

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **046433**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2024.03.14**

**(21)** Номер заявки  
**202391305**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2021.11.01**

**(51)** Int. Cl. **C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/4427** (2006.01)  
**A61P 17/02** (2006.01)  
**A61P 17/06** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)

**(54) ИНГИБИТОРЫ ИНТЕРЛЕЙКИНА-17**

**(31)** 20205121.5

**(32)** 2020.11.02

**(33)** EP

**(43)** 2023.08.14

**(86)** PCT/IB2021/060092

**(87)** WO 2022/091056 2022.05.05

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**НОВАРТИС АГ (CH)**

**(72)** Изобретатель:  
**Трокслер Томас Йозеф, Орен Давид,  
Фюре Паскаль, Вайганд Клаус,  
Шлапбах Ахим (CH)**

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

**(56)** WO-A1-2020127685

TESTA ET AL.: "Prodrugs: bridging pharmacodynamic/pharmacokinetic gaps", CURRENT OPINION IN CHEMICAL BIOLOGY, CURRENT BIOLOGY LTD, LONDON, GB, vol. 13, no. 3, 1 June 2009 (2009-06-01), pages 338-344, XP026285207, ISSN: 1367-5931, DOI: 10.1016/J.CBPA.2009.04.620 [retrieved on 2009-05-25] abstract, figure 3

DENNY W A: "TUMOR-ACTIVATED PRODRUGS-A NEW APPROACH TO CANCER THERAPY", CANCER INVESTIGATION, TAYLOR & FRANCIS INC, US, vol. 22, no. 4, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 604-619, XP008042300, ISSN: 0735-7907, DOI: 10.1081/CNV-200027148 bridging parageaph; page 611 - page 612; figure 10

KRISE JEFFREY P ET AL.: "Prodrugs of Amines", 1 January 2007 (2007-01-01), PRODRUGS: CHALLENGES AND REWARDS PART 1; [BIOTECHNOLOGY: PHARMACEUTICAL ASPECTS ; V], SPRINGER, NEW YORK, NY, PAGE(S) 101 - 131, XP009160733, ISBN: 978-0-387-49782-2 Passage titles N-Oxides of amines; page 116 - page 117

**(57)** Настоящее изобретение относится к новым пиридин-N-оксид-замещенным 2-формамидо(N-фенил и N-пиридил)ацетамидным соединениям, которые являются ингибиторами интерлейкина-17 (IL-17), способам их получения, фармацевтическим композициям и лекарственным препаратам, их содержащим, и их применению при заболеваниях и нарушениях, опосредованных IL-17.

**B1**

**046433**

**046433 B1**

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к пиридин-N-оксид-замещенным 2-формамидо(N-фенил и N-пиридил)ацетамидным соединениям. Настоящее изобретение также относится к способам получения указанных соединений, фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и применению указанных соединений в лечении состояний, заболеваний и нарушений, опосредованных интерлейкином-17 (IL-17).

### Предпосылки изобретения

Цитокины семейства интерлейкина-17 (IL-17) являются важными регуляторами воспалительных ответов и участвуют в иммунных ответах в отношении инфекций. Семейство состоит из шести членов от IL-17A до IL-17F. IL-17A (часто указываемый как IL-17), прототипичный член семейства, изначально идентифицирован как цитокин, продуцируемый субпопуляцией CD4<sup>+</sup> T-клеток, которые сейчас называются Th17 (Matsuzaki et al., *Microbiol. Immunol.* 2018, 62, 1-13).

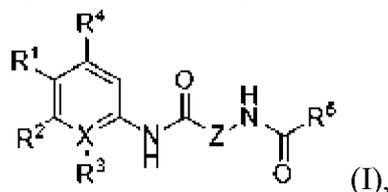
IL-17, происходящий из T-клеток цитокин, присутствует, например, при ревматоидном артрите (RA), действует в качестве провоспалительного цитокина, в частности, в сочетании с IL-1 и TNF- $\alpha$  (Chabaud et al., *Arthritis Rheum.* 1999, 42, 963-970; Awane M et al., *J. Immunol.* 1999, 162, 5337-5344). IL-17 индуцирует продуцирование MMP и отрицательно регулирует TIMP (Jovanovic et al. *J. Rheumatol.* 2001, 28, 712-718), и блокада IL-1 и IL-17 характеризовалась синергетическим эффектом в отношении воспаления и разрушения кости *in vivo* (Chabaud et al., *Arthritis Rheum* 2001, 44, 1293-1303). Несоответствующее или избыточное продуцирование IL-17 связано с патологическим процессом различных заболеваний и нарушений, таких как ревматоидный артрит (Witowski et al., *Cell. Mol. Life Sci.* 2004, 61, 567-579), остеоартрит, расшатывание костных имплантатов, острое отторжение трансплантата (Antonysamy et al., *J. Immunol.* 1999, 162, 577-584; Van Kooten et al., *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998, 9, 1526-1534), септицемия, септический или эндотоксический шок, виды аллергии, астма (Molet et al., *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001, 108, 430-438), потеря костной ткани, псориаз (Teunissen et al., *J. Invest. Dermatol.* 1998, 111, 645-649), ишемия, системный склероз (Kurasawa et al., *Arthritis Rheum.* 2000, 43, 2455-2463), инсульт и другие воспалительные нарушения. Были предложены антитела к IL-17 для применения в лечении опосредованных IL-17 заболеваний и нарушений; см. например, WO 95/18826 или WO 2006/013107. Одной из основных проблем, ассоциированных с такими средствами лечения на основе антител, является то, что для них требуются повторные подкожные инъекции. Такие инъекции могут быть ассоциированы с болью, возникновением синяков в области инъекции, кожным раздражением или кожной инфекцией. Низкомолекулярные модуляторы IL-17 описаны в WO2020/127685, Liu et al., *Sci. Rep.* 2016, 6, 30859, WO 2013/116682 и WO 2014/066726.

Существует необходимость в обеспечении новых и/или альтернативных средств лечения опосредованных IL-17 заболеваний и/или состояний, которые могут обеспечивать, например, отличный способ введения (например, для перорального или местного применения) и/или демонстрируют улучшенную растворимость и/или воздействие *in vivo*.

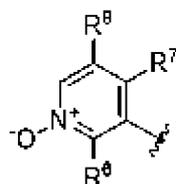
### Сущность изобретения

В настоящем изобретении представлены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемая соль, как определено ниже. Соединения формулы (I) ингибируют сигнальный путь IL-17 и, следовательно, потенциально применимы в лечении состояний, заболеваний и нарушений, таких как псориаз, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит или рентгенографически неподтвержденный аксиальный спондилоартрит. Ингибирование сигнального пути IL-17 обеспечивает новые виды лечения и виды терапии для пациентов, страдающих от связанных с IL-17 заболеваний/нарушений. Соединения формулы (I) могут быть подходящими для перорального и местного применения и могут дополнительно проявлять улучшенную растворимость и/или воздействие *in vivo*.

В одном аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (I),



где



R<sup>1</sup> представляет собой

, где

R<sup>6</sup> в каждом случае выбран из H, F, Cl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-фторалкила;

$R^7$  в каждом случае выбран из H, Cl,  $C_1$ - $C_3$ -алкила и  $C_1$ - $C_3$ -фторалкила;

$R^8$  выбран из H, галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкила и гидроксиметила;

X представляет собой C или N, и если X представляет собой N, то  $R^3$  отсутствует;

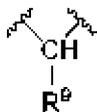
$R^2$  выбран из H и F;

$R^3$  выбран из H, F и Cl;

$R^4$  выбран из H и F;

$R^5$  представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O, и при этом указанный гетероарил является незамещенным или замещенным одной или двумя группами, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_3$ -алкила и  $C_3$ - $C_4$ -циклоалкила, где указанный  $C_1$ - $C_3$ -алкил является незамещенным или замещенным одной или несколькими группами, независимо выбранными из F, OH,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $-C(O)OH$  и  $NR^{1b}R^{1c}$ , где  $R^{1b}$  и  $R^{1c}$  независимо выбраны из H и  $C_1$ - $C_3$ -алкила; или

$R^5$  представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий один атом N, где указанный 5-членный гетероарил конденсирован с 6-членным гетероциклом, содержащим один атом N, при этом указанный гетероцикл является незамещенным или замещенным группой, выбранной из  $C_1$ - $C_3$ -алкила,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси- $C_1$ - $C_3$ -алкила,  $-C(O)C_1$ - $C_3$ -алкила,  $C_3$ - $C_4$ -циклоалкила и оксетанила;



Z представляет собой  $\text{CH}$ , где  $R^9$  выбрана из

(1) моноциклического  $C_5$ - $C_8$ -циклоалкила и  $C_6$ -бициклоалкила, каждый из которых является независимо незамещенным или замещенным одной или несколькими группами, независимо выбранными в каждом случае из фтора,  $C_1$ - $C_3$ -алкила и  $C_1$ - $C_3$ -фторалкила, и при этом указанный моноциклический  $C_5$ - $C_8$ -циклоалкил необязательно конденсирован с незамещенным фенилом;

(2) моноциклического  $C_5$ - $C_8$ -циклоалкенила, который является замещенным одним или несколькими атомами фтора;

(3)  $C_1$ - $C_3$ -алкила, который является замещенным одной или двумя группами, представленными фенилом, где указанный фенил в каждом случае является независимо незамещенным или замещенным одним или несколькими атомами галогена;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или ее подформулы и их фармацевтически приемлемым солям, как определено в данном документе, которые являются ингибиторами сигнального пути IL-17. Соответственно, соединения по настоящему изобретению могут быть, таким образом, потенциально применимыми в лечении псориаза, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита и рентгенографически неподтвержденного аксиального спондилоартрита.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль (например, терапевтически эффективное количество) и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена комбинация, которая содержит (например, в терапевтически эффективном количестве) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль для лечения псориаза, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита и рентгенографически неподтвержденного аксиального спондилоартрита.

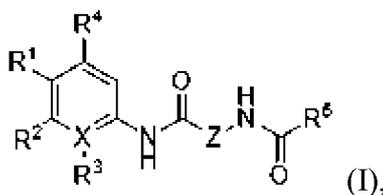
В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей в качестве лекарственного препарата.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей для лечения или предупреждения псориаза, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита и рентгенографически неподтвержденного аксиального спондилоартрита.

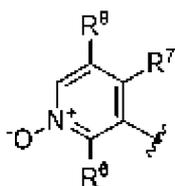
### Подробное описание изобретения

В данном документе описаны разнообразные варианты осуществления настоящего изобретения.

Таким образом, в варианте осуществления 1 в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I):



где



$R^1$  представляет собой \_\_\_\_\_, где

$R^6$  в каждом случае выбран из H, F, Cl,  $C_1$ - $C_3$ -алкила и  $C_1$ - $C_3$ -фторалкила;

$R^7$  в каждом случае выбран из H, Cl,  $C_1$ - $C_3$ -алкила и  $C_1$ - $C_3$ -фторалкила;

$R^8$  выбран из H, галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкила и гидроксиметила;

X представляет собой C или N, и если X представляет собой N, то  $R^3$  отсутствует;

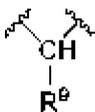
$R^2$  выбран из H и F;

$R^3$  выбран из H, F и Cl;

$R^4$  выбран из H и F;

$R^5$  представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O, и при этом указанный гетероарил является незамещенным или замещенным одной или двумя группами, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_3$ -алкила и  $C_3$ - $C_4$ -циклоалкила, где указанный  $C_1$ - $C_3$ -алкил является незамещенным или замещенным одной или несколькими группами, независимо выбранными из F, OH,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $-C(O)OH$  и  $NR^{1b}R^{1c}$ , где  $R^{1b}$  и  $R^{1c}$  независимо выбраны из H и  $C_1$ - $C_3$ -алкила; или

$R^5$  представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий один атом N, где указанный 5-членный гетероарил конденсирован с 6-членным гетероциклом, содержащим один атом N, при этом указанный гетероцикл является незамещенным или замещенным группой, выбранной из  $C_1$ - $C_3$ -алкила,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси- $C_1$ - $C_3$ -алкила,  $-C(O)C_1$ - $C_3$ -алкила,  $C_3$ - $C_4$ -циклоалкила и оксетанила;



Z представляет собой \_\_\_\_\_, где  $R^9$  выбрана из

(1) моноциклического  $C_5$ - $C_8$ -циклоалкила и  $C_6$ -бициклоалкила, каждый из которых является независимо незамещенным или замещенным одной или несколькими группами, независимо выбранными в каждом случае из фтора,  $C_1$ - $C_3$ -алкила и  $C_1$ - $C_3$ -фторалкила, и при этом указанный моноциклический  $C_5$ - $C_8$ -циклоалкил необязательно конденсирован с незамещенным фенилом;

(2) моноциклического  $C_5$ - $C_8$ -циклоалкенила, который является замещенным одним или несколькими атомами фтора;

(3)  $C_1$ - $C_3$ -алкила, который является замещенным одной или двумя группами, представленными фенилом, где указанный фенил в каждом случае является независимо незамещенным или замещенным одним или несколькими атомами галогена;

или его фармацевтически приемлемая соль.

#### Определения

Для цели толкования данного описания будут применяться следующие определения, если не указано иное, и при необходимости термины, используемые в единственном числе, будут также включать множественное число, и наоборот. Следует отметить, что используемые в данном документе и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают формы множественного числа, если контекст явно не предусматривает иное. Таким образом, например, ссылка на "соединение" включает ссылку на одно или несколько соединений и т.д.

Используемый в данном документе термин " $C_1$ - $C_3$ -алкил" относится к радикалу с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящему только из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенных связей, содержащему от одного до трех атомов углерода и который присоединен к остальной части молекулы посредством одинарной связи. Примеры  $C_1$ - $C_3$ -алкила включают без ограничения метил, этил, н-пропил и 1-метилэтил (изо-пропил).

Используемый в данном документе термин " $C_1$ - $C_3$ -фторалкил" относится к  $C_1$ - $C_3$ -алкилу, определенному в данном документе, который является замещенным по меньшей мере одним атомом фтора, числом атомов фтора вплоть до максимально допустимого, которое позволяют положения заместителей. Примеры  $C_1$ - $C_3$ -фторалкила включают без ограничения моно-, ди- и трифторметил.

Используемый в данном документе термин " $C_1$ - $C_3$ -алкокси" относится к радикалу  $-O-C_1$ - $C_3$ -алкилу, где часть, представленная  $C_1$ - $C_3$ -алкилом, определена в данном документе.

Используемый в данном документе термин " $C_1$ - $C_3$ -алкокси- $C_1$ - $C_3$ -алкил" относится к радикалу  $C_1$ - $C_3$ -алкилу, замещенному  $C_1$ - $C_3$ -алкокси. Примеры  $C_1$ - $C_3$ -алкокси- $C_1$ - $C_3$ -алкила включают без ограничения метоксиметил и метоксиэтил.

Используемый в данном документе термин " $C_3$ - $C_4$ -циклоалкил" относится к стабильному насыщенному углеводородному радикалу, состоящему только из атомов углерода и водорода, содержащему три

или четыре атома углерода, т.е. циклопропилу или циклобутилу.

