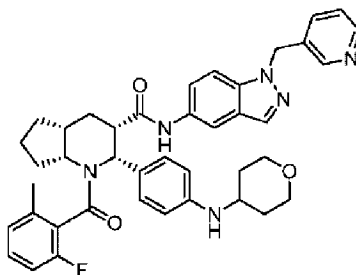
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S108. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 1,26-1,36 (м, 2 H), 1,53-1,59 (м, 1 H), 1,70-1,90 (м, 6 H), 2,04-2,14 (м, 2 H), 2,18-2,32 (м, 2 H), 2,42 (с, 2 H), 2,98-3,05 (м, 6 H), 3,14-3,29 (м, 2 H), 3,33-3,42 (м, 2 H), 3,76-4,04 (м, 6 H), 4,74 (ушир.с, 2 H), 6,56-6,71 (м, 1 H), 6,99-7,18 (м, 2 H), 7,23-7,58 (м, 5 H), 7,89-8,04 (м, 3 H), 8,24-8,36 (м, 1 H). LC-MS:(ES) m/z 667,4 (M+H⁺).

Пример S123: (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-2-[4-(тетрагидропиран-4-иламино)фенил]-N-(1-тетрагидропиран-4-илиндазол-5-ил)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-октагидроциклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 106)



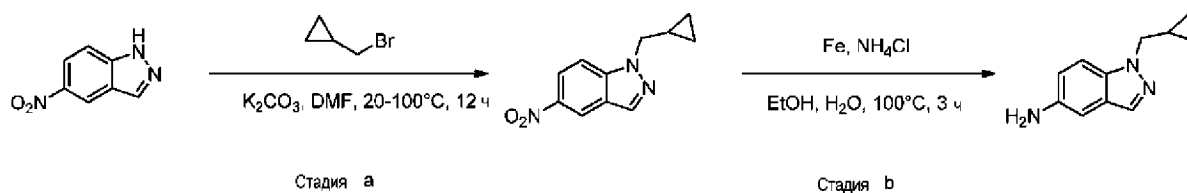
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S108. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 1,26-1,42 (м, 3 H) 1,47-1,56 (м, 1 H) 1,70 (ушир.д, $J=8,94$ Гц, 2 H) 1,75-1,85 (м, 3 H) 1,94 (ушир.д, $J=12,99$ Гц, 2 H) 2,08-2,16 (м, 2 H) 2,20 (с, 1 H) 2,25-2,33 (м, 3 H) 2,40-2,50 (м, 2 H) 3,14-3,28 (м, 2 H) 3,38 (ушир.с, 2 H) 3,69 (ушир.т, $J=12,10$ Гц, 3 H) 3,79-3,89 (м, 1 H) 3,96-4,15 (м, 5 H) 6,56-6,70 (м, 1 H) 7,01-7,23 (м, 3 H) 7,36-7,45 (м, 4 H) 7,58-7,64 (м, 1 H) 7,88-7,98 (м, 4 H) LC-MS: (ES) m/z 680,3 ($M+H^+$).

Пример S124: Синтез (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-N-[1-(3-пиридилметил)индазол-5-ил]-2-[4-(тетрагидропиран-4-иламино)фенил]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-октагидроциклопента[b]пиридин-3-карбоксамида (Соединение No. 107)



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S108. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 1,24-1,37 (м, 3 H) 1,57 (ушир.д, $J=17,64$ Гц, 1 H) 1,65-1,80 (м, 4 H) 1,82-1,89 (м, 2 H) 2,06-2,17 (м, 2 H) 2,18-2,29 (м, 2 H) 2,39-2,47 (м, 2 H) 3,20-3,27 (м, 1 H) 3,35-3,46 (м, 2 H) 3,69-3,90 (м, 2 H) 3,97 (ушир.с, 2 H) 5,91 (ушир.д, $J=3,46$ Гц, 2 H) 6,57-6,72 (м, 1 H) 6,58-6,72 (м, 1 H) 7,01-7,11 (м, 1 H) 7,14-7,21 (м, 1 H) 7,37-7,52 (м, 4 H) 7,61-7,70 (м, 1 H) 7,91-7,98 (м, 2 H) 7,99-8,08 (м, 2 H) 8,08-8,14 (м, 1 H) 8,38-8,45 (м, 1 H) 8,75-8,83 (м, 2 H). LC-MS: (ES) m/z 687,3 ($M+H^+$).

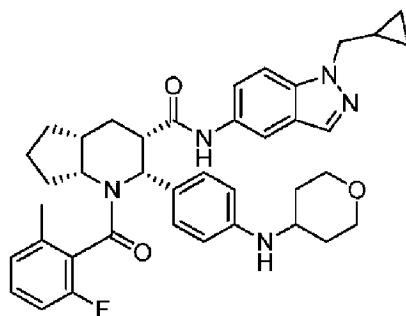
Пример S125: Синтез (2R,3S,4aR,7aR)-N-[1-(циклопропилметил)индазол-5-ил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-2-[4-(тетрагидропиран-4-иламино)фенил]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-октагидро-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамида (Соединение No. 108)



Стадия а) К смеси бромметилциклопропана (1,99 г, 14,71 ммоль, 1,41 мл) и 5-нитро-1H-индазола (2,00 г, 12,26 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли K_2CO_3 (5,08 г, 36,78

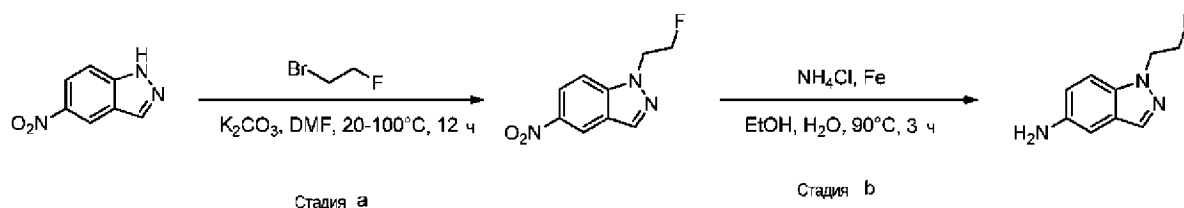
ммоль) при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc 100 мл и H₂O 100 мл. Органическую фазу отделяли, сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Triart Prep C18 150 * 40 мм * 7 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O+10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин) с получением 1-(циклопропилметил)-5-нитроиндазола (1,3 г, 5,98 ммоль, 48,81% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 0,36-0,51 (м, 2 H) 0,54-0,69 (м, 2 H) 1,29-1,44 (м, 1 H) 4,32 (д, J=7,03 Гц, 2 H) 7,49 (д, J=9,29 Гц, 1H) 8,21 (с, 1 H) 8,27 (д, J=9,29 Гц, 1 H) 8,73 (с, 1 H) LCMS: (ES) m/z 218,3(M+H⁺).

Стадия б) Смесь 1-(циклопропилметил)-5-нитроиндазола (500 мг, 2,30 ммоль, 1 экв.), Fe (1,03 г, 18,41 ммоль, 8 экв.) и NH₄Cl (61,56 мг, 1,15 ммоль, 0,5 экв.) в EtOH (10 мл) и H₂O (2,5 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, и затем смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. Фильтровали, затем концентрировали с получением желаемого продукта. 1-(циклопропилметил)индазол-5-амин (400 мг, 2,14 ммоль, 92,81% выход) получали в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 0,33-0,48 (м, 2 H) 0,50-0,64 (м, 2 H) 1,23-1,40 (м, 1 H) 3,09 (ушир.с, 3 H) 4,22 (д, J=6,78 Гц, 2 H) 6,90(ушир.д, J=8,53 Гц, 1 H) 6,98 (с, 1 H) 7,26-7,31 (м, 1 H) 7,81 (с, 1 H) LCMS: (ES) m/z 188,3(M+H⁺).



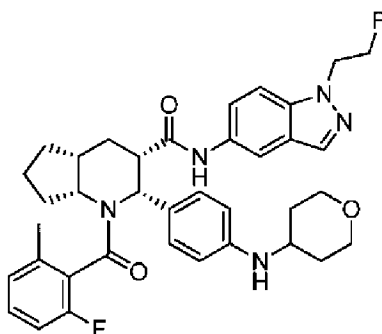
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S108. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 0,42 (ушир.д, J=5,02 Гц, 2 H) 0,56 (ушир.д, J=8,28 Гц, 2 H) 1,26-1,48 (м, 5 H) 1,51-1,89 (м, 8 H) 2,12 (ушир.д, J=8,28 Гц, 2 H) 2,20 (с, 1 H) 2,28 (с, 1 H) 2,44 (с, 2 H) 3,13-3,30 (м, 1 H) 3,77 (ушир.д, J=7,03 Гц, 2 H) 3,98 (ушир.с, 3 H) 4,26-4,33 (м, 2 H) 6,54-6,72 (м, 1H) 7,00-7,32 (м, 3 H) 7,37-7,48 (м, 4 H) 7,52-7,58 (м, 1 H) 7,90-7,99 (м, 4 H) LCMS:(ES) m/z 687,3(M+H⁺).

Пример S126: Синтез (2R,3S,4aR,7aR)-N-[1-(2-фторэтил)индазол-5-ил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-2-[4-(тетрагидропиран-4-иламино)фенил]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-октагидроциклопента-[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 109)



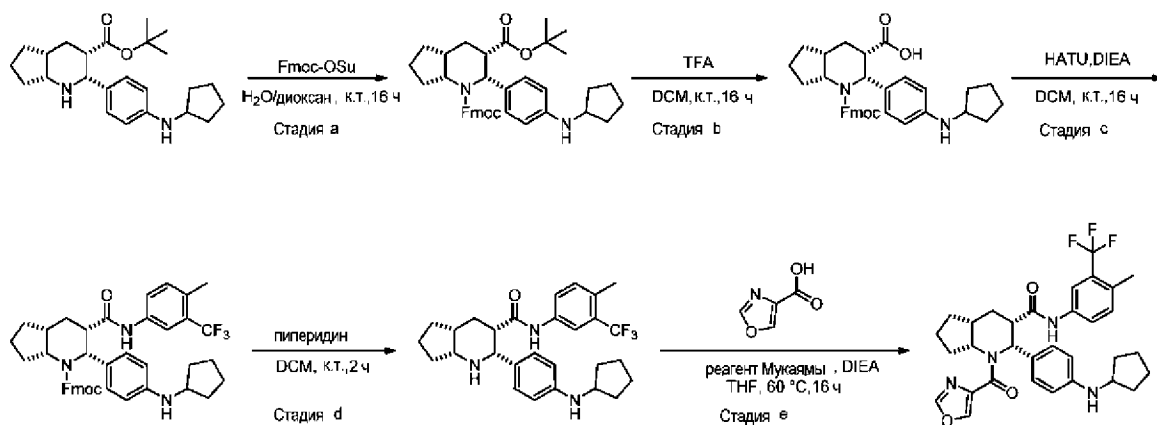
Стадия а) К смеси 1-бром-2-фторэтана (1,87 г, 14,71 ммоль) и 5-нитро-1H-индазола (2,00 г, 12,26 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли K₂CO₃ (3,39 г, 24,52 ммоль) при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc 100 мл и H₂O 100 мл. Органическую фазу отделяли, сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 * 40 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; V%: 35%-55%, 8 мин) с получением 1-(2-фторэтил)-5-нитроиндазола (1,4 г, 6,69 ммоль, 54,59% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 4,69-4,75 (м, 1 H) 4,78 (т, J=4,64 Гц, 1 H) 4,82-4,87 (м, 1 H) 4,96 (т, J=4,64 Гц, 1 H) 7,56 (д, J=9,29 Гц, 1 H) 8,28 (д, J=0,75 Гц, 1 H) 8,32 (дд, J=9,16, 2,13 Гц, 1 H) 8,76 (д, J=1,51 Гц, 1 H) LCMS: (ES) m/z 210,6(M+H⁺).

Стадия б) Смесь 1-(2-фторэтил)-5-нитроиндазола (400 мг, 1,91 ммоль), NH₄Cl (51,14 мг, 956,13 мкмоль) и Fe (854,32 мг, 15,30 ммоль) в EtOH (10 мл) и H₂O (2,5 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, и затем смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере N₂, фильтровали, затем концентрировали с получением желаемого продукта. 1-(2-фторэтил)индазол-5-амин (300 мг, 1,67 ммоль, 87,55% выход) получали в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 4,58 (т, J=4,89 Гц, 1 H) 4,64 (т, J=4,89 Гц, 1 H) 4,77 (т, J=5,02 Гц, 1 H) 4,88 (т, J=5,02 Гц, 1 H) 6,86-6,96(м, 2 H) 7,29 (д, J=8,78 Гц, 1 H) 7,83 (с, 1 H) LCMS: (ES) m/z 180,1(M+H⁺).



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S108. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 1,30-1,48 (м, 3 H) 1,52-1,65 (м, 2 H) 1,67-1,77 (м, 3 H) 1,78-1,88 (м, 3 H) 2,06-2,17 (м, 2 H) 2,20 (с, 1H) 2,24-2,37 (м, 1 H) 2,43-2,48 (м, 2 H) 3,22-3,28 (м, 1 H) 3,35-3,42 (м, 2 H) 3,72-4,01 (м, 4 H) 4,62-4,79 (м, 4 H) 6,56-6,70 (м, 1 H) 7,01-7,11 (м, 1 H) 7,14-7,21 (м, 1 H) 7,37-7,46 (м, 4 H) 7,51-7,58 (м, 1 H) 7,92-8,02 (м, 4 H) LCMS: (ES) m/z 643,3(M+H⁺).

Пример S127: Синтез цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)-фенил)-1-(оксазол-4-карбонил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 110)



Стадия а) Раствор NaHCO_3 (290,54 мг, 3,46 ммоль, 134,51 мкл) в H_2O (20 мл) добавляли к раствору цис-трет-бутил-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-циклопента[б]пиридин-3-карбоксилата (700 мг, 1,73 ммоль) в диоксане (20 мл) и добавляли Fmoc-OSu (583,34 мг, 1,73 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=100/0-3/1) с получением соединения цис-3-трет-бутил-1-(9Н-флуорен-9-илметил)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[б]пиридин-1,3-дикарбоксилата (1 г, 1,65 ммоль, 95,30% выход, 100% чистота) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0,94 (1 Н, ушир.с) 1,23 (8 Н, с) 1,40 (5 Н, дт, $J=12,11, 5,87$ Гц) 1,47-1,80 (8 Н, м) 1,87 (3 Н, ушир.с) 2,68 (1 Н, ушир.с) 3,55- 3,84 (2 Н, м) 4,25-4,37 (1 Н, м) 4,43-4,68 (2 Н, м) 5,48 (2 Н, д, $J=6,53$ Гц) 6,36 (2 Н, ушир. д, $J=7,78$ Гц) 6,77 (2 Н, ушир. д, $J=7,53$ Гц) 7,23-7,47 (4 Н, м) 7,64 (2 Н, ушир. д, $J=7,03$ Гц) 7,83-7,93 (2 Н, м). LC-MS: (ES) m/z 607,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия б) цис-3-трет-бутил-1-(9Н-флуорен-9-илметил)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[б]пиридин-1,3-дикарбоксилат (1 г, 1,65 ммоль) растворяли в DCM (20 мл). Затем добавляли CF_3COOH (1,88 г, 16,48 ммоль, 1,22 мл). И смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Смесь упаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта. К неочищенному продукту добавляли H_2O (20 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме с получением соединения цис-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(9Н-флуорен-9-илметоксикарбонил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[б]пиридин-3-карбоновой кислоты (900 мг, 1,63 ммоль, 99,17% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,78 (1 Н, ушир.с), 1,31-1,67 (6 Н, м), 1,68-2,12 (10 Н, м), 2,80 (1 Н, ушир.с), 3,62-4,05 (2 Н, м), 4,23 (1 Н, ушир.с), 4,47-4,80 (2 Н, м), 5,37-5,96 (1 Н, м), 6,99-7,20 (4 Н, м), 7,25-7,41 (4 Н, м), 7,53 (2 Н, ушир. д, $J=7,34$ Гц), 7,72 (2 Н, ушир. д, $J=7,34$ Гц), 9,43 (1 Н, ушир.с). LC-MS: (ES) m/z

551,3 (M+H⁺).

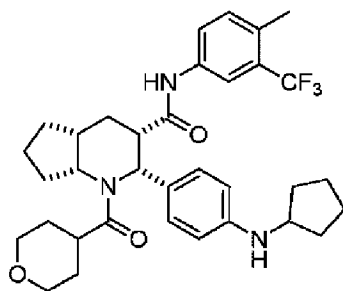
Стадия с) цис-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(9H-флуорен-9-илметоксикарбонил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[b]пиридин-3-карбоновую кислоту (0,9 г, 1,63 ммоль) и 4-метил-3-(трифторметил)анилин (343,50 мг, 1,96 ммоль, 281,56 мкл) растворяли в DCM (20 мл). Затем добавляли DIEA (528,05 мг, 4,09 ммоль, 711,66 мкл, 2,5 экв.) и NHTU (745,70 мг, 1,96 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь добавляли к H₂O (20 мл) и экстрагировали DCM (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=100/0-2/1) с получением соединения цис-9H-флуорен-9-илметил-2-[4-(циклопентил-амино)фенил]-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-циклопента[b]пиридин-1-карбоксилата (1 г, 1,41 ммоль, 86,44% выход, 100% чистота) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,34-1,51 (5 H, м), 1,53-1,75 (8 H, м), 1,79-2,02 (5 H, м), 2,41 (3 H, ушир.с), 2,77 (1 H, ушир.с), 3,51-3,77 (2 H, м), 4,25 (2 H, ушир.с) 4,50-4,70 (2 H, м), 5,42-5,88 (1 H, м), 6,40 (2 H, д, J=8,53 Гц), 6,88-7,10 (2 H, м), 7,17 (1 H, ушир. д, J=8,03 Гц), 7,28-7,60 (8 H, м), 7,73(2 H, ушир. д, J=6,02 Гц). LC-MS: (ES) m/z 708,3 (M+H⁺).

Стадия d) цис-9H-флуорен-9-илметил-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[b]пиридин-1-карбоксилат (1 г, 1,41 ммоль) растворяли в DCM (10 мл). Затем добавляли пиперидин (862,20 мг, 10,13 ммоль, 1 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Затем добавляли другую порцию пиперидина (862,20 мг, 10,13 ммоль, 1 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O 10 мл и экстрагировали DCM (10 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором 10 мл, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, DCM:метанол=100/0-100/1) с получением цис-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (550 мг, 1,09 ммоль, 76,97% выход, 96% чистота) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,32-1,45 (2 H, м), 1,59-1,94 (1 H, м), 1,94 (1 H, дт, J=12,65, 6,27 Гц), 2,04-2,16 (1 H, м), 2,17-2,34 (2H, м), 2,38 (3 H, д, J=1,22 Гц), 2,76-2,83 (1 H, м), 3,40 (1 H, ушир.т, J=4,03 Гц), 3,58 (1 H, ушир.с), 3,64-3,74 (1 H, м), 3,89 (1 H, д, J=2,69 Гц), 6,49 (2 H, д, J=8,56 Гц), 7,06 (2 H, д, J=8,56 Гц), 7,10-7,17 (1 H, м), 7,55 (1 H, дд, J=8,31, 1,71 Гц), 7,64 (1 H, д, J=1,96 Гц) 11,17 (1 H, с). LC-MS: (ES) m/z 486,3 (M+H⁺).

Стадия е) цис-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)-фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (30 мг, 61,78 мкмоль) и оксазол-4-карбоновую кислоту (6,99 мг, 61,78 мкмоль) растворяли в THF (1 мл). Затем добавляли 2-хлор-1-метил-пиридин-1-ий йодид (23,68 мг, 92,67 мкмоль) и DIEA

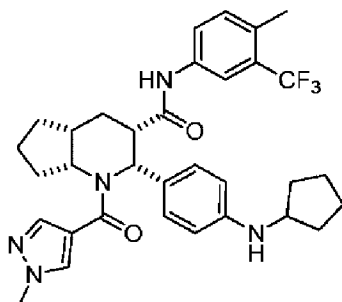
(23,95 мг, 185,34 мкмоль, 32,28 мкл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Растворитель выпаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Venusil ASB Phenyl 150×30 мм х 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05%НCl) -ACN]; В%: 50%-80%, 9 мин) с получением соединения цис-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-1-(оксазол-4-карбонил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[б]пиридин-3-карбоксамид (13 мг, 18,81 мкмоль, 30,44% выход, 84% чистота) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 1,29-1,45 (1 Н, м), 1,49-1,75 (9 Н, м), 1,77-2,15 (1 Н, м), 1,77-2,15 (8 Н, м), 2,30 (1 Н, ушир.с), 2,43 (4 Н, д, J=1,25 Гц), 3,09-3,25 (1 Н, м), 3,92 (1 Н, ушир.т, J=6,90 Гц), 4,76-4,88 (1 Н, м), 6,55 (1 Н, ушир.с), 7,22-7,33 (3 Н, м), 7,56 (1 Н, ушир. д, J=8,28 Гц), 7,66 (2 Н, brs), 7,86 (1 Н, д, J=2,26 Гц), 8,29 (1 Н, с), 8,40 (1 Н, ушир.с), 10,12 (1 Н, ушир.с). LC-MS: (ES) m/z 581,3 (M+H⁺).

Пример S128: Синтез цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)октагидро-1Н-циклопента[б]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 111)



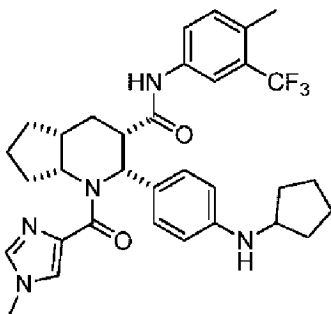
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S127. ¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 1,67 (ушир.с, 5 Н), 1,81 (ушир.д, J=12,55 Гц, 6 Н), 1,93-2,11 (м, 5 Н), 2,25-2,61 (м, 7 Н), 3,00-3,27 (м, 2 Н), 3,46-3,62 (м, 2 Н), 3,90 (ушир.д, J=7,78 Гц, 1 Н), 3,98 (ушир.с, 2 Н), 4,17-4,49 (м, 1 Н), 4,51-4,80 (м, 1 Н), 6,25 (ушир.д, J=5,77 Гц, 1 Н), 7,23-7,29 (м, 1 Н), 7,30-7,45 (м, 3 Н), 7,46-7,58 (м, 2 Н), 7,59-7,76 (м, 2 Н), 7,79-7,91 (м, 1 Н), 10,01-10,32 (м, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 598,4 (M+H⁺).

Пример S129: Синтез цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-карбонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидро-1Н-циклопента[б]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 112)



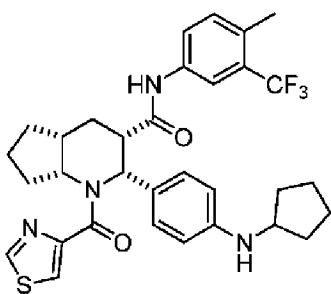
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S127. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 0,78 (2 Н, ушир.с), 1,28-1,33 (2 Н, м), 1,42-1,52 (5 Н, м), 1,67-1,78 (5 Н, м), 2,12-2,25 (2 Н, м), 2,31 (3 Н, д, $J=1,22$ Гц), 2,90-3,00 (1 Н, м), 3,60 (1 Н, квин, $J=6,24$ Гц), 3,72 (3 Н, с), 4,22-4,32 (1 Н, м), 4,50 (1 Н, ушир.с), 5,17-5,25 (1 Н, м), 6,46 (2 Н, д, $J=8,56$ Гц), 6,85 (2 Н, д, $J=8,56$ Гц), 7,18 (1 Н, д, $J=8,31$ Гц), 7,44-7,53 (1 Н, м), 7,57 (1 Н, с), 7,72 (1 Н, д, $J=1,71$ Гц), 7,76 (1 Н, с). LC-MS: (ES) m/z 594,3 ($M+H^+$).

Пример S130: Синтез цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(1-метил-1Н-имидазол-4-карбонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидро-1Н-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 113)



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S127. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 0,65-0,90 (6 Н, м), 1,19 (7 Н, ушир.с), 1,78-1,91 (4 Н, м), 1,96-2,15 (3 Н, м), 2,30 (3 Н, д, $J=0,98$ Гц), 2,98 (1 Н, ушир.с), 3,54-3,62 (1 Н, м), 3,66 (3 Н, с), 4,50 (1 Н, с), 4,56-4,71 (1 Н, м), 6,32-6,46 (3 Н, м), 7,04 (1 Н, ушир.с), 7,17 (1 Н, д, $J=8,31$ Гц), 7,38 (1 Н, ушир.с), 7,45 (1 Н, ушир. д, $J=8,31$ Гц), 7,58 (1 Н, ушир.с) 7,71 (1 Н, с). LC-MS: (ES) m/z 594,4 ($M+H^+$).

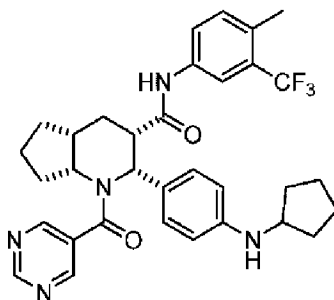
Пример S131: Синтез цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)-фенил)-1-(тиазол-4-карбонил)октагидро-1Н-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 114)



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S127. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,21-1,63 (13 Н, м), 1,76-2,20 (5 Н, м), 2,30 (3 Н, д, $J=1,47$ Гц), 2,99 (1 Н, ушир.с), 3,17-3,27 (2 Н, м), 3,60 (1 Н, ушир.т, $J=6,11$ Гц), 4,14 (1 Н, ушир.с), 6,41 (3 Н, ушир.с), 7,15 (3 Н, ушир. д, $J=8,31$ Гц), 7,42 (1 Н, ушир. д, $J=7,34$ Гц), 7,68 (1 Н, ушир.с), 8,95 (1 Н, д, $J=1,96$ Гц). LC-MS: (ES) m/z 597,3 ($M+H^+$).

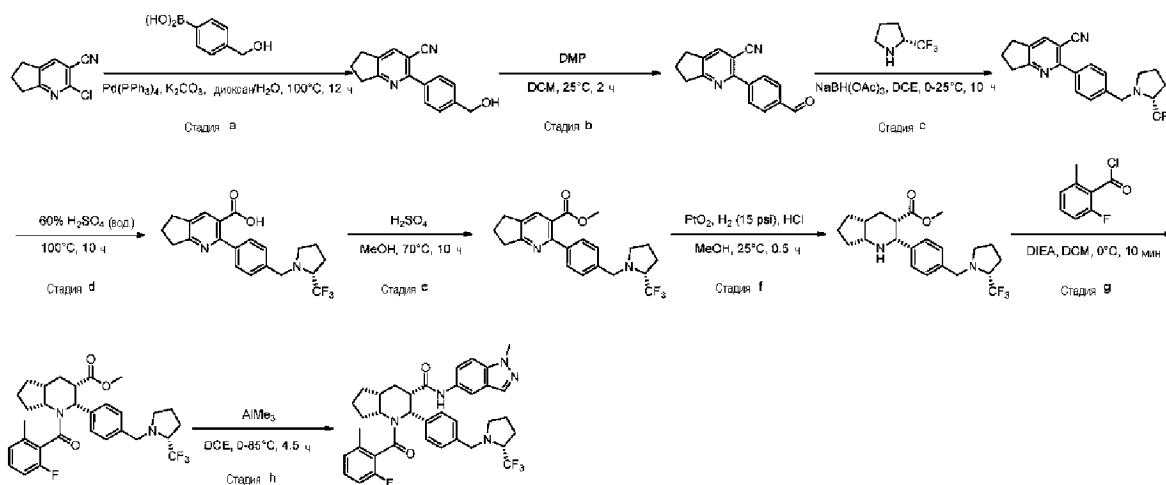
Пример S132: Синтез цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)-фенил)-1-(пиримидин-5-карбонил)октагидро-1Н-циклопента[b]пиридин-

3-карбоксамид (Соединение No. 115)



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S127. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,29-1,42 (1 Н, м), 1,44-1,64 (4 Н, м), 1,71 (7 Н, ушир.с), 1,86 (4 Н, ушир.с), 2,01 (4 Н, ушир.с), 2,42 (5 Н, с), 3,19-3,27 (2 Н, м), 3,97 (1 Н, ушир.с), 7,30 (1 Н, д, $J=8,03$ Гц), 7,43 (3 Н, ушир. д, $J=7,28$ Гц), 7,55 (2 Н, ушир. д, $J=6,78$ Гц), 7,61-7,96 (3 Н, м), 10,10 (1 Н, ушир.с). LC-MS: (ES) m/z 592,3 ($M+H^+$).

Пример S133: Синтез (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(4-(((R)-2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 116)



Стадия а) К раствору 2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-карбонитрила (1 г, 5,60 ммоль), [4-(гидроксиметил)фенил]бороновой кислоты (1,11 г, 7,28 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (646,94 мг, 559,85 мкмоль) и K_2CO_3 (2,32 г, 16,80 ммоль) в диоксане (15 мл) и H_2O (15 мл), затем реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток фильтровали с EtOAc (100 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт добавляли к H_2O (20 мл) и подкисляли HCl до $\text{pH}=5$, затем экстрагировали DCM (50 мл * 2). Затем водную фазу доводили до $\text{pH}=8$ насыщенным Na_2CO_3 (водн.) (50 мл) и экстрагировали DCM (50 мл * 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого продукта. Соединение 2-[4-(гидроксиметил)фенил]-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-

карбонитрила (1,2 г, 4,70 ммоль, 83,92% выход, 98% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 2,14-2,31 (м, 3 H), 3,04 (т, $J=7,58$ Гц, 2 H), 3,14 (т, $J=7,83$ Гц, 2 H), 4,76 (с, 2 H), 7,48 (д, $J=8,31$ Гц, 2 H), 7,77-7,91 (м, 3 H). LC-MS: (ES) m/z 251,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия б) К смеси 2-[4-(гидроксиметил)фенил]-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]-пиридин-3-карбонитрила (600 мг, 2,40 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли DMP (1,53 г, 3,60 ммоль, 1,11 мл) при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (водн.) 20 мл при 25°C , и затем разбавляли NaHCO_3 (водн.) 20 мл и экстрагировали DCM (20 мл * 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого продукта. Соединение 2-(4-формилфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-карбонитрила (590 мг, 2,26 ммоль, 94,18% выход, 95% чистота) получали в виде светло-желтого твердого вещества. LC-MS: (ES) m/z 249,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия с) К смеси 2-(4-формилфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-карбонитрила (380 мг, 1,53 ммоль) и (2R)-2-(трифторметил)пирролидина (425,85 мг, 3,06 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (973,15 мг, 4,59 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 20 мл при 25°C , и затем разбавляли насыщенным раствором NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали DCM (20 мл * 3). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , DCM:метанол=100/1-5/1) и 2-[4-[(2R)-2-(трифторметил)пирролидин-1-ил]метил]фенил]-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-карбонитрил (300 мг, 807,76 мкмоль, 52,78% выход) получали в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 0,85-0,92 (м, 1 H) 1,27 (ушир.с, 1 H) 1,73-1,92 (м, 1 H) 1,75-1,92 (м, 2 H) 1,96-2,09 (м, 2 H) 2,24 (квин, $J=7,64$ Гц, 2 H) 2,35-2,46 (м, 1 H) 3,00-3,06 (м, 2 H) 3,11-3,21 (м, 2 H) 3,26-3,34 (м, 1 H) 3,69 (д, $J=13,45$ Гц, 1 H) 4,26 (д, $J=13,69$ Гц, 1 H) 7,48 (д, $J=8,07$ Гц, 2 H) 7,67-7,95 (м, 3 H). LC-MS: (ES) m/z 372,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия d) К раствору 2-[4-[(2R)-2-(трифторметил)пирролидин-1-ил]метил]фенил]-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-карбонитрила (280 мг, 753,91 мкмоль) в H_2SO_4 (3 мл) и H_2O (3 мл), затем реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 10 ч. Реакционную смесь доводили до $\text{pH}=4$ с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 и реакционную смесь лиофилизировали. Затем добавляли MeOH (20 мл), фильтровали с получением фильтрата. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH с получением неочищенного продукта. Соединение 2-[4-[(2R)-2-(трифторметил)-пирролидин-1-ил]метил]фенил]-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-карбоновой кислоты (500 мг, неочищенный, содержит Na_2SO_4) получали в виде желтого твердого вещества. LC-MS: (ES) m/z 391,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия е К раствору 2-[4-[[[(2R)-2-(трифторметил)пирролидин-1-ил]метил]фенил]-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-карбоновой кислоты (400 мг, 1,02 ммоль) в MeOH (10 мл), Затем добавляли H₂SO₄ (20,51 мг, 204,92 мкмоль, 11,15 мкл, 98% чистота) при 25°C, затем реакцию смесь перемешивали при 70°C в течение 10 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (100 мл) и насыщенным NaHCO₃(водн.) (100 мл). Органическую фазу отделяли, сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Соединение метил-2-[4-[[[(2R)-2-(трифторметил)пирролидин-1-ил]метил]фенил]-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (201 мг, неочищенный) получали в виде желтого масла. LC-MS: (ES) m/z 405,2 (M+H⁺).