Используемый в данном документе термин "моноциклический C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил" относится к стабильному моноциклическому насыщенному углеводородному радикалу, состоящему только из атомов углерода и водорода, содержащему от пяти до восьми атомов углерода. Примеры моноциклического C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила включают без ограничения циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

Используемый в данном документе термин "моноциклический C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкенил" относится к стабильному моноциклическому, частично насыщенному (т.е. содержащему по меньшей мере одну двойную связь) углеводородному радикалу, состоящему только из атомов углерода и водорода, содержащему от пяти до восьми атомов углерода. Примеры моноциклического C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкенила включают циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил.

Используемый в данном документе термин "C<sub>6</sub>-бициклоалкил" относится к стабильному насыщенному углеводородному радикалу, состоящему только из атомов углерода и водорода, содержащему шесть атомов углерода и два конденсированных кольца. Примеры C<sub>6</sub>-бициклоалкила включают бицикло[3.1.0]гексанил и бицикло[2.2.0]гексанил.

Используемый в данном документе термин "5-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O" относится к радикалу, представляющему собой ароматическое кольцо из 5 атомов кольца, один или два из которых выбраны из N, S и O, и остальные представляют собой углерод. Примеры включают пиразолил (в частности, пиразол-5-ил), изоксазолил (в частности, изоксазол-4-ил), фуранил, пирролил и триазол. 5-Членный гетероарил, содержащий один атом N, следует понимать соответственно.

Используемый в данном документе термин "галоген" относится к брому, хлору, фтору или йоду, предпочтительно хлору или фтору.

Различные варианты осуществления настоящего изобретения описаны в данном документе, при этом необходимо понимать, что признаки, указанные в каждом варианте осуществления, можно объединять с другими указанными признаками с получением дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения.

Дополнительные пронумерованные варианты осуществления.

Вариант осуществления 2. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль согласно варианту осуществления 1, где R<sup>6</sup> в каждом случае выбран из H, F, Cl, метила и дифторметила.

Вариант осуществления 3. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-2, где R<sup>7</sup> в каждом случае выбран из H, F, Cl, метила и трифторметила.

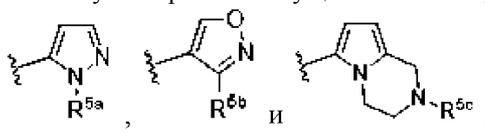
Вариант осуществления 4. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-3, где R<sup>8</sup> выбран из H, хлора, метила и гидроксиметила.

Вариант осуществления 5. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-4, где X представляет собой C.

Вариант осуществления 6. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-5, где R<sup>3</sup> представляет собой H.

Вариант осуществления 7. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-6, где R<sup>4</sup> представляет собой H.

Вариант осуществления 8. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-7, где R<sup>5</sup> выбран из



R<sup>5a</sup> выбран из метила, этила, изопропила, циклопропила, циклобутила, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)OH и -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>5b</sup> выбран из метила, этила, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> и -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; и

R<sup>5c</sup> выбран из H, метила, -C(O)CH<sub>3</sub>, циклопропила, оксетанила и -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

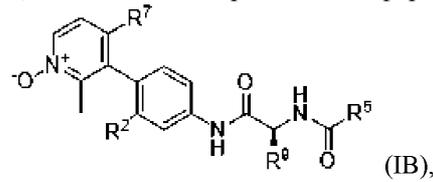
Вариант осуществления 9. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-8, где R<sup>9</sup> выбрана из

(1) моноциклического C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкила и C<sub>6</sub>-бициклоалкила, каждый из которых является независимо незамещенным или замещенным одной или двумя группами, независимо выбранными в каждом случае из фтора, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-фторалкила, и при этом указанный моноциклический C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкил необязательно конденсирован с незамещенным фенилом;

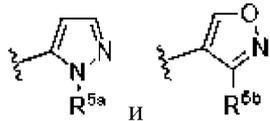
(2) моноциклического C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкенила, который является незамещенным или замещенным одним атомом фтора;

(3) метила, который является незамещенным или замещенным одной или двумя группами, представленными фенилом, где указанный фенил в каждом случае является независимо незамещенным или замещенным одним атомом хлора.

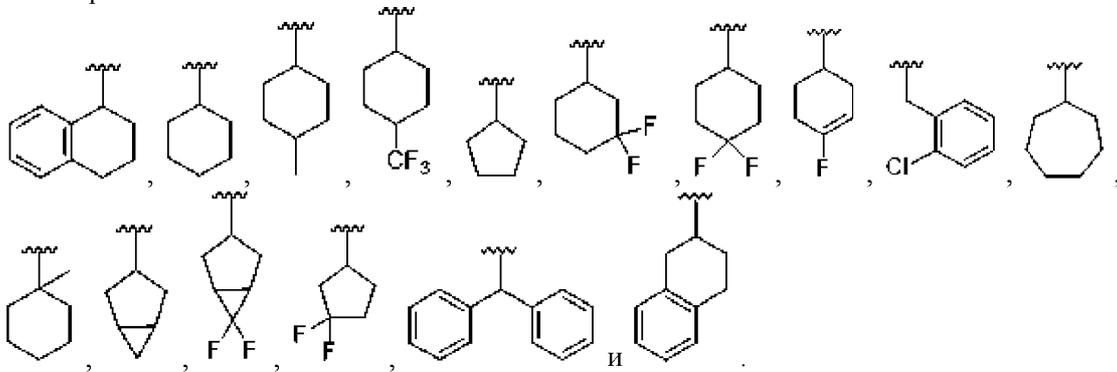
Вариант осуществления 10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления 1-9, где соединение представлено формулой (IB):



где  
 $R^7$  выбран из Cl, метила и трифторметила;  
 $R^2$  выбран из H и F;



$R^5$  выбран из  
 $R^{5a}$  выбран из метила и этила; и  
 $R^{5b}$  выбран из метила и этила;  
 $R^9$  выбрана из



Вариант осуществления 11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль согласно варианту осуществления 1, где соединение выбрано из

2,4-диметил-3-(4-(2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-2-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)ацетидамо)фенил)пиридин-1-оксида;

4-хлор-3-(4-(2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетидамо)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксида;

2,4-диметил-3-(4-(2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-2-(4-метилциклогексил)ацетидамо)фенил)пиридин-1-оксида;

4-хлор-3-(4-(2-(3-этилизоксазол-4-карбоксамидо)-2-(4-(трифторметил)циклогексил)ацетидамо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксида;

3-(4-(2-циклопентил-2-(3-этилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетидамо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксида;

4-хлор-3-(4-(2-(3,3-дифторциклогексил)-2-(3-этилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксида;  
 3-(4-(2-(1-этил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-2-(4-(трифторметил)циклогексил)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксида;  
 3-(4-(2-(3-этилизоксазол-4-карбоксамидо)-2-(4-(трифторметил)циклогексил)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксида;  
 3-(4-(2-(3,3-дифторциклогексил)-2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксида;  
 3-(4-(2-(3,3-дифторциклогексил)-2-(1-этил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксида;  
 3-(4-(2-(4,4-дифторциклогексил)-2-(1-этил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксида или  
 3-(4-(2-(4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксида.

Вариант осуществления 31. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль согласно варианту осуществления 1, где соединение выбрано из

2,4-диметил-3-(4-((S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-2-((S)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)ацетамидо)фенил)пиридин-1-оксида;  
 4-хлор-3-(4-((S)-2-циклогексил-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксида;  
 2,4-диметил-3-(4-((S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-2-((1r,4S)-4-метилциклогексил)ацетамидо)фенил)пиридин-1-оксида;  
 4-хлор-3-(4-((S)-2-(3-этилизоксазол-4-карбоксамидо)-2-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетамидо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксида;  
 (S)-3-(4-(2-циклопентил-2-(3-этилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксида;  
 4-хлор-3-(4-((S)-2-((S)-3,3-дифторциклогексил)-2-(3-этилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксида;  
 3-(4-((S)-2-(1-этил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-2-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксида;  
 3-(4-((S)-2-(3-этилизоксазол-4-карбоксамидо)-2-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксида;  
 3-(4-((S)-2-((S)-3,3-дифторциклогексил)-2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксида;  
 3-(4-((S)-2-((S)-3,3-дифторциклогексил)-2-(1-этил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксида;  
 (S)-3-(4-(2-(4,4-дифторциклогексил)-2-(1-этил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксида;  
 3-(4-((2S)-2-(4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксида;  
 3-(4-((S)-2-((R)-4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксида или  
 3-(4-((S)-2-((S)-4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксида.

Вариант осуществления 12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой 2,4-диметил-3-(4-((S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-2-((S)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)ацетамидо)фенил)пиридин-1-оксид.

Вариант осуществления 13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль согласно любому из вариантов осуществления 1-12 и фармацевтически приемлемый носитель.

Вариант осуществления 14. Комбинация, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль согласно любому из вариантов осуществления 1-12 и одно или несколько терапевтически активных средств для лечения псориаза, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита и рентгенографически неподтвержденного аксиального спондилоартрита.

Вариант осуществления 15. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли согласно любому из вариантов осуществления 1-12 в качестве лекарственного препарата.

Вариант осуществления 16. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли согласно любому из вариантов осуществления 1-12 для лечения или предупреждения псориаза, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита и рентгенографически неподтвержденного аксиального спондилоартрита.

В зависимости от выбора исходных материалов и процедур соединения могут находиться в форме одного из возможных стереоизомеров или в виде их смесей, например, в виде чистых оптических изомеров, или в виде смесей стереоизомеров, таких как рацематы и смеси диастереоизомеров, в зависимости от числа асимметрических атомов углерода. В настоящем изобретении подразумевается включение всех таких возможных стереоизомеров, в том числе рацемических смесей, смесей диастереоизомеров и оптически чистых форм. Оптически активные (R)- и (S)-стереоизомеры можно получать с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или выделять с применением традиционных методик. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может иметь (E)- или (Z)-конфигурацию. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, то заместитель, представляющий собой циклоалкил, может иметь цис- или транс-конфигурацию. Также предполагается включение всех таутомерных форм.

Используемые в данном документе термины "соль" или "соли" относятся к соли присоединения кислоты или присоединения основания соединения по настоящему изобретению. "Соли" включают, в частности, "фармацевтически приемлемые соли". Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений по настоящему изобретению и которые, как правило, не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. Во многих случаях соединения по настоящему изобретению способны образовывать кислые и/или основные соли за счет присутствия amino- и/или карбоксильных групп или подобных им групп.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть образованы с помощью неорганических кислот и органических кислот.

Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п.

Органические кислоты, с помощью которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту и т.п.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями.

Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, соли аммония и металлы из столбцов I-XII периодической таблицы элементов. В определенных вариантах осуществления соли получают с использованием натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; в частности, подходящие соли включают аммониевые, калиевые, натриевые, кальциевые и магниевые соли.

Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, в том числе встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т.п. Определенные органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтиламин, диэтиламин, лизин, меглюмин, пиперазин и трометамин.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-12 в форме соли, представляющей собой ацетат, аскорбат, адипат, аспарат, бензоат, безилат, бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, камфорсульфонат, капринат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллинат, цитрат, этандисульфат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуроонат, глутамат, глутарат, гликолят, гиппурат, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метилсульфат, муцинат, нафтоат, напсилат, никотинат, нитрат, октадеканат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, себацинат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, сульфат, тартрат, тозилат, трифенатат, трифторацетат или ксинафоат.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены соединения согласно любому из вари-

антов осуществления 1-12 в форме соли натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка, меди, изопропиламина, бензатина, холина, диэтаноламина, диэтиламина, лизина, меглюмина, пиперазина или трометамина.

#### Фармацевтическая композиция

Используемый в данном документе термин "фармацевтическая композиция" относится к соединению по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем в подходящей для перорального или парентерального введения форме.

Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к веществу, применимому в получении или применении фармацевтической композиции, и включает, например, подходящие разбавители, растворители, дисперсионные среды, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты, изотонические средства, буферные средства, эмульгаторы, средства, замедляющие всасывание, соли, стабилизаторы лекарственных средств, связывающие вещества, наполнители, разрыхлители, смазывающие вещества, смазывающие средства, подсластители, ароматизирующие средства, красители и их комбинации, которые должны быть известны специалистам в данной области (см., например, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22<sup>nd</sup> Ed. Pharmaceutical Press, 2013, pp. 1049-1070).

Термин "терапевтически эффективное количество" соединения по настоящему изобретению относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ у субъекта, например, снижение или ингибирование активности фермента или белка, или уменьшать выраженность симптомов, уменьшать интенсивность проявлений состояний, замедлять или задерживать прогрессирование заболевания или предупреждать заболевание и т.п. В одном неограничивающем варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое при введении субъекту является эффективным для (1) по меньшей мере частичного уменьшения интенсивности проявлений, подавления, предупреждения и/или уменьшения выраженности состояния, или нарушения, или заболевания, (i) опосредованных IL-17, или (ii) ассоциированных с активностью IL-17, или (iii) характеризующихся активностью (нормальной или аномальной) IL-17; или (2) снижения или ингибирования активности IL-17; или (3) снижения или ингибирования экспрессии IL-17. В другом неограничивающем варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое при введении в клетку, или ткань, или неклеточный биологический материал, или среду является эффективным для по меньшей мере частичного снижения или ингибирования активности IL-17 или по меньшей мере частичного снижения или ингибирования экспрессии IL-17.

Используемые в данном документе термины "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" в отношении любого заболевания или нарушения означают уменьшение выраженности или уменьшение интенсивности проявлений заболевания или нарушения (т.е. замедление или приостановку развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов) или уменьшение выраженности или уменьшение интенсивности проявлений по меньшей мере одного физического параметра или биомаркера, ассоциированных с заболеванием или нарушением, в том числе таких, которые могут не ощущаться пациентом.

Используемый в данном документе термин "предупреждать", "осуществление предупреждения" или "предупреждение" в отношении любого заболевания или нарушения относится к профилактическому лечению заболевания или нарушения или обеспечению задержки проявления или прогрессирования заболевания или нарушения.

Все способы, описанные в данном документе, можно осуществлять в любом подходящем порядке, если в данном документе не указано иное или это иным образом явно не противоречит контексту. Применение всех возможных примеров или иллюстративного стиля изложения (например, "такой как"), предусмотренных в данном документе, предназначено только для лучшего объяснения настоящего изобретения и не предполагает ограничения объема настоящего изобретения, заявленного иным образом.

Любой асимметрический атом (например, углерод или подобный) соединения(соединений) по настоящему изобретению может находиться в рацемической или энантиомерно обогащенной форме, например, в (R)-, (S)- или (R,S)-конфигурации. В определенных вариантах осуществления каждый асимметрический атом характеризуется по меньшей мере 50% энантиомерным избытком, по меньшей мере 60% энантиомерным избытком, по меньшей мере 70% энантиомерным избытком, по меньшей мере 80% энантиомерным избытком, по меньшей мере 90% энантиомерным избытком, по меньшей мере 95% энантиомерным избытком или по меньшей мере 99% энантиомерным избытком в (R)- или (S)-конфигурации. Заместители при атомах с ненасыщенными двойными связями могут, если это возможно, находиться в цис-(Z)- или транс-(E)-форме.