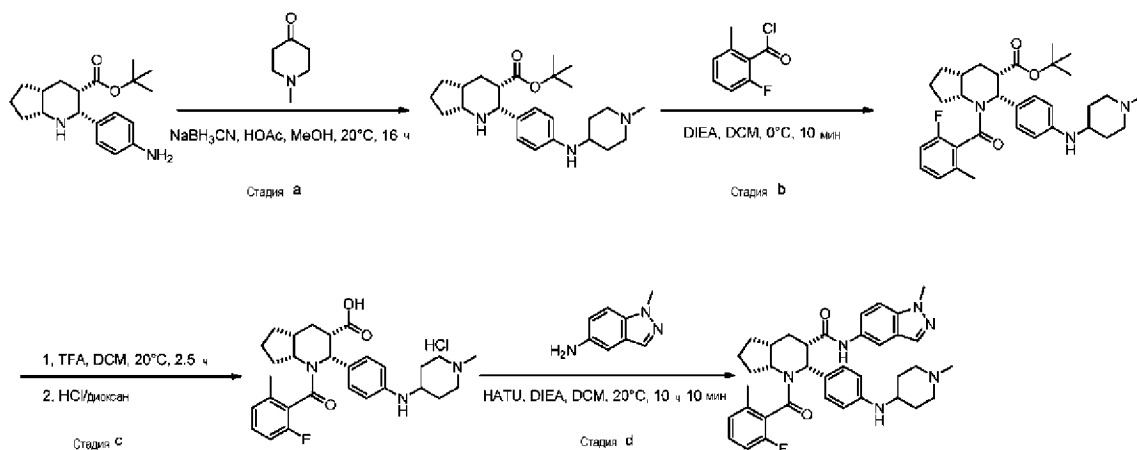
Стадия ф К раствору метил-2-[4-[[[(2R)-2-(трифторметил)пирролидин-1-ил]метил]фенил]-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (180 мг, 445,08 мкмоль) в MeOH (10 мл) добавляли HCl (4 M, 222,54 мкл), затем добавляли PtO₂ (30,32 мг, 133,52 мкмоль). Затем реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч под H₂ (15 фунт/кв.дюйм). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной TLC (SiO₂, DCM: MeOH=20:1). Соединение метил-2-[4-[[[(2R)-2-(трифторметил)пирролидин-1-ил]метил]фенил]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (100 мг, неочищенный) получали в виде светло-желтого масла. LC-MS: (ES) m/z 411,2 (M+H⁺).

Стадия г К смеси метил-2-[4-[[[(2R)-2-(трифторметил)пирролидин-1-ил]метил]фенил]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (99 мг, 241,19 мкмоль) и 2-фтор-6-метилбензоилхлорида (49,95 мг, 289,42 мкмоль) в DCM (3 мл) добавляли DIEA (62,34 мг, 482,37 мкмоль, 84,02 мкл) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной TLC (SiO₂, DCM: MeOH=20:1). Соединение метил-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-2-[4-[[[(2R)-2-(трифторметил)пирролидин-1-ил]метил]фенил]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-октагидроциклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (130 мг, неочищенный) получали в виде бесцветного масла. LC-MS: (ES) m/z 547,3 (M+H⁺).

Стадия h К раствору 1-метилиндазол-5-амин (43,75 мг, 297,30 мкмоль) в DCE (1 мл) добавляли Al(CH₃)₃(в толуоле) (2 M, 178,38 мкл) при 0°C. После перемешивания в течение 30 мин, добавляли раствор метил-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-2-[4-[[[(2R)-2-(трифторметил)пирролидин-1-ил]метил]фенил]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-октагидроциклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (65 мг, 118,92 мкмоль) в DCE (1 мл). Смесь перемешивали при 85°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 80 * 40 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-CA N]; V%: 60%-90%, 8 мин). 1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-N-(1-метилиндазол-5-ил)-2-[4-[[[(2R)-2-(трифторметил)пирролидин-1-ил]метил]фенил]-2,3,4,4a,5,6,7,7a-октагидроциклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (10 мг, 14,81 мкмоль, 12,45% выход, 98%

чистота) получали в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 1,15-1,38 (м, 2 H), 1,39-1,62 (м, 2 H), 1,64-1,84 (м, 3 H), 1,87-2,32 (м, 6 H), 2,34-2,49 (м, 3 H), 2,80-2,92 (м, 1 H), 3,16 (уш. дд, $J=9,79, 5,52$ Гц, 1 H), 3,34 (ушир.с, 2 H), 3,48-3,67 (м, 1 H), 3,72-3,97 (м, 1 H), 3,98-4,17 (м, 4 H), 6,65-6,84 (м, 1 H), 7,01-7,21 (м, 2 H), 7,29 (ушир.д, $J=8,28$ Гц, 2 H), 7,34-7,58 (м, 3 H), 7,63-7,87 (м, 2 H), 7,93 (д, $J=11,80$ Гц, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 662.,3 ($M+H^+$).

Пример S134: Синтез цис-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 117)



Стадия а) К смеси трет-бутил-2-(4-аминофенил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (150 мг, 474,03 мкмоль) и 1-метилпиперидин-4-она (64,37 мг, 568,83 мкмоль, 66,15 мкл) в MeOH (5 мл) добавляли AcOH (28,47 мг, 474,03 мкмоль, 27,11 мкл) и NaBH_3CN (89,37 мг, 1,42 ммоль) при 20°C в атмосфере N_2 , смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли насыщенным NaHCO_3 (водн.) (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл * 2). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной TLC (SiO_2 , DCM:метанол: $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}=10:1:0,1$) с получением трет-бутил-2-[4-[(1-метил-4-пиперидил)амино]фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (75 мг, 172,27 мкмоль, 36,34% выход, 95% чистота) в виде светло-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 1,18 (с, 9 H), 1,39-1,64 (м, 6 H), 1,72-1,95 (м, 10 H), 1,99-2,09 (м, 5 H), 2,11-2,20 (м, 3 H), 2,31 (с, 3 H), 2,76-2,88 (м, 3 H), 3,22-3,38 (м, 2 H), 3,91 (д, $J=5,50$ Гц, 1 H), 6,54 (д, $J=8,63$ Гц, 2 H), 7,14 (д, $J=8,38$ Гц, 2 H).LC-MS: (ES) m/z 414,3 ($M+H^+$).

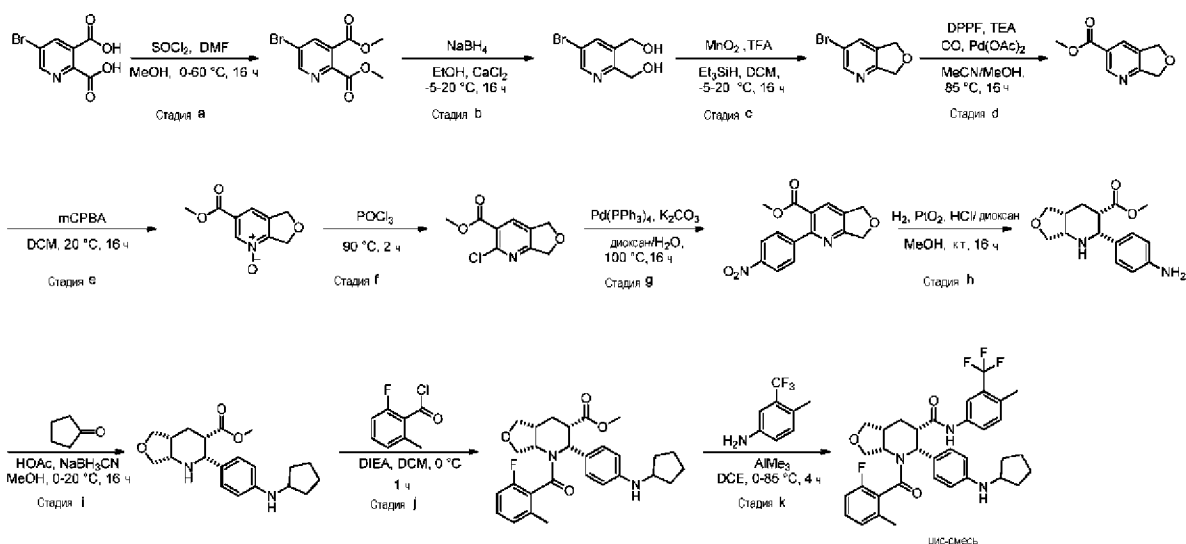
Стадия б) К смеси трет-бутил-2-[4-[(1-метил-4-пиперидил)амино]фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (70 мг, 169,25 мкмоль) и DIEA (43,75 мг, 338,50 мкмоль, 58,96 мкл) в DCM (3 мл) добавляли 2-фтор-6-метилбензоилхлорид (27,75 мг, 160,79 мкмоль) при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной TLC (SiO_2 ,

DCM:метанол:NH₃·H₂O=10:1:0,1) с получением трет-бутил-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-2-[4-[(1-метил-4-пиперидил)амино]фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (64 мг, 116,42 мкмоль, 68,79% выход, 100% чистота) в виде бесцветного масла. LC-MS: (ES) m/z 550,3 (M+H⁺).

Стадия с) К смеси трет-бутил-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-2-[4-[(1-метил-4-пиперидил)амино]фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[b]пиридин-3-карбоксилата (64 мг, 116,42 мкмоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (3,08 г, 27,01 ммоль, 2 мл) при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2,5 ч. Смесь концентрировали с получением остатка, затем добавляли 10 мл (4М HCl/диоксан) и перемешивали при 20°C в течение 10 мин, затем концентрировали с получением 1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-2-[4-[(1-метил-4-пиперидил)амино]фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента-[b]пиридин-3-карбоновой кислоты (60 мг, 113,19 мкмоль, 97,22% выход, HCl) в виде светло-желтого масла. LC-MS: (ES) m/z 494,3 (M+H⁺).

Стадия d) К смеси 1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-2-[4-[(1-метил-4-пиперидил)амино]фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[b]пиридин-3-карбоновой кислоты (60 мг, 113,19 мкмоль, HCl) в DCM (3 мл) добавляли NATU (51,65 мг, 135,83 мкмоль) и DIEA (43,89 мг, 339,58 мкмоль, 59,15 мкл) при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20°C в течение 10 мин, затем добавляли 1-метилиндазол-5-амин (24,99 мг, 169,79 мкмоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 10 ч. Смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 150 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl) -ACN]; В%: 18%-58%, 10 мин с получением 1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-N-(1-метилиндазол-5-ил)-2-[4-[(1-метил-4-пиперидил)амино]фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидроциклопента[b]пиридин-3-карбоксамид (20 мг, 30,34 мкмоль, 26,80% выход, 100% чистота, HCl) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 1,18-1,45 (м, 3 H), 1,48-1,64 (м, 2 H), 1,78 (ушир.с, 1 H), 2,01-2,16 (м, 4 H), 2,22-2,35 (м, 3 H), 2,44 (с, 2 H), 2,88 (с, 3 H), 3,04-3,16 (м, 2 H), 3,18-3,28 (м, 1 H), 3,51-3,70 (м, 3 H), 3,77-3,96 (м, 2 H), 4,05-4,11 (м, 3 H), 6,58-6,74 (м, 1 H), 7,03-7,22 (м, 2 H), 7,36-7,58 (м, 5 H), 7,75-8,11 (м, 4 H). LC-MS: (ES) m/z 623,3 (M+H⁺).

Пример S135: Синтез цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 118)



Стадия а) К раствору 5-бромпиридин-2,3-дикарбоновой кислоты (50 г, 203,24 ммоль) в MeOH (500 мл) добавляли SOCl_2 (145,08 г, 1,22 моль, 88,46 мл) и DMF (2,97 г, 40,65 ммоль, 3,13 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=10/1-4/1) с получением соединения диметил-5-бромпиридин-2,3-дикарбоксилата (47,5 г, 173,31 ммоль, 85,28% выход, 100% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 4,53 (ушир.с, 2 H), 4,64 (д, $J=4,89$ Гц, 2 H), 5,17 (ушир.с, 1 H), 5,43 (ушир.т, $J=5,50$ Гц, 1 H), 7,94-8,02 (м, 1 H), 8,50 (д, $J=2,20$ Гц, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 273,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия б) К раствору диметил-5-бромпиридин-2,3-дикарбоксилата (42 г, 153,25 ммоль) в EtOH (500 мл) медленно добавляли NaBH_4 (28,99 г, 766,23 ммоль) при -5°C. Затем CaCl_2 (15,31 г, 137,92 ммоль) в EtOH (150 мл) добавляли по каплям медленно при -5°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Смесь гасили медленным добавлением водного 2 н. раствора HCl (500 мл, pH~2-3). После перемешивания в течение 2 ч, смесь концентрировали с получением остатка. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляли к остатку до pH=7. Водную смесь экстрагировали EtOAc 900 мл (450 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , DCM:метанол: $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ = 50:1:0,1-10:1:0,1, пластина 2) с получением [5-бром-2-(гидроксиетил)-3-пиридил]метанола (22 г, 100,90 ммоль, 65,84% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 4,53 (с, 2 H), 4,64 (с, 2 H), 7,99 (д, $J=1,71$ Гц, 1 H), 8,50 (д, $J=2,20$ Гц, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 217,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия в) К раствору [5-бром-2-(гидроксиетил)-3-пиридил]метанола (21 г, 96,31 ммоль) в DCM (500 мл) добавляли MnO_2 (41,87 г, 481,55 ммоль) при -5°C, затем добавляли TFA (164,72 г, 1,44 моль, 106,96 мл). Затем по каплям добавляли триэтилсилан

(50,39 г, 433,39 ммоль, 69,22 мл) в течение 15 мин. Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь перемешивали при 20°C в течение 14 ч и 45 мин. 50 мл H₂O добавляли к реакционной смеси, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток подщелачивали водным раствором NaHCO₃ (200 мл) до pH~7-8 и экстрагировали DCM (500 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=3/1-0/1, пластина 2) с получением 3-бром-5,7-дигидрофуоро[3,4-b]пиридина (4,7 г, 22,56 ммоль, 23,42% выход, 96% чистота) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,02 (д, J=1,71 Гц, 2 H), 5,15 (д, J=0,73 Гц, 2 H), 7,69 (с, 1 H), 8,54 (д, J=0,98 Гц, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 200,0 (M+H⁺).

Стадия d) Смесь 3-бром-5,7-дигидрофуоро[3,4-b]пиридина (5,7 г, 28,50 ммоль), DPPF (4,74 г, 8,55 ммоль), TEA (8,65 г, 85,49 ммоль, 11,90 мл) и Pd(OAc)₂ (959,62 мг, 4,27 ммоль) в MeOH (20 мл) и MeCN (50 мл) дегазировали и продували CO (50 фунт/кв. дюйм) 3 раза, и затем смесь перемешивали при 80°C в течение 32 ч в атмосфере CO. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=3/1-3/2) с получением метил-5,7-дигидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата (4,3 г, 23,04 ммоль, 80,85% выход, 96% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,97 (с, 3 H), 5,12 (т, J=1,83 Гц, 2 H), 5,21 (с, 2 H), 8,17 (с, 1 H), 9,12 (с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 180,1 (M+H⁺).

Стадия e) К раствору метил-5,7-дигидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата (4,3 г, 24,00 ммоль) в DCM (70 мл) добавляли m-CPBA (9,01 г, 44,40 ммоль, 85% чистота) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением Na₂SO₃ (10%) 45 мл при 0°C, и затем экстрагировали DCM (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывали водным раствором NaHCO₃ 40 мл, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка метил-1-оксидо-5,7-дигидрофуоро[3,4-b]пиридин-1-ий-3-карбоксилата (4,8 г, неочищенный) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,98 (с, 3 H), 5,24-5,30 (м, 4 H), 7,74 (с, 1 H), 8,70 (с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 196,1 (M+H⁺).

Стадия f) Метил-1-оксидо-5,7-дигидрофуоро[3,4-b]пиридин-1-ий-3-карбоксилат (2 г, 8,20 ммоль) добавляли к POCl₃ (27,90 г, 181,93 ммоль, 16,91 мл). Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления POCl₃. Остаток подщелачивали водным раствором NaHCO₃ (80 мл) и экстрагировали EtOAc (150 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонок 20 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюирование с градиентом 0~20% этилацетата/петролейного эфира при 35 мл/мин) с получением метил-2-хлор-5,7-

дигидрофуоро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилата (750 мг, 3,44 ммоль, 41,97% выход, 98% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,97 (с, 3 Н), 5,07 (т, $J=1,83$ Гц, 2 Н), 5,18 (с, 2 Н), 8,05 (с, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 214,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия g) Смесь метил-2-хлор-5,7-дигидрофуоро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилата (2,1 г, 9,83 ммоль), (4-нитрофенил)бороновой кислоты (2,95 г, 17,70 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,14 г, 983,07 мкмоль) и K_2CO_3 (2 М, 17,20 мл) в диоксане (50 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления диоксана и затем экстрагировали EtOAc 160 мл (80 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=5/1-2/1, пластина 2) с получением метил-2-(4-нитрофенил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилата (2,6 г, 6,93 ммоль, 70,47% выход, 80% чистота) в виде светло-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,74 (с, 3 Н), 5,16 (д, $J=1,47$ Гц, 2 Н), 5,28 (с, 2 Н), 7,67-7,69 (м, 2 Н), 8,11 (с, 1 Н), 8,32 (д, $J=8,80$ Гц, 2Н). LC-MS: (ES) m/z 301,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия h) Смесь метил-2-(4-нитрофенил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилата (1,68 г, 4,76 ммоль), PtO_2 (431,98 мг, 1,90 ммоль) и HCl /диоксан (4 М, 2,38 мл) в MeOH (50 мл) дегазировали и продували H_2 (15 фунт/кв. дюйм) 3 раза, и затем смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч в атмосфере H_2 . Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток подщелачивали водным раствором NaHCO_3 10 мл и экстрагировали DCM (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт, объединенный с предыдущей партией, очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , DCM :метанол: $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}=100:1:0,1-20:1:0,1$) с получением цис-метил-2-(4-аминофенил)-1,2,3,4,4а,5,7,7а-октагидрофуоро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилата (90% чистота) (1,67 г) в виде светло-желтой смолы. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,12-2,20 (м, 2 Н), 2,21-2,28 (м, 1 Н), 2,87-2,93 (м, 1 Н), 3,38 (с, 3 Н), 3,50-3,55 (м, 2 Н), 3,70-3,81 (м, 2 Н), 3,85-3,93 (м, 1 Н), 3,96-4,04 (м, 2 Н), 6,61-6,67 (м, 2 Н), 7,05-7,13 (м, 2 Н). LC-MS: (ES) m/z 277,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия i) К раствору цис-метил-2-(4-аминофенил)-1,2,3,4,4а,5,7,7а-октагидрофуоро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилата (800 мг, 2,90 ммоль) и циклопентанона (304,00 мг, 3,61 ммоль, 320,00 мкл) в MeOH (20 мл) добавляли CH_3COOH (208,63 мг, 3,47 ммоль, 198,69 мкл, 1,2 экв.) и NaBH_3CN (727,73 мг, 11,58 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. К смеси добавляли другую порцию NaBH_3CN (181,93 мг, 2,90 ммоль) и CH_3COOH (105,00 мг, 1,75 ммоль, 100 мкл), затем перемешивали при 20°C в течение еще 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток подщелачивали водным раствором NaHCO_3 (10 мл) и экстрагировали

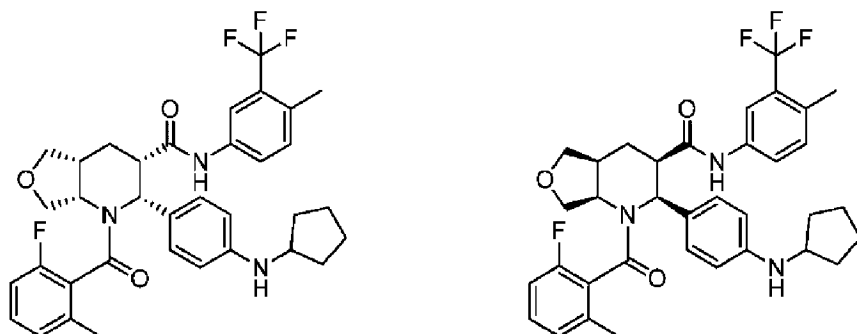
DCM (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , DCM:метанол=100/1, пластина 2) с получением цис-метил-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1,2,3,4,4а,5,7,7а-октагидрофуоро[3,4-б]пиридин-3-карбоксилата (820 мг, 2,14 ммоль, 74,01% выход, 90% чистота) в виде светло-желтой смолы. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,44 (уш. дд, $J=11,74$, 6,11 Гц, 2 Н), 1,59-1,64 (м, 2 Н), 1,69-1,73 (м, 2 Н), 1,95-2,06 (м, 3 Н), 2,11-2,19 (м, 2 Н), 2,20-2,28 (м, 1 Н), 2,89 (кв, $J=5,95$ Гц, 1 Н), 3,37 (с, 3 Н), 3,51-3,55 (м, 1 Н), 3,73-3,80 (м, 3 Н), 3,86-3,92 (м, 1 Н), 3,96-4,04 (м, 2 Н), 6,51-6,57 (м, 2 Н), 7,11 (д, $J=8,56$ Гц, 2 Н). LC-MS: (ES) m/z 345,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия j) К раствору цис-метил-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1,2,3,4,4а,5,7,7а-октагидрофуоро[3,4-б]пиридин-3-карбоксилата (200 мг, 580,64 мкмоль) в DCM (10 мл) добавляли DIEA (262,65 мг, 2,03 ммоль, 353,98 мкл), затем добавляли 2-фтор-6-метилбензоилхлорид (100,21 мг, 580,64 мкмоль) в DCM (1 мл) по каплям. Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили добавлением H_2O (10 мл) и затем экстрагировали DCM (30 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , DCM:метанол=50/1, пластина 2) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (условие HCl; колонка: Phenomenex Gemini-NX 150x30 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 25%-55%, 7 мин). Элюент подщелачивали водным раствором NaHCO_3 (10 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением чистого продукта цис-метил-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-3,4,4а,5,7,7а-гексагидро-2Н-фуоро[3,4-б]пиридин-3-карбоксилата (110 мг, 224,32 мкмоль, 38,63% выход, 98% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,82-0,93 (м, 2 Н), 1,45 (ддд, $J=19,45$, 13,05, 6,15 Гц, 3 Н), 1,62 (ушир.д, $J=5,27$ Гц, 2 Н), 1,68-1,76 (м, 2 Н), 2,02 (уш. дд, $J=12,92$, 6,15 Гц, 2 Н), 2,29-2,38 (м, 3 Н), 2,85-3,06 (м, 1 Н), 3,08-3,18 (м, 1 Н), 3,31 (ушир.т, $J=8,53$ Гц, 1 Н), 3,43 (с, 1 Н), 3,68 (с, 1 Н), 3,71-3,74 (м, 2 Н), 3,74-3,86 (м, 2 Н), 3,91-4,10 (м, 1 Н), 4,16-4,29 (м, 1 Н), 4,95-5,03 (м, 1 Н), 6,30-6,40 (м, 1 Н), 6,49-6,60 (м, 2 Н), 6,63 -6,81 (м, 1 Н), 6,92-7,07 (м, 1 Н), 6,92-7,07 (м, 1 Н), 7,15-7,26 (м, 2 Н). LC-MS: (ES) m/z 481,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия k) К раствору 4-метил-3-(трифторметил)анилина (111,57 мг, 624,26 мкмоль, 91,45 мкл) в DCE (1 мл) добавляли $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ (в толуоле) (2 М, 364,15 мкл) при 0°C , через 20 мин, добавляли цис-метил-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-3,4,4а,5,7,7а-гексагидро-2Н-фуоро[3,4-б]пиридин-3-карбоксилат (100 мг, 208,09 мкмоль) в DCE (1 мл). Смесь перемешивали при 85°C в течение 3 ч 40 мин. Реакционную смесь разбавляли водн. NaHCO_3 8 мл и экстрагировали DCM 80 мл (40 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=200/1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (условие HCl, колонка: Phenomenex Gemini-NX 150×30 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 35%-65%, 7 мин) с получением *цис*-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-3,4,4а,5,7,7а-гексагидро-2H-фуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид (40 мг, 59,38 мкмоль, 28,54% выход, 98% чистота, HCl) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,27-1,42 (м, 2 H), 1,57-1,73 (м, 4 H), 1,81 (ушир.с, 2 H), 1,91-2,07 (м, 3 H), 2,08-2,21 (м, 1 H), 2,25-2,47 (м, 5 H), 2,66 (с, 1 H), 3,11-3,26 (м, 1 H), 3,44-3,74 (м, 1 H), 3,75-3,95 (м, 2 H), 3,98-4,13 (м, 1 H), 4,20-4,33 (м, 1 H), 6,29-6,52 (м, 1 H), 6,73-6,88 (м, 1 H), 6,94 (ушир.д, $J=8,07$ Гц, 1 H), 7,00-7,44 (м, 5 H), 7,46-7,60 (м, 1 H), 7,65-7,87 (м, 1 H), 9,66-9,82 (м, 0,4 H), 10,25 (с, 0,3 H). LC-MS: (ES) m/z 624,3 ($M+H^+$).

Пример S136: Синтез (2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид и (2S,3R,4aS,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 119 и 120)



Цис-метил2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1,2,3,4,4а,5,7,7а-октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат (800 мг, 2,32 ммоль) разделяли с помощью SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм x 30 мм x 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ЕТОН]; В%: 40%-40%, 8 мин). Соединение метил(2R,3S,4aR,7aS)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1,2,3,4,4а,5,7,7а-октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат (пик 1 на спектре SFC, 245 мг, 704,17 мкмоль, 30,32% выход, 99% чистота) получали в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,39-1,50 (м, 2 H), 1,54-1,66 (м, 2 H), 1,66-1,77 (м, 2 H), 1,95-2,06 (м, 2 H), 2,12-2,19 (м, 2 H), 2,20-2,29 (м, 1 H), 2,89 (кв, $J=5,79$ Гц, 1 H), 3,51-3,57 (м, 1 H), 3,72-3,82 (м, 3 H), 3,86-3,93 (м, 1 H), 3,96-4,04 (м, 2 H), 6,54 (д, $J=8,56$ Гц, 2 H), 7,11 (д, $J=8,56$ Гц, 2 H). LC-MS: (ES) m/z 345,2 ($M+H^+$). Соединение метил(2S,3R,4aS,7aR)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1,2,3,4,4а,5,7,7а-октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата (пик 2, 310 мг, 890,99 мкмоль, 38,36% выход, 99% чистота) получали в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,45 (дт, $J=12,41, 6,14$ Гц, 2 H), 1,54-1,65 (м, 2 H), 1,66-1,77 (м,

2 H), 2,00 (дт, $J=12,47$, 6,24 Гц, 2 H), 2,16 (кв, $J=5,87$ Гц, 2 H), 2,22-2,31 (м, 1 H), 2,89 (кв, $J=5,87$ Гц, 1 H), 3,38 (с, 3 H), 3,51-3,57 (м, 1 H), 3,71-3,81 (м, 3 H), 3,86-3,93 (м, 1 H), 3,97-4,04 (м, 2 H), 6,54 (д, $J=8,56$ Гц, 2 H), 7,11 (д, $J=8,56$ Гц, 2 H). LC-MS: (ES) m/z 345,2 ($M+H^+$).

Указанные в заголовке соединения синтезировали аналогично примеру S135.

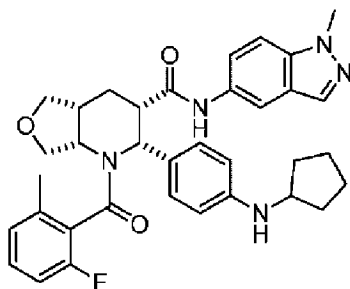
(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,39 (с, 1 H), 1,68 (ушир.с, 4 H), 1,83 (ушир.с, 2 H), 1,93-2,05 (м, 3 H), 2,08-2,27 (м, 1 H), 2,34-2,47 (м, 5 H), 2,77 (ушир.д, $J=7,09$ Гц, 1 H), 3,12-3,26 (м, 1 H), 3,34-3,58 (м, 1 H), 3,63-3,79 (м, 1 H), 3,81-3,97 (м, 2 H), 3,98-4,12 (м, 1 H), 4,20-4,39 (м, 1 H), 5,04-5,33 (м, 1 H), 6,39-6,54 (м, 0,5 H), 6,68-6,77 (м, 0,5 H), 6,88-7,18 (м, 4 H), 7,20-7,25 (м, 1 H), 7,26-7,50 (м, 3 H), 7,51-7,65 (м, 1 H), 7,70-7,83 (м, 1 H), 9,76-9,90 (м, 0,3 H), 10,29 (с, 0,2 H). m/z 624,4 ($M+H^+$).

(2S,3R,4aS,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид.

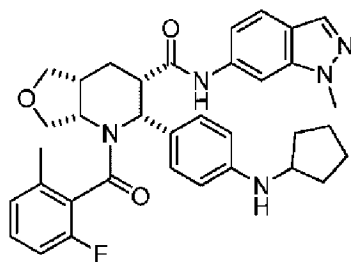
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 1,39 (с, 1 H), 1,68 (ушир.с, 4 H), 1,83 (ушир.с, 2 H), 1,87-2,07 (м, 4 H), 2,07-2,30 (м, 1 H), 2,34-2,56 (м, 5 H), 2,58-2,93 (м, 1 H), 3,12-3,27 (м, 1 H), 3,68-3,81 (м, 1 H), 3,82-3,97 (м, 2 H), 3,97-4,13 (м, 1 H), 4,18-4,36 (м, 1 H), 5,07-5,28 (м, 1 H), 6,28-6,57 (м, 1 H), 6,67-6,95 (м, 1 H), 6,97-7,44 (м, 7 H), 7,45-7,66 (м, 1 H), 7,69-7,88 (м, 1 H), 9,74-9,96 (м, 0,4 H), 10,29 (с, 0,2 H); LC-MS: (ES) m/z 624,4 ($M+H^+$).

Пример S137: Синтез (2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 126)



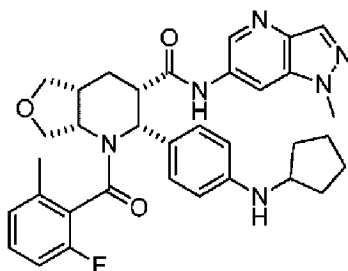
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примерам S135 и S136. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,59-1,76 (м, 4 H), 1,82 (ушир.с, 2 H), 1,94 (ушир.д, $J=16,06$ Гц, 2 H), 2,03-2,10 (м, 1 H), 2,11-2,31 (м, 1 H), 2,45 (д, $J=13,05$ Гц, 2 H), 2,53-2,85 (м, 1 H), 3,19-3,28 (м, 1 H), 3,34-3,59 (м, 1 H), 3,69-3,82 (м, 1 H), 3,85-3,97 (м, 2 H), 3,98-4,05 (м, 4 H), 4,06- 4,14 (м, 1 H), 4,21-4,35 (м, 1 H), 6,34-6,78 (м, 1 H), 7,02-7,23 (м, 3 H), 7,23-7,35 (м, 2 H), 7,36-7,54 (м, 3 H), 7,62 (д, $J=7,78$ Гц, 1 H), 7,78-7,96 (м, 2 H). LC-MS: (ES) m/z 596,3 ($M+H^+$).

Пример S138: Синтез (2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-6-ил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 122)



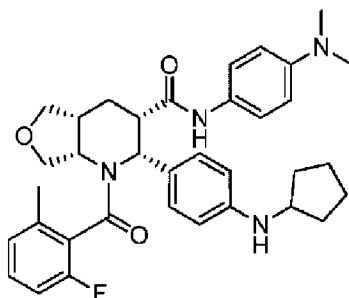
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примерам S135 и S136. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,66 (ушир.с, 4 H), 1,82 (ушир.с, 2 H), 1,97 (ушир.с, 2 H), 2,03-2,11 (м, 1 H), 2,15-2,31 (м, 1 H), 2,46 (д, $J=14,92$ Гц, 2 H), 2,56-2,84 (м, 1 H), 3,20-3,29 (м, 1 H), 3,35-3,59 (м, 1 H), 3,69-3,84 (м, 1 H), 3,84-3,93 (м, 3 H), 3,93-4,05 (м, 3 H), 4,05-4,15 (м, 1 H), 4,21- 4,35 (м, 1 H), 6,33-6,76 (м, 1 H), 6,90-7,07 (м, 2 H), 7,07-7,34 (м, 4 H), 7,35-7,62 (м, 2 H), 7,64-7,70 (м, 1 H), 7,77-7,95 (м, 2 H). LC-MS: (ES) m/z 596,3 ($M+H^+$).

Пример S139: Синтез (2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 123)



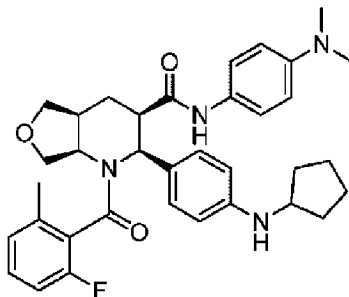
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примерам S135 и S136. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,69 (ушир.с, 4 H), 1,84 (ушир.с, 2 H), 1,97 (ушир.с, 2 H), 2,06-2,15 (м, 1 H), 2,19-2,36 (м, 1 H), 2,43-2,52 (м, 2 H), 2,53-2,89 (м, 1 H), 3,33-3,41 (м, 2 H), 3,69-4,06 (м, 4 H), 4,06-4,11 (м, 2 H), 4,12-4,19 (м, 2 H), 4,23-4,35 (м, 1 H), 4,99-5,23 (м, 1 H), 6,43-6,79 (м, 1 H), 7,05-7,17 (м, 2 H), 7,18-7,34 (м, 2 H), 7,38-7,50 (м, 2 H), 7,84 (ушир.д, $J=8,56$ Гц, 1 H), 8,20-8,30 (м, 1 H), 8,39-8,89 (м, 2 H). LC-MS: (ES) m/z 597,3 ($M+H^+$).

Пример S140: Синтез (2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(диметиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 124)



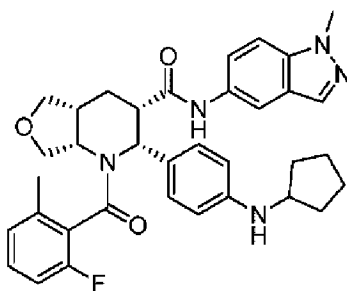
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примерам S135 и S136. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 1,39 (с, 1 H), 1,71 (ушир.с, 4 H), 1,86 (ушир.с, 2 H), 1,92-2,06 (м, 3 H), 2,07-2,49 (м, 3 H), 2,50-2,83 (м, 1 H), 3,23 (с, 3 H), 3,27 (с, 3 H), 3,34-3,53 (м, 1 H), 3,64-4,13 (м, 4 H), 4,19-4,47 (м, 1 H), 5,12 (д, $J=6,1$ Гц, 1 H), 6,31-6,78 (м, 1 H), 6,96-7,15 (м, 2 H), 7,17-7,34 (м, 2 H), 7,34-7,63 (м, 5 H), 7,64-7,81 (м, 2 H); LC-MS: (ES) m/z 585,4 ($M+H^+$).

Пример S141: Синтез (2S,3R,4aS,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-(диметиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 125)



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примерам S135 и S136. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 1,39 (с, 1 H), 1,71 (ушир.с, 4 H), 1,85 (ушир.с, 2 H), 1,92-2,06 (м, 3 H), 2,08-2,50 (м, 3 H), 2,51-2,83 (м, 1 H), 3,22 (с, 3 H), 3,27 (с, 3 H), 3,32-3,52 (м, 1 H), 3,67-4,14 (м, 4 H), 4,16-4,48 (м, 1 H), 4,97-5,35 (м, 1 H), 6,30-6,79 (м, 1 H), 6,94-7,16 (м, 2 H), 7,17-7,30 (м, 2 H), 7,30-7,63 (м, 5 H), 7,63-7,81 (м, 2 H); LC-MS: (ES) m/z 585,4 ($M+H^+$).

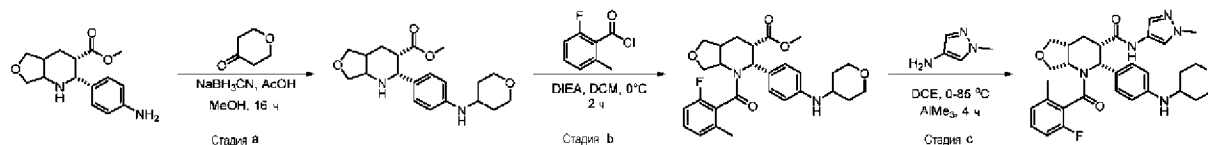
Пример S142: Синтез (2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 126)



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примерам S135 и S136. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 1,42-1,50 (м, 3 H), 1,57-1,63 (м, 2 H), 1,71 (ушир.д, $J=5,52$ Гц, 2 H), 1,89-2,02 (м, 3 H), 2,14-2,21 (м, 1 H), 2,29-2,54 (м, 3 H), 3,05-3,18 (м, 1 H), 3,70-3,77 (м, 2 H), 3,99-4,04 (м, 4 H), 4,19-4,35 (м, 1 H), 4,91-4,97 (м, 2 H), 6,40 (т, $J=8,16$ Гц, 1 H), 6,55-6,59 (м, 2 H), 6,72-6,82 (м, 1 H), 7,05-7,25 (м, 3 H), 7,36-7,45 (м, 3 H), 7,79-7,95 (м, 2 H). LC-MS: (ES) m/z 596,3 ($M+H^+$).

Пример S143: Синтез цис-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-(4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-

карбоксамид (Соединение No. 127)



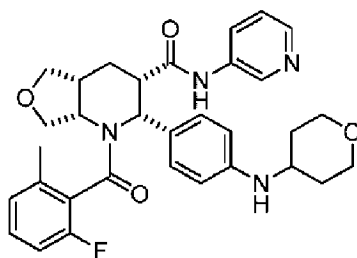
Стадия а) К раствору *цис*-метил-2-(4-аминофенил)-1,2,3,4,4а,5,7,7а-октагидрофууро-[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилата (780 мг, 2,82 ммоль) и тетрагидропиран-4-она (352,78 мг, 3,52 ммоль, 323,65 мкл) в MeOH (20 мл) добавляли CH₃COOH (254,26 мг, 4,23 ммоль, 242,15 мкл) и NaBH₃CN (886,90 мг, 14,11 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Через 16 ч, NaBH₃CN (200 мг, 3,18 ммоль) и CH₃COOH (52,50 мг, 874,24 мкмоль, 50 мкл) добавляли к реакционной смеси и перемешивали при 20°C в течение еще 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток подщелачивали водным раствором NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали DCM (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением чистого продукта. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, DCM:метанол=100/1) с получением *цис*-метил-2-[4-(тетрагидропиран-4-иламино)фенил]-1,2,3,4,4а,5,7,7а-октагидрофууро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилата (330 мг, 732,43 мкмоль, 25,95% выход, 80% чистота) в виде светло-желтой смолы. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,35-1,49 (м, 1 H), 1,35-1,49 (м, 1 H), 1,95-2,05 (м, 2 H), 2,14 (кв, J=5,95 Гц, 2 H), 2,18-2,27 (м, 1 H), 2,83-2,91 (м, 1 H), 3,35 (с, 3 H), 3,41-3,54 (м, 5 H), 3,68-3,78 (м, 2 H), 3,86 (т, J=8,31 Гц, 1 H), 3,93-4,01 (м, 4 H), 6,53 (д, J=8,56 Гц, 2 H), 6,60 (д, J=8,31 Гц, 1 H), 7,06-7,13 (м, 2 H). LC-MS: (ES) m/z 361,2 (M+H⁺).

Стадия б) К раствору *цис*-метил-2-[4-(тетрагидропиран-4-иламино)фенил]-1,2,3,4,4а,5,7,7а-октагидрофууро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилата (399 мг, 1,11 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли DIEA (500,72 мг, 3,87 ммоль, 674,83 мкл), затем добавляли 2-фтор-6-метилбензоилхлорид (200,60 мг, 1,16 ммоль) в DCM (5 мл) по каплям. Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили добавлением H₂O (10 мл) и затем экстрагировали DCM (30 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, DCM:метанол=50/1) с получением *цис*-метил-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-2-[4-(тетрагидропиран-4-иламино)фенил]-3,4,4а,5,7,7а-гексагидро-2H-фууро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилата (510 мг, 821,64 мкмоль, 74,22% выход, 80% чистота) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,47 (ушир.д, J=9,54 Гц, 2 H), 1,54 (с, 1 H), 2,02 (ушир.с, 2 H), 2,15-2,39 (м, 5 H), 2,84-3,06 (м, 1 H), 3,07-3,33 (м, 1 H), 3,43-3,58 (м, 5 H), 3,61-3,89 (м, 4 H), 3,95-4,06 (м, 3 H), 6,32-6,42 (м, 1 H), 6,51-6,58 (м, 1 H), 6,59-6,67 (м, 1 H), 6,72-6,81 (м, 1 H), 6,92-7,08 (м, 2 H), 7,17-7,27 (м, 2 H). LC-MS: (ES) m/z 497,3 (M+H⁺).

Стадия с) К раствору 1-метилпирозол-4-амин (23,47 мг, 241,66 мкмоль, 11,03 мкл) в DCE (1,5 мл) добавляли Al(CH₃)₃ (2 M, 140,97 мкл), смесь перемешивали при 30°C в

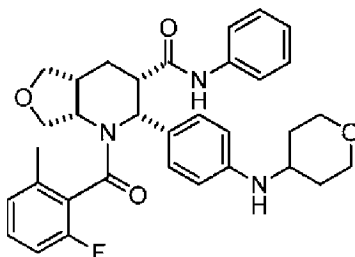
течение 0,5 ч. Затем добавляли цис-метил-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-2-[4-(тетрагидропиран-4-иламино)фенил]-3,4,4а,5,7,7а-гексагидро-2Н-фууро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилат (40 мг, 80,55 мкмоль) в DCE (1 мл) и перемешивали при 85°C в течение 3,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водным раствором NaHCO₃ (8 мл) и экстрагировали DCM (30 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условие HCl, колонка: Phenomenex Gemini-NX 150×30 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 25%-55%, 7 мин) с получением цис-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-N-(1-метилпиразол-4-ил)-2-[4-(тетрагидропиран-4-иламино)фенил]-3,4,4а,5,7,7а-гексагидро-2Н-фууро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксамида (12 мг, 20,06 мкмоль, 24,91% выход, 100% чистота, HCl) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 1,27-1,41 (м, 2 H), 1,69-1,80 (м, 2 H), 1,85 (ушир.с, 1 H), 1,97-2,10 (м, 2 H), 2,14-2,29 (м, 1 H), 2,35-2,49 (м, 2 H), 2,52-2,84 (м, 1 H), 3,12-3,25 (м, 1 H), 3,34-3,45 (м, 2 H), 3,65-3,76 (м, 2 H), 3,80-3,90 (м, 3 H), 3,95-4,12 (м, 3 H), 4,18-4,44 (м, 1 H), 4,99-5,37 (м, 1 H), 6,32-6,77 (м, 1 H), 6,94-7,36 (м, 5 H), 7,37-7,50 (м, 2 H), 7,60-8,00 (м, 2 H). LC-MS: (ES) m/z 562,3 (M+H⁺).

Пример S144: Синтез цис-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(пиридин-3-ил)-2-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидрофууро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксамида (Соединение No. 128)



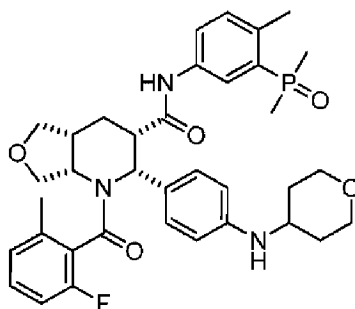
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S143. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 1,28-1,41 (м, 2 H), 1,71 (ушир.с, 2 H), 1,86 (ушир.с, 2 H), 2,00-2,12 (м, 1 H), 2,22-2,36 (м, 1 H), 2,40-2,51 (м, 2 H), 2,51-2,86 (м, 1 H), 3,37-3,47 (м, 2 H), 3,67-3,91 (м, 3 H), 3,97-4,13 (м, 3 H), 4,22-4,46 (м, 1 H), 4,96-5,36 (м, 1 H), 6,42-6,77 (м, 1 H), 6,97-7,32 (м, 4 H), 7,34-7,46 (м, 2 H), 7,79 (ушир.д, J=8,25 Гц, 1 H), 7,91-8,12 (м, 1 H), 8,31-8,65 (м, 2 H), 8,92-9,62 (м, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 559,3 (M+H⁺).

Пример S145: Синтез цис-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-фенил-2-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидрофууро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксамида (Соединение No. 129)



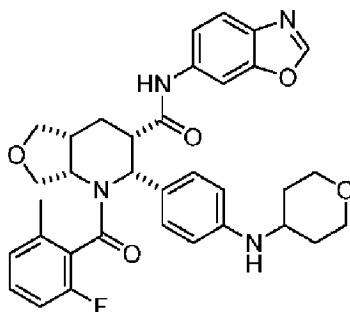
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S143. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 1,26-1,40 (м, 2 H), 1,67-1,87 (м, 3 H), 1,99-2,05 (м, 1 H), 2,12-2,24 (м, 1 H), 2,44 (д, $J=12,13$ Гц, 2 H), 2,51-2,82 (м, 1 H), 3,13-3,27 (м, 1 H), 3,34-3,44 (м, 2 H), 3,50-3,91 (м, 3 H), 3,96-4,14 (м, 3 H), 4,20-4,46 (м, 1 H), 4,94-5,17 (м, 1 H), 6,27-6,76 (м, 1 H), 6,97-7,16 (м, 3 H), 7,18-7,32 (м, 5 H), 7,35-7,48 (м, 3 H), 7,73-7,83 (м, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 558,3 ($M+H^+$).

Пример S146: Синтез цис-N-(3-(диметилфосфорил)-4-метилфенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 130)



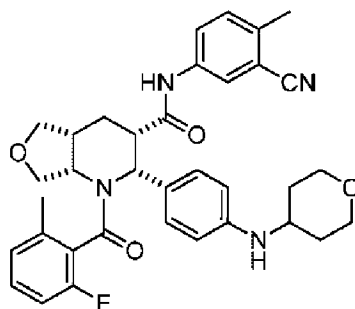
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S143. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,27-1,41 (м, 5 H), 1,79-1,87 (м, 6 H), 1,98-2,09 (м, 2 H), 2,22 (уш. дд, $J=19,44$, 7,70 Гц, 1 H), 2,44 (д, $J=11,49$ Гц, 2 H), 2,50-2,66 (м, 4 H), 2,78 (ушир.с, 1 H), 3,22 (ушир.д, $J=9,05$ Гц, 1 H), 3,34-3,48 (м, 3 H), 3,66-3,91 (м, 3 H), 3,94-4,12 (м, 3 H), 4,20-4,34 (м, 1 H), 5,08-5,38 (м, 1 H), 6,30-6,76 (м, 1 H), 7,00-7,17 (м, 3 H), 7,18-7,35 (м, 4 H), 7,38-7,48 (м, 1 H), 7,53-7,62 (м, 1 H), 7,75-7,87 (м, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 648,4 ($M+H^+$).

Пример S147: Синтез цис-N-(бензо[d]оксазол-6-ил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 131)



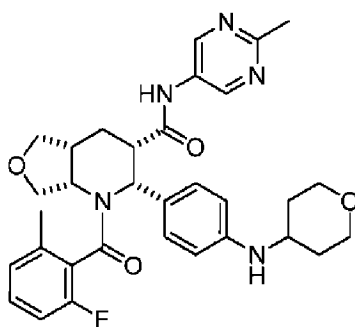
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S143. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,36-1,44 (м, 3 H), 1,83-2,08 (м, 4 H), 2,12-2,26 (м, 2 H), 2,29-2,48 (м, 2 H), 3,05-3,25 (м, 1 H), 3,41-3,57 (м, 3 H), 3,83-4,10 (м, 4 H), 4,14-4,33 (м, 1 H), 5,16-5,37 (м, 1 H), 6,40 (ушир.д, $J=7,83$ Гц, 1 H), 6,47-6,79 (м, 3 H), 7,02-7,13 (м, 2 H), 7,13-7,30 (м, 1 H), 7,32-7,43 (м, 2 H), 7,53-7,68 (м, 2 H), 8,36-8,42 (м, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 599,3 ($M+H^+$).

Пример S148: Синтез цис-N-(3-циано-4-метилфенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамида (Соединение No. 132)



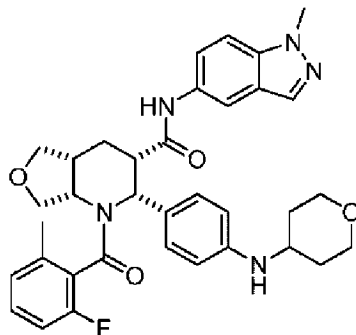
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S143. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,31 (ушир.д, $J=15,41$ Гц, 1 H), 1,58 (с, 1 H), 1,61-1,75 (м, 2 H), 1,76-1,95 (м, 3 H), 2,06 (ушир.с, 1 H), 2,28-2,53 (м, 5 H), 2,64-2,92 (м, 1 H), 3,34-3,48 (м, 2 H), 3,61-3,91 (м, 3 H), 3,93-4,11 (м, 3 H), 4,47-4,78 (м, 1 H), 5,21-5,31 (м, 1 H), 6,49-6,70 (м, 1 H), 7,01-7,14 (м, 3 H), 7,15-7,37 (м, 4 H), 7,45 (уш. дд, $J=16,51, 8,19$ Гц, 1 H), 7,52-7,69 (м, 1 H), 7,77-7,92 (м, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 597,4 ($M+H^+$).

Пример S149: Синтез цис-(2R,3S,4aR,7aS)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(2-метилпиримидин-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамида (Соединение No. 133)



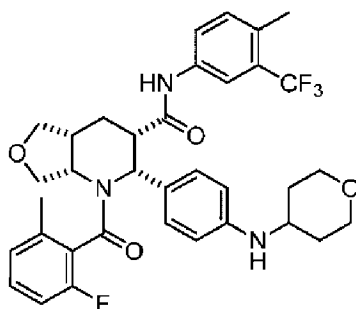
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S143. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,25-1,42 (м, 2 H), 1,66-1,95 (м, 2 H), 1,97-2,06 (м, 1 H), 2,14-2,31 (м, 1 H), 2,34-2,62 (м, 3 H), 2,66-2,83 (м, 3 H), 3,35-3,50 (м, 3 H), 3,71-3,91 (м, 2 H), 3,95-4,14 (м, 3 H), 4,19-4,34 (м, 1 H), 5,03-5,19 (м, 1 H), 6,38-6,78 (м, 1 H), 7,01-7,16 (м, 2 H), 7,17-7,34 (м, 2 H), 7,35-7,53 (м, 1 H), 7,80 (ушир.д, $J=6,85$ Гц, 1 H), 8,83 (ушир.с, 1 H), 9,02-9,15 (м, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 574,4 ($M+H^+$).

Пример S150: Синтез цис-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидрофууро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 134)



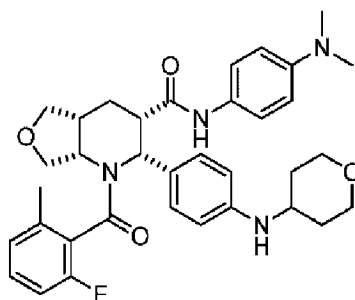
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S143. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,25-1,42 (м, 2 H), 1,56-1,96 (м, 6 H), 1,99-2,27 (м, 2 H), 2,29-2,54 (м, 2 H), 2,62-3,10 (м, 1 H), 3,56-3,92 (м, 4 H), 3,93-4,12 (м, 6 H), 5,13-5,38 (м, 1 H), 6,45-6,76 (м, 1 H), 7,01-7,20 (м, 3 H), 7,20-7,31 (м, 2 H), 7,31-7,38 (м, 1 H), 7,39-7,53 (м, 2 H), 7,60-7,99 (м, 3 H). LC-MS: (ES) m/z 612,4 ($M+H^+$).

Пример S151: Синтез цис-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)-фенил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидрофууро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 135)



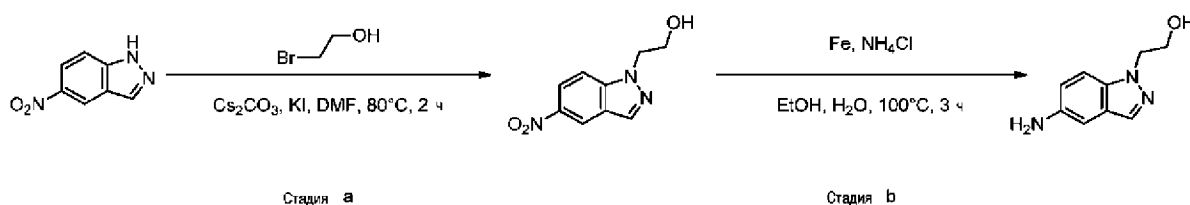
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S143. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,27-1,34 (м, 2 H), 1,59-1,75 (м, 2 H), 1,76-1,92 (м, 2 H), 1,99-2,10 (м, 2 H), 2,36-2,46 (м, 5 H), 3,11-3,27 (м, 1 H), 3,34-3,44 (м, 3 H), 3,62-3,91 (м, 3 H), 3,93-4,13 (м, 3 H), 4,20-4,34 (м, 1 H), 5,05-5,38 (м, 1 H), 6,27-6,77 (м, 1 H), 6,89-7,26 (м, 5 H), 7,26-7,43 (м, 3 H), 7,43-7,63 (м, 1 H), 7,70-7,88 (м, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 640,3 ($M+H^+$).

Пример S152: Синтез цис-N-(4-(диметиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидрофууро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 136)



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S143. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,26-1,43 (м, 2 H), 1,57-1,77 (м, 2 H), 1,79-1,95 (м, 2 H), 1,97-2,32 (м, 3 H), 2,38-2,47 (м, 2 H), 2,49-2,82 (м, 1 H), 3,22 (с, 3 H), 3,26 (с, 3 H), 3,36-3,47 (м, 2 H), 3,59-3,92 (м, 2 H), 3,95-4,13 (м, 3 H), 4,19-4,33 (м, 1 H), 4,89-5,11 (м, 1 H), 6,29-6,78 (м, 1 H), 6,85-7,00 (м, 1 H), 7,01-7,16 (м, 2 H), 7,16-7,24 (м, 1 H), 7,25-7,50 (м, 4 H), 7,53-7,60 (м, 1 H), 7,65-7,78 (м, 2 H), 9,89-10,02 (м, 0,2 H), 10,40 (с, 0,3 H). LC-MS: (ES) m/z 601,3 ($M+H^+$).

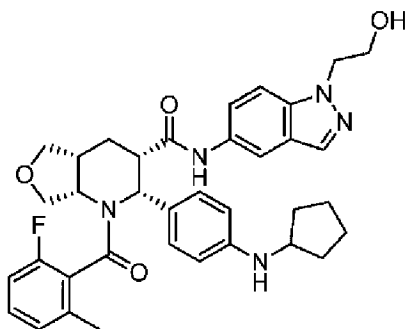
Пример S153: Синтез (2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-индазол-5-ил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 137)



Стадия а) К раствору 5-нитро-1H-индазола (1,4 г, 8,58 ммоль) и 2-бромэтанола (1,39 г, 11,16 ммоль, 792,14 мкл) в DMF (15 мл) добавляли Cs_2CO_3 (5,59 г, 17,16 ммоль), KI (142,46 мг, 858,19 мкмоль) при 20°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=100/1-0/1 Пластина 1). Соединение 2-(5-нитроиндазол-1-ил)этанола (1 г, 4,83 ммоль, 56,24% выход) получали в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 2,58 (т, $J=5,82$ Гц, 1 H), 4,13-4,26 (м, 2 H), 4,46-4,64 (м, 2 H), 7,56 (д, $J=9,26$ Гц, 1 H), 8,26 (с, 1 H), 8,31 (дд, $J=9,26, 2,00$ Гц, 1 H), 8,76 (д, $J=2,00$ Гц, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 208,1 ($M+H^+$).

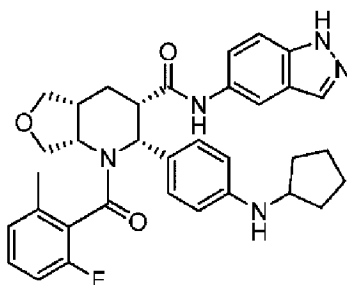
Стадия б) Раствор 2-(5-нитроиндазол-1-ил)этанола (0,9 г, 4,34 ммоль), железа (1,94 г, 34,75 ммоль) и NH_4Cl (116,18 мг, 2,17 ммоль) в EtOH (20 мл) и H_2O (4 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка 12 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюент 0~3% DCM:метанол при 30 мл/мин). Соединение 2-(5-аминоиндазол-1-ил)этанола (700 мг, 3,95 ммоль, 90,94%

выход, 100% чистота) получали в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 3,56 (ушир.с, 2 H), 4,07-4,14 (м, 2 H), 4,40-4,46 (м, 2 H), 6,91 (дд, $J=8,78, 2,01$ Гц, 1 H), 6,96 (д, $J=1,76$ Гц, 1 H), 7,29 (с, 1 H), 7,83 (с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 178,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



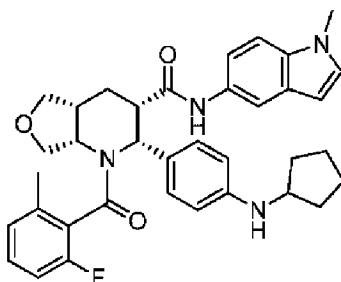
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S143. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 1,68 (ушир.с, 4 H), 1,82 (ушир.с, 2 H), 1,94 (ушир.с, 2 H), 2,02-2,17 (м, 2 H), 2,32-2,51 (м, 2 H), 2,55-2,85 (м, 1 H), 3,26 (ушир.д, $J=9,03$ Гц, 2 H), 3,33-3,40 (м, 1 H), 3,70-3,83 (м, 1 H), 3,86-3,99 (м, 4 H), 4,00-4,12 (м, 1 H), 4,24-4,52 (м, 3 H), 6,45-6,76 (м, 1 H), 7,02-7,18 (м, 3 H), 7,21-7,31 (м, 2 H), 7,33-7,53 (м, 3 H), 7,54-7,66 (м, 1 H), 7,82-7,97 (м, 2 H). LC-MS: (ES) m/z 626,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример S154: Синтез (2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1H-индазол-5-ил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 138)



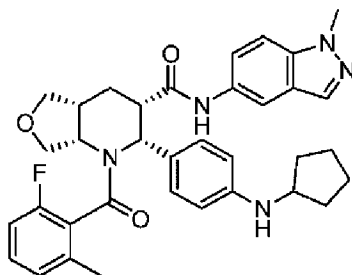
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S143. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 1,67 (ушир.д, $J=3,76$ Гц, 4 H), 1,82 (ушир.с, 2 H), 1,96 (с, 2 H), 2,08-2,32 (м, 2 H), 2,45 (д, $J=12,05$ Гц, 2 H), 2,65-2,84 (м, 1 H), 3,23 (ушир.с, 2 H), 3,32-3,37 (м, 2 H), 3,67-3,96 (м, 3 H), 4,03-4,34 (м, 1 H), 5,18 (ушир.д, $J=6,27$ Гц, 1 H), 6,46-6,77 (м, 1 H), 7,07-7,16 (м, 2 H), 7,27 (дд, $J=8,41, 1,88$ Гц, 2 H), 7,41-7,45 (м, 2 H), 7,65 (ушир.д, $J=2,51$ Гц, 1 H), 7,82 (д, $J=8,78$ Гц, 1 H), 7,92-8,00 (м, 2 H). LC-MS: (ES) m/z 582,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример S155: Синтез (2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индол-5-ил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 139)



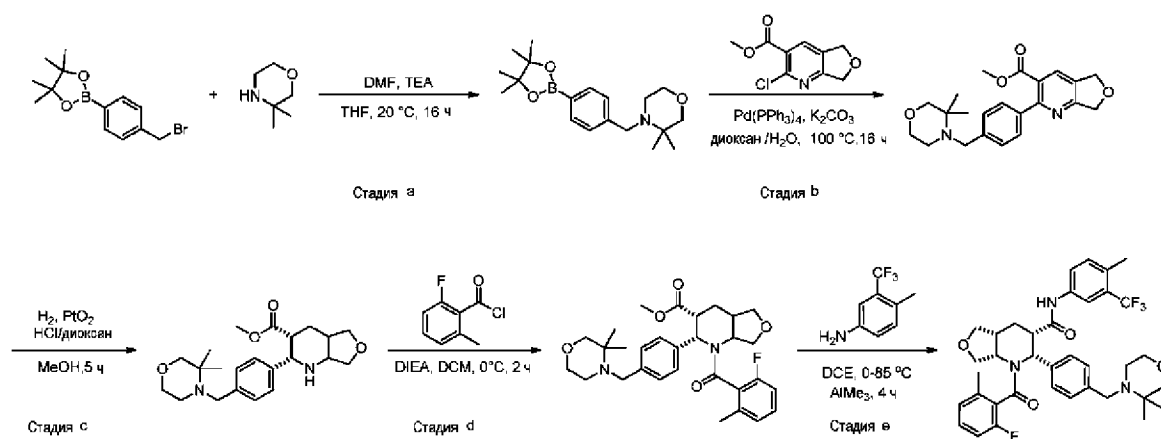
Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S143. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 1,64-1,72 (м, 4 H), 1,81 (ушир.с, 2 H), 1,95-2,06 (м, 3 H), 2,14-2,29 (м, 1 H), 2,42-2,45 (м, 1 H), 2,60 (ушир.д, J=17,88 Гц, 1 H), 3,13-3,25 (м, 2 H), 3,35-3,49 (м, 1 H), 3,73-3,81 (м, 4 H), 3,89-4,11 (м, 3 H), 4,22-4,30 (м, 1 H), 6,28-6,49 (м, 1 H), 6,71-6,97 (м, 2 H), 7,03-7,16 (м, 4 H), 7,19-7,32 (м, 4 H), 7,39-7,42 (м, 1 H), 7,73-7,84 (м, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 595,3 (M+H⁺).

Пример S156: Синтез (2S,3R,4aS,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 140)



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S143. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 1,69 (ушир.с, 4 H), 1,84 (ушир.с, 2 H), 1,99-2,32 (м, 4 H), 2,47 (д, J=11,80 Гц, 2 H), 2,64-2,90 (м, 1 H), 3,14-3,31 (м, 2 H), 3,38-3,61 (м, 1 H), 3,90 (уш. дд, J=9,03, 4,77 Гц, 1 H), 4,02-4,08 (м, 4 H), 4,09-4,21 (м, 1 H), 4,26-4,46 (м, 1 H), 4,98-5,27 (м, 1 H), 6,32-6,80 (м, 1 H), 7,04-7,24 (м, 4 H), 7,26-7,36 (м, 2 H), 7,38-7,68 (м, 4 H), 7,79-7,98 (м, 3 H). LC-MS: (ES) m/z 596,3 (M+H⁺).

Пример S157: Синтез цис-2-(4-((3,3-диметилморфолино)метил)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 141)



Стадия а) Смесь 2-[4-(бромметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,9 г, 3,03 ммоль), 3,3-диметилморфолина (523,52 мг, 4,55 ммоль) и TEA (1,23 г, 12,12 ммоль, 1,69 мл) в THF (12 мл) и DMF (1 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления THF. Остаток разбавляли насыщенным солевым раствором (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=5/1) с получением 3,3-диметил-4-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]морфолина (585 мг, 1,68 ммоль, 55,36% выход, 95% чистота) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,12 (с, 6 H), 1,35 (с, 12 H), 2,35-2,42 (м, 2 H), 3,40 (с, 2 H), 3,53 (ушир.с, 2 H), 3,60-3,65 (м, 2 H), 7,36 (д, $J=7,83$ Гц, 2 H), 7,76 (д, $J=7,83$ Гц, 2 H). LC-MS: (ES) m/z 332,3 ($M+H^+$).

Стадия б) Смесь метил-2-хлор-5,7-дигидрофуро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилата (400 мг, 1,87 ммоль), 3,3-диметил-4-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]морфолина (744,34 мг, 2,25 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (216,38 мг, 187,25 мкмоль) и K_2CO_3 (2 M, 3,28 мл) в диоксане (10 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления диоксана и затем экстрагировали EtOAc 160 мл (80 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка 20 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюирование с градиентом 0~30% этилацетата/петролейного эфира при 35 мл/мин) с получением соединения метил-2-[4-[(3,3-диметилморфолин-4-ил)метил]фенил]-5,7-дигидрофуро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилата (860 мг, 1,80 ммоль, 96,07% выход, 80% чистота) в виде светло-желтой смолы. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,14 (с, 6 H), 2,37-2,44 (м, 2 H), 3,38-3,43 (м, 2 H), 3,58 (ушир.с, 2 H), 3,61-3,67 (м, 2 H), 3,71 (с, 3 H), 5,14 (т, $J=1,63$ Гц, 2 H), 5,24 (с, 2 H), 7,41-7,48 (м, 4 H), 7,97 (с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 383,2

(M+H⁺).