Соответственно, как используется в данном документе, соединение по настоящему изобретению может находиться в форме одного из возможных стереоизомеров, ротамеров, атропоизомеров, таутомеров или их смесей, например, в виде по существу чистых геометрических (цис- или транс-) изомеров, стереоизомеров, диастереоизомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов, атропоизомеров или

их смесей. Например, соединение из примера 2 в данном документе может существовать в по существу чистой форме, представленной одной из двух атропоизомерных форм, или смеси двух форм, таким образом, название 4-хлор-3-(4-((S)-2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамида)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид, применяемое в данном документе, включает чистые атропоизомерные формы (Ra) или (Sa) и их смеси. Две атропоизомерные формы обозначаются в данном документе как формы (Ra) или (Sa), что указывает на стереохимическую конфигурацию при одинарной связи с затрудненным вращением, которая соединяет замещенный фенил и пиридинные кольца.

Любые полученные в результате смеси стереоизомеров могут быть разделены на основе физико-химических отличий составляющих компонентов на чистые или по существу чистые геометрические или оптические изомеры, диастереоизомеры, атропоизомеры, рацематы, например, посредством хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

Любые полученные рацематы конечных продуктов или промежуточных соединений можно разделять на оптические антиподы с помощью известных способов, например, путем разделения их диастереомерных солей, полученных с помощью оптически активной кислоты или основания, и высвобождения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, основное соединение таким образом может быть использовано для разделения соединений по настоящему изобретению на их оптические антиподы, например путем фракционной кристаллизации соли, образованной с оптически активной кислотой, например винной кислотой, дибензоилвинной кислотой, диацетилвинной кислотой, ди-О,О'-п-толуоилвинной кислотой, миндальной кислотой, яблочной кислотой или камфор-10-сульфоновой кислотой. Рацемические продукты также можно разделять с помощью хиральной хроматографии, например, высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) с использованием хирального адсорбента.

Способ синтеза соединений по настоящему изобретению

Все способы, описанные в данном документе, можно осуществлять в любом подходящем порядке, если в данном документе не указано иное или это иным образом явно не противоречит контексту. Применение всех возможных примеров или иллюстративного стиля изложения (например, "такой как"), предусмотренных в данном документе, предназначено только для лучшего объяснения настоящего изобретения и не предполагает ограничения объема настоящего изобретения, заявленного иным образом.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены специалистами в области органического синтеза с использованием коммерчески доступных исходных материалов, известных в литературе соединений или из легко получаемых промежуточных соединений путем применения стандартных способов и процедур синтеза, либо известных специалистам в данной области техники, либо которые будут очевидны квалифицированному химику в свете идей, представленных в данном документе.

Соединения формулы (I) можно получать с применением способов, представленных на следующих схемах реакций синтеза. В схемах, описанных ниже, подразумевается, что при необходимости используются защитные группы для нестабильных или реакционноспособных групп в соответствии с общими принципами химии. С защитными группами проводят действия в соответствии со стандартными способами органического синтеза, описанными, например, в *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons: New York, 1999 или *Protecting Groups*, 3<sup>rd</sup> edition, Thieme, Stuttgart, 2004. Защитные группы удаляют на подходящей стадии синтеза соединения с использованием способов, очевидных для специалистов в данной области техники.

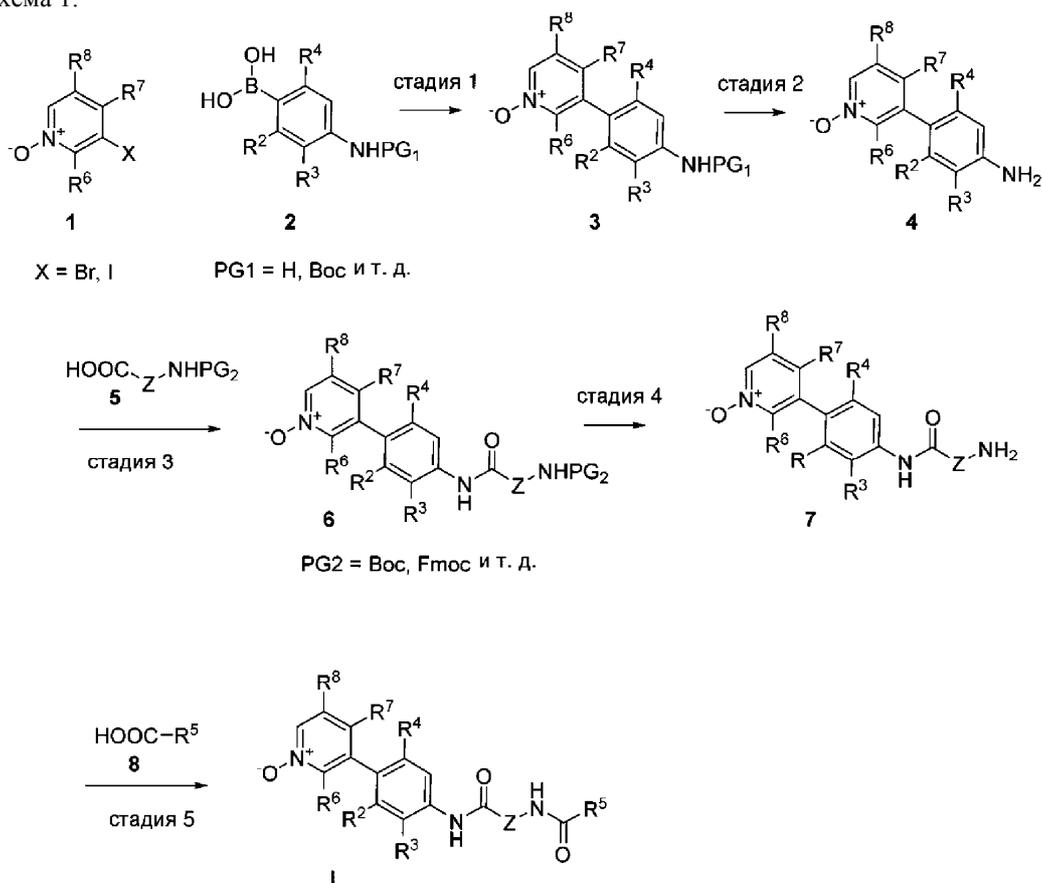
Специалисты в данной области техники смогут определить наличие стереоцентра в соединениях, раскрытых в данном документе. Отделение конечного продукта, промежуточного соединения или исходного материала можно выполнять посредством любого подходящего способа, известного из уровня техники. См., например, *"Stereochemistry of Organic Compounds"* E. L. Eliel, S. H. Wilen, и L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с применением следующих стадий, кратко изложенных на схемах 1, 2 и 3. Исходные материалы являются либо коммерчески доступными, либо изготовленными с помощью известных процедур в упомянутых литературных источниках или проиллюстрированных в данном документе.

В следующих общих способах R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> и Z определены ранее в вышеуказанных вариантах осуществления или ограничены обозначениями на схемах. PG1 и PG2 представляют собой подходящие защитные группы. Если не указано иное, то исходные материалы являются коммерчески доступными либо получены с помощью известных способов.

Схема реакции 1.

Схема 1.



Стадия 1 включает реакцию сочетания Сузуки соединений 1 и 2, как показано на схеме 1, в подходящем растворителе, таком как диоксан, в присутствии подходящих катализаторов, таких как комплекс  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$  или другие Pd-содержащие катализаторы, и в присутствии подходящего основания, такого как водный  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , при подходящих температурах, таких как  $100^\circ\text{C}$ .

На стадии 2 удаляют подходящую защитную группу PG1 (например,  $\text{PG1}=\text{Boc}$ ). Это включает обеспечение реакции 3 с подходящим реагентом, например,  $\text{HCl}$  или  $\text{TFA}$ , в подходящем растворителе, например, диоксане, при подходящих температурах, таких как комнатная температура. Альтернативные условия и защитные группы (например,  $\text{PG1}=\text{Fmoc}$ ) описаны в литературе (например, T. W. Green and P. G. M. Wuts (2014) *Protective Groups in Organic Synthesis*, 5<sup>th</sup> edition, John Wiley & Sons).

Стадия 3 включает реакцию сочетания 4 с подходящей защищенной аминокислотой 5 (например,  $\text{PG2}=\text{Boc}$ , или  $\text{Cbz}$ , или  $\text{Fmoc}$ ) в подходящем растворителе, таком как диметилформамид (DMF), в присутствии подходящего реагента для реакции амидного сочетания, например  $\text{®T3P}$  или  $\text{HATU}$ , и подходящего основания, такого как  $\text{DIPEA}$ , при подходящей температуре, такой как комнатная температура.

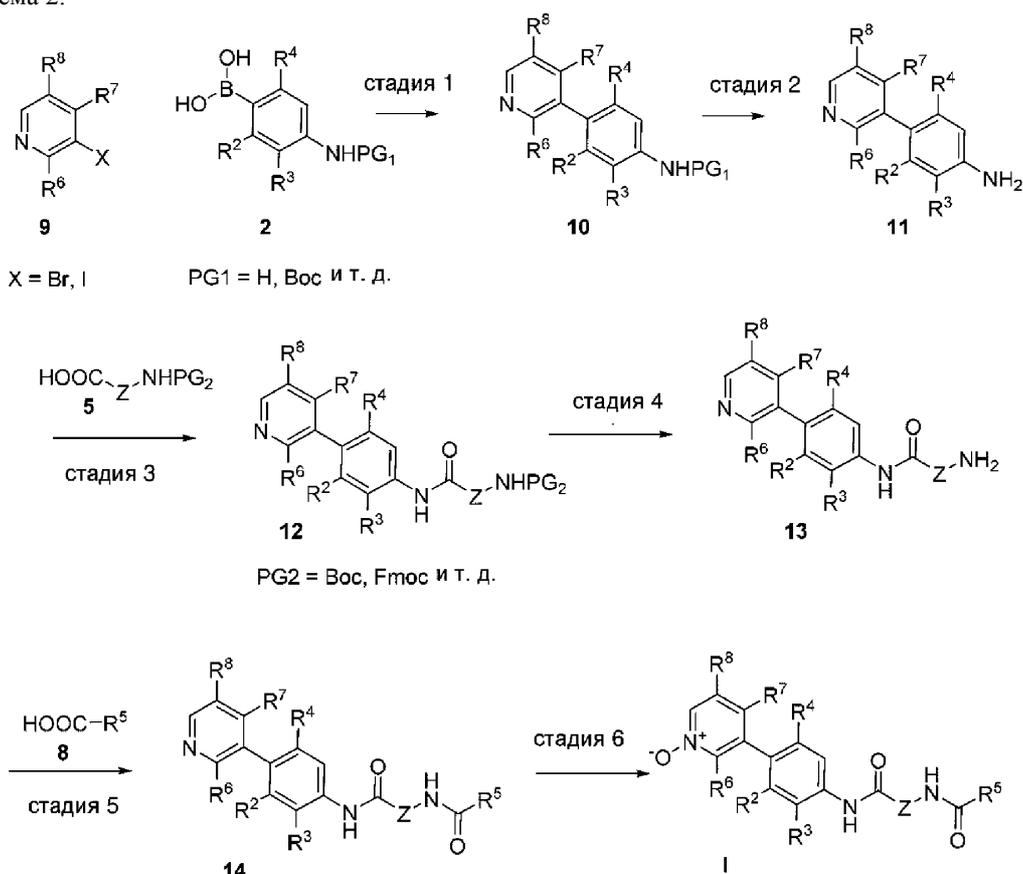
Стадия 4 включает удаление защитной группы PG2 из соединения 6 с применением способа, сходного с таковым для стадии 2.

Стадия 5 включает реакцию сочетания 7 с подходящей кислотой в подходящем растворителе, таком как диметилформамид (DMF), в присутствии подходящего реагента для реакции амидного сочетания, например,  $\text{®T3P}$  или  $\text{HATU}$ , и подходящего основания, такого как  $\text{DIPEA}$ , при подходящей температуре, такой как комнатная температура, с получением соединения I.

Данный путь синтеза также можно применять для синтеза 4-замещенных пиридин-N-оксидов.

Схема реакции 2.

Схема 2.



Стадия 1 включает реакцию сочетания Сузуки соединения 2 с замещенным пиридином 9, как показано на схеме 2, в подходящем растворителе, таком как диоксан, в присутствии подходящих катализаторов, таких как комплекс  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$  или другие Pd-содержащие катализаторы, и в присутствии подходящего основания, такого как водный  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , при подходящих температурах, таких как  $100^\circ\text{C}$ .

На стадии 2 удаляют подходящую защитную группу PG1 (например, PG1=Boc). Это включает обеспечение реакции 10 с подходящим реагентом, например, HCl или TFA, в подходящем растворителе, например, диоксане, при подходящих температурах, таких как комнатная температура. Альтернативные условия и защитные группы (например, PG1=Fmoc) описаны в литературе (например, T. W. Green and P. G. M. Wuts (2014) *Protective Groups in Organic Synthesis*, 5<sup>th</sup> edition, John Wiley & Sons).

Стадия 3 включает реакцию сочетания 11 с подходящей защищенной аминокислотой 5 (например, PG2=Boc, или Cbz, или Fmoc) в подходящем растворителе, таком как диметилформамид (DMF), в присутствии подходящего реагента для реакции амидного сочетания, например @T3P или HATU, и подходящего основания, такого как DIPEA, при подходящей температуре, такой как комнатная температура.

Стадия 4 включает удаление защитной группы PG2 из соединения 12 с применением способа, сходного с таковым для стадии 2.