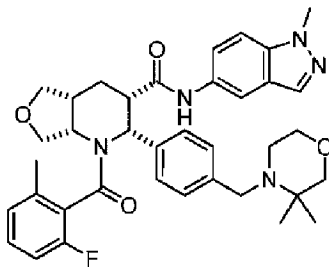
Стадия с) К раствору метил-2-[4-[(3,3-диметилморфолин-4-ил)метил]фенил]-5,7-дигидрофуоро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилата (0,8 г, 1,78 ммоль) и HCl/диоксана (4 M, 889,00 мкл) в MeOH (15 мл) добавляли PtO₂ (121,12 мг, 533,40 мкмоль). Затем смесь дегазировали и продували H₂ (15 фунт/кв. дюйм) 3 раза, и затем смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч в атмосфере H₂. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток подщелачивали водным раствором NaHCO₃ 10 мл и экстрагировали DCM 100 мл (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=100/1-10/1, пластина 2) с получением *cis*-метил-2-[4-[(3,3-диметилморфолин-4-ил)метил]фенил]-1,2,3,4,4а,5,7,7а-октагидрофуоро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилата (430 мг, 996,14 мкмоль, 56,03% выход, 90% чистота) в виде светло-желтой смолы. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 1,13 (с, 6 H), 2,14 (дт, J=14,07, 4,28 Гц, 1 H), 2,25-2,36 (м, 2 H), 2,37-2,44 (м, 2 H), 2,91-2,99 (м, 1 H), 3,32-3,33 (м, 3 H), 3,37 (с, 2 H), 3,48-3,54 (м, 3 H), 3,58-3,63 (м, 2 H), 3,73 (т, J=8,50 Гц, 1 H), 3,78 (дд, J=9,51, 1,50 Гц, 1 H), 3,83-3,89 (м, 1 H), 3,96 (дд, J=9,51, 5,13 Гц, 1 H), 4,05 (д, J=5,13 Гц, 1 H), 7,24-7,32 (м, 4 H). LC-MS: (ES) m/z 389,4 (M+H⁺).

Стадия d) К раствору *cis*-метил-2-[4-[(3,3-диметилморфолин-4-ил)метил]фенил]-1,2,3,4,4а,5,7,7а-октагидрофуоро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилата (400 мг, 1,03 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли DIEA (399,20 мг, 3,09 ммоль, 538,00 мкл), затем добавляли 2-фтор-6-метилбензоилхлорид (213,23 мг, 1,24 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка 12 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюирование с градиентом 0~3% этилацетат/петролейный эфир при 30 мл/мин) с получением *cis*-метил-2-[4-[(3,3-диметилморфолин-4-ил)метил]фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-3,4,4а,5,7,7а-гексагидро-2H-фуоро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилата (280 мг, 97% чистота) в виде светло-желтой смолы. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 0,95-1,08 (м, 6 H), 1,24 (с, 1 H), 1,73-1,96 (м, 1 H), 2,18-2,38 (м, 4 H), 2,58-2,86 (м, 1 H), 3,00-3,10 (м, 1 H), 3,11-3,22 (м, 1 H), 3,27 (ушир.д, J=7,38 Гц, 2 H), 3,30-3,33 (м, 3 H), 3,36-3,40 (м, 1 H), 3,41-3,55 (м, 4 H), 3,57-3,68 (м, 2 H), 3,69-3,90 (м, 1 H), 4,70-4,94 (м, 1 H), 6,40-6,79 (м, 2 H), 7,06-7,21 (м, 3 H), 7,22-7,43 (м, 2 H) LC-MS: (ES) m/z 525,3 (M+H⁺).

Стадия e) К раствору 4-метил-3-(трифторметил)анилина (40,06 мг, 228,74 мкмоль, 32,84 мкл) в DCE (1,5 мл) добавляли Al(CH₃)₃ (в толуоле) (2 M, 133,43 мкл) при 0°C, через 20 мин, добавляли *cis*-метил-2-[4-[(3,3-диметилморфолин-4-ил)метил]фенил]-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-3,4,4а,5,7,7а-гексагидро-2H-фуоро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилат (40 мг, 76,25 мкмоль) в DCE (1 мл). Смесь перемешивали при 85°C в течение 3 ч 40 мин. Реакционную смесь разбавляли водным раствором NaHCO₃ 8 мл и экстрагировали DCM (30 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄,

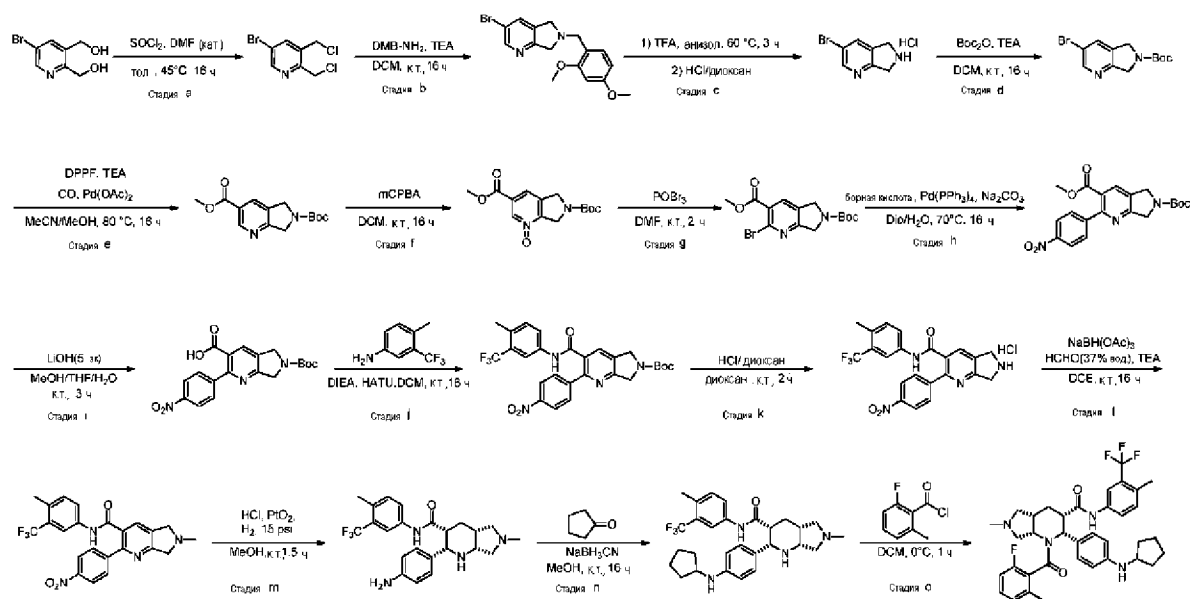
фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очишали препаративной ВЭЖХ (условие HCl; колонка: Phenomenex Gemini-NX 150×30 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 25% - 55%, 7 мин) с получением цис-2-[4-[(3,3-диметилморфолин-4-ил)метил]фенил]-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-3,4,4а,5,7,7а-гексагидро-2H-фуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамида (30 мг, 44,93 мкмоль, 58,93% выход, 100% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,26-1,37 (м, 2 H), 1,45-1,51 (м, 3 H), 1,54-1,57 (м, 3 H), 1,99-2,10 (м, 1 H), 2,14-2,30 (м, 1 H), 2,38 (с, 1 H), 2,40-2,47 (м, 3 H), 2,51-2,83 (м, 1 H), 2,98-3,27 (м, 2 H), 3,33-3,47 (м, 1 H), 3,55-3,65 (м, 2 H), 3,69-3,80 (м, 2 H), 3,83-4,14 (м, 4 H), 4,20-4,47 (м, 1 H), 4,59-4,72 (м, 1 H), 4,93-5,13 (м, 1 H), 6,31-6,76 (м, 1 H), 6,91-6,99 (м, 1 H), 7,01-7,16 (м, 1 H), 7,17-7,34 (м, 3 H), 7,35-7,42 (м, 1 H), 7,48 (ушир.д, J=6,78 Гц, 1 H), 7,53-7,92 (м, 3 H). LC-MS: (ES) m/z 668,4 (M+H⁺).

Пример S158: Синтез (2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-((3,3-диметилморфолино)метил)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамида (Соединение No. 142)



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично примеру S143. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 1,31-1,40 (м, 1 H), 1,43-1,57 (м, 6 H), 1,97-2,34 (м, 3 H), 2,41-2,48 (м, 1 H), 2,54-2,84 (м, 1 H), 2,88-3,15 (м, 1 H), 3,18-3,28 (м, 1 H), 3,36-3,66 (м, 3 H), 3,68-3,80 (м, 2 H), 3,81-3,91 (м, 1 H), 3,94-4,06 (м, 5 H), 4,07-4,32 (м, 2 H), 4,58-4,72 (м, 1 H), 4,93-5,18 (м, 1 H), 6,32-6,77 (м, 1 H), 6,96-7,26 (м, 3 H), 7,28-7,55 (м, 5 H), 7,63-7,99 (м, 3 H). LC-MS: (ES) m/z 640,3 (M+H⁺).

Пример S159: Синтез цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-6-метил-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-3-карбоксамида (Соединение No. 143)



Стадия а) К смеси [5-бром-2-(гидроксиметил)-3-пиридил]метанола (10 г, 45,86 ммоль) в толуоле (120 мл) добавляли DMF (670,44 мг, 9,17 ммоль, 705,73 мкл) и SOCl_2 (43,65 г, 366,89 ммоль, 26,62 мл) при 15°C . Затем смесь перемешивали при 45°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток растворяли EtOAc (100 мл)/ H_2O (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным NaHCO_3 (3×50 мл), насыщенным соевым раствором (2×30 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением целевого соединения 5-бром-2,3-бис(хлорметил)пиридина (12 г, 44,72 ммоль, 97,50% выход, 95% чистота) в виде коричневого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,71 (с, 2 H), 4,77 (с, 2 H), 7,93 (д, $J=1,96$ Гц, 1 H), 8,61 (д, $J=2,20$ Гц, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 253,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия б) К раствору 5-бром-2,3-бис(хлорметил)пиридина (12 г, 44,72 ммоль) и (2,4-диметоксифенил)метанамина (7,85 г, 46,95 ммоль, 7,07 мл) в DCM (150 мл) добавляли DIEA (18,55 г, 143,53 ммоль, 25 мл) при 0°C . Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли DCM (50 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (2×50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка 120 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюирование с градиентом 0~40% этилацетат/петролейный эфир при 85 мл/мин) с получением 3-бром-6-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5,7-дигидропирроло[3,4-*b*]пиридина (11 г, 29,92 ммоль, 66,92% выход, 95% чистота) в виде светло-коричневой смолы. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,83 (д, $J=4,27$ Гц, 6 H), 3,89 (с, 2 H), 3,97 (с, 4 H), 6,49 (дкв, $J=4,42, 2,29$ Гц, 2 H), 7,23-7,27 (м, 1 H), 7,58 (д, $J=2,01$ Гц, 1 H), 8,43 (д, $J=2,01$ Гц, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 351,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия в) К смеси 3-бром-6-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5,7-дигидропирроло[3,4-*b*]пиридина (11 г, 29,92 ммоль) в TFA (95,29 г, 835,71 ммоль, 61,88 мл) добавляли анизол (20,52 г, 189,77 ммоль, 20,63 мл). Затем смесь перемешивали при 60°C в течение 2

ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. К остатку добавляли HCl/диоксан (4 M, 80 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. Затем смесь концентрировали с получением остатка. Остаток растирали с EtOAc (50 мл) в течение 15 мин при 20°C. Суспензию фильтровали и фильтрпрессную лепешку сушили с получением целевого соединения 3-бром-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридина (7,5 г, 27,03 ммоль, 90,31% выход, 98% чистота, 2HCl) в виде светло-оранжевого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 4,57 (с, 2 H), 4,72 (с, 2 H), 8,10 (с, 1 H), 8,66 (с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 199,1 (M+H⁺).

Стадия d) К раствору 3-бром-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридина (7,5 г, 27,03 ммоль, 2HCl) в DCM (80 мл) добавляли TEA (13,67 г, 135,13 ммоль, 18,81 мл) и Вos₂O (8,85 г, 40,54 ммоль, 9,31 мл) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Смесь фильтровали и фильтрпрессную лепешку элюировали DCM (2×20 мл). Фильтрат промывали насыщенным солевым раствором (3×30 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка 40 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюирование с градиентом 0~8% этилацетат/петролейный эфир при 40 мл/мин) с получением трет-бутил-3-бром-5,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилата (7,8 г, 25,55 ммоль, 94,55% выход, 98% чистота) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,52 (с, 9 H), 4,55-4,74 (м, 4 H), 7,63-7,77 (м, 1 H), 8,54 (ушир.с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 299,1 (M+H⁺).

Стадия e) Смесь трет-бутил-3-бром-5,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилата (7,8 г, 25,55 ммоль), Pd(OAc)₂ (573,65 мг, 2,56 ммоль), DPPF (2,83 г, 5,11 ммоль) и TEA (7,76 г, 76,65 ммоль, 10,67 мл) в MeCN (80 мл)/MeOH (80 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере CO (50 фунт/кв. дюйм). Смесь разбавляли EtOAc (200 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали насыщенным солевым раствором (3×50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка 40 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюирование с градиентом 0~30% этилацетат/петролейный эфир при 40 мл/мин) с получением 6-трет-бутил-3-метил-5,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-3,6-дикарбоксилата (6,6 г, 23,72 ммоль, 92,81% выход, 100% чистота) получали в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,46 (с, 9 H), 3,89 (с, 3 H), 4,53-4,72 (м, 4 H), 8,26 (ушир.д, J=8,07 Гц, 1 H), 8,96 (с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 279,1 (M+H⁺).

Стадия f) К раствору 6-трет-бутил-3-метил-5,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-3,6-дикарбоксилата (6 г, 21,56 ммоль) в DCM (120 мл) добавляли m-CPBA (9,30 г, 43,12 ммоль, 80% чистота) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли DCM (50 мл) и гасили добавлением раствора Na₂S₂O₃ (50 мл). После перемешивания в течение 10 мин, отделенный органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (3×50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-трет-бутил-3-метил-1-оксидо-5,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-

1-ий-3,6-дикарбоксилата (6,1 г, 19,69 ммоль, 91,33% выход, 95% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,52 (с, 9 H), 3,97 (с, 3 H), 4,74-4,88 (м, 4 H), 7,68-7,80 (м, 1 H), 8,71 (с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 295,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия g) К раствору 6-трет-бутил-3-метил-1-оксидо-5,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-1-ий-3,6-дикарбоксилата (6 г, 19,16 ммоль) в DMF (180 мл) добавляли POBr_3 (8,24 г, 28,75 ммоль, 2,92 мл) при 0°C . Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли EtOAc (500 мл) и осторожно добавляли к раствору раствора NaHCO_3 (10%, 400 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3×100 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка 80 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюирование с градиентом 0~25% этилацетат/петролейный эфир при 80 мл/мин) с получением 6-трет-бутил-3-метил-2-бром-5,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-3,6-дикарбоксилата (0,7 г, 1,96 ммоль, 10,23% выход, 100% чистота) в виде светло-желтой смолы. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,53 (с, 9 H), 3,95-4,00 (м, 3 H), 4,62-4,77 (м, 4 H), 7,90-8,05 (м, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 357,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия h) К смеси 6-трет-бутил-3-метил-2-бром-5,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-3,6-дикарбоксилата (0,5 г, 1,40 ммоль), (4-нитрофенил)бороновой кислоты (280,39 мг, 1,68 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (323,51 мг, 279,96 мкмоль) в диоксане (16 мл) добавляли раствор Na_2CO_3 (2 M, 2,10 мл) при 25°C . Затем смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли EtOAc (50 мл)/ H_2O (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3×15 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка 12 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюирование с градиентом 0~25% этилацетат/петролейный эфир при 20 мл/мин) с получением 6-трет-бутил-3-метил-2-(4-нитрофенил)-5,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-3,6-дикарбоксилата (0,42 г, 1,05 ммоль, 70,00% выход) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,54 (д, $J=5,02$ Гц, 9 H), 3,74 (д, $J=4,77$ Гц, 3 H), 4,72-4,87 (м, 4 H), 7,62-7,69 (м, 2 H), 8,06-8,17 (м, 1 H), 8,31 (д, $J=8,78$ Гц, 2 H). LC-MS: (ES) m/z 400,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия i) К смеси 6-трет-бутил-3-метил-2-(4-нитрофенил)-5,7-дигидропирроло[3,4-b] пиридин-3,6-дикарбоксилата (0,23 г, 575,87 мкмоль) в MeOH (5 мл) / THF (2 мл) добавляли раствор $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (120,83 мг, 2,88 ммоль, 413,12 мкл) в H_2O (0,5 мл) при 25°C . Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток разбавляли МТВЕ (30 мл) и подкисляли до $\text{pH}=4\sim 5$ добавлением водного раствора лимонной кислоты. Смесь экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением целевого соединения 6-трет-бутоксикарбонил-2-(4-нитрофенил)-5,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-3-карбоновой кислоты (220 мг, 570,88 мкмоль, 99,13% выход) в виде не совсем

белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,48 (д, $J=4,27$ Гц, 9 Н), 4,66 (ушир.д, $J=11,29$ Гц, 2 Н), 4,72 (ушир.д, $J=12,30$ Гц, 2 Н), 7,77 (дд, $J=8,78, 2,01$ Гц, 2 Н), 8,23 (д, $J=9,03$ Гц, 1 Н), 8,30 (д, $J=8,53$ Гц, 2 Н). LC-MS: (ES) m/z 386,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия j) К смеси 6-трет-бутоксикарбонил-2-(4-нитрофенил)-5,7-дигидропирроло[3,4-*b*]пиридин-3-карбоновой кислоты (200 мг, 518,98 мкмоль, 31,27 мкл), НАТУ (236,80 мг, 622,78 мкмоль) в DCM (5 мл) последовательно добавляли DIEA (134,15 мг, 1,04 ммоль, 180,79 мкл), 4-метил-3-(трифторметил)анилин (109,08 мг, 622,78 мкмоль, 89,41 мкл). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (30 мл) и промывали H_2O (2×10 мл). Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка 4 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюирование с градиентом 0~35% этилацетат/петролейный эфир при 20 мл/мин) с получением трет-бутил-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-2-(4-нитрофенил)-5,7-дигидропирроло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилата (0,3 г, 497,69 мкмоль, 95,90% выход, 90% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,54 (д, $J=5,77$ Гц, 9 Н), 2,44 (с, 3 Н), 2,79 (с, 7 Н), 4,77 (ушир.д, $J=15,06$ Гц, 4 Н), 7,24 (ушир.д, $J=8,28$ Гц, 1 Н), 7,47 (уш. дд, $J=19,95, 7,65$ Гц, 1 Н), 7,56 (ушир.с, 1 Н), 7,87-7,98 (м, 3 Н), 8,29 (д, $J=8,78$ Гц, 2 Н). LC-MS: (ES) m/z 543,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия к) К смеси трет-бутил-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-2-(4-нитрофенил)-5,7-дигидропирроло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилата (0,3 г, 497,69 мкмоль) в диоксане (3 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 1,87 мл). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением целевого соединения N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-2-(4-нитрофенил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксамида (0,22 г, 450,24 мкмоль, 90,47% выход, 98% чистота, HCl) в виде светло-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2,38 (д, $J=1,00$ Гц, 3 Н), 4,64 (ушир.с, 2 Н), 4,70 (ушир.с, 2 Н), 7,39 (д, $J=8,53$ Гц, 1 Н), 7,62-7,68 (м, 1 Н), 7,86-7,90 (м, 2 Н), 7,91 (д, $J=2,01$ Гц, 1 Н), 8,20 (с, 1 Н), 8,30 (д, $J=9,03$ Гц, 2 Н), 10,23 (ушир.с, 2 Н), 10,91 (с, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 443,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия л) К раствору N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-2-(4-нитрофенил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксамида (110 мг, 229,72 мкмоль, HCl) и HCHO (в H_2O) (55,93 мг, 689,15 мкмоль, 51,31 мкл) в DCE (5 мл) добавляли последовательно TEA (46,49 мг, 459,43 мкмоль, 63,95 мкл) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (146,06 мг, 689,15 мкмоль). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли DCM (30 мл) и подщелачивали до pH=8~9 и экстрагировали DCM (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением целевого соединения 6-метил-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-2-(4-нитрофенил)-5,7-дигидропирроло[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксамида (110 мг, 216,91 мкмоль, 94,42% выход, 90% чистота) в виде светло-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2,38 (д, $J=1,25$ Гц, 3 Н), 2,56 (с, 3 Н), 3,96 (с, 2 Н), 3,99 (с, 2 Н), 7,38 (д, $J=8,28$ Гц, 1 Н), 7,65 (ушир.д, $J=8,03$ Гц, 1 Н), 7,84-7,89 (м, 2 Н), 7,91 (д, $J=2,01$ Гц, 1 Н), 8,00 (с, 1 Н), 8,25-

8,30 (м, 2 H), 10,73 (с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 457,1 ($M+H^+$).

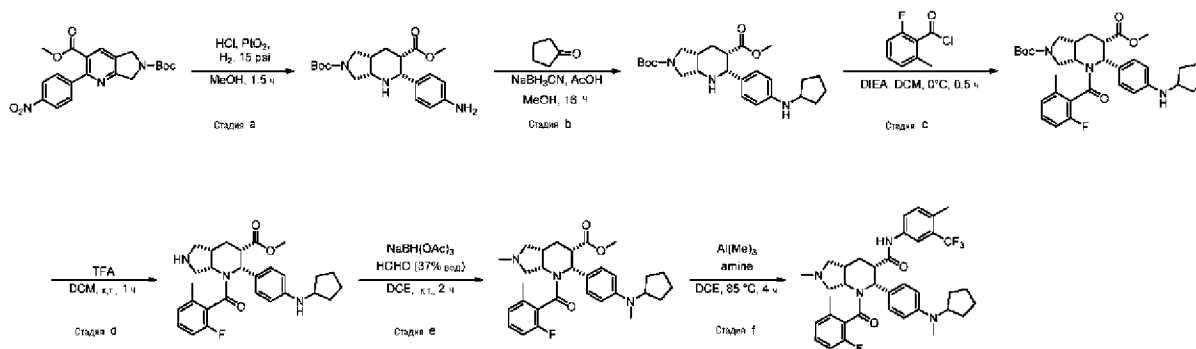
Стадия м) К раствору 6-метил-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-2-(4-нитрофенил)-5,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-3-карбоксамида (110 мг, 216,91 мкмоль) в MeOH (8 мл) последовательно добавляли HCl/диоксан (4 M, 108,45 мкл) и PtO₂ (24,63 мг, 108,45 мкмоль) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 1,5 ч. Смесь разбавляли MeOH (30 мл) и фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток разбавляли DCM (50 мл) и подщелачивали до pH=9~10 насыщенным раствором NaHCO₃. Разделенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением целевого соединения цис-2-(4-аминофенил)-6-метил-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-1,2,3,4,4а,5,7,7а-октагидропирроло[3,4-b]пиридин-3-карбоксамида (100 мг, неочищенный) в виде светло-коричневой смолы. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 2,35 (ушир.с, 4 H), 2,90 (ушир.с, 3 H), 3,91-4,19 (м, 2 H), 4,60 (ушир.с, 1 H), 6,57 (ушир.д, J=6,78 Гц, 2 H), 7,18 (ушир.д, J=7,78 Гц, 2 H), 7,32 (ушир.д, J=7,28 Гц, 1 H), 7,40-7,55 (м, 1 H), 7,81-7,93 (м, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 433,1 ($M+H^+$).

Стадия п) К смеси цис-2-(4-аминофенил)-6-метил-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-1,2,3,4,4а,5,7,7а-октагидропирроло[3,4-b]пиридин-3-карбоксамида (90 мг, 166,48 мкмоль) в MeOH (4,5 мл) добавляли циклопентанон (16,80 мг, 199,78 мкмоль, 17,69 мкл), HOAc (15,00 мг, 249,72 мкмоль, 14,28 мкл) и NaBH₃CN (31,39 мг, 499,44 мкмоль) одной порцией при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли DCM (30 мл) и подщелачивали до pH=8~9 насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали DCM (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя DCM/MeOH/NH₃·H₂O от 100/1/0,1 до 20/1/0,02) с получением цис-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-6-метил-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-1,2,3,4,4а,5,7,7а-октагидропирроло[3,4-b]пиридин-3-карбоксамида (60 мг, 113,86 мкмоль, 68,39% выход, 95% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,28-1,39 (м, 2 H), 1,40-1,55 (м, 3 H), 1,56-1,66 (м, 2 H), 1,77-1,89 (м, 2 H), 1,92-1,99 (м, 1 H), 2,00-2,08 (м, 1 H), 2,26 (с, 3 H), 2,34-2,37 (м, 3 H), 2,57-2,69 (м, 3 H), 2,73-2,80 (м, 1 H), 3,52-3,65 (м, 1 H), 3,80 (ушир.д, J=4,52 Гц, 1 H), 5,35 (д, J=6,53 Гц, 1 H), 6,40 (д, J=8,53 Гц, 2 H), 6,99-7,04 (м, 2 H), 7,28 (д, J=8,53 Гц, 1 H), 7,58 (ушир.д, J=8,03 Гц, 1 H), 7,76 (с, 1 H), 11,29 (ушир.с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 501,2 ($M+H^+$).

Стадия о) К раствору цис-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-6-метил-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-2,3,4,4а,5,7,7а-октагидропирроло[3,4-b]пиридин-3-карбоксамида (60 мг, 119,86 мкмоль) и DIEA (30,98 мг, 239,71 мкмоль, 41,75 мкл) в DCM (5 мл) добавляли по каплям раствор 2-фтор-6-метилбензоилхлорида (20,69 мг, 119,86 мкмоль) в DCM (3 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Смесь разбавляли

DCM (30 мл), промывали H₂O (2×10 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 150×30 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 21%-41%, 9 мин) с получением *цис*-2-[4-(циклопентил-амино)фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-6-метил-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-3,4,4а,5,7,7а-гексагидро-2H-пирроло[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксамида (20 мг, 29,12 мкмоль, 24,29% выход, 98% чистота, HCl) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 1,44 (ушир.с, 1 H), 1,67 (ушир.с, 5 H), 1,76-2,06 (м, 5 H), 2,22-2,55 (м, 6 H), 2,62-2,99 (м, 3 H), 3,02-3,25 (м, 3 H), 3,62 (ушир.с, 1 H), 3,77-4,23 (м, 3 H), 5,24 (ушир.с, 1 H), 6,32-6,81 (м, 1 H), 6,98 (ушир.с, 1 H), 7,05-7,34 (м, 5 H), 7,35-7,81 (м, 3 H), 7,87 (ушир.с, 1 H), 9,93-10,44 (м, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 637,23(M+H⁺).

Пример S160: Синтез *цис*-2-(4-(циклопентил(метил)амино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-6-метил-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидро-1H-пирроло[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксамида (Соединение No. 144)



Стадия а) К раствору 6-трет-бутил-3-метил-2-(4-нитрофенил)-5H-пирроло[3,4-*b*]пиридин-3,6(7H)-дикарбоксилата (500 мг, 1,25 ммоль) в MeOH (25 мл) последовательно добавляли HCl/диоксан (4 М, 625,94 мкл) и PtO₂ (142,14 мг, 625,94 мкмоль) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 1,5 часов. Смесь разбавляли MeOH и фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток разбавляли DCM (50 мл) и подщелачивали до pH=9~10 добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃. Отделенный органический слой сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка 4 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюирование с градиентом 0~10% MeOH/DCM при 20 мл/мин) с получением *цис*-6-трет-бутил-3-метил-2-(4-аминофенил)-1,2,3,4,4а,5,7,7а-октагидропирроло[3,4-*b*]пиридин-3,6-дикарбоксилата (0,2 г, 511,37 мкмоль, 40,85% выход, 96% чистота) в виде светло-коричневой смолы. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,47 (с, 9 H), 2,23 (уш. дд, J=13,45, 3,67 Гц, 3 H), 2,89 (ушир.д, J=4,16 Гц, 1 H), 3,37-3,51 (м, 6 H), 3,54-3,66 (м, 2 H), 3,90 (ушир.д, J=4,40 Гц, 1 H), 6,64 (д, J=8,31 Гц, 2 H), 7,03-7,15 (м, 2 H). LC-MS: (ES) m/z 376,3 (M+H⁺).

Стадия b) К смеси цис-6-трет-бутил-3-метил-2-(4-аминофенил)-1,2,3,4,4а,5,7,7а-октагидропирроло[3,4-*b*]пиридин-3,6-дикарбоксилата (200 мг, 532,68 мкмоль) в MeOH (8 мл) добавляли циклопентанон (53,77 мг, 639,21 мкмоль, 56,60 мкл), HOAc (47,98 мг, 799,02 мкмоль, 45,70 мкл) и NaBH₃CN (100,42 мг, 1,60 ммоль) в одной порции при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли DCM (30 мл) и подщелачивали до pH=8~9 и экстрагировали DCM (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением целевого соединения цис-6-трет-бутил-3-метил-2-[4-(циклопентил-амино)фенил]-1,2,3,4,4а,5,7,7а-октагидропирроло[3,4-*b*]пиридин-3,6-дикарбоксилата (0,23 г, 492,59 мкмоль, 92,47% выход, 95% чистота) виде светло-желтой смолы. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,48 (с, 9 H), 1,71 (ушир.д, J=7,09 Гц, 2 H), 1,94-2,02 (м, 4 H), 2,12-2,28 (м, 5 H), 2,89 (ушир.д, J=4,40 Гц, 1 H), 3,36-3,53 (м, 7 H), 3,55-3,65 (м, 1 H), 3,72-3,82 (м, 1 H), 3,89 (ушир.д, J=4,89 Гц, 1 H), 6,55 (д, J=8,31 Гц, 2 H), 7,08-7,16 (м, 2 H). LC-MS: (ES) m/z 444,3 (M+H⁺).

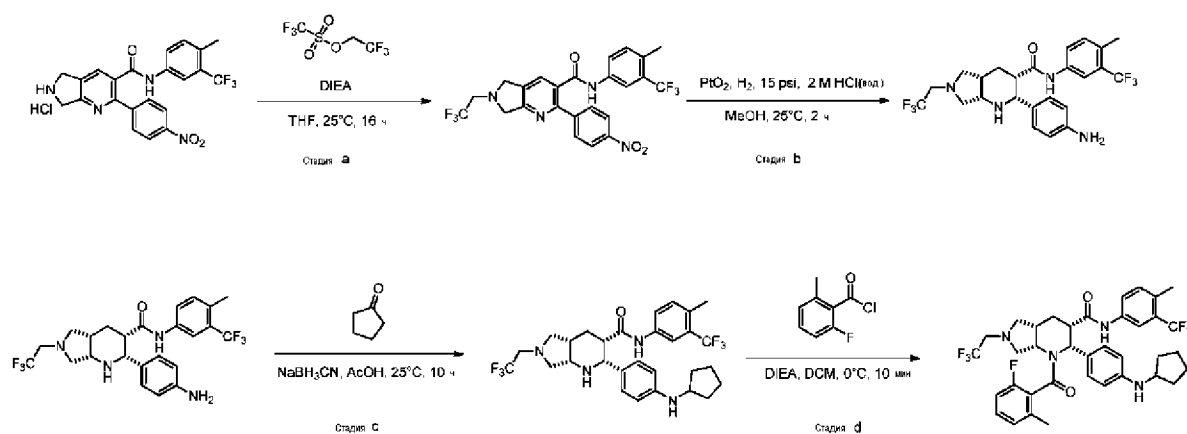
Стадия c) К раствору цис-6-трет-бутил-3-метил-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1,2,3,4,4а,5,7,7а-октагидропирроло[3,4-*b*]пиридин-3,6-дикарбоксилата (0,23 г, 492,59 мкмоль) и DIEA (127,32 мг, 985,17 мкмоль, 171,60 мкл) в DCM (10 мл) добавляли по каплям раствор 2-фтор-6-метилбензоилхлорида (80,76 мг, 467,96 мкмоль) в DCM (5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Смесь разбавляли DCM (30 мл), промывали H₂O (2×10 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 150×25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; V%: 63%-93%, 9,5 мин) с получением цис-6-трет-бутил-3-метил-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-3,4,4а,5,7,7а-гексагидро-2H-пирроло[3,4-*b*]пиридин-3,6-дикарбоксилата (0,16 г, 220,80 мкмоль, 32,00% выход, 80% чистота) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,13-1,37 (м, 9 H), 1,38-1,45 (м, 2 H), 1,49-1,69 (м, 3 H), 1,80-1,93 (м, 2 H), 2,16-2,36 (м, 4 H), 2,95-3,26 (м, 2 H), 3,58-3,70 (м, 3 H), 3,88-4,01 (м, 1 H), 5,63 (ушир.с, 1 H), 6,40-6,53 (м, 2 H), 6,94 (д, J=8,56 Гц, 1 H), 7,09-7,22 (м, 2 H), 7,30-7,43 (м, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 480,2 (M+H⁺).

Стадия d) К раствору цис-6-трет-бутил-3-метил-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-3,4,4а,5,7,7а-гексагидро-2H-пирроло[3,4-*b*]пиридин-3,6-дикарбоксилата (160,00 мг, 220,80 мкмоль) в DCM (4 мл) добавляли TFA (616,08 мг, 5,40 ммоль, 400,05 мкл). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток растворяли в DCM (30 мл) и подщелачивали до pH=8~9. Отделенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением цис-метил-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидропирроло-[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилата (120 мг, 200,17 мкмоль, 90,66% выход, 80% чистота) виде светло-желтой смолы. LC-MS: (ES) m/z 480,2 (M+H⁺).

Стадия е) К раствору цис-метил-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидропирроло[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилата (110 мг, 229,37 мкмоль) и НСНО (в Н₂О) (11,17 мг, 137,62 мкмоль, 10,25 мкл) в DCE (4 мл) добавляли NaBH(OAc)₃ (145,84 мг, 688,10 мкмоль). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли DCM (30 мл) и подщелачивали до pH=8~9 и экстрагировали DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 150×30 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1%TFA)-ACN]; В%: 6%-36%, 10 мин). Элюент подщелачивали до pH=8~9 и экстрагировали DCM (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением цис-метил-2-[4-[циклопентил(метил)амино]фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-6-метил-3,4,4а,5,7,7а-гексагидро-2H-пирроло[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилата (60 мг, 117,01 мкмоль, 51,02% выход, 99% чистота) в виде белого твердого вещества. LC-MS: (ES) m/z 508,3 (M+H⁺).

Стадия f) К раствору 4-метил-3-(трифторметил)анилина (51,75 мг, 295,49 мкмоль, 42,42 мкл) в DCE (1 мл) добавляли Al(CH₃)₃(в толуоле) (2 М, 177,29 мкл) при 0°C. После перемешивания в течение 30 мин при 25°C, добавляли раствор цис-метил-2-[4-[циклопентил(метил)амино]фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-6-метил-3,4,4а,5,7,7а-гексагидро-2H-пирроло[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилата (60 мг, 118,19 мкмоль) в DCE (1 мл). Смесь перемешивали при 85°C в течение 3 ч 30 мин. Смесь разбавляли DCM (30 мл), и гасили добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ (10 мл). После перемешивания в течение 15 мин при комнатной температуре, смесь экстрагировали DCM (3 x10 мл). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 150×30 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05%HCl)-ACN]; В%: 13%-53%,10 мин) с получением целевого соединения цис-2-[4-[циклопентил(метил)амино]фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-6-метил-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-3,4,4а,5,7,7а-гексагидро-2H-пирроло[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксамид (42 мг, 59,89 мкмоль, 50,67% выход, 98% чистота, HCl) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 1,44-1,53 (м, 1 H), 1,61-2,06 (м, 7 H), 2,08-2,32 (м, 2 H), 2,33-2,47 (м, 5 H), 2,49 (с, 1 H), 2,73-2,80 (м, 1 H), 2,82-2,93 (м, 1 H), 3,01 (ушир.д, J=8,28 Гц, 1 H), 3,12 (с, 1 H), 3,18-3,23 (м, 2 H), 3,25 (ушир.д, J=2,76 Гц, 1 H), 3,31 (с, 2 H), 3,50-3,74 (м, 1 H), 3,84-4,01 (м, 1 H), 4,03-4,24 (м, 2 H), 5,28 (ушир.д, J=7,03 Гц, 1 H), 6,43-6,63 (м, 0,5 H), 6,68-6,78 (м, 0,5 H), 7,06 (ушир.т, J=8,41 Гц, 1 H), 7,12-7,19 (м, 1 H), 7,22-7,36 (м, 3 H), 7,37-7,54 (м, 2 H), 7,54-7,64 (м, 1 H), 7,65-7,73 (м, 1 H), 7,84-8,01 (м, 1 H) . LC-MS: (ES) m/z 651,4 (M+H⁺).

Пример S161: Синтез (2R,3S,4aS,7aS)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-6-(2,2,2-трифторэтил)октагидро-1H-пирроло[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 145)



Стадия а) К смеси N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-2-(4-нитрофенил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-б]пиридин-3-карбоксамид (120 мг, 232,87 мкмоль, 2HCl) в THF (5 мл) добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (108,10 мг, 465,74 мкмоль) и DIEA (60,19 мг, 465,74 мкмоль, 81,12 мкл) при 25°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Затем концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной TLC (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=1/1). N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-2-(4-нитрофенил)-6-(2,2,2-трифторэтил)-5,7-дигидропирроло[3,4-б]пиридин-3-карбоксамид (120 мг, 228,83 мкмоль, 98,26% выход) получали в виде белого твердого вещества. LC-MS: (ES) m/z 525,1 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm ppm 1,48-1,74 (м, 22 H), 2,45 (ушир.с, 3 H), 3,35-3,62 (м, 2 H), 4,36 (ушир.с, 4 H), 7,13 (ушир.с, 1 H), 7,39 (ушир.с, 1 H), 7,52 (ушир.с, 1 H), 7,92 (ушир.с, 3 H), 8,24-8,40 (м, 2 H).

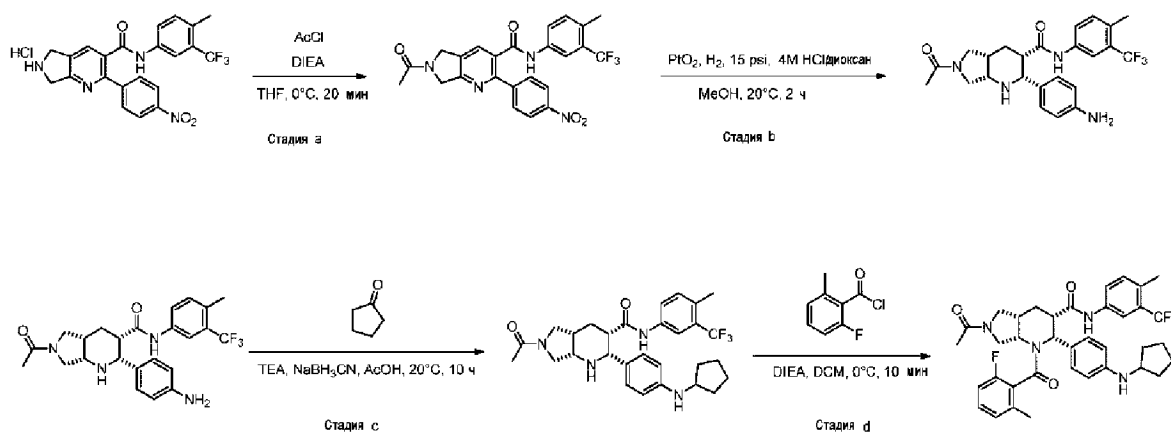
Стадия б) К раствору N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-2-(4-нитрофенил)-6-(2,2,2-трифторэтил)-5,7-дигидропирроло[3,4-б]пиридин-3-карбоксамид (120 мг, 228,83 мкмоль), PtO_2 (25,98 мг, 114,41 мкмоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl(водн.) (2 M, 228,83 мкл) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали под вакуумом и продували H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) при 20°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной TLC (SiO_2 , DCM:MeOH=10:1). 2-(4-аминофенил)-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-6-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4,4а,5,7,7а-октагидропирроло[3,4-б]пиридин-3-карбоксамид (45 мг, 84,52 мкмоль, 36,94% выход, 94% чистота) получали в виде светло-желтого масла. LC-MS: (ES) m/z 501,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия с) К смеси 2-(4-аминофенил)-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-6-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4,4а,5,7,7а-октагидропирроло[3,4-б]пиридин-3-карбоксамид (45 мг, 89,91 мкмоль) и циклопентанона (9,08 мг, 107,90 мкмоль, 9,55 мкл) в MeOH (2 мл) добавляли NaBH_3CN (16,95 мг, 269,74 мкмоль) при 20°C в атмосфере N_2 . Затем к смеси добавляли AcOH (10,80 мг, 179,83 мкмоль, 10,28 мкл), смесь перемешивали при 20°C в течение 10 ч. Реакционную смесь разделяли между насыщенным NaHCO_3 (водн.) (20 мл) и DCM (20 мл). Органическую фазу отделяли, сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной TLC (SiO_2 , DCM:MeOH=10:1). 2-[4-(циклопентиламино)фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-

6-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4,4а,5,7,7а-октагидропирроло[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксамид (25 мг, 43,97 мкмоль, 48,90% выход, 100% чистота) получали в виде светло-желтого масла. LC-MS: (ES) m/z 567,3 ($M+H^+$).

Стадия d) К смеси 2-[4-(циклопентиламино)фенил]-*N*-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-6-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4,4а,5,7,7а-октагидропирроло[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксамид (25 мг, 43,97 мкмоль), DIEA (11,36 мг, 87,94 мкмоль, 15,32 мкл) в DCM (1 мл) добавляли 2-фтор-6-метилбензоилхлорид (7,59 мг, 43,97 мкмоль) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 150 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 36%-66%, 7 мин). 2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-*N*-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-6-(2,2,2-трифторэтил)-3,4,4а,5,7,7а-гексагидро-2*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксамид (3 мг, 4,05 мкмоль, 9,21% выход, 100% чистота, HCl) получали в виде светло-желтого твердого вещества. LC-MS: (ES) m/z 705,3 ($M+H^+$). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ ppm 1,28-1,48 (м, 5 H), 1,52 (ушир.д, J=3,76 Гц, 1 H), 1,87-2,08 (м, 2 H), 2,21-2,34 (м, 4 H), 2,37-2,56 (м, 1 H), 2,37-2,56 (м, 4 H), 2,84-2,98 (м, 2 H), 3,09 (ушир.д, J=2,76 Гц, 2 H), 3,19 (ушир.д, J=10,29 Гц, 1 H), 3,26-3,31 (м, 1 H), 3,43-3,54 (м, 1 H), 3,90-4,05 (м, 1 H), 4,64 (д, J=3,51 Гц, 1 H), 6,31-6,44 (м, 1 H), 6,47-6,58 (м, 1 H), 6,65-6,79 (м, 1 H), 7,25-7,38 (м, 3 H), 7,39-7,57 (м, 3 H), 7,83-7,94 (м, 1 H).

Пример S162: Синтез (2*R*,3*S*,4*aS*,7*aS*)-6-ацетил-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-*N*-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидро-1*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксамид (Соединение No. 146)



Стадия а) К смеси *N*-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-2-(4-нитрофенил)-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксамид (100 мг, 194,06 мкмоль, 2HCl), TEA (58,91 мг, 582,17 мкмоль, 81,03 мкл) в DCM (1 мл) добавляли ацетилхлорид (30,47 мг, 291,09 мкмоль, 27,70 мкл) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной TLC (SiO₂, DCM: MeOH=10:1). 6-ацетил-*N*-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-2-(4-нитрофенил)-5,7-дигидропирроло[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксамид (85 мг, 175,47 мкмоль, 90,42% выход, 100% чистота) получали в

виде светло-желтой смолы. LC-MS: (ES) m/z 485,1 ($M+H^+$).

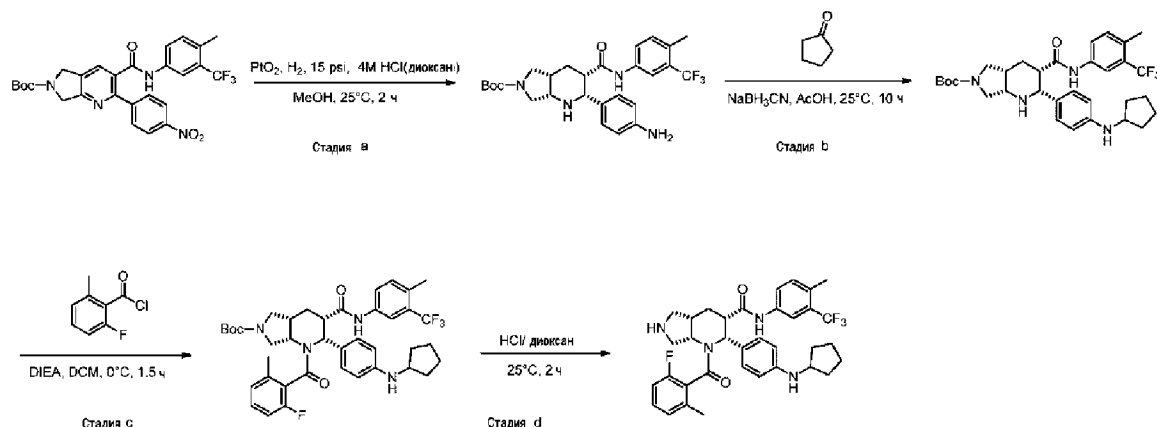
Стадия б) К раствору 6-ацетил-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-2-(4-нитрофенил)-5,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-3-карбоксамида (85 мг, 175,47 мкмоль), PtO_2 (19,92 мг, 87,73 мкмоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 87,73 мкл) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали под вакуумом и продували H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) при 20°C в течение 2 ч. был обнаружен желаемый продукт. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого продукта. 6-ацетил-2-(4-аминофенил)-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-1,2,3,4,4a,5,7,7a-октагидропирроло[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид (80 мг, неочищенный) получали в виде светло-желтого масла. LC-MS: (ES) m/z 461,2 ($M+H^+$).

Стадия с) К смеси 6-ацетил-2-(4-аминофенил)-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-1,2,3,4,4a,5,7,7a-октагидропирроло[3,4-b]пиридин-3-карбоксамида (80 мг, 160,98 мкмоль, HCl) и циклопентанона (14,90 мг, 177,08 мкмоль, 15,68 мкл) в MeOH (2 мл) добавляли TEA (32,58 мг, 321,96 мкмоль, 44,81 мкл) и AcOH (19,33 мг, 321,96 мкмоль, 18,41 мкл) при 20°C в атмосфере N_2 . Затем $NaBH_3CN$ (30,35 мг, 482,94 мкмоль) добавляли к смеси и смесь перемешивали при 20°C в течение 10 ч. Реакционную смесь разделяли между насыщенным $NaHCO_3$ (водн.) (20 мл) и DCM (20 мл). Органическую фазу отделяли, сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной TLC (SiO_2 , DCM:MeOH=10:1, пластина 1). 6-ацетил-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-1,2,3,4,4a,5,7,7a-октагидропирроло[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид (20 мг, неочищенный) получали в виде светло-желтого масла. LC-MS: (ES) m/z 529,3 ($M+H^+$).

Стадия d) К смеси 6-ацетил-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-1,2,3,4,4a,5,7,7a-октагидропирроло[3,4-b]пиридин-3-карбоксамида (20 мг, 37,84 мкмоль), DIEA (9,78 мг, 75,67 мкмоль, 13,18 мкл) в DCM (1 мл) добавляли 2-фтор-6-метилбензоилхлорид (6,53 мг, 37,84 мкмоль) при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 150 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 25%-55%, 7 мин). 6-ацетил-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-3,4,4a,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид (3 мг, 4,15 мкмоль, 10,97% выход, 97% чистота, HCl) получали в виде светло-желтого твердого вещества. LC-MS: (ES) m/z 665,3 ($M+H^+$). 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 1,26-1,61 (м, 6 H), 1,90-2,05 (м, 2 H), 2,07-2,22 (м, 3 H), 2,26 (д, $J=16,06$ Гц, 3 H), 2,30-2,39 (м, 1 H), 2,39-2,50 (м, 4 H), 2,51-2,65 (м, 1 H), 2,91-3,20 (м, 2 H), 3,66-3,83 (м, 2 H), 3,89-4,04 (м, 2 H), 4,05-4,21 (м, 1 H), 4,69 (ушир.с, 1 H), 6,26-6,60 (м, 1 H), 6,72 (ушир.с, 1 H), 7,26-7,39 (м, 3 H), 7,40-7,56 (м, 3 H), 7,58-8,09 (м, 2 H).

Пример S163: Синтез (2R,3S,4aS,7aS)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-

3-карбоксамид (Соединение No. 39)



Стадия а) К раствору трет-бутил-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-2-(4-нитрофенил)-5,7-дигидропирроло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилата (50 мг, 92,17 мкмоль), PtO_2 (10,46 мг, 46,08 мкмоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 46,08 мкл) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали под вакуумом и продували H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) при 20°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , дихлорметан:метанол=1/0-10/1). Трет-бутил-2-(4-аминофенил)-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-1,2,3,4,4а,5,7,7а-октагидропирроло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат (100 мг, неочищенный) получали в виде светло-желтого масла. LC-MS: (ES) m/z 519,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

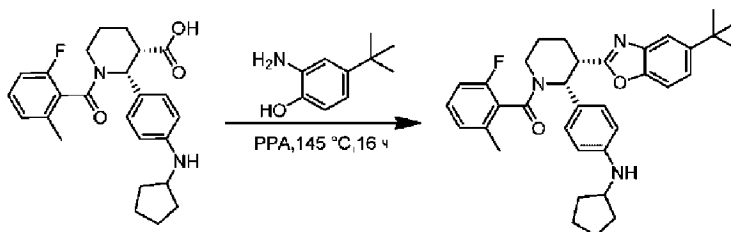
Стадия б) К смеси трет-бутил-2-(4-аминофенил)-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-1,2,3,4,4а,5,7,7а-октагидропирроло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилата (40 мг, 77,14 мкмоль) и циклопентанона (7,14 мг, 84,85 мкмоль, 7,51 мкл) в MeOH (2 мл) добавляли NaBH_3CN (14,54 мг, 231,41 мкмоль) при 20°C в атмосфере N_2 . Затем к смеси добавляли AcOH (9,26 мг, 154,27 мкмоль, 8,82 мкл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 10 ч. Реакционную смесь разделяли между насыщенным NaHCO_3 (водн.) (20 мл) и DCM (20 мл). Органическую фазу отделяли, сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной TLC (SiO_2 , EtOAc: MeOH=50:1). Трет-бутил-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-1,2,3,4,4а,5,7,7а-октагидропирроло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат (25 мг, неочищенный) получали в виде светло-желтого масла. LC-MS: (ES) m/z 587,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия с) К смеси трет-бутил-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-1,2,3,4,4а,5,7,7а-октагидропирроло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилата (25 мг, 42,61 мкмоль), DIEA (11,01 мг, 85,22 мкмоль, 14,84 мкл) в DCM (1 мл) добавляли 2-фтор-6-метилбензоилхлорид (7,35 мг, 42,61 мкмоль) при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Затем смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Venusil ASB Phenyl 150 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода

(0,05% HCl)-ACN]; В%: 25%-55%, 12,5 мин). Трет-бутил-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-3,4,4а,5,7,7а-гексагидро-2Н-пирроло[3,4-в]пиридин-6-карбоксилат (15 мг, 19,76 мкмоль, 17,85% выход, HCl) получали в виде светло-желтого твердого вещества. LC-MS: (ES) m/z 723,4 (M+H⁺).

Стадия d) Трет-бутил-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-3-[[4-метил-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]-3,4,4а,5,7,7а-гексагидро-2Н-пирроло[3,4-в]пиридин-6-карбоксилат (15 мг, 20,75 мкмоль) в HCl/диоксане (4 М, 15,00 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали с получением неочищенного продукта и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Venusil ASB Phenyl 150 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 25%-55%, 12 мин). 2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидропирроло[3,4-в]пиридин-3-карбоксамид (7 мг, 10,62 мкмоль, 43,75% выход, 100% чистота, HCl) получали в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 1,33 (ушир.с, 4 H), 1,50 (ушир.д, J=6,08 Гц, 2 H), 1,87-2,08 (м, 2 H), 2,26 (д, J=13,83 Гц, 3 H), 2,33-2,51 (м, 5 H), 2,55-2,69 (м, 1 H), 2,92 (ушир.с, 1 H), 3,07-3,17 (м, 1 H), 3,48-3,65 (м, 1 H), 3,76-3,84 (м, 1 H), 3,84-3,99 (м, 2 H), 4,33 (ушир.с, 1 H), 4,78 (ушир.с, 1 H), 6,23-6,38 (м, 1 H), 6,44-6,62 (м, 1 H), 6,68-6,79 (м, 1 H), 7,23-7,39 (м, 3 H), 7,40-7,53 (м, 3 H), 7,64-7,90 (м, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 623,3 (M+H⁺).

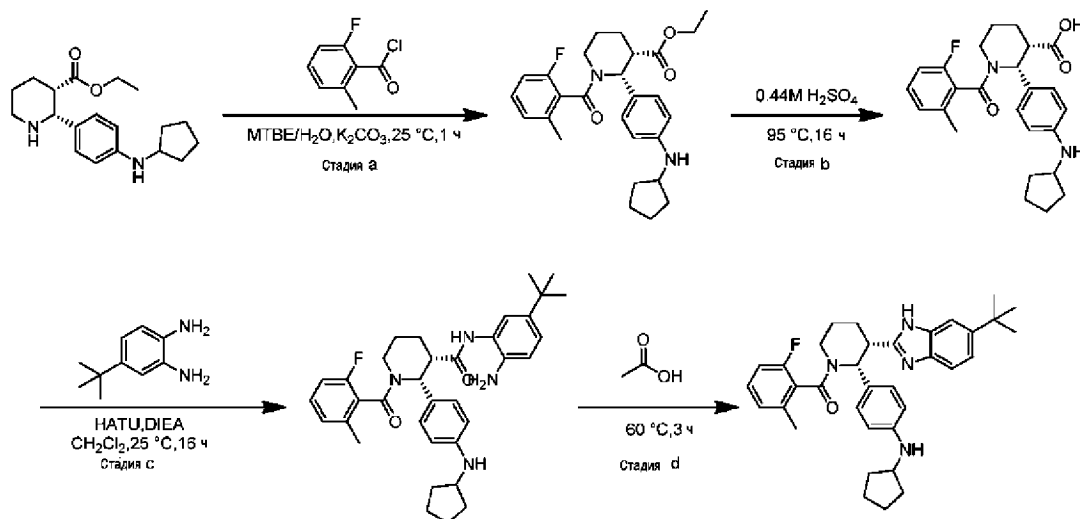
Пример S164: Синтез ((2R,3S)-3-(5-(трет-бутил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)пиперидин-1-ил)(2-фтор-6-метилфенил)метанона (Соединение No. 181)



К смеси (2R,3S)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (500 мг, 1,18 ммоль) и 2-амино-4-трет-бутилфенола (389,23 мг, 2,36 ммоль) в PPA (3 мл). Смесь перемешивали при 145°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20°C, подщелачивали насыщенным раствором NaHCO₃, затем смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=100/0-3:1). Полученный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 55%-85%, 8 мин) с получением [(2R,3S)-3-(5-трет-бутил-1,3-бензоксазол-2-ил)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-пиперидил]-(2-фтор-6-метил-фенил)-метанона (45 мг, 80,46

мкмоль, 6,83% выход, 99% чистота) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,36 (9 H, с), 1,46 (1 H, ушир. д, $J=6,60$ Гц), 1,55 (3 H, ушир.с), 1,80-1,99 (9 H, м), 2,02 (3 H, с), 2,30-2,45 (2 H, м), 3,06-3,23 (1 H, м), 3,41 (1 H, ушир. д, $J=12,47$ Гц), 3,74 (1 H, ушир. д, $J=6,36$ Гц), 3,97-4,11 (1 H, м), 6,74-6,85 (1 H, м), 6,87-7,00 (2 H, м), 7,14-7,23 (1H, м), 7,33-7,39 (1 H, м), 7,39-7,44 (1 H, м), 7,44-7,55 (2 H, м), 7,59 (1 H, ушир.с), 7,66-7,75 (1 H, м). LCMS: m/z 554,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример S165: Синтез ((2R,3S)-3-(6-(трет-бутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)пиперидин-1-ил)(2-фтор-6-метилфенил)метанона (Соединение No. 180)



Стадия а) K_2CO_3 (3,84 г, 27,81 ммоль) растворяли в H_2O (30 мл). После охлаждения до 25°C , добавляли МТВЕ (40 мл), затем добавляли этил(2R,3S)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]пиперидин-3- карбоксилат (4,4 г, 13,90 ммоль, L-DTTA). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. 2-фтор-6-метилбензоилхлорид (719,92 мг, 4,17 ммоль) растворяли в МТВЕ (40 мл) и добавляли к смеси по каплям. Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь экстрагировали МТВЕ (40 мл * 2), объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (40 мл) и сушили над безводным MgSO_4 . Затем смесь фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=100/0-3:1) (петролейный эфир: этилацетат=3:1) с получением этил(2R,3S)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метилбензоил)пиперидин-3-карбоксилата (1,7 г, 3,76 ммоль, 27,02% выход) в виде белого твердого вещества. LC-MS: (ES) m/z 453,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

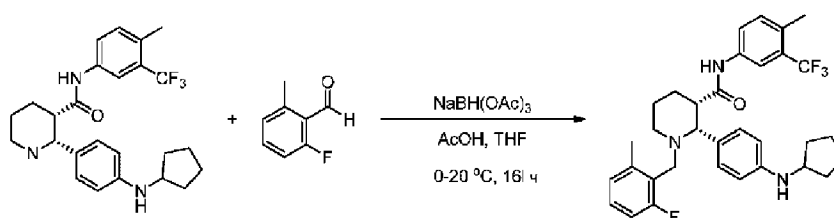
Стадия б) Этил-(2R,3S)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метилбензоил)пиперидин-3-карбоксилат (1,7 г, 3,76 ммоль) добавляли к H_2SO_4 (0,44 М, 15,39 мл). Смесь перемешивали при 95°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20°C , подщелачивали насыщенным раствором NaHCO_3 , затем смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным MgSO_4 и фильтровали. Фильтрат

упаривали в вакууме с получением (2R,3S)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (1,5 г, 3,22 ммоль, 85,60% выход, 91% чистота) в виде белого твердого вещества. LCMS: m/z 425,2($M+H^+$).

Стадия с) К смеси (2R,3S)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (700 мг, 1,50 ммоль) и 4-трет-бутилбензол-1,2-диамина (246,46 мг, 1,50 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли HATU (570,56 мг, 1,50 ммоль) и DIEA (775,75 мг, 6,00 ммоль, 1,05 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=100/0-1:1) с получением (2R,3S)-N-(2-амино-5-трет-бутил-фенил)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)пиперидин-3-карбоксамида (0,8 г, 981,19 мкмоль, 65,39% выход, 70% чистота) в виде коричневого масла. LCMS: m/z 571,3 ($M+H^+$).

Стадия d) (2R,3S)-N-(2-Амино-5-трет-бутил-фенил)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-(2-фтор-6-метил-бензоил)пиперидин-3-карбоксамид (800 мг, 981,19 мкмоль) растворяли в CH_3COOH (11,76 г, 195,83 ммоль, 11,20 мл). Раствор перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Растворитель выпаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 32%-62%, 8 мин) с получением [(2R,3S)-3-(6-трет-бутил-1H-бензимидазол-2-ил)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-пиперидил]-(2-фтор-6-метил-фенил)метанона (35 мг, 63,32 мкмоль, 6,45% выход, 100% чистота) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 1,25 (2 H, с), 1,30 (10 H, д, $J=3,42$ Гц), 1,43 (7 H, ушир. д, $J=10,52$ Гц), 1,56-1,77 (7 H, м), 1,89-2,02 (3 H, м), 2,34(3 H, с), 2,52-2,66 (2 H, м), 3,96-4,10 (1 H, м), 6,59 (1 H, ушир.т, $J=6,11$ Гц), 7,03-7,10 (2 H, м), 7,15-7,22 (2 H, м), 7,27-7,37 (2 H, м), 7,54-7,60 (2H, м), 7,61-7,67 (1 H, м). LCMS: m/z 553,4 ($M+H^+$).

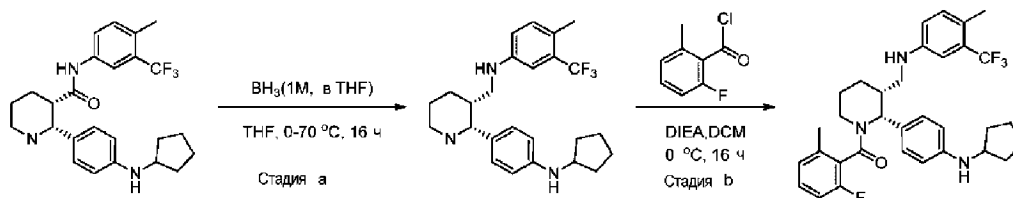
Пример S166: Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамида (Соединение No. 159)



К раствору (2R,3S)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-карбоксамида (100 мг, 224,46 мкмоль) и 2-фтор-6-метил-бензальдегида (46,51 мг, 336,69 мкмоль) в THF (5 мл) добавляли $NaBH(OAc)_3$ (95,14 мг, 448,91 мкмоль) и $AcOH$ (13,48 мг, 224,46 мкмоль, 12,84 мкл) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением водного раствора $NaHCO_3$ (10 мл), и затем экстрагировали DCM (30 мл * 2). Объединенные

органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условие HCl , колонка: Agela ASB 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)- ACN]; В%: 55%-85%, 8 мин) с получением (2R,3S)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-1-[(2-фтор-6-метил-фенил)метил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-карбоксамид (80 мг, 140,93 мкмоль, 62,79% выход, 100% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,65 (ушир.с, 4 H), 1,80 (ушир.с, 2 H), 1,98 (ушир.д, $J=9,29$ Гц, 3 H), 2,18-2,37 (м, 3 H), 2,41 (с, 3 H), 2,45 (с, 3 H), 3,26-3,30 (м, 1 H), 3,41-3,53 (м, 1 H), 3,55-3,63 (м, 1 H), 3,87-3,96 (м, 1 H), 4,21 (ушир.д, $J=13,69$ Гц, 1 H), 4,33-4,41 (м, 1 H), 5,01 (ушир.с, 1 H), 7,10-7,20 (м, 2 H), 7,27-7,46 (м, 4 H), 7,69 (уш. дд, $J=15,28, 8,44$ Гц, 3 H), 7,91 (с, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 568,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример S167: Синтез ((2R,3R)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-3-(((4-метил-3-(трифторметил)фенил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(2-фтор-6-метилфенил)метанона (Соединение No. 160)

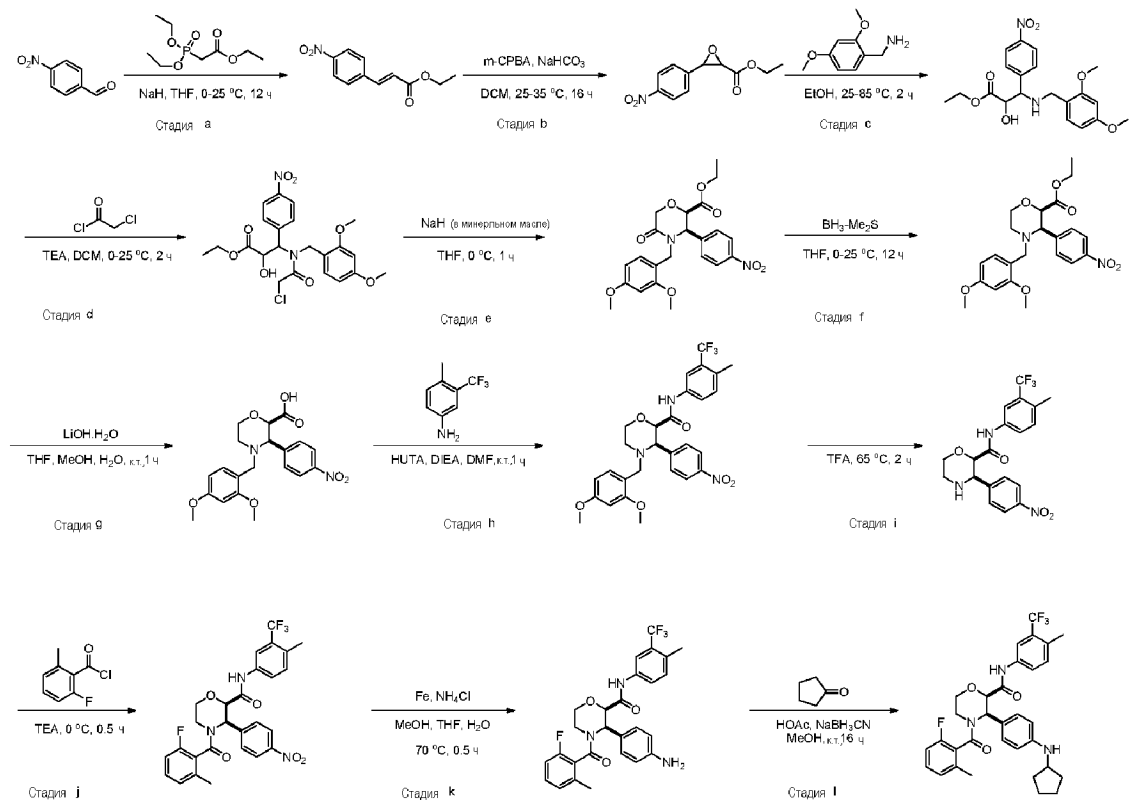


Стадия а) К раствору (2R,3S)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]пиперидин-3-карбоксамид (200 мг, 448,91 мкмоль) в THF (10 мл) добавляли NH_3 (в THF) (1 M, 1,80 мл) при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH 10 мл и затем добавляли 3н HCl , перемешивали и кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч, затем разбавляли водным раствором NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл * 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральное условие, колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 * 40 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} + 10$ mM NH_4HCO_3)- ACN]; В%: 60%-90%, 10 мин) с получением N-[[2-(2R,3R)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-3-пиперидил]метил]-4-метил-3-(трифторметил)анилина (50 мг, 114,71 мкмоль, 25,55% выход, 99% чистота) в виде светло-желтой смолы. LC-MS: (ES) m/z 432,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия б) К раствору N-[[2-(2R,3R)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-3-пиперидил]-метил]-4-метил-3-(трифторметил)анилина (50 мг, 115,87 мкмоль) в DCM (2 мл) добавляли DIEA (29,95 мг, 231,73 мкмоль, 40,36 мкл) и затем по каплям добавляли 2-фтор-6-метилбензоилхлорид (20,00 мг, 115,87 мкмоль, 1 экв.) в DCM (1 мл) при 0°C . Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением H_2O (1 мл) и затем экстрагировали DCM 20 мл (10 мл * 2). Объединенные органические слои сушили

над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условие HCl , колонка: Agela DuraShell C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)- ACN]; $\text{V}\%$: 55%-82%, 7 мин) с получением [(2R,3R)-2-[4-(циклопентиламино)фенил]-3-[[4-метил-3-(трифторметил)анилино]метил]-1-пиперидил]-(2-фтор-6-метил-фенил)метанона (35 мг, 55,04 мкмоль, 47,50% выход, 95% чистота, HCl) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 1,69-1,77 (м, 4 Н), 1,87 (с, 2 Н), 1,85-1,89 (м, 1 Н), 1,97-2,06 (м, 4 Н), 2,39 (ушир.д, $J=17,85$ Гц, 5 Н), 2,48- 2,62 (м, 1 Н), 3,07-3,26 (м, 2 Н), 3,33-3,46 (м, 2 Н), 3,99 (квин, $J=6,91$ Гц, 1 Н), 6,21 (дд, $J=8,93$, 6,24 Гц, 1 Н), 6,87-7,07 (м, 2 Н), 7,09-7,24 (м, 2Н), 7,26-7,44 (м, 4 Н), 7,52 (т, $J=8,44$ Гц, 2 Н), 7,84 (дд, $J=16,87$, 8,56 Гц, 2 Н). LC-MS: (ES) m/z 568,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример S168: Синтез **цис-3-(4-(циклопентиламино)фенил)-4-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)морфолин-2-карбоксиамида** (Соединение No. 187)



Стадия а) К смеси NaH (3,97 г, 99,26 ммоль, 60% чистота) в THF (200 мл) добавляли раствор 4-нитробензальдегида (10 г, 66,17 ммоль) в THF (50 мл) медленно при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Небольшими порциями добавляли этил-2-диэтоксифосфорилацетат (14,83 г, 66,17 ммоль, 13,13 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение еще 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением NH_4Cl при 25°C, и затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc 300 мл (100 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=100/0-10:1) с

получением этил-(Е)-3-(4-нитрофенил)проп-2-еноата (7 г, 31,64 ммоль, 47,82% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 1,24 (т, J=7,1 Гц, 3 H), 4,18 (кв, J=7,1 Гц, 2 H), 6,82 (д, J=16,1 Гц, 1 H), 7,72 (д, J=16,1 Гц, 1 H), 7,98 (д, J=8,8 Гц, 2 H), 8,20 (д, J=9,0 Гц, 2 H).