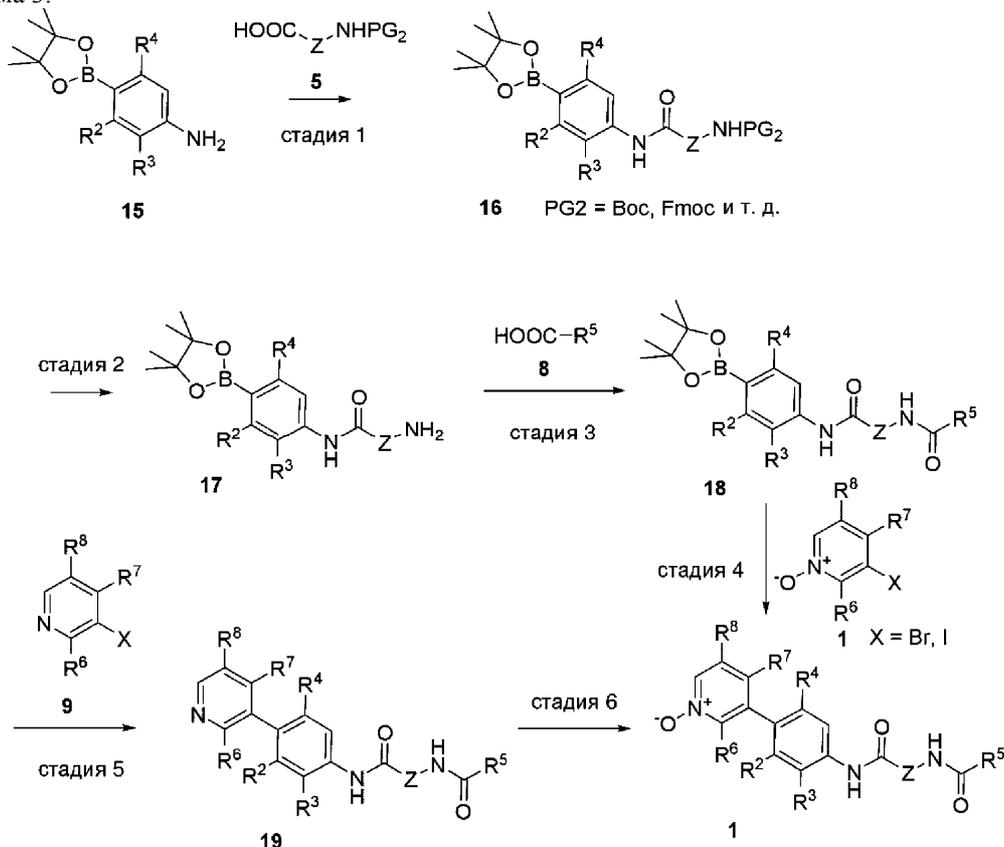
Стадия 5 включает реакцию сочетания 13 с подходящей кислотой 8 в подходящем растворителе, таком как диметилформамид (DMF), в присутствии подходящего реагента для реакции амидного сочетания, например, @T3P или HATU, и подходящего основания, такого как DIPEA, при подходящей температуре, такой как комнатная температура.

Стадия 6 включает окисление пиридина 14 до пиридин-N-оксида с помощью подходящего окислителя (например, mCPBA) в подходящем растворителе (например, DCM), при подходящих температурах, таких как к.т., с получением соединения I.

Данный путь синтеза также можно применять для синтеза 4-замещенных пиридин-N-оксидов.

Схема реакции 3.

Схема 3.



Стадия 1 включает реакцию сочетания подходящего сложного эфира бороновой кислоты 15 с подходящей защищенной аминокислотой 5 (например, PG<sub>2</sub>=Boc, или Cbz, или Fmoc) в подходящем растворителе, таком как диметилформамид (DMF), в присутствии подходящего реагента для реакции амидного сочетания, например ®ТЗР или НАТУ, и подходящего основания, такого как DIPEA, при подходящей температуре, такой как комнатная температура.

На стадии 2 удаляют подходящую защитную группу PG<sub>1</sub> (например, PG<sub>1</sub>=Boc). Это включает обеспечение реакции 16 с подходящим реагентом, например, HCl или TFA, в подходящем растворителе, например, диоксане, при подходящих температурах, таких как комнатная температура. Альтернативные условия и защитные группы (например, PG<sub>1</sub>=Fmoc) описаны в литературе (например, T. W. Green and P. G. M. Wuts (2014) *Protective Groups in Organic Synthesis*, 5<sup>th</sup> edition, John Wiley & Sons).

Стадия 3 включает реакцию сочетания 17 с подходящей кислотой 8 в подходящем растворителе, таком как диметилформамид (DMF), в присутствии подходящего реагента для реакции амидного сочетания, например, ®ТЗР или НАТУ, и подходящего основания, такого как DIPEA, при подходящей температуре, такой как комнатная температура.

Стадия 4 включает реакцию сочетания Сузуки 18 с подходящим замещенным пиридин-N-оксидом в подходящем растворителе, таком как диоксан, в присутствии подходящих катализаторов, таких как комплекс Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-DCM или другие Pd-содержащие катализаторы, и в присутствии подходящего основания, такого как водный Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, при подходящих температурах, таких как 100°C, с получением соединения 19.

В качестве альтернативы, соединение может быть получено из соединения 18 с применением 2-стадийной процедуры, включающей реакцию сочетания Сузуки 18 с подходящим замещенным пиридином 9 (стадия 5) с последующим N-окислением пиридина 19 до пиридин-N-оксида с помощью подходящего окислителя (например, mCPBA) в подходящем растворителе (например, DCM), при подходящих температурах, таких как к.т. (стадия 6), с получением соединения 1.

Данный путь синтеза также можно применять для синтеза 4-замещенных пиридин-N-оксидов.

Настоящее изобретение дополнительно включает любой вариант способов по настоящему изобретению, в которых промежуточный продукт, получаемый на любой их стадии, применяют в качестве исходного материала и проводят остальные стадии, или в которых исходные материалы получают *in situ* в условиях реакции, или в которых компоненты реакционной смеси применяют в форме их солей или оптически чистого материала. Соединения по настоящему изобретению и промежуточные соединения также могут превращаться друг в друга в соответствии со способами, общеизвестными специалистам в данной области.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содер-

жащая соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В дополнительном варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере два фармацевтически приемлемых носителя, таких как описанные в данном документе. Фармацевтическая композиция может быть составлена для конкретных путей введения, таких как пероральное введение, парентеральное введение (например, путем инъекции, инфузии, трансдермального или местного введения) и ректальное введение. Местное введение может также относиться к ингаляционному или интраназальному применению.

Для местного введения фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно изготавливать, например, в виде кремов, мазей или гелей. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно изготавливать в твердой форме (включающей без ограничения капсулы, таблетки, пилюли, гранулы, порошки или суппозитории) или в жидкой форме (включающей без ограничения растворы, суспензии или эмульсии). Таблетки могут быть покрытыми пленочной оболочкой либо энтеросолюбильной оболочкой в соответствии со способами, известными из уровня техники. Как правило, фармацевтические композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с одним или несколькими из:

- a) разбавителей, например, лактозы, декстрозы, сахарозы, маннита, сорбита, целлюлозы и/или глицина;
- b) смазывающих веществ, например диоксида кремния, талька, стеариновой кислоты, ее магниевой или кальциевой соли и/или полиэтиленгликоля; также в случае таблеток
- c) связующих средств, например алюмосиликата магния, крахмальной пасты, желатина, трагаканта, метилцеллюлозы, натрий-карбоксиметилцеллюлозы и/или поливинилпирролидона; при необходимости
- d) разрыхлителей, например видов крахмала, агара, альгиновой кислоты или ее натриевой соли или шипучих смесей; и
- e) абсорбентов, красителей, ароматизаторов и подсластителей.

Способ применения настоящего изобретения

Соединения формул (I), (IA) или (IB) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли проявляют ценные фармакологические свойства, например, модулирующие свойства в отношении IL-17, например, продемонстрированные в ходе тестов *in vitro*, представленных в следующих разделах, и, следовательно, они показаны для терапии или для применения в качестве химических веществ для исследований, например, в качестве фармакологически активных соединений.

Соединения по настоящему изобретению могут быть применимы в лечении или предупреждении псориатического артрита, анкилозирующего спондилита и рентгенографически неподтвержденного аксиального спондилоартрита.

Таким образом, в качестве дополнительного аспекта в настоящем изобретении предусмотрено применение соединения формулы (I), (в частности, согласно любому из вариантов осуществления 1-12) или его фармацевтически приемлемой соли в терапии. В дополнительном варианте осуществления терапия представляет собой лечение заболевания, нарушения или состояния, лечение которых можно осуществлять посредством ингибирования IL-17. В другом варианте осуществления заболевание выбрано из вышеуказанного перечня, предпочтительно из псориаза, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита и рентгенографически неподтвержденного аксиального спондилоартрита.

Таким образом, в качестве дополнительного аспекта в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I) (в частности, согласно любому из вариантов осуществления 1-12) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии. В дополнительном варианте осуществления терапия выбрана из терапии заболевания, лечение которых можно осуществлять посредством ингибирования IL-17. В другом варианте осуществления заболевание выбрано из вышеуказанного перечня, предпочтительно из псориаза, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита и рентгенографически неподтвержденного аксиального спондилоартрита.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен 2,4-диметил-3-(4-((S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-2-((S)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)ацетамидо)фенил)пиридин-1-оксид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или предупреждении заболевания, выбранного из вышеуказанного перечня, предпочтительно из псориаза, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита и рентгенографически неподтвержденного аксиального спондилоартрита.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен 4-хлор-3-(4-((S)-2-циклогексил-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или предупреждении заболевания, выбранного из вышеуказанного перечня, предпочтительно из псориаза, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита и рентгенографически неподтвержденного аксиального спондилоартрита.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен 2,4-диметил-3-(4-((S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-2-((1*r*,4*S*)-4-метилциклогексил)ацетамидо)фенил)пиридин-1-оксид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или предупреждении заболевания, выбранного из вышеуказанного перечня, предпочтительно из псориаза, псориатического артрита, анги-

лозирующего спондилита и рентгенографически неподтвержденного аксиального спондилоартрита.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен 4-хлор-3-(4-((S)-2-(3-этилизоксазол-4-карбоксамидо)-2-((1 $\gamma$ ,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетамидо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или предупреждении заболевания, выбранного из вышеуказанного перечня, предпочтительно из псориаза, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита и рентгенографически неподтвержденного аксиального спондилоартрита.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен (S)-3-(4-(2-циклопентил-2-(3-этилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или предупреждении заболевания, выбранного из вышеуказанного перечня, предпочтительно из псориаза, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита и рентгенографически неподтвержденного аксиального спондилоартрита.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен 4-хлор-3-(4-((S)-2-(3,3-дифторциклогексил)-2-(3-этилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или предупреждении заболевания, выбранного из вышеуказанного перечня, предпочтительно из псориаза, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита и рентгенографически неподтвержденного аксиального спондилоартрита.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен 3-(4-((S)-2-(1-этил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-2-((1 $\gamma$ ,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или предупреждении заболевания, выбранного из вышеуказанного перечня, предпочтительно из псориаза, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита и рентгенографически неподтвержденного аксиального спондилоартрита.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен 3-(4-((S)-2-(3-этилизоксазол-4-карбоксамидо)-2-((1 $\gamma$ ,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или предупреждении заболевания, выбранного из вышеуказанного перечня, предпочтительно из псориаза, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита и рентгенографически неподтвержденного аксиального спондилоартрита.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен 3-(4-((S)-2-(3,3-дифторциклогексил)-2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или предупреждении заболевания, выбранного из вышеуказанного перечня, предпочтительно из псориаза, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита и рентгенографически неподтвержденного аксиального спондилоартрита.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен 3-(4-((S)-2-(3,3-дифторциклогексил)-2-(1-этил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или предупреждении заболевания, выбранного из вышеуказанного перечня, предпочтительно из псориаза, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита и рентгенографически неподтвержденного аксиального спондилоартрита.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен (S)-3-(4-(2-(4,4-дифторциклогексил)-2-(1-этил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или предупреждении заболевания, выбранного из вышеуказанного перечня, предпочтительно из псориаза, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита и рентгенографически неподтвержденного аксиального спондилоартрита.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрены 3-(4-((2S)-2-(4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид, 3-(4-((S)-2-((R)-4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид или 3-(4-((S)-2-((S)-4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид или их фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или предупреждении заболевания, выбранного из вышеуказанного перечня, предпочтительно из псориаза, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита и рентгенографически неподтвержденного аксиального спондилоартрита.

Фармацевтическая композиция или комбинация по настоящему изобретению может быть предусмотрена в однократной дозировке, составляющей приблизительно 1-1000 мг активного(активных) ингредиента(ингредиентов) для субъекта весом приблизительно 50-70 кг, или приблизительно 1-500 мг, или приблизительно 1-250 мг, или приблизительно 1-150 мг, или приблизительно 0,5-100 мг, или приблизительно 1-50 мг активных ингредиентов. Терапевтическая эффективная дозировка соединения, фармацевтической композиции или их комбинаций зависит от вида субъекта, веса тела, возраста, а также индивидуального состояния, нарушения или заболевания, лечение которых осуществляется, или их тяжести.

Лечащий врач, клиницист или ветеринар средней квалификации может легко определить эффективное количество каждого из активных ингредиентов, необходимое для предупреждения, лечения или ингибирования прогрессирования нарушения или заболевания.

Вышеупомянутые параметры дозы являются очевидными с применением тестов *in vitro* и *in vivo* с использованием преимущественно млекопитающих, например мышей, крыс, собак, обезьян или выделенных органов, тканей и препаратов на их основе. Соединения по настоящему изобретению можно применять *in vitro* в форме растворов, например водных растворов, и *in vivo* либо энтерально, парентерально, преимущественно внутривенно, например, в виде суспензии или водного раствора. Доза *in vitro* может находиться в диапазоне значений молярной концентрации от приблизительно  $10^{-3}$  до  $10^{-9}$ . Терапевтически эффективное количество *in vivo* в зависимости от пути введения может находиться в диапазоне приблизительно 0,1-500 мг/кг или приблизительно 1-100 мг/кг.

Комбинированный продукт и комбинированная терапия по настоящему изобретению

"Комбинация" относится либо к фиксированной комбинации в одной единичной лекарственной форме, либо к комбинированному введению, где соединение по настоящему изобретению и партнер по комбинации (например, другое лекарственное средство, которое поясняется ниже, также называемое "терапевтическим средством" или "совместно применяемым средством") могут вводиться независимо в одно и то же время или по отдельности через промежутки времени, особенно в случае, если данные промежутки времени обеспечивают возможность проявления партнерами по комбинации кооперативного, например, синергетического, эффекта. Отдельные компоненты могут быть упакованы в набор или предоставлены по отдельности. Один или оба компонента (например, порошки или жидкости) могут быть восстановлены или разбавлены до необходимой дозы перед введением. Термины "совместное введение" или "комбинированное введение" или им подобные, используемые в данном документе, подразумеваются как охватывающие введение выбранного партнера по комбинации одному субъекту, нуждающемуся в этом (например, пациенту), и предполагают включение режимов лечения, в которых средства не обязательно вводят одним и тем же путем введения или в одно и то же время. Термин "фармацевтическая комбинация", используемый в данном документе, означает продукт, полученный в результате смешивания или комбинирования нескольких терапевтических средств, который включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации терапевтических средств. Термин "фиксированная комбинация" означает, что оба терапевтических средства, например, соединение по настоящему изобретению и партнер по комбинации, вводят пациенту одновременно в виде единого объекта или дозы. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что оба терапевтических средства, например, соединение по настоящему изобретению и партнер по комбинации, вводятся пациенту в виде отдельных объектов одновременно, параллельно либо последовательно без конкретных временных пределов, при этом такое введение обеспечивает терапевтически эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последнее также применимо в отношении "коктейльной терапии", например, при введении трех или более терапевтических средств.

Используемый в данном документе термин "фармацевтическая комбинация" относится либо к фиксированной комбинации в одной единичной лекарственной форме, либо к нефиксированной комбинации или набору из частей для комбинированного введения, где два или более терапевтических средства можно вводить независимо в одно и то же время или по отдельности через промежутки времени, особенно в случае, если данные промежутки времени обеспечивают возможность проявления партнерами по комбинации кооперативного, например, синергетического, эффекта.

Термин "комбинированная терапия" относится к введению двух или более терапевтических средств для лечения терапевтического состояния или нарушения, описанных в настоящем изобретении. Такое введение охватывает совместное введение данных терапевтических средств по существу одновременно, как, например, в одной капсуле, имеющей фиксированное соотношение активных ингредиентов. В качестве альтернативы такое введение охватывает совместное введение в нескольких или в отдельных контейнерах (например, таблетках, капсулах, порошках и жидкостях) для каждого активного ингредиента. Порошки и/или жидкости можно ресуспендировать или разбавить до требуемой дозы перед введением. Кроме того, такое введение также охватывает применение каждого типа терапевтического средства последовательно, при этом примерно в одно и то же время, либо в разные моменты времени. Так или иначе схема лечения будет обеспечивать благоприятные эффекты комбинации лекарственных средств при лечении состояний или нарушений, описанных в данном документе.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить либо одновременно с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, либо до, либо после их введения. Соединения по настоящему изобретению можно вводить отдельно от других средств тем же или другим путем введения или же вместе с ними в одной фармацевтической композиции. Терапевтическое средство представляет собой, например, химическое соединение, пептид, антитело, фрагмент антитела или нуклеиновую кислоту, которые являются терапевтически активными или повышают терапевтическую активность при введении пациенту в комбинации с соединением по настоящему изобретению.

Таким образом, в другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена комбинация, в частности, фармацевтическая комбинация, содержащая (например, в терапевтически эффективном количестве)

соединение формулы (I) или (IB) (в частности, согласно любому из вариантов осуществления 1-12) или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько других терапевтически активных средств.

В одном варианте осуществления терапия представляет собой лечение или предупреждение заболевания или состояния, опосредованных IL-17. Продукты, предусмотренные в виде комбинированного препарата, включают композицию, содержащую соединение формулы (I), (IA) или (IB) или его фармацевтически приемлемую соль и другое(другие) терапевтическое(терапевтические) средство(средства), находящиеся вместе в одной фармацевтической композиции, или соединение формулы (I), (IA) или (IB) или его фармацевтически приемлемую соль и другое(другие) терапевтическое(терапевтические) средство(средства) в отдельной форме, например, в форме набора.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы (I) или (IB) (в частности, согласно любому из вариантов осуществления 1-12) или его фармацевтически приемлемую соль и другое(другие) терапевтическое(терапевтические) средство(средства). Фармацевтическая комбинация необязательно может содержать фармацевтически приемлемый носитель, описанный выше.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен набор, содержащий две или более отдельные фармацевтические композиции, по меньшей мере одна из которых содержит соединение формулы (I) или (IB) (в частности, согласно любому из вариантов осуществления 1-12) или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления набор содержит средства для раздельного содержания указанных композиций, такие как контейнер, разделенная бутылка или разделенный пакет из фольги. Примером такого набора является блистерная упаковка, как правило, применяемая для упаковки таблеток, капсул и т.п.

Набор по настоящему изобретению можно применять для введения различных лекарственных форм, например, для перорального и парентерального применения, для введения отдельных композиций с различными интервалами между введениями доз или для титрования отдельных композиций относительно друг друга. Для содействия соблюдению режима лечения набор по настоящему изобретению, как правило, содержит инструкции по введению.

В видах комбинированной терапии по настоящему изобретению соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть изготовлены и/или составлены одним и тем же или различными производителями. Более того, соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть объединены в средство комбинированной терапии: (i) до того, как комбинированный продукт попадает к лечащим врачам (например, в случае набора, содержащего соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство); (ii) самими лечащими врачами (или под наблюдением лечащего врача) незадолго до введения; (iii) в самом пациенте, например, в ходе последовательного введения соединения по настоящему изобретению и другого терапевтического средства.

Соответственно, в настоящем изобретении предусмотрено применение соединения формулы (I) или (IB) (в частности, согласно любому из вариантов осуществления 1-12) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или предупреждения заболевания или состояния, опосредованных IL-17, где лекарственный препарат получен для введения с другим терапевтическим средством. В настоящем изобретении также предусмотрено применение другого терапевтического средства для лечения или предупреждения заболевания или состояния, опосредованных IL-17, где лекарственный препарат вводят с соединением формулы (I) или (IB) (в частности, согласно любому из вариантов осуществления 1-43) или его фармацевтически приемлемой солью.

В настоящем изобретении также предусмотрено применение соединения любой из формул (I) или (IB) (в частности, согласно любому из вариантов осуществления 1-12) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или предупреждения заболевания или состояния, опосредованных IL-17, где пациент ранее (например, в течение 24 ч) подвергался лечению с помощью другого терапевтического средства. В настоящем изобретении также предусмотрено применение другого терапевтического средства для лечения заболевания или состояния, опосредованных IL-17, где пациент ранее (например, в течение 24 ч) подвергался лечению с помощью соединения формулы (I) или (IB) (в частности, согласно любому из вариантов осуществления 1-12) или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления другое терапевтическое средство представляет собой терапевтическое средство, применимое в лечении респираторного заболевания, и/или терапевтическое средство, применимое в лечении воспаления и нарушений с воспалительным компонентом (противовоспалительные лекарственные средства).

В одном варианте осуществления другое терапевтическое средство, применимое в комбинированной терапии, выбрано из модифицирующих заболевание противоревматических лекарственных средств (DMARD); производных витамина D; стероидов; ретиноидов; ингибиторов JAK/TYK; салициловой кислоты; дегтя; антралина; ингибитора кальциневрина; модулятора рециркуляции лимфоцитов; ингибитора mTOR; аскомицина, характеризующегося иммуносупрессивными свойствами; иммуносупрессивных соединений; ингибиторов молекул адгезии; химиотерапевтического средства; средства UV-терапии; средства, направленного против фактора некроза опухоли (TNF); ингибиторов передачи T-клеточных сигналов; блокаторов провоспалительных цитокинов; блокаторов хемокинов; ингибиторов синтеза пиримиди-

нов; противомаларийных средств; соединений, взаимодействующих с лимфоцитами; ингибиторов сфингозин-1-фосфата (S1P); нестероидных противовоспалительных лекарственных средств ("NSAID"); противомикробного средства или лекарственных средств на основе ацетилсалициловой кислоты (ASA), включая аспирин.

Подходящие модифицирующие заболевание противоревматические лекарственные средства (DMARD) для применения в комбинации включают без ограничения соли золота, сульфасалазин, противомаларийные средства, метотрексат, D-пеницилламин, азатиоприн, микофеноловую кислоту, циклоспорин А, такролимус, сиролимус, миноциклин, лефлуномид, глюкокортикоиды.

Подходящие ингибиторы JAK/ТYК для применения в комбинации включают без ограничения ингибиторы всех форм JAK или более специфичные ингибиторы JAK/ТYК2, такие как тофацитиниб, барицитиниб; ингибиторы JAK, такие как руксолитиниб.

Подходящие ингибиторы кальциневрина для применения в комбинации включают без ограничения циклоспорин А, FK 506 или FKBP12.

Подходящий модулятор рециркуляции лимфоцитов для применения в комбинации включает без ограничения FTY720 или аналоги FTY720.

Подходящий ингибитор mTOR для применения в комбинации включает без ограничения рапамицин, 40-О-(2-гидроксиэтил)-рапамицин (эверолимус, WO 2005/052187), сиролимус, темсиролимус (CCI779), АВТ578, AP23573 или ТАФА-93.

Подходящий аскомицин, характеризующийся иммуносупрессивными свойствами, для применения в комбинации включает без ограничения АВТ-281, ASM981, кортикостероиды, циклофосфамид, азатиоприн, метотрексат, лефлуномид, мизорибин, микофеноловую кислоту, микофенолата мофетил или 15-дезоксипергуалин.

Подходящие иммуносупрессивные соединения для применения в комбинации включают без ограничения рекомбинантную связывающую молекулу, содержащую по меньшей мере часть внеклеточного домена CTLA4 или его мутанта, например, по меньшей мере внеклеточную часть CTLA4 или его мутанта, присоединенную к последовательности белка, отличного от CTLA4, например, CTLA4Ig (например, обозначенную как ATCC 68629) или ее мутант, например, LEA29Y; кортикостероиды; азатиоприн; метотрексат; циклоспорин; ретиноиды; ингибиторы фосфодиэстеразы типа 4 (PDE4), такие как апремиласт.

Подходящие ингибиторы молекул адгезии для применения в комбинации включают без ограничения антагонисты LFA-1, антагонисты ICAM-1 или -3, антагонисты VCAM-4 или антагонисты VLA-4.

Подходящее химиотерапевтическое средство для применения в комбинации включает без ограничения паклитаксел, гемцитабин, цисплатин, доксорубин или 5-фторурацил.

Подходящее средство для UV-терапии для применения в комбинации включает без ограничения солнечный свет или лазер.

Подходящие средства, направленные против TNF, для применения в комбинации включают без ограничения моноклональные антитела к TNF, например, инфликсимаб, адалимумаб, CDP870; или конструкции рецепторов к TNF-RI или TNF-RII, например, этанерцепт, PEG-TNF-RI; или блокаторы TNF-альфа, такие как адалимумаб, инфликсимаб, голимумаб.

Подходящие ингибиторы передачи Т-клеточных сигналов для применения в комбинации включают без ограничения абатацепт, блокаторы интегрина, такие как ведолизумаб.

Подходящие блокаторы провоспалительных цитокинов для применения в комбинации включают без ограничения блокаторы IL-1, такие как канакинумаб; ловушку IL-1, такую как AAL160, ACZ 885; блокаторы IL-6; блокаторы рецептора IL-1, такие как анакинра; ингибиторы IL-12, такие как устекинумаб; ингибиторы IL-23, такие как рисанкизумаб; ингибиторы IL-17, такие как секукинумаб или иксекизумаб; или блокаторы IL17R, такие как бродалумаб.

Подходящие блокаторы хемокинов для применения в комбинации включают без ограничения, например, ингибиторы или активаторы протеаз, например, металлопротеазы; антитела к IL-15; антитела к IL-6, такие как тоцилизумаб; или антитела к CD20 или к CD40, такие как ритуксимаб, искалимаб.

Подходящие ингибиторы синтеза пиримидинов для применения в комбинации включают без ограничения лефлуномид.

Подходящие противомаларийные средства для применения в комбинации включают без ограничения хлорохин или гидроксихлорохин.

Подходящие соединения, взаимодействующие с лимфоцитами, для применения в комбинации включают без ограничения D-пеницилламин.

Подходящие ингибиторы сфингозин-1-фосфата (S1P) для применения в комбинации включают без ограничения миноциклин или тетрациклин.

Подходящие NSAID для применения в комбинации включают без ограничения ацеклофенак, ацетметацин, ацетилсалициловую кислоту, алклофенак, алминопрофен, амфенак, ампиросикам, амтолметин гуацил, аниролак, антрафенин, азапропазон, бенорилат, бермопрофен, биндарит, бромфенак, буклоксовую кислоту, буюлом, буюфксамак, бумадизон, бутибуфен, бутиксират, карбасалат кальция, карпрофен, трисалицилат холина и магния, целекоксиб, цинметацин, цинноксикам, клиданак, клобузарит, дебоксамет, дексипрофен, декскетопрофен, диклофенак, дифлунисал, дроксикам, элтенак, энфенаминзаур,

этерсалат, этодолак, этофенамат, эторикоксиб, феклобузон, фелбинак, фенбуфен, фенклофенак, фенопрофен, фентиазак, фепрадиол, фепазон, флобуфен, флоктафенин, флуфенамовую кислоту, флуфенизал, флуноксапрофен, флурбипрофен, флурбипрофенаксетил, фуурофенак, фурпрофен, глюкометацин, ибуфенак, ибупрофен, индобуфен, индометацин, индометацинфарнезил, индопрофен, изоксепак, изоксикам, кетопрофен, кеторолак, лобензарит, лоназолак, лорноксикам, локсопрофен, лумиракоксиб, меклофенамовую кислоту, меклофен, мефенаминовую кислоту, мелоксикам, месалазин, миропрофен, мофезолак, набуметон, напроксен, нифлумовую кислоту, олсалазин, оксапрозин, оксипинак, оксифенбутазон, парекоксиб, фенилбутазон, пелубипрофен, пимепрофен, пиразолак, пироксикам, пирпрофен, пранопрофен, прифелон, приномод, проглуметацин, проквазон, протизининзаур, рофекоксиб, ромазарит, салициламид, салициловую кислоту, сальмистеин, салнацетин, салсалат, сулиндак, судоксикам, супрофен, талнифлюмат, тенидап, теносал, теноксикам, тепоксалин, тиапрофеновую кислоту, тарамид, тилнопрофен арбамел, тимегадин, тиноридин, тиопенак, толфенамовую кислоту, толметин, уфенамат, валдекоксиб, ксимопрофен, залтопрофен, золипрофен и их комбинации.

Подходящие лекарственные средства на основе ацетилсалициловой кислоты (ASA) для применения в комбинации включают без ограничения производные 5-ASA, такие как сульфасалазин.

### Примеры

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами и схемами синтеза, которые не следует истолковывать как ограничивающие объем или сущность настоящего изобретения конкретными процедурами, описанными в данном документе. Следует понимать, что примеры приведены для иллюстрации определенных вариантов осуществления, и что это не накладывает каких-либо ограничений на объем настоящего изобретения. Кроме того, следует понимать, что можно прибегнуть к разнообразным другим вариантам осуществления, их модификациям и эквивалентам, которые могут предложить специалисты в данной области техники, не отступая от сущности настоящего изобретения и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены посредством осуществления способов органического синтеза, известных рядовому специалисту в данной области техники, как показано в следующих примерах. Все исходные материалы, структурные элементы, реагенты, кислоты, основания, дегидрирующие средства, растворители и катализаторы, используемые для синтеза соединений по настоящему изобретению, являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены с помощью способов органического синтеза, известных специалисту средней квалификации в данной области. Подразумевается, что во всех способах при необходимости можно использовать защитные группы для неустойчивых или реакционноспособных групп в соответствии с общими принципами химии. Работу с защитными группами проводят в соответствии со стандартными способами органического синтеза (T. W. Green and P. G. M. Wuts (2014) *Protective Groups in Organic Synthesis*, 5<sup>th</sup> edition, John Wiley & Sons). Эти группы удаляют на подходящей стадии синтеза соединения с использованием способов, очевидных для специалистов в данной области. Если не указано иное, реагенты и растворители использовали в том виде, в котором их получали от коммерческих поставщиков.

Химические названия генерировали с применением ChemDraw Professional v17.L0.105 от PerkinElmer.