Стадия б) К раствору этил-(Е)-3-(4-нитрофенил)проп-2-еноата (7 г, 31,64 ммоль) в DCM (160 мл) добавляли NaHCO_3 (насыщенный водный раствор) (160 мл) и m-CPBA (20,48 г, 94,93 ммоль, 80% чистота) при 25°C. Затем смесь перемешивали при 35°C в течение 16 ч. Смесь гасили добавлением насыщенного раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (150 мл) и экстрагировали DCM (3×50 мл), и объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного вещества. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка 40 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюирование с градиентом 0~10% этилацетата/петролейного эфира при 40 мл/мин) с получением этил-3-(4-нитрофенил)оксиран-2-карбоксилата (4 г, 16,86 ммоль, 53,29% выход) в виде желтой смолы. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,35 (т, J=7,2 Гц, 3 H), 3,50 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 4,21 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 4,25-4,39 (м, 2 H), 7,49 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 8,19-8,28 (м, 2 H).

Стадия в) К раствору этил-3-(4-нитрофенил)оксиран-2-карбоксилата (0,8 г, 3,37 ммоль) в EtOH (4 мл) добавляли (2,4-диметоксифенил)метанамин (563,91 мг, 3,37 ммоль, 508,03 мкл) при 25°C. Затем смесь перемешивали при 85°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка 40 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюирование с градиентом 0~30% этилацетата/петролейного эфира при 45 мл/мин) с получением этил-3-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-2-гидрокси-3-(4-нитрофенил)пропаноата (0,3 г, 741,82 мкмоль, 22,00% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. LC-MS: (ES) m/z 405,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия д) К раствору этил-3-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-2-гидрокси-3-(4-нитрофенил)пропаноата (0,3 г, 741,82 мкмоль) и ТЕА (82,57 мг, 816,00 мкмоль, 113,58 мкл) в DCM (5 мл) добавляли 2-хлорацетилхлорид (83,78 мг, 741,82 мкмоль, 59,00 мкл) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли DCM (20 мл), промывали H_2O (2×20 мл), насыщенным соевым раствором (2×20 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного вещества этил-3-[(2-хлорацетил)-[(2,4-диметоксифенил)метил]амино]-2-гидрокси-3-(4-нитрофенил)пропаноата (0,36 г, неочищенный) в виде светло-желтой смолы. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS: (ES) m/z 481,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия е) К раствору этил-3-[(2-хлорацетил)-[(2,4-диметоксифенил)метил]амино]-2-гидрокси-3-(4-нитрофенил)пропаноата (0,36 г, 748,60 мкмоль) в THF (30 мл) добавляли NaN (60% дисперсия в минеральном масле) (31 мг, 775,07 мкмоль, 60% чистота) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь осторожно вливали в

насыщенный раствор NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Отделенную объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного вещества. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка 12 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюирование с градиентом 0~60% этилацетат/петролейный эфир при 20 мл/мин) с получением цис-этил-4-[(2,4-диметоксифенил)метил]-3-(4-нитрофенил)-5-оксо-морфолин-2-карбоксилата (0,19 г, 427,51 мкмоль, 57,11% выход) виде светло-желтой смолы. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,07 (т, $J=7,1$ Гц, 3 H), 3,76 (с, 3 H), 3,79-3,87 (м, 4 H), 3,93-4,09 (м, 2 H), 4,42 (д, $J=16,9$ Гц, 1 H), 4,64 (д, $J=3,4$ Гц, 1 H), 4,68 (д, $J=16,9$ Гц, 1 H), 4,86 (д, $J=3,4$ Гц, 1 H), 5,01 (д, $J=14,4$ Гц, 1 H), 6,39 (д, $J=2,2$ Гц, 1 H), 6,46 (дд, $J=8,3, 2,2$ Гц, 1 H), 7,20 (д, $J=8,3$ Гц, 1 H), 7,39 (д, $J=8,6$ Гц, 2 H), 8,18 (д, $J=8,8$ Гц, 2 H). LC-MS: (ES) m/z 445,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия f) К раствору цис-этил-4-[(2,4-диметоксифенил)метил]-3-(4-нитрофенил)-5-оксо-морфолин-2-карбоксилата (0,16 г, 360,01 мкмоль) в THF (2 мл) добавляли $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (10 М, 108,00 мкл) при 0°C . Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь осторожно гасили H_2O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Отделенную объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного вещества. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка 4 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюирование с градиентом 0~50% этилацетата/петролейного эфира при 20 мл/мин) с получением целевого продукта цис-этил-4-[(2,4-диметоксифенил)метил]-3-(4-нитрофенил)морфолин-2-карбоксилата (125 мг, 290,39 мкмоль, 80,66% выход) виде светло-желтой смолы. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 0,88 (т, $J=7,1$ Гц, 3 H), 2,42 (д, $J=12,7$ Гц, 1 H), 2,72-2,81 (м, 1 H), 3,15 (д, $J=13,4$ Гц, 1 H), 3,49 (д, $J=13,7$ Гц, 1 H), 3,74 (с, 3 H), 3,75-3,82 (м, 4 H), 3,86 (кв, $J=7,1$ Гц, 2 H), 4,14-4,25 (м, 2 H), 4,61 (д, $J=3,7$ Гц, 1 H), 6,50-6,57 (м, 2 H), 7,31 (д, $J=8,1$ Гц, 1 H), 7,70 (д, $J=8,6$ Гц, 2 H), 8,17 (д, $J=8,8$ Гц, 2 H). LC-MS: (ES) m/z 431,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия g) К раствору цис-этил-4-[(2,4-диметоксифенил)метил]-3-(4-нитрофенил)морфолин-2-карбоксилата (417 мг, 968,75 мкмоль) в THF (2,5 мл)/MeOH (2,5 мл) / H_2O (1 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (60,98 мг, 1,45 ммоль, 726,57 мкл). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь осторожно гасили насыщенным соевым раствором (1 мл) и подкисляли до $\text{pH}=4\sim 5$ добавлением HCl (2 М), затем экстрагировали EtOAc (5×10 мл). Отделенную объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (3×5 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением цис-4-[(2,4-диметоксифенил)метил]-3-(4-нитрофенил)морфолин-2-карбоновой кислоты (380 мг, 944,34 мкмоль, 97,48% выход) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 2,73 (ушир.д, $J=13,1$ Гц, 1 H), 3,03 (т, $J=10,5$ Гц, 1 H), 3,45 (ушир.д, $J=13,1$ Гц, 1 H), 3,70 (с, 3 H), 3,74 -3,83 (м, 4 H), 3,97-4,06 (м, 1 H), 4,14-4,23 (м, 1 H), 4,64 (ушир.с, 1 H), 5,02 (ушир.с, 1 H), 6,51 (д, $J=2,3$ Гц, 1 H), 6,55 (дд, $J=8,3, 2,5$ Гц, 1 H), 7,49 (д, $J=8,5$ Гц, 1 H), 7,86 (ушир.д, $J=8,5$ Гц, 2 H), 8,23 (д, $J=9,0$

Гц, 2 Н).

Стадия h) К раствору цис-4-[(2,4-диметоксифенил)метил]-3-(4-нитрофенил)морфолин-2-карбоновой кислоты (385 мг, 956,77 мкмоль), 4-метил-3-(трифторметил)анилина (217,85 мг, 1,24 ммоль, 178,57 мкл) и DIEA (370,97 мг, 2,87 ммоль, 499,95 мкл) в DMF (5 мл) добавляли HATU (545,69 мг, 1,44 ммоль). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь осторожно гасили H₂O (3 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Отделенную объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной TLC с получением цис-4-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-3-(4-нитрофенил)морфолин-2-карбоксамида (510 мг, 911,48 мкмоль, 95,27% выход) виде светло-желтой смолы. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 2,36 (д, J=1,2 Гц, 3 Н), 2,48 (дд, J=12,8, 2,3 Гц, 1 Н), 2,79-2,86 (м, 1 Н), 3,11 (д, J=13,7 Гц, 1 Н), 3,58(д, J=13,7 Гц, 1 Н), 3,73 (с, 3 Н), 3,80 (с, 3 Н), 3,91 (тд, J=11,6, 3,2 Гц, 1 Н), 4,24 (дд, J=11,4, 3,1 Гц, 1 Н), 4,34 (д, J=3,4 Гц, 1 Н), 4,62 (д, J=3,7 Гц, 1Н), 6,50-6,57 (м, 2 Н), 7,21 (д, J=8,1 Гц, 1 Н), 7,34 (д, J=8,1 Гц, 1 Н), 7,41-7,51 (м, 1 Н), 7,64-7,76 (м, 3 Н), 8,12 (д, J=8,8 Гц, 2 Н), 8,77 (с, 1 Н). LC-MS: (ES) m/z 560,2 (M+H⁺).

Стадия i) Смесь цис-4-[(2,4-диметоксифенил)метил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-3-(4-нитрофенил)морфолин-2-карбоксамида (0,19 г, 339,57 мкмоль) в TFA (4 мл) перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли DCM (6 мл) и подщелачивали до pH=8~9 добавлением насыщенного раствора NaHCO₃. Органический слой отделяли с получением раствора цис-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-3-(4-нитрофенил)морфолин-2-карбоксамида (полученного с количественным выходом (139,01 мг)) в DCM (6 мл), и органическую фазу использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия j) К раствору цис-N-[4-метил-3-(трифторметил) фенил]-3-(4-нитрофенил)морфолин-2-карбоксамида (139,01 мг, 339,58 мкмоль) в DCM (6 мл) добавляли TEA (51,54 мг, 509,37 мкмоль, 70,90 мкл) и 2-фтор-6-метилбензоилхлорид (58,61 мг, 339,58 мкмоль) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Смесь разбавляли DCM (20 мл), промывали насыщенным солевым раствором (2×10 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного вещества. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка 4 г SepaFlash® Silica Flash Column, элюирование с градиентом 0~10% MeOH/DCM при 18 мл/мин) с получением цис-4-(2-фтор-6-метил-бензоил)-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-3-(4-нитрофенил)морфолин-2-карбоксамида (160 мг, 269,85 мкмоль, 79,47% выход, 92% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,86-2,02 (м, 3 Н), 2,33-2,43 (м, 5 Н), 3,11-3,22 (м, 1 Н), 3,29-3,45 (м, 1 Н), 3,73-3,90 (м, 2 Н), 4,15-4,28 (м, 1 Н), 4,65-4,83 (м, 1 Н), 6,26 (ушир.с, 1 Н), 6,96-7,19 (м, 3 Н), 7,28-7,40 (м, 2 Н), 7,68 (ушир.д, J=7,78 Гц, 1 Н), 7,85 (д, J=2,01 Гц, 1 Н), 7,92 (дд, J=17,82, 8,78 Гц, 2 Н), 8,12-8,23 (м, 2 Н), 9,86 (ушир.д, J=14,81 Гц, 1 Н). LC-MS R_t (время

удерживания): 0,93 мин; MS: (ES) m/z 546,2 ($M+H^+$).

Стадия к) К смеси цис-4-(2-фтор-6-метил-бензоил)-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-3-(4-нитрофенил)морфолин-2-карбоксамида (120 мг, 219,99 мкмоль) и NH_4Cl (11,77 мг, 219,99 мкмоль) в MeOH (2,5 мл) / THF (2,5 мл) / H_2O (1 мл) добавляли Fe (73,71 мг, 1,32 ммоль). Затем смесь перемешивали при 70°C в течение 0,5 ч. Смесь разбавляли EtOAc (20мл) и подщелачивали до pH=8~9 добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$. Отделенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного вещества цис-3-(4-аминофенил)-4-(2-фтор-6-метил-бензоил)-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]морфолин-2-карбоксамида (100 мг, 180,41 мкмоль, 82,01% выход, 93% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества. LC-MS: (ES) m/z 516,2 ($M+H^+$).

Стадия л) К смеси цис-3-(4-аминофенил)-4-(2-фтор-6-метил-бензоил)-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]морфолин-2-карбоксамида (100 мг, 193,99 мкмоль) в MeOH (3 мл) добавляли циклопентанон (19,58 мг, 232,78 мкмоль, 20,61 мкл), HOAc (11,65 мг, 193,99 мкмоль, 11,09 мкл) и $NaBH_3CN$ (30,48 мг, 484,97 мкмоль) одной порцией при 25°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили H_2O (10 мл) и экстрагировали DCM (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2×5 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela Durashell C18 150×30 5 мк; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 42%-72%, 8 мин) с получением целевого продукта цис-3-[4-(циклопентиламино)фенил]-4-(2-фтор-6-метил-бензоил)-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]морфолин-2-карбоксамида (0,1 г, 171,35 мкмоль) (45 мг, 98% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,29-1,48 (м, 3 H), 1,63-1,74 (м, 3 H), 1,87-2,00 (м, 2 H), 2,01-2,09 (м, 3 H), 2,35-2,49 (м, 4 H), 3,12 (ушир.д, J=13,80 Гц, 1 H), 3,38-3,53 (м, 1 H), 3,56-3,76 (м, 2 H), 3,81-4,00 (м, 1 H), 4,16 (ушир.д, J=11,04 Гц, 1 H), 4,35-4,49 (м, 1 H), 4,52-4,58 (м, 1 H), 4,63 (дд, J=14,05, 3,01 Гц, 1 H), 4,92 (д, J=3,51 Гц, 1 H), 6,36-6,42 (м, 1 H), 6,50 (д, J=8,53 Гц, 1 H), 6,82-6,99 (м, 2 H), 6,99-7,16 (м, 2 H), 7,18-7,25 (м, 1 H), 7,32 (тд, J=7,97, 6,15 Гц, 1 H), 7,37-7,51 (м, 1 H), 7,52-7,59 (м, 1 H), 7,69 (ушир.д, J=8,03 Гц, 1 H), 8,13-8,45 (м, 1 H). LC-MS: (ES) m/z 584,3 ($M+H^+$).

Биологические примеры

Пример В1: Ингибирование связывания C5a-C5aR

Клетки U937 изначально получали из American Type Culture Collection (ATCC) и трансфицировали человеческим рецептором C5a receptor (C5aR). Клетки U937/C5aR культивировали при 37°C, 5% CO_2 в RPMI1640(Gibco), дополненной 10% FBS(Gibco) и 350 мкг/мл генетицина (Gibco) и пассировали каждые 3 дня для поддержания плотности в диапазоне от 1×10^5 до 2×10^6 клеток/мл.

Биотинилирование C5a человека проводили в соответствии с процедурой, предоставленной производителем (Thermo Scientific, A39257). 10 mM раствор сульфо-

NHS-LC-биотин получали путем немедленного добавления 180 мкл ультрачистой H_2O во флакон 1 мг. 12 мкл реагента 10 мМ биотин добавляли к 200 мкг раствора человеческого C5a, осторожно пипетировали в течение 3 секунд и инкубировали на льду в течение 2 часов. Центрифужный фильтр Amicon ultra-0,5 (Millipore, UFC5003BK) предварительно промывали Milli-Q H_2O , центрифугировали при 14000g в течение 5 мин непосредственно перед использованием. В прибор добавляли образец до 500 мкл (разбавленный PBS) и закрывали крышкой. Устройство вращалось при 14000 g в течение примерно 5 мин. В фильтрующее устройство добавляли 250 мкл PBS, подвергали вращению при 14000g в течение 5 мин и многократно промывали 6 раз. Фильтрующее устройство отделяли от микроцентрифужной пробирки и помещали вверх дном в чистую микроцентрифужную пробирку, вращали в течение 2 мин при 1000g для переноса концентрированного образца из устройства в пробирку.

Клетки U937/C5aR собирали и дважды промывали PBS, клетки суспендировали в буфере PBS+0,1% BSA при плотности 3×10^6 клеток/мл. 100 мкл клеточной суспензии добавляли в 96-луночный микропланшет. 50 мкл соединения, разведенного в буфере для анализа, и 50 мкл биотинилированного лиганда человеческого C5a (30 нМ) добавляли в соответствующие лунки по порядку и планшет инкубировали на льду в течение 120 мин, а затем центрифугировали при 1000 об/мин в течение 3-5 мин при 4°C. Супернатант удаляли и клетки дважды промывали предварительно охлажденным PBS. К клеткам добавляли 100 мкл стрептавидина, конъюгированного с FITC, инкубировали на льду еще 30 мин, и затем центрифугировали при 1000 об/мин в течение 3-5 мин при 4°C. Супернатант удаляли и клетки дважды промывали предварительно охлажденным PBS. Для суспендирования клеток добавляли 150 мкл PBS, и сигналы регистрировали с помощью FACS (Beckman, Cytoflex). Значения IC_{50} были рассчитаны с помощью программного обеспечения GraphPad Prism и представлены в таблице В1.

Таблица В1

| Соединение No./название | IC_{50} (нМ) |
|-------------------------|----------------|
| 2 | + |
| 4 | + |
| 5 | +++ |
| 6 | ++ |
| 7 | + |
| 8 | + |
| 9 | + |
| 10 | ++ |
| 11 | ++ |
| 13 | + |
| 14 | + |

| | |
|----|------|
| 15 | + |
| 16 | + |
| 17 | ++ |
| 18 | + |
| 19 | + |
| 20 | + |
| 22 | ++ |
| 23 | + |
| 24 | + |
| 25 | ++ |
| 26 | + |
| 27 | + |
| 28 | + |
| 29 | + |
| 30 | + |
| 32 | + |
| 33 | + |
| 34 | + |
| 35 | + |
| 36 | ++ |
| 38 | + |
| 40 | ++++ |
| 41 | ++ |
| 42 | ++++ |
| 44 | +++ |
| 46 | +++ |
| 47 | +++ |
| 49 | ++++ |
| 50 | ++++ |
| 51 | ++++ |
| 52 | + |
| 54 | +++ |
| 55 | +++ |
| 56 | ++++ |

| | |
|-----|------|
| 57 | +++ |
| 58 | +++ |
| 59 | +++ |
| 60 | + |
| 61 | + |
| 62 | +++ |
| 63 | ++++ |
| 64 | ++ |
| 65 | +++ |
| 66 | ++++ |
| 67 | ++++ |
| 68 | + |
| 69 | +++ |
| 70 | ++ |
| 71 | ++++ |
| 73 | +++ |
| 74 | + |
| 76 | + |
| 77 | + |
| 78 | +++ |
| 79 | + |
| 83 | + |
| 84 | ++++ |
| 88 | +++ |
| 89 | ++++ |
| 90 | +++ |
| 92 | + |
| 94 | ++++ |
| 95 | ++ |
| 96 | ++++ |
| 97 | ++ |
| 98 | ++++ |
| 99 | + |
| 102 | + |

| | |
|-----|------|
| 103 | + |
| 104 | + |
| 105 | + |
| 107 | + |
| 109 | ++ |
| 110 | +++ |
| 111 | +++ |
| 113 | + |
| 114 | ++++ |
| 115 | +++ |
| 118 | ++++ |
| 119 | ++++ |
| 121 | +++ |
| 122 | + |
| 123 | +++ |
| 124 | +++ |
| 126 | ++++ |
| 126 | ++++ |
| 129 | + |
| 134 | + |
| 135 | +++ |
| 136 | + |
| 138 | +++ |
| 139 | ++++ |
| 141 | +++ |
| 142 | + |
| 144 | +++ |
| 144 | ++ |
| 147 | ++++ |
| 155 | ++ |
| 158 | ++++ |
| 161 | +++ |
| 162 | +++ |
| 166 | + |

| | |
|-----|------|
| 170 | ++ |
| 180 | + |
| 184 | + |
| 187 | +++ |
| 188 | ++++ |
| 189 | +++ |
| 190 | ++ |
| 200 | – |
| 201 | – |
| 202 | – |

–: $IC_{50} > 5000$ нМ в анализе миграции; или $IC_{50} > 10000$ нМ в анализе потока Ca^{2+}

+: 5000 нМ $\geq IC_{50} \geq 2000$ нМ в анализе миграции (соединение проявляет слабую активность при 2000 нМ и % ингибирования менее 50%) или 10000 нМ $\geq IC_{50} \geq 2000$ нМ

++: 500 нМ $\leq IC_{50} < 2000$ нМ;

+++: 50 нМ $\leq IC_{50} < 500$ нМ;

++++: $IC_{50} < 50$ нМ.

Пример В2: Ингибирование связывания C5a-C5aR, определяемое анализами миграции клеток

Анализе миграции проводили с использованием поликарбонатной мембраны с порами $3,0$ мкм (Corning). Клетки U937/C5aR собирали и дважды промывали PBS; клетки суспендировали в сбалансированном солевом растворе Хенкса (HBSS) + 1% буфер FBS при плотности 6×10^6 клеток/мл. Клетки предварительно смешивали с соединением и добавляли в вставную лунку, лиганд человека C5a и соединение добавляли в нижнюю лунку по порядку, осторожно перемешивали, инкубировали в течение 30 минут при $37^\circ C$, 5% CO_2 . Помещали вставную пластину в нижнюю лунку, совершалась миграция в течение 180 мин при $37^\circ C$, 5% CO_2 . Аккуратно вынимали вставную лунку, добавляли 50 мкл CellTiter-Glo (Promega), осторожно встряхивая в течение 5 минут при комнатной температуре, переносили 150 мкл смеси на черную пластину и считывали интенсивность люминесценции с помощью микропланшет-ридера (BioTek). Значение IC_{50} были рассчитаны с помощью программного обеспечения GraphPad Prism и представлены в таблице В2.

Таблица В2

| Название соединения | Соединение №. | IC_{50} (нМ) |
|--|------------------|-------------------|
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(хиназолин-4-ил)пиперидин-3- | 5 | +++ |

| | | |
|--|-----|------|
| карбоксамид | | |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(хинолин-8-карбонил)пиперидин-3-карбоксамид | 188 | ++++ |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамид | 162 | ++ |
| бензилциклопентил(4-((2R,3S)-3-((4-метил-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)-1-(1,7-нафтиридин-8-ил)пиперидин-2-ил)фенил)карбамат | 164 | + |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-((перфторфенил)сульфонил)пиперидин-3-карбоксамид | 37 | - |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентил(1,7-нафтиридин-8-ил)амино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 168 | - |
| цис-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-2-(2-оксаспиро[4.5]декан-8-ил)пиперидин-3-карбоксамид | 203 | ++ |
| цис-3-(4-аминофенил)-4-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)морфолин-2-карбоксамид | 187 | +++ |
| цис-4-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-6-оксо-2,3,4,6,11,11а-гексагидро-1H-пиридо[1,2-b]изохинолин-3-карбоксамид | 43 | - |
| (3S,4R)-4-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-6-оксо-1,2,3,4,6,11,12,12а-октагидробензо[е]пиридо[1,2-а]азепин-3-карбоксамид | 44 | ++++ |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 193 | +++ |
| (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 47 | ++++ |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3- | 118 | ++++ |

| | | |
|--|-----|------|
| (трифторметил)фенил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид | | |
| (2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид | 119 | ++++ |
| цис-4-(4-(циклопентиламино)фенил)-7-фтор-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-6-оксо-1,2,3,4,6,11,12,12a-октагидробензо[е]пиридо[1,2-a]азепин-3-карбоксамид | 41 | +++ |
| (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 54 | +++ |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 77 | - |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(пиридин-3-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 57 | +++ |
| цис-N-(3-циано-4-метилфенил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 62 | +++ |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 147 | +++ |
| (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 49 | ++++ |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-6-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 66 | ++++ |
| (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-6-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 50 | ++++ |

| | | |
|---|-----|------|
| цис-N-(бензо[d]оксазол-6-ил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 67 | +++ |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(3-(трифторметил)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 46 | +++ |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 70 | ++ |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 111 | +++ |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(оксазол-4-карбонил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 110 | +++ |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(тиазол-4-карбонил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 114 | +++ |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(пиримидин-5-карбонил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 115 | +++ |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 78 | ++++ |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-5-гидрокси-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 204 | +++ |
| цис-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 88 | ++++ |
| цис-2-(4-(циклопентил(метил)амино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-6-метил-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-3- | 144 | +++ |

| | | |
|---|-----|------|
| карбоксамид | | |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(хинолин-7-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 73 | +++ |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-(оксетан-3-ил)-1H-индазол-6-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 59 | +++ |
| цис-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(хинолин-7-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 90 | +++ |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид | 121 | +++ |
| (2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид | 126 | ++++ |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид | 189 | +++ |
| цис-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид. | 158 | ++++ |
| (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 89 | ++++ |
| цис-2-(4-((3,3-диметилморфолино)метил)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид | 141 | ++ |
| (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-(диметиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 51 | ++++ |
| (2R,3S,4aR,7aR)-N-(4-(диметиламино)фенил)-1-(2-фтор-6- | 94 | ++++ |

| | | |
|--|-----|------|
| метилбензоил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | | |
| (2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-(диметиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид | 124 | +++ |
| (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1H-индазол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 96 | +++ |
| (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид. | 98 | ++++ |
| (2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1H-индазол-5-ил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид | 138 | ++ |
| (2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индол-5-ил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид | 139 | +++ |
| цис-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(4-(((R)-2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 205 | ++++ |
| ((2R,3S)-3-(5-(трет-бутил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)пиперидин-1-ил)(2-фтор-6-метилфенил)метанон | 181 | - |
| ((2R,3S)-3-(6-(трет-бутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)пиперидин-1-ил)(2-фтор-6-метилфенил)метанон | 180 | ++++ |

-: $IC_{50} > 5000$ нМ в анализе миграции; или $IC_{50} > 10000$ нМ в анализе потока Ca^{2+}

+: 5000 нМ $\geq IC_{50} \geq 2000$ нМ в анализе миграции (соединение проявляет слабую активность при 2000 нМ и % ингибирования менее 50%) или 10000 нМ $\geq IC_{50} \geq 2000$ нМ

++: 500 нМ $\leq IC_{50} < 2000$ нМ;

+++ : 50 нМ $\leq IC_{50} < 500$ нМ;

++++: IC₅₀<50 нМ

Пример В3: Мобилизация кальция

Клетки U937/C5aR или клетки НЕК293/C5aR промывали PBS и суспендировали в среде для роста с плотностью 1×10^6 клеток/мл. Посев 20 мкл клеточной суспензии в 384-луночный планшет и культивировали в течение ночи. Переносили 250 нл раствора соединения в планшет для клеток с использованием Echo, инкубировали в течение 60 мин. К клеткам добавляли краситель Fluo-4 Direct TM и инкубировали в течение 50 мин при 37°C 5% CO₂ и 10 мин при комнатной температуре. Помещали планшет для клеток в FLIPRTETRA (Molecular Devices). Переносили 10 мкл 5-кратных концентраций EC80 агониста C5a человека в планшеты для клеток. Считывали сигнал флуоресценции, данные были рассчитаны с помощью GraphPad Prism и показаны в таблице В3.