Значения температуры приведены в градусах Цельсия. Как используется в данном документе, если не указано иное, выражение "комнатная температура" или "температура окружающей среды" означает температуру от 15°C до 30°C, как например от 20°C до 30°C, например от 20°C до 25°C. Если не указано иное, все процедуры выпаривания выполняют при пониженном давлении, как правило от приблизительно 15 мм рт. ст. до 100 мм рт. ст. (=20-133 мбар). Структура конечных продуктов, промежуточных соединений и исходных материалов подтверждается посредством стандартных аналитических способов, например посредством микроанализа и определения спектроскопических характеристик, например посредством MS, IR, ЯМР. Используемые сокращения представляют собой стандартные сокращения, используемые в уровне техники.

## Сокращения

Сокращения, используемые в следующих примерах и других разделах:

АС активный контроль

водн. водный

AcOH уксусная кислота

BINAP рацемический 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил

BOC третичный бутилоксикарбонил

Реакция BP реакция генетической интеграции между сайтами attB и attP вектора для клонирования генов Gateway®

bt. широкий

Cbz карбоксибензил

d дублет

dd дублет дублетов

DAST трифторид диэтиламиносеры

DCM дихлорметан

DIPEA *N, N*-диизопропилэтиламин

DME 1,4-диметоксиэтан

DMAP 4-диметиламинопиридин

DMF *N, N*-диметилформамид

ЭДТА этилендиаминтетрауксусная кислота

EtOAc этилацетат

EtOH этанол

экв. эквивалент(-ы)

FRET резонансный перенос энергии флуоресценции

GC-MS газовая хроматография и масс-спектрометрия  
ч час(часы)

ПАТС 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония

гексафторфосфат

HPLC жидкостная хроматография высокого давления

HV высокий вакуум

Hyflo Celite® Hyflo Super-cel®, фильтрующая среда - SiO<sub>2</sub>

Гц герц

IPA изопропанол

IR инфракрасный

IC<sub>50</sub> полумаксимальная ингибирующая концентрация

*I* константа взаимодействия

л/мл/мкл литр/миллилитр/микролитр

LC-MS жидкостная хроматография и масс-спектрометрия

LDA диизопропиламин лития

Реакция LR реакция генетической рекомбинации между сайтами attL и attR генетического вектора

M/мM/мкM/нM/Пм

молярный/миллимолярный/микромолярный/наномолярный/пикомолярный

MeOH метанол  
 mCPBA мета-хлорпероксибензойная кислота  
 MS масс-спектрометрия  
 m мультиплет  
 мг/мкг миллиграмм/микрограмм  
 мин. минуты  
 мл миллилитр  
 ммоль миллимоль  
 масса/заряд соотношение массы и заряда  
 NC нейтральный контроль  
 NHDF нормальные фибробласты кожи человека  
 NIS N-йодсукцинимид  
 NMR ядерный магнитный резонанс  
 n.t. не тестировали  
 ON в течение ночи  
 PBS забуференный фосфатом солевой раствор  
 PCR полимеразная цепная реакция  
 pDESTRS5a клонирующий вектор Gateway®  
 pDON201 клонирующий входящий вектор Gateway®  
 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-  
 палладий(II)дихлорида и дихлорметана  
 PEI полиэтиленимин  
 PG защитная группа  
 ppm частей на миллион  
 Prep HPLC препаративная HPLC  
 pRSSa вектор экспрессии млекопитающего  
 рац рацемический  
 Rt время удерживания  
 к. т. комнатная температура  
 Rpm оборотов в минуту  
 s синглет  
 насыщ. насыщенный  
 SDS-PAGE электрофорез в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата  
 натрия  
 SFC сверхкритическая флюидная хроматография  
 t триплет  
 ТЭР пропилфосфоновый ангидрид  
 TBME метил-трет-бутиловый эфир  
 TFA трифторуксусная кислота  
 THF тетрагидрофуран  
 TMS тетраметилсилан  
 TNF-α фактор некроза опухоли альфа  
 TRIS 2-амино-2-гидроксиметил-1,3-пропандиол  
 Tween 20 полисорбат 20  
 XPhos 2-лициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил  
 XPhos-Pd-G2 **хлор(2-дицилогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-  
 бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)**

## Общие условия

ЯМР. Измерения проводили на ЯМР-спектрометрах Bruker 600 МГц или Bruker 400 МГц с использованием или без использования тетраметилсилана (TMS) в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги (δ-значения) приведены в ppm, отсчитывая от тетраметилсилана (TMS), при этом 5 спектров на схеме расщепления обозначены как синглет (s), дуплет (d), дуплет дуплетов (dd), дуплет триплетов (dt), дуплет квартетов (dq), триплет (t), триплет дуплетов (td), квартет (q), квартет дуплетов (qd), квинтет

(quint), септет (sep), мультиплет, неразделенные или перекрывающиеся сигналы (iii), широкий сигнал (br). Дейтерированные растворители приведены в скобках и характеризуются химическими сдвигами относительно диметилсульфоксида ( $\delta$  2,50 ppm), метанола ( $\delta$  3,31 ppm), хлороформа ( $\delta$  7,26 ppm) или других растворителей, как указано в данных ЯМР-спектра.

Колоночную хроматографию проводили на системе CombiFlash Rf 200i ISCO, оснащенной детектором с фотодиодной матрицей и с применением картриджей Redisep ISCO. Колонки и условия разделения указаны в скобках в экспериментальной части.

Процедуры очистки и хирального разделения посредством сверхкритической флюидной хроматографии (SFC) проводили на системе Waters Preparative SFC-100-MS, оснащенной детектором с фотодиодной матрицей Waters 2998 и одноквадрупольным детектором Waters MS. Колонки и условия разделения указаны в скобках в экспериментальной части.

Препаративную HPLC проводили либо на системе препаративной HPLC Gilson, оснащенной насосом модели 322, детектором модели 155 UV-VIS и устройством для манипуляций с жидкостями модели 215, либо на системе препаративной HPLC Waters, оснащенной UV-детектором Waters 2487 Dual & Adsorbance Detector и MS-детектором Waters MicromassZQ. Колонки и условия разделения указаны в скобках в экспериментальной части.

Масс-спектрометрию проводили с помощью систем LC-MS, SFC-MS или GC-MS с применением методов ионизации электрораспылением, химической ионизации или ионизации электронным ударом с помощью ряда инструментов, имеющих следующие конфигурации: системы HPLC Agilent 1100 с масс-спектрометром Agilent 6110.  $[\text{MH}]^+$  относится к протонированному молекулярному иону химических соединений.

#### Способы MS

##### Способ 1.

Колонка: Acquity UPLC HSS T3, 1,8 мкм, 2,1×50 мм

Температура колонки: 60°C

Элюенты А: вода+0,05% FA+3,75 mM AA, В: ацетонитрил+0,04% FA

Скорость потока 1,0 мл/мин

Градиент от 5 до 98% В за 1,4 мин

##### Способ 2.

Колонка: Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 2,1×50 мм

Температура колонки: 80°C

Элюенты А: вода+0,05% FA+3,75 mM AA, В: изопропанол+0,05% FA

Скорость потока 0,6 мл/мин

Градиент от 5 до 98% В за 1,7 мин

##### Способ 3.

Колонка: Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 2,1×50 мм

Температура колонки: 80°C

Элюенты А: вода+4,76% IPA+0,05% FA+3,75 mM AA, В: изопропанол+0,05% FA

Скорость потока 0,6 мл/мин

Градиент от 1 до 98% В за 1,7 мин

##### Способ 4.

Колонка: Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 2,1×50 мм

Температура колонки: 80°C

Элюенты А: вода+0,05% FA+3,75 mM AA, В: изопропанол+0,05% FA

Скорость потока 0,4 мл/мин

Градиент от 5 до 60% В за 8,4 мин, затем от 60 до 98% В за 1 мин

##### Способ 5.

Колонка: CORTECS™

C18, 2,7 мкм, 2,1×50 мм

Температура колонки: 80°C

Элюенты А: вода+4,76% IPA+0,05% FA+3,75 mM AA, В: изопропанол+0,05% FA

Скорость потока 1,0 мл/мин

Градиент от 1 до 50% В за 1,4 мин, затем от 50 до 98% В за 0,3 мин

##### Способ 6.

Колонка: XBridge® BEH™

C18, 2,5 мкм, 2,1×50 мм

Температура колонки: 80°C

Элюенты: А: вода+5 mM NH<sub>4</sub>OH, В: ацетонитрил+5 mM NH<sub>4</sub>OH

Скорость потока 1,0 мл/мин

Градиент: от 2 до 98% В за 1,4 мин

Способ 7.

Колонка: CORTECS™

C18, 2,7 мкм, 2,1×50 мм

Температура колонки: 80°C

Элюенты А: вода+0,05% FA+3,75 mM AA, В: изопропанол+0,05% FA

Скорость потока 1,0 мл/мин

Градиент от 1 до 98% В за 1,7 мин

Способ 8.

Колонка: Ascentis™

Express C18, 2,7 мкм, 2,1×50 мм

Температура колонки: 80°C

Элюенты А: вода+4,76% изопропанол+0,05% FA+3,75 mM AA, В: изопропанол+0,05% FA

Скорость потока 1,0 мл/мин

Градиент от 1 до 50% В за 1,7 мин, затем 50-98% В за 0,3 мин

Способ 9.

Колонка: Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 2,1×50 мм

Температура колонки: 40°C

Элюенты А: вода+0,1% TFA, В: ацетонитрил

Скорость потока 1,0 мл/мин

Градиент от 1 до 98% В за 1,4 мин

Способ 10.

Колонка: Ascentis™

Express C18, 2,7 мкм, 2,1×50 мм

Температура колонки: 80°C

Элюенты А: вода+4,76% изопропанол+0,05% FA+3,75 mM AA, В: изопропанол+0,05% FA

Скорость потока 1,0 мл/мин

Градиент от 1 до 50% В за 1,4 мин, затем 50-98% В за 0,3 мин

Способ 11.

Колонка: CORTECS™

C18+, 2,7 мкм; 2,1×50 мм

Температура колонки: 80,0°C

Градиент: от 1 до 50% В за 1,4 мин; от 50 до 98% В за 0,3 мин. Скорость потока: 1,0 мл/мин

Элюент А: вода+4,76% изопропанол+0,05% FA+3,75 mM AA

Элюент В: изопропанол+0,05% FA. Описание: LIMAFA2-002-EXP025-t=2 ч

Способ 12.

Колонка: Ascentis® Express C18, 2,7 мкм; 2,1×50 мм

Температура колонки: 80°C

Градиент: от 1 до 50% В за 1,4 мин; 50-98% В за 0,30 мин. Скорость потока: 1,0 мл/мин

Элюент А: вода+4,76% изопропанол+0,05% FA+3,75 mM AA

Элюент В: изопропанол+0,05% FA

Способ 13.

Колонка: Waters Xbridge C18, 150×4,6 мм, 5 мкм

Температура колонки: 40°C

Градиент : 0 мин/10% В; 2 мин/20% В; 10 мин/70% В; 15 мин/100% В

Элюент А: 0,05% NH<sub>4</sub>OH в воде

Элюент В: ацетонитрил

Скорость потока: 1 мл/мин

Способ 14.

Колонка: ZORBAX C18, 150×4,6 мм, 5,0 мкм

Температура колонки: 40°C

Градиент: 1 мин 5% В; 6 мин 100% В; 8 мин 100%

Элюент А: 0,01% TFA в воде

Элюент В: ацетонитрил

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Способ 15.

Колонка: AG/CHIRALPAK-IC (250×4,6 мм, 5 микрон)

Температура колонки: 25°C

Элюент А: н-гексан

Элюент В: этанол

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Изократический: 30:70

Способ 16.

Колонка: Kinetex, EO, C18, 150×4,6 мм, 5,0 мкм

Температура колонки 40°C

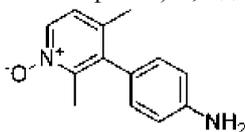
Градиент: время/%B: 1,0 мин 5% B, затем за 5 мин до 100% B

Элюент А: 0,01% TFA в воде;

Элюент В: ацетонитрил Скорость потока: 1,0 мл/мин

Синтез промежуточных соединений

Промежуточное соединение 1-1: 3-(4-аминофенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид.



Стадия 1: 3-бром-2,4-диметилпиридин-1-оксид.

К раствору 3-бром-2,4-диметилпиридина (80 г, 0,430 моль) в DCM (800 мл) добавляли *m*-CPBA (90 г, 0,516 моль, 1,2 экв.) при 10 ~ 15°C. После перемешивания в течение 3 ч при той же температуре анализ HPLC показал полное превращение исходного материала. Смесь выливали в 10% водный раствор Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, перемешивали в течение 5 мин и слой разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (400 мл). Органические фазы объединяли и промывали с помощью 10% водного Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Водную фазу повторно экстрагировали с помощью DCM (400 мл). Органические фазы объединяли, дважды промывали с помощью солевого раствора (400 мл), высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (68 г, 78% выход) в виде грязно-белого твердого вещества.

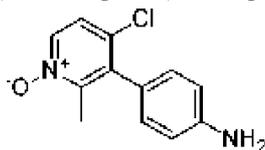
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,22 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,34 (s, 3H) ppm.

Стадия 2: 3-(4-аминофенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид.

К раствору 3-бром-2,4-диметилпиридин-1-оксида (70 г, 0,346 моль) в диоксане (700 мл) добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (91 г, 0,416 моль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (110 г, 1,038 моль), воду (140 мл) и комплекс Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-DCM (12,7 г, 0,017 моль). Реакционную смесь продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. HPLC анализ показал полное превращение исходного материала. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали, поглощали в DCM (700 мл) и промывали с помощью солевого раствора (350 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (350 мл×5). Органические фазы объединяли, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (DCM: MeOH 15: 1) с получением указанного в заголовке соединения (53,4 г, 72% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,14 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,17 (d, J=6,6 Гц, 1H), 6,84 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,66 (d, J=8,3 Гц, 2H), 5,26 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,99 (s, 3H) ppm.

Промежуточное соединение 1-2: 3-(4-аминофенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид.



Стадия 1: 3-йод-2-метилпиридин-4-ол.

К раствору 2-метилпиридин-4-ола (9,9 г, 88 ммоль) в воде (100 мл) добавляли NIS (14,59 г, 61,6 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью 0,5 н. HCl (50 мл). Затем фильтрат концентрировали под вакуумом с удалением большей части воды, остаток доводили до pH=3 с помощью гидроксида натрия и суспензию фильтровали и высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (7,1 г, 33% выход) в виде розоватого твердого вещества.

LC-MS: R<sub>f</sub>=0,38 мин; MS масса/заряд=236,0 [MH]<sup>+</sup> (способ 1).

Стадия 2: 4-хлор-3-йод-2-метилпиридин.

К раствору 3-йод-2-метилпиридин-4-ола (6,25 г, 26,1 ммоль) в ACN (30 мл) медленно добавляли POCl<sub>3</sub> (18,16 г, 117 ммоль) и P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (154 мг, 1,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 3 ч, затем охлаждали до к.т. и концентрировали до объема около 8 мл. Остаток осторожно обрабатывали водой (70 мл) при внешнем охлаждении с сохранением внутренней температуры ниже 45°C. Образовавшийся осадок удаляли путем фильтрации. Регулировали pH смеси до pH=6-7 с помощью гидроксида натрия, твердое вещество фильтровали, промывали с помощью воды и высушивали в высоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения (5,6 г, 83% выход) в виде бежевого твердого вещества.

LC-MS: R<sub>f</sub>=0,99 мин; MS масса/заряд=254,0 [MH]<sup>+</sup> (способ 1).

Стадия 3: 4-хлор-3-йод-2-метилпиридин-1-оксид.

К раствору 4-хлор-3-йод-2-метилпиридина (10 г, 38,7 ммоль) в THF (100 мл) добавляли *m*-CPBA

(13,43 г, 60 ммоль) 3 порциями при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем при к.т. в течение ночи. Смесь охлаждали до 5-10°C, твердое вещество фильтровали и промывали с помощью МТВЕ и высушивали в высоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения (8,5 г, 81% выход) в виде бесцветного твердого вещества.

LC-MS:  $R_t=0,64$  мин; MS масса/заряд=269,9  $[\text{MH}]^+$  (способ 1).

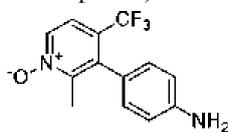
Стадия 4: 3-(4-аминофенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид.

К раствору 4-хлор-3-йод-2-метилпиридин-1-оксида (8,3 г, 30,5 ммоль) в диоксане (150 мл) добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (7,10 г, 31,1 ммоль), 2 М водн.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (44,2 мл, 88 ммоль) и комплекс  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{DCM}$  (1,509 г, 1,83 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном и перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали с помощью 1 М водного раствора  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и солевого раствора. Органическую фазу высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (система ISCO, 100% EtOAc) с последующей перекристаллизацией из ТВМЕ:DCM 10:1 с получением указанного в заголовке соединения (4,6 г, 62% выход) в виде белого твердого вещества.

LC-MS:  $R_t=0,56$  мин; MS масса/заряд=235,1  $[\text{MH}]^+$  (способ 1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,24 (d,  $J=7,0$  Гц, 1H), 7,47 (d,  $J=7,0$  Гц, 1H), 6,9-6,87 (m, 2H), 6,65 (d, 8,3 Гц, 2H), 5,54 (s, 2H), 2,16 (s, 3H) ppm.

Промежуточное соединение 1-3: 3-(4-аминофенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид.



Стадия 1: 2-хлор-3-йод-4-(трифторметил)пиридин.

К раствору 2-хлор-4-(трифторметил)пиридина (360 г, 1,98 моль) в THF (3,5 л) по каплям при -78°C добавляли LDA (2М в THF/гексаны, 1,04 л, 2,08 моль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч, затем добавляли порциями йод (538 г, 2,12 моль) и смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Неочищенную смесь гасили с помощью насыщенного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 мл) при 0°C и концентрировали. Остаток поглощали в воде (2 л) и дважды экстрагировали с помощью EtOAc (2,5 л). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (1 л), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали. Неочищенный продукт растирали в петролейном эфире и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (300 г, 49% выход) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,49 (d,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,43 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H) ppm.

Стадия 2: трет-бутил(4-(2-хлор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)карбамат.

К раствору 2-хлор-3-йод-4-(трифторметил)пиридина (200 г, 650 ммоль) в диоксане (2 л) добавляли трет-бутил(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамат (169 г, 715 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (445 г, 1,37 моль), воду (400 мл) и комплекс  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{DCM}$  (26,5 г, 32,5 ммоль). Реакционную смесь продували азотом и перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали, поглощали в воде (1,5 л) и экстрагировали дважды с помощью EtOAc (1,5 л). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (1 л), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали. Неочищенный продукт растирали с применением ТВМЕ (100 мл) и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (180 г, 74% выход) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,56 (s, 1H), 8,69 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,88 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,56 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,18 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 1,49 (s, 9H) ppm.

Стадия 3: трет-бутил(4-(2-метил-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)карбамат.

К раствору трет-бутил(4-(2-хлор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)карбамата (170 г, 456 ммоль) в диоксане (2 л) добавляли метилбороновую кислоту (81,9 г, 1,37 моль), комплекс  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{DCM}$  (18,6 г, 22,8 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (126 г, 912 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 10 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Летучие вещества выпаривали, остаток разбавляли водой (1 л) и дважды экстрагировали с помощью EtOAc (1 л). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (1 л), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (петролейный эфир/EtOAc от 10:1 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (122 г, 76% выход) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,65 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,57-7,39 (m, 3H), 7,12 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 6,70 (br.s, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,54 (s, 9H) ppm.

Стадия 4: 3-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид.

К раствору трет-бутил(4-(2-метил-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)карбамата (120 г, 340 ммоль) в DCM (150 мл) добавляли *m*-CPBA (91,8 г, 425 ммоль) 3 порциями при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 10 ч. Смесь гасили ледяной водой (600 мл) и дважды экстрагировали с помощью DCM (1,5 л). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (1,5 л), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали. Неочищенный продукт растирали в ТВМЕ (300 мл) и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (83 г, 65% выход) в виде желтого твердого вещества.

LC-MS:  $R_f=1,04$  мин; MS масса/заряд=369,2  $[\text{MH}]^+$  (способ 5).

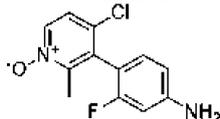
Стадия 5: 3-(4-аминофенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид.

К раствору 3-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксида (80 г, 217 ммоль) в EtOAc (500 мл) добавляли HCl/EtOAc (200 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 10 часов. Смесь гасили насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (300 мл), разбавляли водой (200 мл) и дважды экстрагировали с помощью EtOAc (400 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (300 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (55 г, 93% выход) в виде желтого твердого вещества.

MS: масса/заряд=269,1  $[\text{MH}]^+$

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,32 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,44 (d,  $J=6,8$  Гц, 1H), 6,94 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 6,74 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 3,87 (br s, 2H), 2,25 (s, 3H) ppm.

Промежуточное соединение 1-4: 3-(4-амино-2-фторфенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид.



Стадия 1: трет-бутил(4-(4-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-3-фторфенил)карбамат К раствору 3-бром-4-хлор-2-метилпиридина (6,18 г, 30,0 ммоль) в толуоле (230 мл) добавляли трет-бутил(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамат (10,1 г, 30,0 ммоль), CataCXium A Pd G3 (2,181 г, 3,00 ммоль) и 1,5 М  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (59,9 мл, 90 ммоль). Реакционную смесь продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью насыщенного раствора  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и воды, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (циклогексан/EtOAc от 9:1 до 4:1) с получением указанного в заголовке соединения (9,04 г, 90% выход) в виде желтой пены.

LC-MS:  $R_f=1,16$  мин; MS масса/заряд=337,1  $[\text{MH}]^+$  (способ 3).

Стадия 2: 3-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фторфенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид.

К раствору трет-бутил(4-(4-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-3-фторфенил)карбамата (7 г, 20,8 ммоль) в DCM (87 мл) добавляли m-CPBA (6,17 г, 35,75 ммоль) 3 порциями при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Смесь разбавляли с помощью DCM, промывали с помощью 1 М NaOH и солевого раствора, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (EtOAc/MeOH 9: 1) с получением указанного в заголовке соединения (5,73 г, 72% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества.

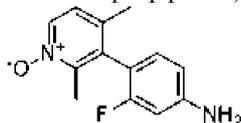
LC-MS:  $R_f=1,07$  мин; MS масса/заряд=353,2  $[\text{MH}]^+$  (способ 3).

Стадия 3: 3-(4-амино-2-фторфенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид 3-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фторфенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид (5,73 г, 16,25 ммоль) обрабатывали с помощью 4 М HCl в диоксане (60,9 мл, 244 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 20 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (300 мл) и промывали с помощью 1 М NaOH (122 мл), а затем с помощью воды (2×200 мл). Объединенные водные фазы повторно экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл). Объединенные органические фазы высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (4,176 г, 95% выход) в виде желтого твердого вещества.

LC-MS:  $R_f=0,66$  мин; MS масса/заряд=253,1  $[\text{MH}]^+$  (способ 3).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,30 (d,  $J=7,0$  Гц, 1H), 7,52 (dd,  $J=7,1, 0,7$  Гц, 1H), 6,94 (t,  $J=8,5$  Гц, 1H), 6,51-6,40 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 2,16 (s, 3H) ppm.

Промежуточное соединение 1-5: 3-(4-амино-2-фторфенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид.



Стадия 1: трет-бутил(4-(2,4-диметилпиридин-3-ил)-3-фторфенил)карбамат.

В пробирку для микроволновой обработки загружали 3-бром-2,4-диметилпиридин (2 г, 10,75 ммоль), трет-бутил(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамат (3,62 г, 10,75 ммоль) и комплекс  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$  (0,878 г, 1,075 ммоль) в атмосфере аргона. Добавляли диоксан (50 мл), а затем 2М  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (10,75 мл, 21,50 ммоль). Колбу закрывали и нагревали до 130°C в течение 30 мин в микроволновой печи. После охлаждения смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$  и солевого раствора, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (0-40% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (2,48 г, 70% выход) в виде бесцветного масла.

LC-MS:  $R_f=0,93$  мин; MS масса/заряд=316,8  $[\text{MH}]^+$  масса/заряд=315,1  $[\text{M-H}]^-$  (способ 3).

Стадия 2: 3-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фторфенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид.

К раствору трет-бутил(4-(2,4-диметилпиридин-3-ил)-3-фторфенил)карбамата (2,48 г, 7,84 ммоль) в THF (40 мл) добавляли m-CPBA (3,51 г, 15,68 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение

ние ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и гасили с помощью насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Фазы разделяли и органическую фазу промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (0-10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (1,65 г, 62% выход) в виде белого твердого вещества.

LC-MS: R<sub>t</sub>=0,97 мин; MS масса/заряд=333,2 [MH]<sup>+</sup> (способ 3).

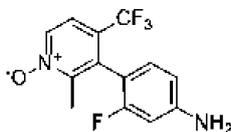
Стадия 3: 3-(4-амино-2-фторфенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид.

3-(4-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-2-фторфенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид (1,65 г, 4,96 ммоль) обрабатывали с помощью 4 M HCl в диоксане (24,82 мл, 99 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Твердое вещество растирали с Et<sub>2</sub>O и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (1,02 г, 88% выход) в виде грязно-белого твердого вещества.

LC-MS: R<sub>t</sub>=0,62 мин; MS масса/заряд=233,1 [MH]<sup>+</sup> (способ 3).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,18 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,21 (d, J=6,6 Гц, 1H), 6,87 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,56-6,35 (m, 2H), 5,70 (br. s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,99 (s, 3H) ppm.

Промежуточное соединение 1-6: 3-(4-амино-2-фторфенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид.



Стадия 1: 2-хлор-3-йод-4-(трифторметил)пиридин.

К раствору 2-хлор-4-(трифторметил)пиридина (0,71 мл, 5,40 ммоль) в THF (10 мл) по каплям при -78°C добавляли 1 M LDA в THF/гексане (5,94 мл, 5,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 2 ч, затем охлаждали снова до -78°C и добавляли раствор йода (1,64 г, 6,48 ммоль) в THF (5 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Реакцию гасили с помощью насыщ. NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали с помощью 10% тиосульфата натрия и солевого раствора, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (4-12% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 30% выход) в виде белого твердого вещества.

LC-MS: R<sub>t</sub>=1,16 мин (способ 3).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,63 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,74 (d, J=5,0 Гц, 1H) ppm.

Стадия 2: трет-бутил(4-(2-хлор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-3-фторфенил)карбамат

К смеси трет-бутил(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамата (3,62 г, 10,75 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (57 мг, 0,08 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1060 мг, 3,25 ммоль) добавляли раствор 2-хлор-3-йод-4-(трифторметил)пиридина (500 мг, 1,63 ммоль) в диоксане (8 мл) и воде (1,7 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3,5 часа, охлаждали до к.т. и концентрировали. Остаток поглощали в EtOAc, промывали с помощью воды и солевого раствора, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (0-17% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (270 мг, 42% выход) в виде белой пены.

LC-MS: R<sub>t</sub>=1,21 мин; MS масса/заряд=391,4 [MH]<sup>+</sup> (способ 3).

Стадия 3: трет-бутил(3-фтор-4-(2-метил-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)карбамат.

К раствору трет-бутил(4-(2-хлор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-3-фторфенил)карбамата (255 мг, 0,64 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (1 мл) добавляли триметилбороксин (0,135 мл, 0,96 ммоль), комплекс Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (52,2 мг, 0,06 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (265 мг, 1,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 110°C. После охлаждения смесь концентрировали, поглощали в EtOAc, промывали с помощью воды и солевого раствора, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (7-40% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (235 мг, 97% выход) в виде белой пены.

LC-MS: R<sub>t</sub>=1,18 мин; MS масса/заряд=371,1 [MH]<sup>+</sup> (способ 3).

Стадия 4: 3-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фторфенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид.

К раствору трет-бутил(3-фтор-4-(2-метил-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)карбамата (230 мг, 0,62 ммоль) в DCM (7 мл) добавляли m-CPBA (182 мг, 1,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Неочищенную смесь разбавляли с помощью DCM (7 мл), промывали с помощью 1 M NaOH и солевого раствора, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (35-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (192 мг, 80% выход) в виде белого твердого вещества.

LC-MS: R<sub>t</sub>=1,08 мин; MS масса/заряд=387,1 [MH]<sup>+</sup> (способ 3).

Стадия 5: 3-(4-амино-2-фторфенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид.

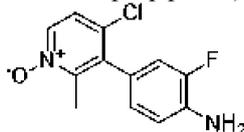
3-(4-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-2-фторфенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид (187 мг, 0,48 ммоль) обрабатывали с помощью 4 М HCl в диоксане (5 мл, 20,00 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 45 мин. Смесь концентрировали, разбавляли с помощью EtOAc, промывали дважды с помощью насыщ. NaHCO<sub>3</sub> и солевого раствора, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (40-80% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (114 мг, 82% выход) в виде белого твердого вещества.

LC-MS: R<sub>t</sub>=0,79 мин; MS масса/заряд=287,1 [M+H]<sup>+</sup> (способ 3).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,47 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,50-6,38 (m, 2H), 5,69 (s, 2H), 2,10 (s, 3H) ppm.

<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -58,99, -115,29 (t, J=10,1 Гц) ppm.

Промежуточное соединение 1-7: 3-(4-амино-3-фторфенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид.

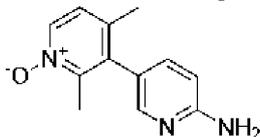


К раствору 4-хлор-3-йод-2-метилпиридин-1-оксида (промежуточное соединение 1-2, стадия 3; 500 мг, 1,8 ммоль) в диоксане (8 мл) добавляли 2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (462 мг, 1,87 ммоль), 2 М водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,97 мл, 5,94 ммоль) и комплекс Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>. DCM (89 мг, 0,108 ммоль). Смесь продували аргоном и перемешивали при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью насыщ. раствора NaHCO<sub>3</sub> и солевого раствора. Органическую фазу высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (25-90% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 87% выход) в виде коричневого масла.