Таблица В3

| Название соединения | Соединение No. | IC ₅₀ (нМ) |
|--|-------------------|--------------------------|
| (2R,3R)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамид | 3 | + |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамид | 4 | + |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-((2,6-диметилфенил)сульфонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 11 | + |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(3,5-диметилизоксазол-4-карбонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 190 | + |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(хиназолин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамид | 5 | + |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(хинолин-8-карбонил)пиперидин-3-карбоксамид | 188 | +++ |
| (2R,3S)-1-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 2 | + |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3- | 161 | + |

| | | |
|--|-----|---|
| (трифторметил)фенил)-1-(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамид | | |
| (2R,3R)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамид | 7 | + |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамид | 162 | + |
| бензилциклопентил(4-((2R,3S)-3-((4-метил-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)-1-(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-2-ил)фенил)карбамат | 166 | + |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(1,7-нафтиридин-8-ил)пиперидин-3-карбоксамид | 6 | + |
| бензилциклопентил(4-((2R,3S)-3-((4-метил-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)-1-(1,7-нафтиридин-8-ил)пиперидин-2-ил)фенил)карбамат | 164 | + |
| бензилциклопентил(4-((2R,3S)-3-((4-метил-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)-1-(пиридо[3,4-b]пиразин-5-ил)пиперидин-2-ил)фенил)карбамат | 165 | + |
| бензилциклопентил(4-((2R,3S)-3-((4-метил-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)-1-(хиназолин-4-ил)пиперидин-2-ил)фенил)карбамат | 163 | + |
| бензилциклопентил(4-((2R,3S)-3-((4-метил-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)-1-(пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-2-ил)фенил)карбамат | 167 | + |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-((2,4-диметилфенил)сульфонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 9 | + |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-((2,5-диметилфенил)сульфонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 10 | - |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-((3,5-диметилфенил)сульфонил)-N-(4-метил-3- | 12 | - |

| | | |
|--|----|---|
| (трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | | |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(мезитилсульфонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 13 | + |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-((4-фтор-2- метилфенил)сульфонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 15 | + |
| (2R,3S)-1-((3-хлор-2-метилфенил)сульфонил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 16 | - |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-((5-фтор-2- метилфенил)сульфонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 17 | + |
| (2R,3S)-1-((3-фтор-2-метилфенил)сульфонил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 18 | - |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-((2,6- дифторфенил)сульфонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 19 | + |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-((2,6- дихлорфенил)сульфонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 20 | - |
| метил-2-(((2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-3-((4-метил- 3-(трифторметил)фенил)карбамоил)пиперидин-1- ил)сульфонил)-3-метилбензоат | 21 | - |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(о-толилсульфонил)пиперидин-3- карбоксамид | 22 | - |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-((2- метоксифенил)сульфонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 23 | + |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-((2- трифторметокси)фенил)сульфонил)пиперидин-3-карбоксамид | 24 | - |

| | | |
|---|----|---|
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-((2-фторфенил)сульфонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 25 | – |
| (2R,3S)-1-((2-хлорфенил)сульфонил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 26 | – |
| (2R,3S)-1-((2-бромфенил)сульфонил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 27 | + |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-((2-(трифторметил)фенил)сульфонил)пиперидин-3-карбоксамид | 28 | + |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-((2-(метилсульфонил)фенил)сульфонил)пиперидин-3-карбоксамид | 29 | + |
| (2R,3S)-1-((2-цианофенил)сульфонил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 30 | + |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-((2-нитрофенил)сульфонил)пиперидин-3-карбоксамид | 14 | + |
| метил-2-(((2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-3-((4-метил-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)пиперидин-1-ил)сульфонил)бензоат | 31 | + |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(нафталин-2-илсульфонил)пиперидин-3-карбоксамид | 32 | + |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(нафталин-1-илсульфонил)пиперидин-3-карбоксамид | 33 | + |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(фенилсульфонил)пиперидин-3-карбоксамид | 34 | – |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3- | 35 | – |

| | | |
|--|-----|---|
| (трифторметил)фенил)-1-(пиридин-3-илсульфонил)пиперидин-3-карбоксамид | | |
| (2R,3S)-1-((2-хлорпиридин-3-ил)сульфонил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 36 | + |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-((перфторфенил)сульфонил)пиперидин-3-карбоксамид | 37 | + |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-((1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбоксамид | 38 | - |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-((3,5-диметилизоксазол-4-ил)сульфонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 8 | + |
| (2R,3S)-1-(бензилсульфонил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 40 | + |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентил(1,7-нафтиридин-8-ил)амино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 168 | + |
| (2R,3R)-2-(4-(циклопентил(1,7-нафтиридин-8-ил)амино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 171 | + |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентил(тиено[2,3-с]пиридин-7-ил)амино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 173 | + |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентил(изохинолин-1-ил)амино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 175 | + |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентил(хиназолин-4-ил)амино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 177 | + |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентил(фталазин-1-ил)амино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 179 | + |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентил(тиазоло[4,5-с]пиридин-4-ил)амино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 169 | + |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентил(пиридо[3,4-в]пиразин-5-ил)амино)фенил)-N-(4-метил-3- | 172 | + |

| | | |
|--|-----|------|
| (трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | | |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентил(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 176 | + |
| (2R,3R)-2-(4-(циклопентил(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 174 | + |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентил(пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 178 | + |
| цис-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-2-(2-оксаспиро[4.5]декан-8-ил)пиперидин-3-карбоксамид | 203 | + |
| (2R,3S)-2-(4-(N-циклопентил-2-фтор-6-метилбензамидо)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 188 | + |
| цис-3-(4-аминофенил)-4-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)морфолин-2-карбоксамид | 187 | + |
| цис-4-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-6-оксо-2,3,4,6,11,11а-гексагидро-1H-пиридо[1,2-b]изохинолин-3-карбоксамид | 43 | + |
| (3S,4R)-4-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-6-оксо-1,2,3,4,6,11,12,12а-октагидробензо[е]пиридо[1,2-а]азепин-3-карбоксамид | 44 | ++ |
| (3R,4S)-4-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-6-оксо-1,2,3,4,6,11,12,12а-октагидробензо[е]пиридо[1,2-а]азепин-3-карбоксамид | 45 | + |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 193 | ++++ |
| (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 47 | ++++ |
| (2S,3R,4aS,7aS)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидро- | 48 | + |

| | | |
|---|-----|-----|
| 1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | | |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 200 | + |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид | 118 | +++ |
| (2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид | 119 | +++ |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-6-(2,2,2-трифторэтил)октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид | 206 | + |
| цис-4-(4-(циклопентиламино)фенил)-7-фтор-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-6-оксо-1,2,3,4,6,11,12,12a-октагидробензо[e]пиридо[1,2-a]азепин-3-карбоксамид | 41 | + |
| (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 52 | + |
| (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 53 | + |
| (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 54 | + |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 79 | + |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 77 | + |
| (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6- | 185 | + |

| | | |
|---|-----|-----|
| метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)бензил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | | |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(3-фторфенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 56 | +++ |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(пиридин-3-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 57 | + |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(2-метилпиримидин-5-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 58 | +++ |
| цис-N-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 60 | +++ |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 61 | + |
| цис-N-(3-циано-4-метилфенил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 62 | +++ |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(6-метилпиридин-3-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 63 | ++ |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(3,4-дихлорфенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 64 | + |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(3,4-дифторфенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 65 | +++ |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 147 | +++ |

| | | |
|---|-----|------|
| (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 49 | ++++ |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-6-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 66 | ++++ |
| (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-6-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 50 | ++ |
| цис-N-(бензо[d]оксазол-6-ил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 67 | +++ |
| цис-N-(бензо[d]тиазол-6-ил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 69 | + |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 71 | + |
| цис-3-(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-1-ил(2-фтор-6-метилфенил)метанон | 72 | + |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(3-(трифторметил)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 46 | +++ |
| цис-N-(3-хлорфенил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 55 | ++ |
| цис-2-(4-(циклопентил(метил)амино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 201 | + |
| трет-бутил-6-цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамидо)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат | 202 | + |

| | | |
|---|-----|----|
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 184 | + |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(3-(диметилфосфорил)-4-метилфенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 76 | + |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 70 | + |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 111 | + |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-карбонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 112 | - |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(оксазол-4-карбонил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 110 | - |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(1-метил-1H-имидазол-4-карбонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 113 | - |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(тиазол-4-карбонил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 114 | - |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1-(пиримидин-5-карбонил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 115 | - |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-формамидо-3-гидроксифенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 68 | ++ |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 78 | ++ |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6- | 204 | + |

| | | |
|--|-----|------|
| метилбензоил)-5-гидрокси-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | | |
| цис-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 88 | ++++ |
| цис-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 75 | - |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 74 | - |
| цис-2-(4-(циклопентил(метил)амино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-6-метил-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид | 144 | + |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(хинолин-7-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 73 | +++ |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-(оксетан-3-ил)-1H-индазол-6-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 59 | ++ |
| цис-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(хинолин-7-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 90 | +++ |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид | 121 | +++ |
| (2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид | 126 | + |
| цис-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-пироло[4,3-b]пиридин-6- | 189 | + |

| | | |
|---|-----|-----|
| ил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид | | |
| цис-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 158 | +++ |
| (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 89 | ++ |
| цис-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид | 135 | ++ |
| цис-N-(4-(диметиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид | 136 | + |
| цис-2-(4-((3,3-диметилморфолино)метил)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид | 141 | + |
| (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-(диметиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 51 | ++ |
| (2R,3S,4aR,7aR)-N-(4-(диметиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид. | 94 | + |
| цис-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 117 | + |
| цис-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-фенил-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид | 129 | + |
| цис-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(пиридин-3-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид | 128 | + |

| | | |
|---|-----|----|
| цис-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид | 127 | + |
| (2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-(диметиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид | 124 | + |
| (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1H-индазол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 96 | + |
| (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид | 98 | ++ |
| (2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1H-индазол-5-ил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид | 138 | + |
| (2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индол-5-ил)октагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид | 139 | + |
| ((2R,3S)-3-(5-(трет-бутил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)пиперидин-1-ил)(2-фтор-6-метилфенил)метанон | 181 | + |
| ((2R,3S)-3-(6-(трет-бутил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)пиперидин-1-ил)(2-фтор-6-метилфенил)метанон | 180 | + |
| (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-3-карбоксамид | 159 | + |
| ((2R,3R)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-3-(((4-метил-3-(трифторметил)фенил)амино)метил)пиперидин-1-ил)(2-фтор-6-метилфенил)метанон | 160 | + |

–: $IC_{50} > 5000$ нМ в анализе миграции; или $IC_{50} > 10000$ нМ в анализе потока Ca^{2+}

+: 5000 нМ $\geq IC_{50} \geq 2000$ нМ в анализе миграции (соединение проявляет слабую активность при 2000 нМ и % ингибирования менее 50%) или 10000 нМ $\geq IC_{50} \geq 2000$ нМ

++: $500 \text{ нМ} \leq \text{IC}_{50} < 2000 \text{ нМ}$;

+++: $50 \text{ нМ} \leq \text{IC}_{50} < 500 \text{ нМ}$;

++++: $\text{IC}_{50} < 50 \text{ нМ}$.

Пример В4: In vivo характеристика выбранных соединений

Соединения No. 47, 49 и 89 использовали для характеристики их активности in vivo. Названия соединений приведены в таблице В4.

Таблица В4

| Соединение No. | Название соединения |
|----------------|---|
| 47 | (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 49 | (2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |
| 89 | (2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид |

C5a-индуцированная нейтропения на модели яванского макака

Для изучения эффективности соединений на модели приматов, отличных от человека, нейтропению, индуцированную C5a (hC5a) человека, исследовали на модели яванского макака. Внутривенная инъекция hC5a индуцировала активацию адгезивных молекул на стенках кровеносных сосудов, что приводило к уменьшению количества нейтрофилов в кровотоке и прикрепленных к стенкам сосудов. Обезьянам предварительно вводили носитель или определенное соединение и через 4 часа вводили hC5a (10 мкг/кг, ACROBiosystems) и через 1 минуту определяли количество нейтрофилов в периферической крови. Схема эксперимента показана на фиг. 1А.

На фиг. 1В показано, что соединения No. 47 и 49 эффективно устраняли нейтропению, вызванную человеческим C5a, у яванских макаков по сравнению с носителем в качестве отрицательного контроля. Процентное изменение количества нейтрофилов в крови, собранной после инъекции C5a (241 мин), рассчитывали относительно образца, собранного до инъекции C5a (239 мин). Концентрацию каждого соединения в плазме рассчитывали как среднюю концентрацию перед инъекцией C5a 2 отдельным обезьянам.

C5a-индуцированная нейтропения в модели мышей с нокаутом C5aR человека

Для изучения эффективности соединений на животной модели были получены мыши с нокаутом C5aR человека путем замены кодирующей области C5aR мыши кодирующей последовательностью C5aR человека. Внутривенная инъекция hC5a

индуцировала активацию адгезивных молекул на стенках кровеносных сосудов, что приводило к уменьшению нейтрофилов в кровотоке и прикрепленных к стенкам сосудов. Мышам с нокаутом C5aR человека предварительно вводили носитель или специфическое соединение и через 2 часа вводили C5a человека (20 мкг/кг, ACROBiosystems) и через 1 минуту проводили количественный анализ нейтрофилов в периферической крови. Схема эксперимента показана на фиг. 2А.

На фиг. 2В показано, что соединение № 49 эффективно купировало нейтропению, индуцированную C5a человека, у мышей с нокаутом C5aR человека при дозах 0,3 мг/кг и 3 мг/кг. Процентное изменение количества нейтрофилов в крови, собранной после инъекции C5a (121 мин), по сравнению с образцом, собранным до инъекции C5a (119 мин). Концентрация каждого соединения в плазме представляет собой среднюю концентрацию перед инъекцией C5a 3 отдельным мышам.

Анализ FACS нейтрофилов CD11b

Образцы периферической крови собирали у яванских макаков/мышей с нокаутом huC5aR в указанные моменты времени. Аликвоты по 100 мкл смешивали с различными концентрациями C5a и инкубировали при 37°C в течение 30 минут. Кровь охлаждали на влажном льду по меньшей мере 3 минуты, добавляли моноклональные антитела против CD11b (BD Biosciences) и инкубировали при 4°C в течение 60 минут. Эритроциты лизировали, добавляя буфер для лизиса эритроцитов (Solarbio), и инкубировали на льду в течение 10 мин, лейкоциты дважды промывали предварительно охлажденным PBS и суспендировали в 2% буфере PFA/PBS. Нейтрофилы классифицировали с помощью проточной цитометрии по их свойствам прямого/бокового светорассеяния, а среднюю интенсивность флуоресценции анти-CD11b окрашивания клеток определяли с помощью FACS (Beckman).

На фиг. 3 показано, что C5a-индуцированная активация CD11b на гранулоцитах *ex vivo* в цельной крови яванского макака блокировалась предварительным пероральным введением соединений No. 47 и 49 в дозе 10 мг/кг. Значения EC50 соединения No. 47 и 49 были сопоставимы при $2,759 \times 10^{-7}$ М и $2,559 \times 10^{-7}$ М, соответственно. Процент сигнала CD11b рассчитывали по формуле $\% = \frac{(MFI[C5a \text{ конц.}] - MFI[C5a=0])}{(MFI[\text{max}] - MFI[C5a=0])} \times 100\%$. Каждая точка данных была средним значением для 2 отдельных обезьян. Концентрация каждого соединения в плазме представляет собой среднюю концентрацию до инъекции C5a 2 отдельным обезьянам.

На фиг. 4 показано, что активация CD11b на нейтрофилах была заблокирована пероральным предварительным введением соединения No. 49 в цельную кровь мышей в дозах 0,3 мг/кг и 3 мг/кг через 2 часа и 12 часов после введения дозы. Цельную кровь собирали в указанные моменты времени (через 2 часа или 12 часов после введения дозы соединения) и дополнительно стимулировали человеческим C5a *in vitro*. Добавляли CD11b FACS антитело и инкубировали в течение 60 минут при 4°C до лизиса эритроцитов. Процент сигнала CD11b рассчитывали по формуле $\% = \frac{(MFI[C5a \text{ конц.}] - MFI[C5a=0])}{(MFI[\text{max}] - MFI[C5a=0])} \times 100\%$. Каждая точка данных представляла

собой среднее значение \pm SD (стандартное отклонение) для 3 отдельных мышей.

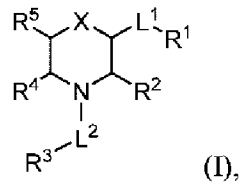
На фиг. 5 показано, что активация CD11b на нейтрофилах была заблокирована при пероральном предварительном введении соединений No. 47 и 89 в цельную кровь мышей в дозах 0,3 мг/кг и 3 мг/кг через 2 часа после введения. Цельную кровь собирали через 2 часа после введения дозы соединения и дополнительно стимулировали человеческим C5a *in vitro*. Добавляли CD11b FACS антитело и инкубировали в течение 60 минут при 4°C до лизиса эритроцитов. Процент сигнала CD11b рассчитывали по формуле $\% = (\text{MFI}[\text{C5a конц.}] - \text{MFI}[\text{C5a=0}]) / (\text{MFI}[\text{max}] - \text{MFI}[\text{C5a=0}]) \times 100\%$. Каждая точка данных была средним значением для 2 отдельных мышей.

На фиг. 6 показано, что активация CD11b на нейтрофилах была заблокирована пероральным предварительным введением соединений No. 47 и 49 в цельную кровь мышей в дозах 0,3 мг/кг и 3 мг/кг через 2 часа после введения дозы. Цельную кровь собирали через 2 часа после введения дозы соединения и дополнительно стимулировали человеческим C5a *in vitro*. Добавляли CD11b FACS антитело и инкубировали в течение 60 минут при 4°C до лизиса эритроцитов. Процент сигнала CD11b рассчитывали по формуле $\% = (\text{MFI}[\text{C5a конц.}] - \text{MFI}[\text{C5a=0}]) / (\text{MFI}[\text{max}] - \text{MFI}[\text{C5a=0}]) \times 100\%$. Каждая точка данных представляла собой среднее значение \pm SD (стандартное отклонение) для 2 отдельных мышей.

Все публикации, включая патенты, патентные заявки и научные статьи, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме для всех целей в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, включая патент, патентную заявку или научную статью, была специально и отдельно указана для включения в качестве ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где:

X представляет собой -O- или -CHR⁶-,

при условии, что когда X представляет собой -O-, тогда L¹ представляет собой *-C(O)NH-**, и L² представляет собой -C(O)-;

R¹ представляет собой C₃₋₁₂ циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, 5-12-членный гетероарил или C₆₋₁₄ арил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более R¹¹,

где каждый R¹¹ независимо представляет собой оксо, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, галоген, -CN, -OR^{1a}, -SR^{1a}, -NR^{1a}R^{1b}, -NO₂, -C(O)R^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1a}R^{1b}, -OC(O)NR^{1a}R^{1b}, -NR^{1a}C(O)R^{1b}, -NR^{1a}C(O)OR^{1b}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -NR^{1a}S(O)R^{1b}, -C(O)NR^{1a}S(O)R^{1b}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1b}, -C(O)NR^{1a}S(O)₂R^{1b}, -S(O)NR^{1a}R^{1b}, -S(O)₂NR^{1a}R^{1b}, -P(O)R^{1a}R^{1b}, C₃₋₆ циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, 5-12-членный гетероарил, C₆₋₁₄ арил, -(C₁₋₆ алкилен) NR^{1a}R^{1b}, -(C₁₋₆ алкилен) C₃₋₆ циклоалкил, -(C₁₋₆ алкилен) 3-12-членный гетероцикл, -(C₁₋₆ алкилен) 5-12-членный гетероарил или -(C₁₋₆ алкилен) C₆₋₁₄ арил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, галогена, гидроксила, C₁₋₆ алкокси и -CN,

где R^{1a} и R^{1b} каждый независимо представляют собой H, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, 5-12-членный гетероарил или C₆₋₁₄ арил, или

R^{1a} и R^{1b}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, галогена, гидроксила, C₁₋₆ алкокси и -CN;

R² представляет собой C₃₋₁₂ циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл или C₆₋₁₄ арил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более -Q-W, где:

Q представляет собой C₁₋₆ алкилен, -(N-L³-R^Q)- или -O-,

где R^Q представляет собой H, C₁₋₆ алкил, 5-12-членный гетероарил или C₆₋₁₄ арил, и

L³ представляет собой -C(O)-, *-C(O)O-CH₂-**, или связь, где * указывает на точку присоединения к N и ** указывает на точку присоединения к R^Q, W представляет собой H, C₃₋₁₂ циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, 5-12-членный гетероарил или C₆₋₁₄ арил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более R⁷;

R^3 представляет собой H, C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, 5-12-членный гетероарил или C_{6-14} арил, где C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, 5-12-членный гетероарил и C_{6-14} арил, каждый независимо, необязательно замещены одним или более R^{31} ,

где каждый R^{31} независимо представляет собой оксо, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, галоген, $-CN$, $-OR^{3a}$, $-SR^{3a}$, $-NR^{3a}R^{3b}$, $-NO_2$, $-C(O)R^{3a}$, $-OC(O)R^{3a}$, $-C(O)OR^{3a}$, $-C(O)NR^{3a}R^{3b}$, $-OC(O)NR^{3a}R^{3b}$, $-NR^{3a}C(O)R^{3b}$, $-NR^{3a}C(O)OR^{3b}$, $-S(O)R^{3a}$, $-S(O)_2R^{3a}$, $-NR^{3a}S(O)R^{3b}$, $-C(O)NR^{3a}S(O)R^{3b}$, $-NR^{3a}S(O)_2R^{3b}$, $-C(O)NR^{3a}S(O)_2R^{3b}$, $-S(O)NR^{3a}R^{3b}$, $-S(O)_2NR^{3a}R^{3b}$, $-P(O)R^{3a}R^{3b}$, C_{3-6} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, 5-12-членный гетероарил, C_{6-14} арил, $-(C_{1-6}$ алкилен) $NR^{3a}R^{3b}$, $-(C_{1-6}$ алкилен) C_{3-6} циклоалкил, $-(C_{1-6}$ алкилен) 3-12-членный гетероциклил, $-(C_{1-6}$ алкилен) 5-12-членный гетероарил или $-(C_{1-6}$ алкилен) C_{6-14} арил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, гидроксиды, C_{1-6} алкокси и $-CN$,

где R^{3a} и R^{3b} каждый независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, 5-12-членный гетероарил или C_{6-14} арил, или

R^{3a} и R^{3b} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-12-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, гидроксиды, C_{1-6} алкокси и $-CN$; и

R^4 , R^5 и R^6 каждый независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, галоген, $-CN$, гидроксил, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, 5-12-членный гетероарил или C_{6-14} арил, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, 5-12-членный гетероарил и C_{6-14} арил, каждый независимо, необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, гидроксиды, C_{1-6} алкокси и $-CN$, и где

R^4 и R^5 или R^5 и R^6 могут быть взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием кольца В, которое независимо необязательно замещено одним или более R^8 , где кольцо В представляет собой C_{3-12} циклоалкил или 3-12-членный гетероциклил, и

R^4 может быть взят с атомом углерода, к которому он присоединен, атомом азота, соседним с атомом углерода, L^2 , и частью R^3 с образованием 6-8-членного гетероцикла;

каждый R^7 независимо представляет собой оксо, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, галоген, $-CN$, $-OR^{7a}$, $-SR^{7a}$, $-NR^{7a}R^{7b}$, $-NO_2$, $-C(O)R^{7a}$, $-OC(O)R^{7a}$, $-C(O)OR^{7a}$, $-C(O)NR^{7a}R^{7b}$, $-OC(O)NR^{7a}R^{7b}$, $-NR^{7a}C(O)R^{7b}$, $-NR^{7a}C(O)OR^{7b}$, $-S(O)R^{7a}$, $-S(O)_2R^{7a}$, $-NR^{7a}S(O)R^{7b}$, $-C(O)NR^{7a}S(O)R^{7b}$, $-NR^{7a}S(O)_2R^{7b}$, $-C(O)NR^{7a}S(O)_2R^{7b}$, $-S(O)NR^{7a}R^{7b}$, $-S(O)_2NR^{7a}R^{7b}$, $-P(O)R^{7a}R^{7b}$, C_{3-6} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, 5-12-членный гетероарил, C_{6-14} арил, $-(C_{1-6}$ алкилен) $NR^{7a}R^{7b}$, $-(C_{1-6}$ алкилен) C_{3-6} циклоалкил, $-(C_{1-6}$

алкилен) 3-12-членный гетероцикл, $-(C_{1-6}$ алкилен) 5-12-членный гетероарил или $-(C_{1-6}$ алкилен) C_{6-14} арил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, гидроксид, C_{1-6} алкокси и $-CN$, где

R^{7a} и R^{7b} , каждый, независимо представляют собой H , C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, 5-12-членный гетероарил или C_{6-14} арил, или

R^{7a} и R^{7b} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, гидроксид, C_{1-6} алкокси и $-CN$;

каждый R^8 независимо представляет собой оксо, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, галоген, $-CN$, $-OR^{8a}$, $-SR^{8a}$, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-NO_2$, $-C(O)R^{8a}$, $-OC(O)R^{8a}$, $-C(O)OR^{8a}$, $-C(O)NR^{8a}R^{8b}$, $-OC(O)NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{8a}C(O)R^{8b}$, $-NR^{8a}C(O)OR^{8b}$, $-S(O)R^{8a}$, $-S(O)_2R^{8a}$, $-NR^{8a}S(O)R^{8b}$, $-C(O)NR^{8a}S(O)R^{8b}$, $-NR^{8a}S(O)_2R^{8b}$, $-C(O)NR^{8a}S(O)_2R^{8b}$, $-S(O)NR^{8a}R^{8b}$, $-S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$, $-P(O)R^{8a}R^{8b}$, C_{3-6} циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, 5-12-членный гетероарил, C_{6-14} арил, $-(C_{1-6}$ алкилен) $NR^{8a}R^{8b}$, $-(C_{1-6}$ алкилен) C_{3-6} циклоалкил, $-(C_{1-6}$ алкилен) 3-12-членный гетероцикл, $-(C_{1-6}$ алкилен) 5-12-членный гетероарил или $-(C_{1-6}$ алкилен) C_{6-14} арил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, гидроксид, C_{1-6} алкокси и $-CN$, где

R^{8a} и R^{8b} , каждый, независимо представляют собой H , C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, 5-12-членный гетероарил или C_{6-14} арил, или

R^{8a} и R^{8b} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, гидроксид, C_{1-6} алкокси и $-CN$;

L^1 представляет собой $*-C(O)NH-*$, связь, $-C(O)-$, $*-CH_2-NH-*$, или $*-C(O)NH-CH_2-*$, где $*$ указывает на точку присоединения к атому углерода пиперидина и $**$ указывает на точку присоединения к R^1 ;

L^2 представляет собой $-C(O)-$, связь, $-CH_2-$, $-S(O)_2-$ или $\#-S(O)_2-CH_2-##$, где $\#$ указывает на точку присоединения к атому азота и $##$ указывает на точку присоединения к R^3 ,

при условии, что когда X представляет собой $-CHR^6-$ и R^4 , R^5 и R^6 представляют собой все H , тогда применяется по меньшей мере одно из следующих условий:

- (1) L^1 представляет собой связь, $-C(O)-$, $*-CH_2-NH-*$ или $*-C(O)NH-CH_2-*$,
- (2) L^2 представляет собой связь, $-CH_2-$, $-S(O)_2-$ или $\#-S(O)_2-CH_2-##$, и
- (3) R^2 представляет собой фенил, замещенный одним или более $-Q-W$, где Q представляет собой $-(N-L^3-R^Q)-$, и R^Q представляет собой 5-12-членный гетероарил или C_6-

14 арил.

2. Соединение по п. 1, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^4 и R^5 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо В, которое необязательно замещено одним или более R^8 .

3. Соединение по п. 1 или 2, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где кольцо В представляет собой C_{3-12} циклоалкил, который необязательно замещен одним или более R^8 .

4. Соединение по п. 3, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где кольцо В представляет собой циклопентил, который необязательно замещен одним или более R^8 .

5. Соединение по п. 1 или 2, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где кольцо В представляет собой 3-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним или более R^8 .

6. Соединение по п. 5, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где кольцо В представляет собой тетрагидрофуранил, который необязательно замещен одним или более R^8 .

7. Соединение по п. 5, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где В представляет собой пирролидинил, который необязательно замещен одним или более R^8 .

8. Соединение по любому из п.п.1-7, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где каждый R^8 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл или $-C(O)R^{8a}$, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более галогенами.

9. Соединение по п. 1, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^4 представляет собой Н.

10. Соединение по п. 1 или 9, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^5 представляет собой Н или гидроксил.

11. Соединение по п.п. 1-10, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где X представляет собой $-CHR^6-$, где R^6 представляет собой Н.

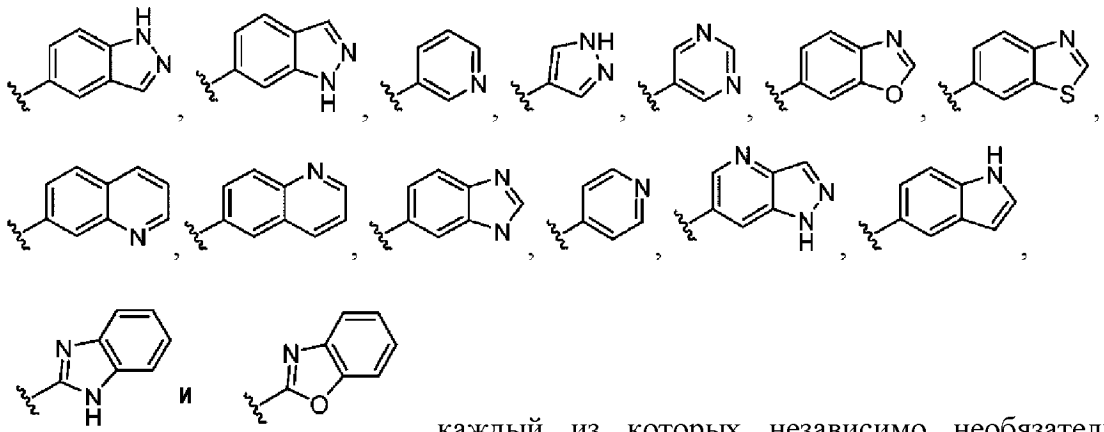
12. Соединение по п. 1, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^4 взят с атомом углерода, к которому он присоединен, атомом азота, соседним с атомом углерода, L^2 , и частью R^3 с образованием 6-8-членного гетероцикла.

13. Соединение по любому из п.п. 1-12, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^1 представляет собой C_{6-14} арил, который необязательно замещен одним или более R^{11} .

14. Соединение по п. 13, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^1 представляет собой фенил, который необязательно замещен одним или более R^{11} .

15. Соединение по любому из п.п. 1-12, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^1 представляет собой 5-12-членный гетероарил, который необязательно замещен одним или более R^{11} .

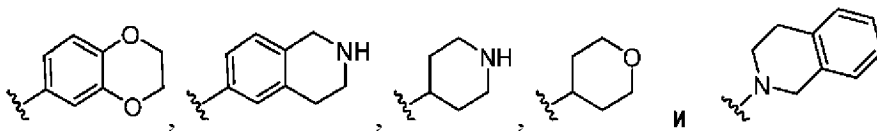
16. Соединение по п. 15, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^1 выбран из группы, состоящей из:



, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более R^{11} .

17. Соединение по любому из п.п. 1-12, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^1 представляет собой 3-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или более R^{11} .

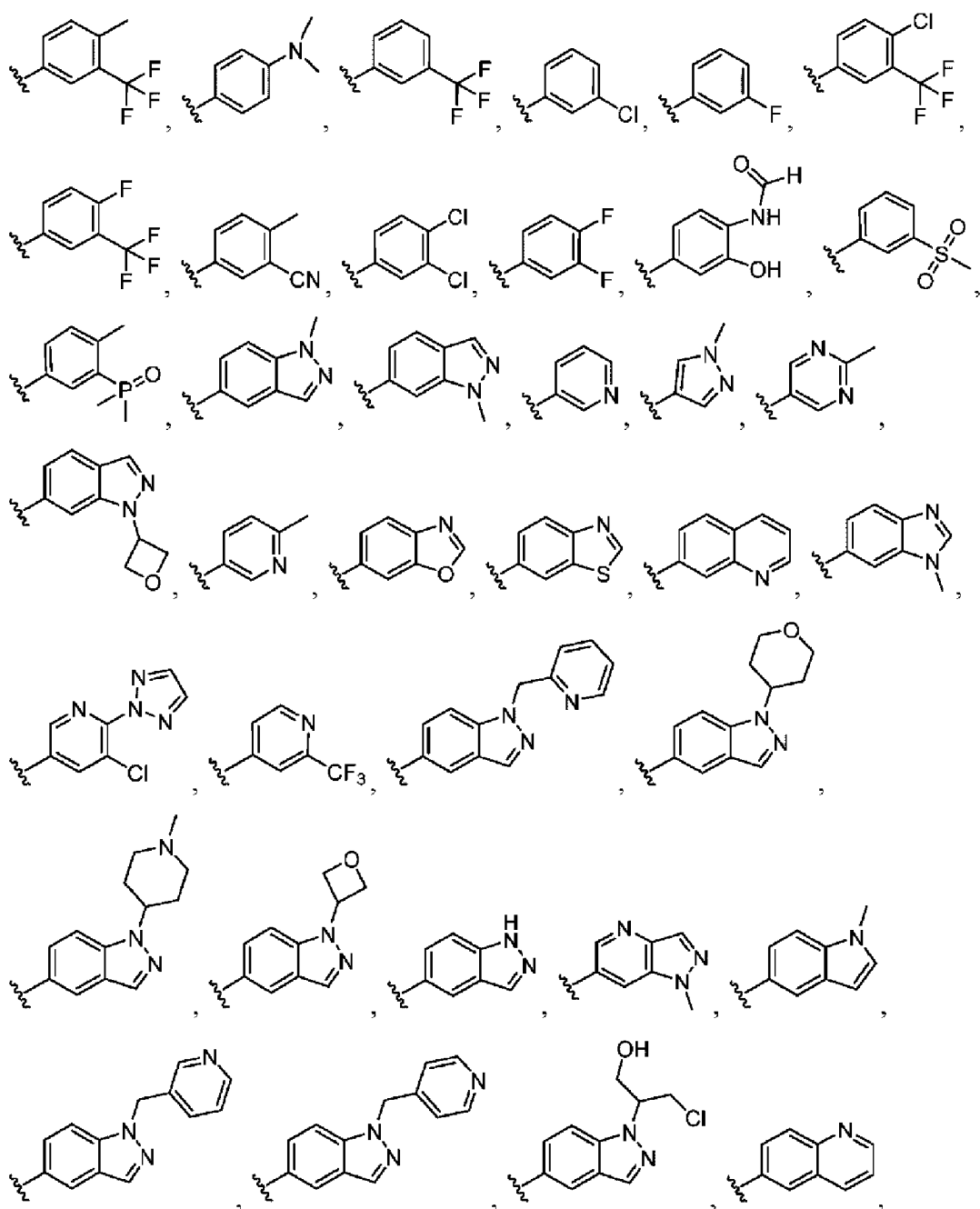
18. Соединение по п. 17, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^1 выбран из группы, состоящей из:

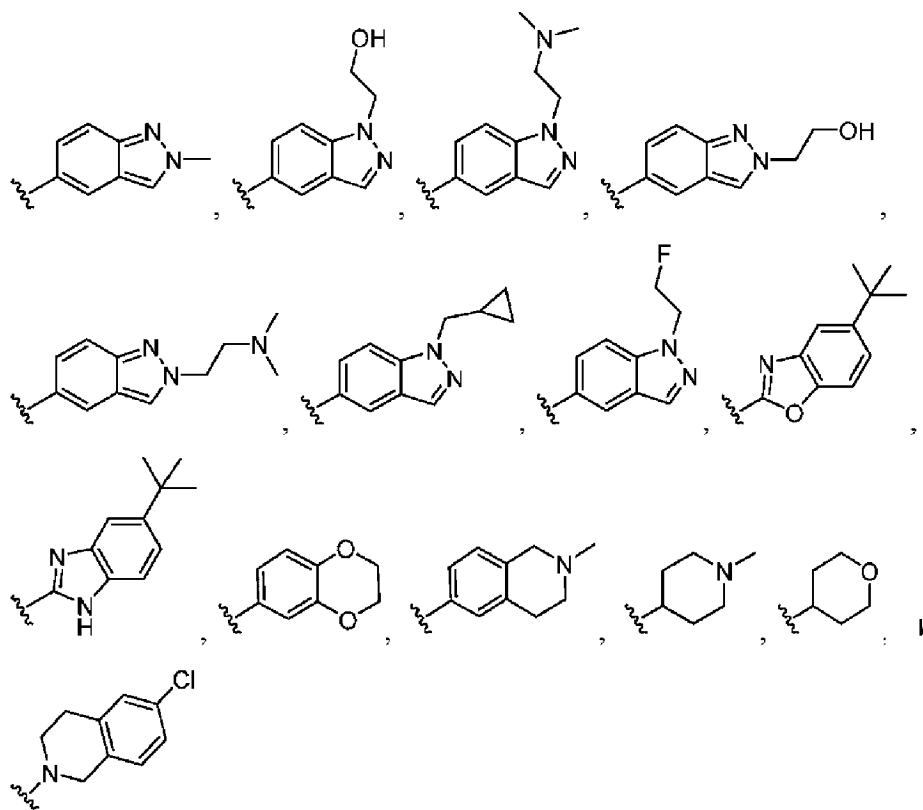


, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более R^{11} .

19. Соединение по любому из п.п. 1-18, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где каждый R^{11} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, $-NR^{1a}R^{1b}$, галоген, $-CN$, $-OR^{1a}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1b}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-P(O)R^{1a}R^{1b}$, 3-12-членный гетероцикл, 5-12-членный гетероарил, $-(C_{1-6}$ алкилен) 5-12-членный гетероарил, $-(C_{1-6}$ алкилен) $NR^{1a}R^{1b}$ или $-(C_{1-6}$ алкилен) C_{3-6} циклоалкил, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, гидроксила, C_{1-6} алкокси и $-CN$.

20. Соединение по любому из п.п. 1-12, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^1 выбран из группы, состоящей из:



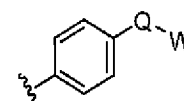


21. Соединение по любому из п.п. 1-20, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^2 представляет собой C_{6-14} арил, необязательно замещенный одним или более -Q-W.

22. Соединение по п. 21, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более -Q-W.

23. Соединение по п. 22, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически

приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^2 представляет собой



24. Соединение по любому из п.п. 1-23, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где Q представляет собой C_{1-6} алкилен.

25. Соединение по п. 24, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где Q представляет собой $-CH_2-$.

26. Соединение по любому из п.п. 1-23, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где Q представляет собой -O-.

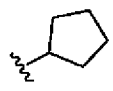
27. Соединение по любому из п.п. 1-23, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где Q представляет

собой $-(N-L^3-R^Q)-$.

28. Соединение по п. 27, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^Q представляет собой H.

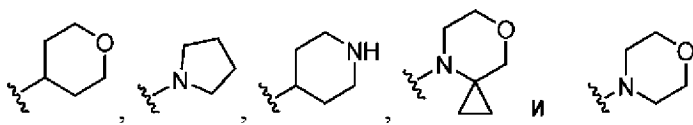
29. Соединение по п. 27, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^Q представляет собой 5-12-членный гетероарил или C_{6-14} арил.

30. Соединение по любому из п.п. 1-29, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где W представляет собой C_{3-12} циклоалкил, который необязательно замещен одним или более R^7 .

31. Соединение по п. 30, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где W представляет собой , который необязательно замещен одним или более R^7 .

32. Соединение по любому из п.п. 1-29, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где W представляет собой 3-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним или более R^7 .

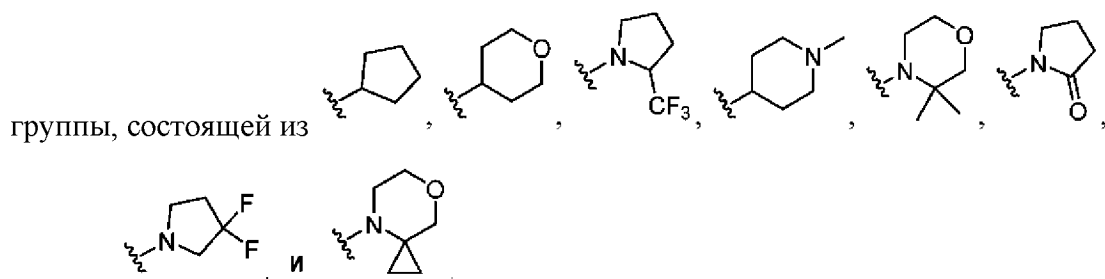
33. Соединение по п. 32, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где W выбран из группы, состоящей из:



каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более R^7 .

34. Соединение по любому из п.п. 1-33, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где каждый R^7 независимо представляет собой оксо, C_{1-6} алкил или галоген, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более галогенами.

35. Соединение по любому из п.п. 1-29, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где W выбран из



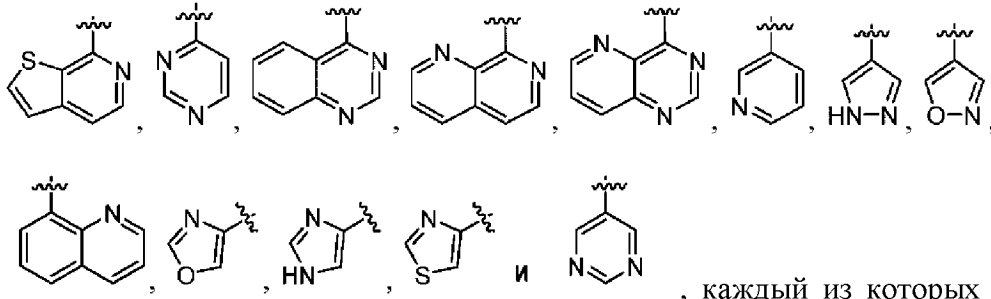
36. Соединение по любому из п.п. 1-35, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^3 представляет собой C_{6-14} арил, который независимо необязательно замещен одним или более R^{31} .

37. Соединение по п. 36, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически

приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^3 представляет собой фенил, который необязательно замещен одним или более R^{31} .

38. Соединение по любому из п.п. 1-35, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^3 представляет собой 5-12-членный гетероарил, который независимо необязательно замещен одним или более R^{31} .

39. Соединение по п. 38, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^3 выбран из группы, состоящей из:

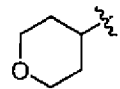


необязательно замещен одним или более R^{31} .

40. Соединение по любому из п.п. 1-35, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^3 представляет собой 3-12-членный гетероцикл, который независимо необязательно замещен одним или более R^{31} .

41. Соединение по п. 40, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически

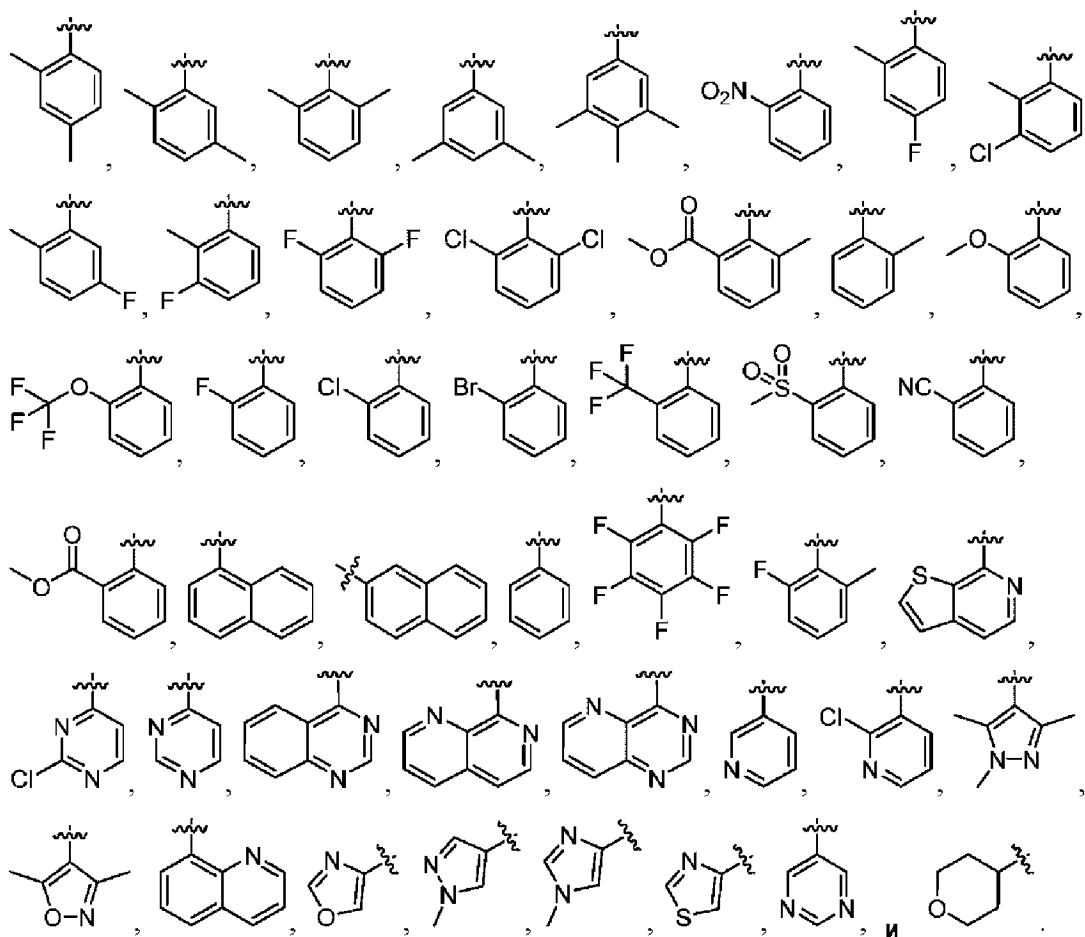
приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^3 представляет собой



который независимо необязательно замещен одним или более R^{31} .

42. Соединение по любому из п.п. 1-41, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где каждый R^{31} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, $-CN$, $-NO_2$, галоген, $-OR^{3a}$, $-C(O)OR^{3a}$ или $-S(O)_2R^{3a}$, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, гидроксила, C_{1-6} алкокси и $-CN$.

43. Соединение по любому из п.п. 1-35, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где R^3 выбран из группы, состоящей из:



44. Соединение по любому из п.п. 1-43, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где L^1 представляет собой $^*C(O)NH-^*$.

45. Соединение по любому из п.п. 1-43, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где L^1 представляет собой связь.

46. Соединение по любому из п.п. 1-43, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где L^1 представляет собой $-C(O)-$.

47. Соединение по любому из п.п. 1-43, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где L^1 представляет собой $^*C(O)NH-CH_2-^*$.

48. Соединение по любому из п.п. 1-43, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где L^1 представляет собой $^*C(O)NH-CH_2-^*$.

49. Соединение по любому из п.п. 1-48, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где L^2 представляет собой $-C(O)-$.

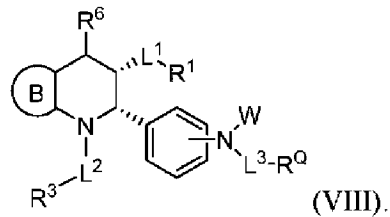
50. Соединение по любому из п.п. 1-48, или стереоизомер, таутомер, или

фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где L^2 представляет собой связь.

51. Соединение по любому из п.п. 1-48, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где L^2 представляет собой $-S(O)_2-$.

52. Соединение по любому из п.п. 1-48, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где L^2 представляет собой $\#-S(O)_2-CH_2-\#\#$.

53. Соединение по п. 1, где соединение имеет формулу (VIII),



54. Соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений в таблице 1, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных.

55. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-54, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

56. Набор, содержащий соединение по любому из п.п. 1-54, или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных.

57. Способ ингибирования рецептора C5a, включающий приведение в контакт рецептора C5a с соединением по любому из п.п.1-54, или стереоизомером, таутомером или фармацевтически приемлемой солью любого из вышеперечисленных.

58. Способ лечения расстройства, опосредованного путями комплемента, у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из п.п.1-54, или стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных.

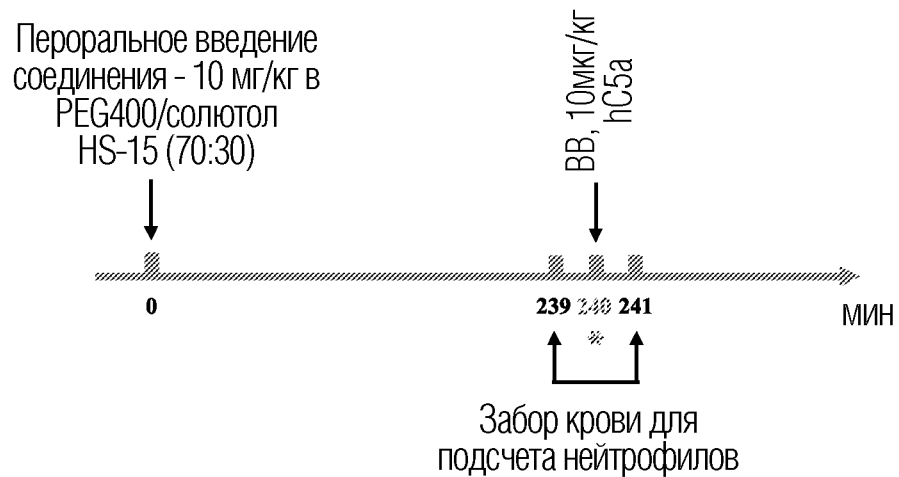
59. Способ по п.58, где расстройство представляет собой воспалительное заболевание, сердечно-сосудистое или цереброваскулярное заболевание, или аутоиммунное заболевание.

60. Способ по п.59, где расстройство представляет собой аутоиммунное заболевание.

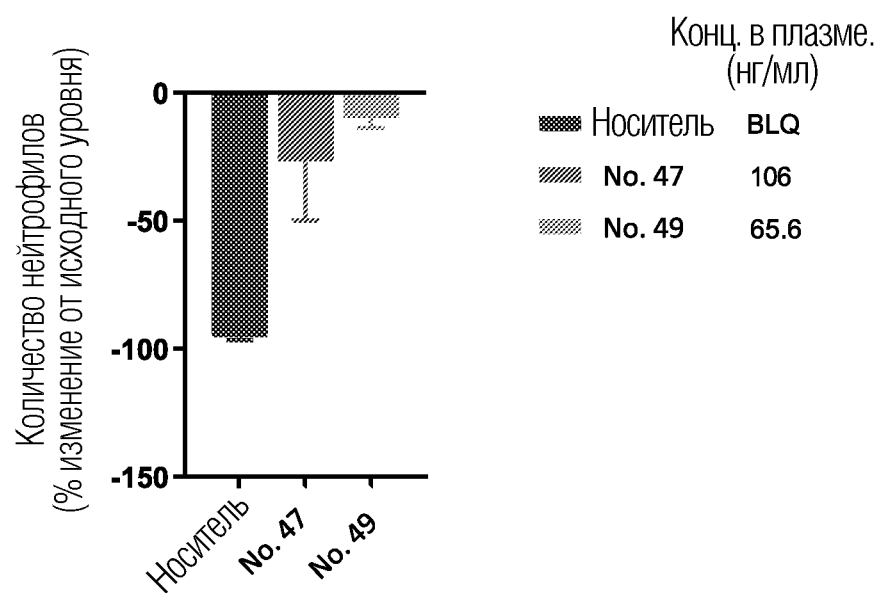
61. Способ по любому из п.п. 58-60, где заболевание или расстройство выбрано по меньшей мере из группы, состоящей из: дегенерации желтого пятна (MD), возрастной дегенерации желтого пятна (AMD), ишемического реперфузионного повреждения, артрита, ревматоидного артрита, волчанки, язвенного колита, инсульта, послеоперационного системного воспалительного синдрома, астмы, аллергической астмы, хронической обструктивной болезни легких (COPD), синдрома ночной пароксизмальной

гемоглобинурии (PNH), аутоиммунной гемолитической анемии (АИНА), болезни Гоше, миастении гравис, оптикомиелита, (NMO), рассеянного склероза, отсроченной функции трансплантата, антитело-опосредованного отторжения, атипичного гемолитико-уремического синдрома (aHUS), окклюзии центральной вены сетчатки (CRVO), окклюзии центральной артерии сетчатки (CRAO), буллезного эпидермолиза, сепсиса, септического шока, трансплантации органов, воспаления (включая, но не ограничиваясь этим, воспаление, связанное с операцией в условиях искусственного кровообращения и диализом почек), гломеруллопатии С3, мембранозной нефропатии, IgA-нефропатии, гломерулонефрита (включая, но не ограничиваясь этим, антинейтрофильное цитоплазматическое антитело (ANCA)-опосредованный гломерулонефрит, волчаночный нефрит и их комбинации), ANCA-опосредованного васкулита, шига-токсин-индуцированного HUS, и антифосфолипидное антитело-индуцированной потери беременности, болезни "трансплантат против хозяина" (GVHD), буллезного пемфигоида, гнойного гидраденита, герпетиформного дерматита, синдрома Свита, гангренозной пиодермии, ладонно-подошвенного пустулеза и пустулезного псориаза, ревматоидных нейтрофильных дерматозов, субкорнеального пустулезного дерматоза, дерматозно-артритного синдрома, связанного с кишечником, нейтрофильного эккринного гидраденита, линейного IgA дерматоза или любой их комбинации.

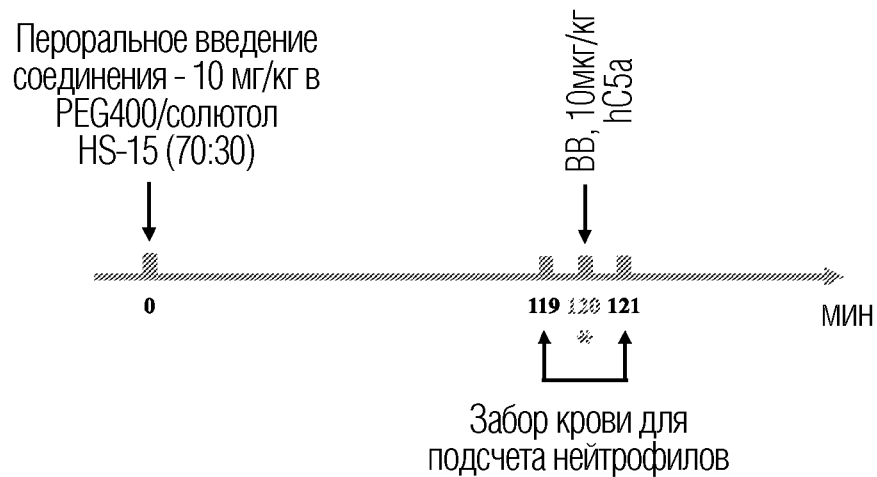
ФИГ. 1А



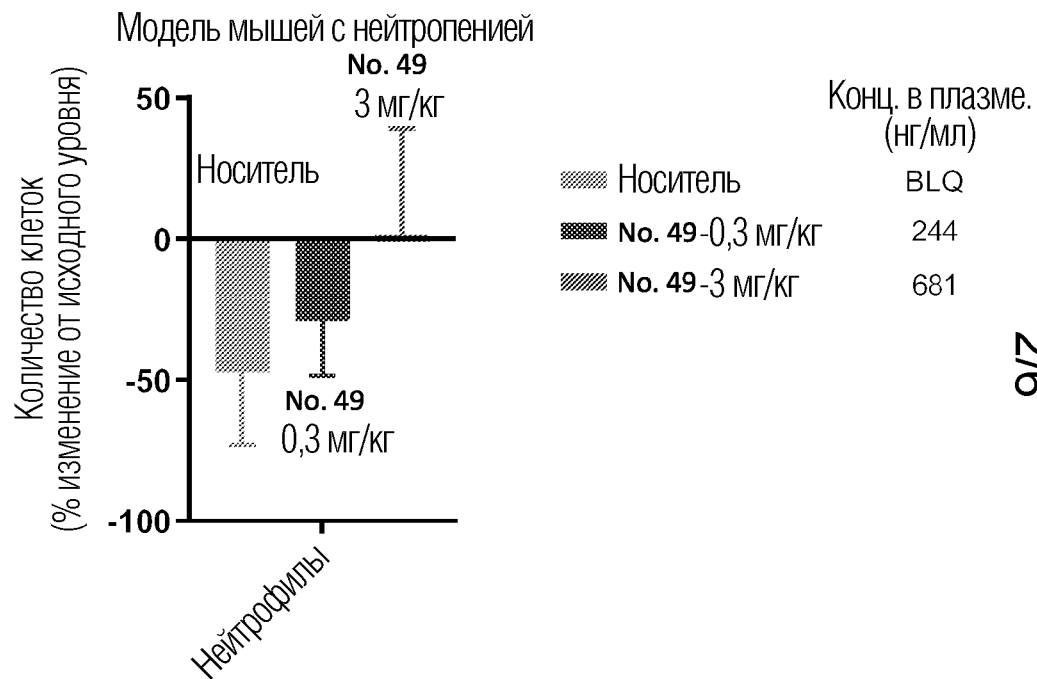
ФИГ. 1В



ФИГ. 2А

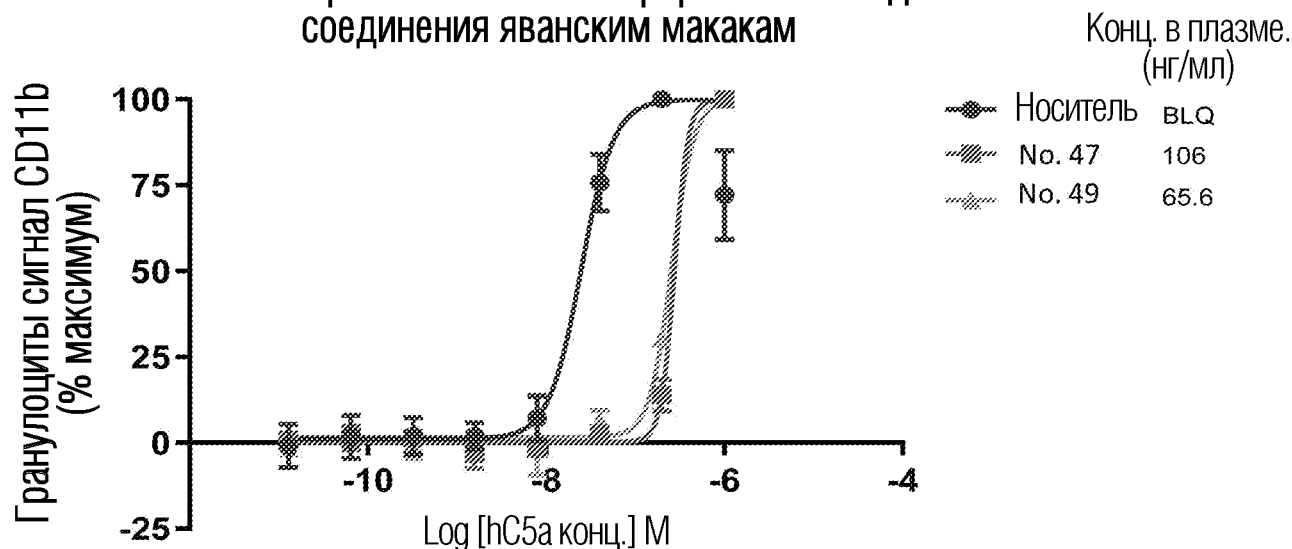


ФИГ. 2В



ФИГ. 3

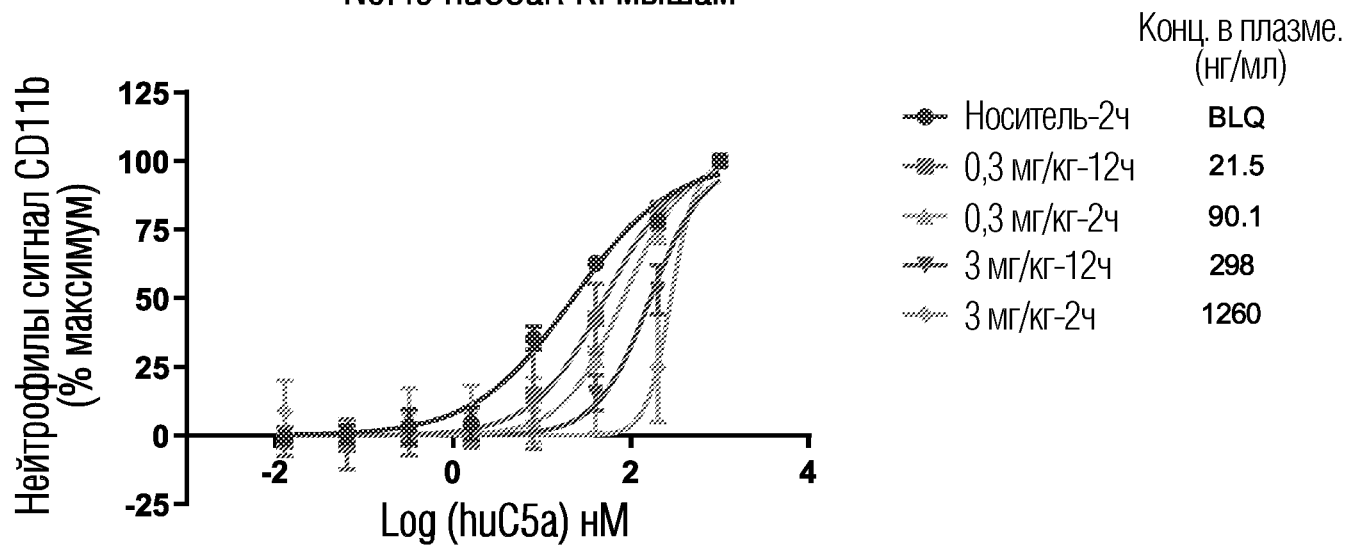
ex-vivo PD через 4 часа после перорального введения соединения яванским макакам



| | Носитель | No. 47 (10 мг/кг) | No. 49 (10 мг/кг) |
|-----------|------------|-------------------|-------------------|
| Нижний | 1.184 | 0.2471 | 1.657 |
| Верхний | = 100 | = 100 | = 100 |
| LogEC50 | -7.605 | -6.559 | -6.592 |
| HillSlope | 2.387 | 5.683 | 3.521 |
| EC50 | 2.486e-008 | 2.759e-007 | 2.559e-007 |

ФИГ. 4

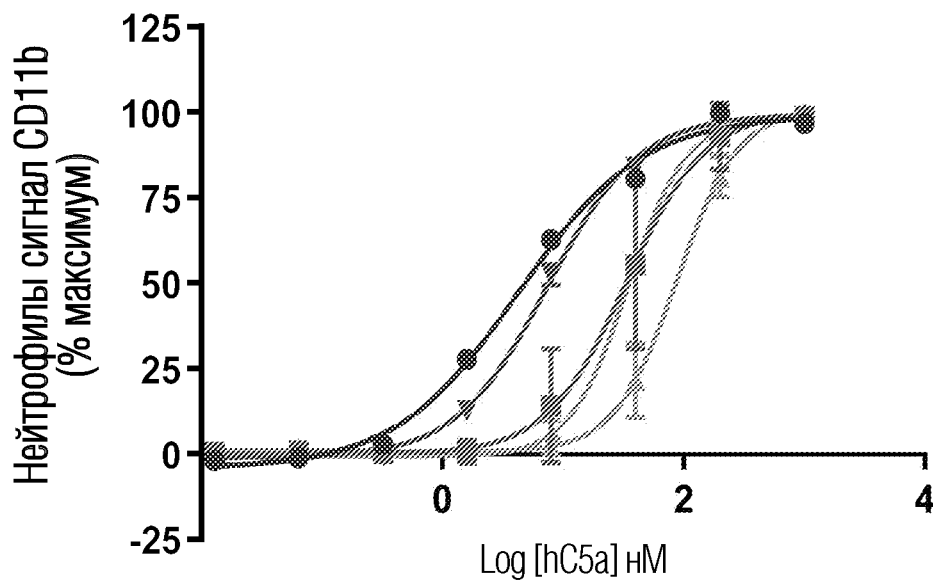
ex-vivo PD через 2 часа после перорального введения
No.49 huC5aR KI мышам



| | Носитель-2ч | 0,3 мг/кг-12ч | 0,3 мг/кг-2ч | 3 мг/кг-12ч | 3 мг/кг-2ч |
|-----------|-------------|---------------|--------------|-------------|------------|
| Нижний | = 0.000 | = 0.000 | = 0.000 | = 0.000 | = 0.000 |
| Верхний | = 100.0 | = 100.0 | = 100.0 | = 100.0 | = 100.0 |
| LogEC50 | 1.350 | 1.710 | 1.915 | 2.220 | 2.453 |
| HillSlope | 0.7860 | 1.074 | 1.283 | 1.441 | 3.124 |
| EC50 | 22.36 | 51.23 | 82.25 | 165.8 | 283.7 |

ФИГ. 5

ex-vivo PD через 2 часа после перорального введения соединения huC5aR KI мышам



- ◆ Носитель
- ▨ No. 47 0,3 мг/кг
- ▧ No. 47 3 мг/кг
- ▩ No. 89 0,3 мг/кг
- No. 89 3 мг/кг

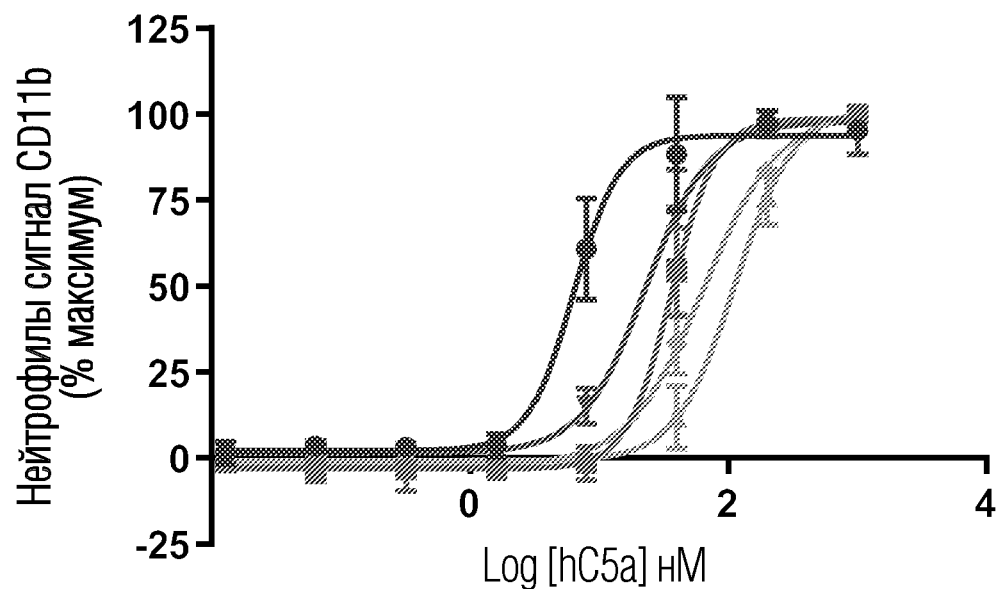
Конц. в плазме.
(нг/мл)

- BLQ
- 56.3
- 680
- 370
- 2852

| | Носитель | No. 47 -0.3 мг/кг | No. 47 -3 мг/кг | No. 89 -0.3 мг/кг | No. 89 -3 мг/кг |
|-----------|----------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| Нижний | -4.287 | 0.2208 | 0.8107 | -0.9966 | -0.6209 |
| Верхний | 99.21 | 100.7 | 101.7 | 99.57 | 98.62 |
| LogEC50 | 0.6310 | 1.526 | 1.947 | 0.8731 | 1.537 |
| HillSlope | 0.8515 | 1.323 | 1.683 | 1.141 | 1.803 |
| EC50 | 4.276 | 33.58 | 88.42 | 7.466 | 34.43 |

ФИГ. 6

ex-vivo PD через 2 часа после перорального введения соединения huC5aR KI мышам



- Носитель
- ▨ No. 47 -0,3 мг/кг
- ▧ No. 47 -3 мг/кг
- ▩ No. 89 -0,3 мг/кг
- No. 89 -3 мг/кг

Конц. в плазме.
(нг/мл)

- BLQ
- 67.3
- 636
- 79.7
- 499

| | Носитель | No. 47 -0,3 мг/кг | No. 47 -3 мг/кг | No. 49 -0,3 мг/кг | No. 49 -3 мг/кг |
|-----------|----------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| Нижний | 2.191 | -3.070 | -0.7569 | 1.484 | -2.383 |
| Верхний | 93.86 | 98.76 | 101.6 | 97.77 | 101.0 |
| LogEC50 | 0.8044 | 1.560 | 2.052 | 1.363 | 1.810 |
| HillSlope | 2.442 | 2.502 | 1.901 | 1.749 | 1.473 |
| EC50 | 6.374 | 36.34 | 112.7 | 23.07 | 64.49 |