LC-MS: R<sub>t</sub>=0,69 мин; MS масса/заряд=253,0 [MH]<sup>+</sup> (способ 2).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,27 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,78 (dd, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,15 (s, 3H) ppm.

Промежуточное соединение 1-8: 6'-амино-2,4-диметил-[3,3'-бипиридин]-1-оксид.



Стадия 1: 3-бром-2,4-диметилпиридин-1-оксид.

К раствору 3-бром-2,4-диметилпиридина (1,9 г, 9,8 ммоль) в THF (25 мл) добавляли m-CPBA (3,63 г, 16,18 ммоль) 3 порциями при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Добавляли насыщенный раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и смесь экстрагировали с помощью DCM (4 раза). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,68 г, 84% выход) в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC-MS: R<sub>t</sub>=0,49 мин; MS масса/заряд=202,0-204,0 [MH]<sup>+</sup> (Вг-спектр) (способ 5).

Стадия 2: 6'-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2,4-диметил-[3,3'-бипиридин]-1-оксид.

К раствору 3-бром-2,4-диметилпиридин-1-оксида (1,68 г, 8,33 ммоль) в диоксане (35 мл) добавляли трет-бутил(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)карбамат (2,83 г, 8,58 ммоль), 2 М водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14,58 мл, 29,2 ммоль) и комплекс Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>. DCM (0,62 г, 0,75 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном и перемешивали при 100°C в течение 6 ч. После охлаждения добавляли 5% водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и смесь экстрагировали с помощью DCM (4 раза). Объединенные органические фазы высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (25-100% EtOAc+10% MeOH в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 57% выход) в виде коричневого масла.

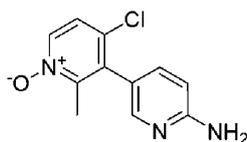
LC-MS: R<sub>t</sub>=0,82 мин; MS масса/заряд=316,2 [MH]<sup>+</sup> (способ 5).

Стадия 3: 6'-амино-2,4-диметил-[3,3'-бипиридин]-1-оксид.

К раствору 6'-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2,4-диметил-[3,3'-бипиридин]-1-оксида (1,45 г, 4,14 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (15,52 мл, 62,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь концентрировали и остаток растирали с помощью EtOAc (10 мл). Твердое вещество фильтровали, промывали с помощью EtOAc и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, количественный выход) в виде бежевого твердого вещества.

LC-MS: R<sub>t</sub>=0,13 мин; MS масса/заряд=216,1 [MH]<sup>+</sup> (способ 3).

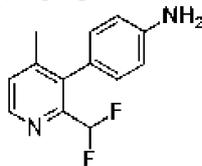
Промежуточное соединение 1-9: 6'-амино-4-хлор-2-метил-[3,3'-бипиридин]-1-оксид.



Раствор 4-хлор-3-йод-2-метилпиридин-1-оксида (промежуточное соединение 1-2, стадия 3; 1,5 г, 5,51 ммоль) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина в диоксане (20 мл) и 2 М водн.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (8,82 мл, 17,6 ммоль) продували аргоном. Добавляли аддукт  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$  (250 мг, 0,30 ммоль) и смесь нагревали до  $100^\circ\text{C}$  в течение 2,5 ч. После охлаждения смесь разделяли между DCM и 5% водн.  $\text{NaHCO}_3$ . Водн. фазу экстрагировали с помощью DCM (5 раз), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (от 60 до 100%  $\text{EtOAc}/10\%$   $\text{MeOH}/1\%$   $\text{NEt}_3$  в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (950 мг, 66% выход) в виде коричневой пены.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,28 (dd, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,22 (s, 2H), 2,19 (s, 3H).

Промежуточное соединение 1-10: 4-(2-(дифторметил)-4-метилпиридин-3-ил)анилин.



Стадия 1: трет-бутил(4-(2-хлор-4-метилпиридин-3-ил)фенил)карбамат.

Раствор 3-бром-2-хлор-4-метилпиридина (1,50 г, 7,26 ммоль), (4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)бороновой кислоты (2,07 г, 8,71 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2,31 г, 21,79 ммоль) в диоксане (100 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) продували с помощью  $\text{Ag}$  в течение 5 мин. Добавляли  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0,53 г, 0,73 ммоль) и повторяли продувку с помощью  $\text{Ag}$  в течение 5 мин. Смесь затем нагревали до  $100^\circ$  в течение 4 ч. Полученную смесь охлаждали до к.т., фильтровали через слой целита и слой промывали с помощью  $\text{EtOAc}$ . Фильтраты промывали с помощью воды, солевого раствора и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Очистка посредством хроматографии на диоксиде кремния обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (1,15 г, 50%) в виде коричневого твердого вещества.

LC-MS:  $R_t=1,76$  мин; MS масса/заряд=318,9  $[\text{MH}]^+$  (способ 16).

Стадия 2: трет-бутил(4-(4-метил-2-винилпиридин-3-ил)фенил)карбамат.

Раствор трет-бутил(4-(2-хлор-4-метилпиридин-3-ил)фенил)карбамата (1,15 г, 3,61 ммоль), винилтрифторбората калия (1,93 г, 14,43 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3,52 г, 10,82 ммоль) в диоксане (100 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) продували с помощью  $\text{Ag}$  в течение 5 мин. Добавляли  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0,26 г, 0,36 ммоль) и повторяли продувку с помощью  $\text{Ag}$  в течение 5 мин. Затем смесь нагревали до  $100^\circ$  в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали до к.т., фильтровали через слой целита и слой промывали с помощью  $\text{EtOAc}$ . Фильтраты промывали с помощью воды, солевого раствора и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Очистка посредством хроматографии на диоксиде кремния обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,80 г, 71%) в виде коричневого твердого вещества.

LC-MS:  $R_t=0,50$  мин; MS масса/заряд=311,3  $[\text{MH}]^+$  (способ 16).

Стадия 3: трет-бутил(4-(2-формил-4-метилпиридин-3-ил)фенил)карбамат.

К раствору трет-бутил(4-(4-метил-2-винилпиридин-3-ил)фенил)карбамата (0,80 г, 2,58 ммоль) в диоксане (50 мл) и  $t\text{-BuOH}$  (25 мл) добавляли раствор  $\text{OsO}_4$  (0,039 г, 0,154 ммоль) в небольшом количестве  $t\text{-BuOH}$  при к.т. и полученный раствор перемешивали в течение 5 мин. Добавляли раствор  $\text{NaIO}_4$  (2,21 г, 10,31 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл) и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$ . Органический экстракт промывали с помощью воды и солевого раствора и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния с получением указанного в заголовке соединения (0,40 г, 50%).

Стадия 4: трет-бутил(4-(2-(дифторметил)-4-метилпиридин-3-ил)фенил)карбамат.

Раствор трет-бутил(4-(2-формил-4-метилпиридин-3-ил)фенил)карбамата (0,40 г, 1,28 ммоль) в DCM (100 мл) охлаждали до  $0^\circ$ . Добавляли DAST (0,62 г, 3,84 ммоль) и полученную смесь перемешивали при  $0^\circ$  в течение 2 ч. Реакцию гасили с помощью водн. насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  и затем перемешивали при  $0^\circ$  в течение 10 мин. Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM и экстракт промывали с помощью воды, солевого раствора и затем концентрировали при пониженном давлении. Очистка посредством хроматографии на диоксиде кремния обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,25 г, 58%).

LC-MS:  $R_t=1,72$  мин; MS масса/заряд=335,2  $[\text{MH}]^+$  (способ 16).

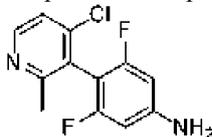
Стадия 5: 4-(2-(дифторметил)-4-метилпиридин-3-ил)анилин.

К охлажденному ( $0^\circ\text{C}$ ) раствору трет-бутил(4-(2-(дифторметил)-4-метилпиридин-3-ил)фенил)карбамата (0,20 г, 0,59 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли 20%  $\text{HCl}$  в диоксане (8 мл). Обес-

печивали достижение полученной смесью к.т. и перемешивали при данной температуре в течение 4 ч. Смесью затем выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Экстракт промывали насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью повторного промывания с помощью Et<sub>2</sub>O с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,20 г) в виде коричневого твердого вещества.

LC-MS: R<sub>t</sub>=0,28 мин; MS масса/заряд=234,9 [MH]<sup>+</sup> (способ 16).

Промежуточное соединение 1-11: 4-(4-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-3,5-дифторанилин.



Стадия 1: 3,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин.

Смесь 4-бром-3,5-дифторанилина (2,6 г, 12,25 ммоль), аддукта PdCl<sub>2</sub>(dppf)·DCM (0,91 мг, 1,10 ммоль), бис(пинаколато)диборана (4,71 г, 18,37 ммоль) и ацетата натрия (2,79 г, 2,75 ммоль) в диоксане (30 мл) продували аргоном и затем перемешивали при 100°C в течение ночи. После охлаждения реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью насыщенного раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и солевого раствора. Органическую фазу высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (элюирование с градиентом EtOAc от 10% до 50% в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, 28%) в виде коричневого масла.

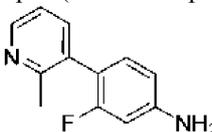
LC-MS: R<sub>t</sub>=0,94 мин; MS масса/заряд=255,1 [MH]<sup>+</sup> (способ 1).

Стадия 2: 4-(4-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-3,5-дифторанилин.

Раствор 3-бром-4-хлор-2-метилпиридина (870 мг, 3,34 ммоль), 2 М воды. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,5 мл, 9 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (64 мг, 0,134 ммоль) в DME (20 мл) продували аргоном. Добавляли XPhos-Pd-G2 (106 мг, 0,134 ммоль) и суспензию снова продували аргоном. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 90 мин, охлаждали до к.т. и разбавляли с помощью EtOAc. Смесью промывали насыщенным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (от 25% до 80% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (230 мг, 21%) в виде коричневого твердого вещества.

LC-MS: R<sub>t</sub>=3,75 мин; MS масса/заряд=255,1 [MH]<sup>+</sup> (способ 5).

Промежуточное соединение 1-12: 3-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)анилин.



Стадия 1: трет-бутил(3-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)фенил)карбамат, трет-бутил(3-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)фенил)карбамат.

Раствор 3-бром-2-метилпиридина (900 мг, 5,23 ммоль), трет-бутил(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамата (1764 мг, 5,23 ммоль) и 2 М водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,50 мл, 17 ммоль) в диоксане (39 мл) продували аргоном. Добавляли PdCl<sub>2</sub>(dppf)·DCM (302 мг, 0,366 ммоль) и смесь нагревали до 100°C в течение 4,5 ч. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали дважды с помощью насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> и солевого раствора. Органическую фазу высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (от 0% до 63% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, количественный выход) в виде желтой пены.

LC-MS: R<sub>t</sub>=0,97 мин; MS масса/заряд=303 [M+H]<sup>+</sup> (способ 1).

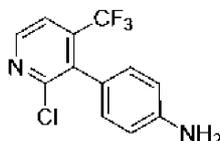
Стадия 2: 3-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)анилин.

трет-Бутил(3-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)фенил)карбамат (2 г, 5,23 ммоль) обрабатывали с помощью 4 н. HCl в диоксане в течение 5 ч при к.т. Смесью выпаривали и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (1,33 г, колич.) в виде грязно-белого твердого вещества, которое применяли на следующих стадиях без дополнительной очистки.

LC-MS: R<sub>t</sub>=0,38 мин; MS масса/заряд=203 [MH]<sup>+</sup> (способ 1).

Промежуточное соединение 1-13:

4-(2-хлор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)анилин



Стадия 1: 2-хлор-3-йод-4-(трифторметил)пиридин

К охлажденному (-78°C) раствору 2-хлор-4-(трифторметил)пиридина (10,0 г, 55,1 ммоль) в THF (60 мл) медленно добавляли 2 М LDA в гексане (30,3 мл, 60,6 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч, затем медленно добавляли раствор йода (16,78 г, 66,1 ммоль) в THF (20 мл). Обеспечивали нагревание смеси до 0°C в течение 1 ч и затем гасили с помощью добавления насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой промывали с помощью солевого раствора, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (элюирование с градиентом от 0 до 15% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (9,20 г, 54%).

TLC: R<sub>f</sub>=0,39 (EtOAc/гексан=1:1).

Стадия 2: трет-бутил(4-(2-хлор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)карбамат.

Раствор 2-хлор-3-йод-4-(трифторметил)пиридина (стадия 1; 8,00 г, 26 ммоль), 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)бороновой кислоты (6,79 г, 28,6 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16,96 г, 52 ммоль) в диоксане/воде 10:1 (55 мл) дегазировали с помощью Ag. Добавляли PdCl<sub>2</sub>(dppf)-DCM (1,06 г, 1,30 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (градиент от 5% до 35% EtOAc в гексанах с получением указанного в заголовке соединения (8,92 г, 93%).

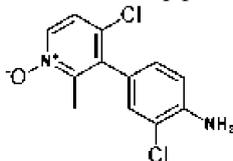
<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,56 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 6,62 (br. s, 1H), 1,53 (s, 9H) ppm.

Стадия 3: 4-(2-хлор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)анилина гидрохлорид.

Раствор трет-бутил(4-(2-хлор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)карбамата (400 мг, 1,07 ммоль) в 4 М HCl в диоксане (4 мл) перемешивали в атмосфере азота при 27-30°C в течение 3 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (369 мг, колич.), которое применяли на следующих стадиях без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,0-10,8 (br.s, 2H), 8,64 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 3,70 (s, 3H) ppm.

Промежуточное соединение 1-14: 3-(4-амино-3-хлорфенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид.



Стадия 1: 3-бром-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид.

К охлажденному на льду раствору 3-бром-4-хлор-2-метилпиридина (650 мг, 3,02 ммоль) в THF (4 мл) добавляли MCPBA тремя порциями. После перемешивания в течение 10 мин при 0-10°C обеспечивали нагревание реакционной смеси до к.т. в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью 10% водного Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали. Остаток перекристаллизовывали из EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (380 мг, 55%) в виде бесцветного твердого вещества.

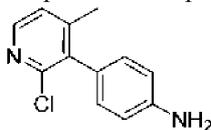
LC-MS: R<sub>t</sub>=0,62 мин; MS масса/заряд=[M+H]<sup>+</sup> 224,0 (способ 1).

Стадия 2: 3-(4-амино-3-хлорфенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид.

К продукту с помощью Ag раствору 3-(4-амино-3-хлорфенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксида (370 мг, 1,65 ммоль), 2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (439 мг, 1,70 ммоль) и 2 М водного Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,7 мл, 5,4 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (81 мг, 0,1 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью насыщ. водного NaHCO<sub>3</sub> и солевого раствора, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (система ISCO, колонка RediSep 40g, элюирование с градиентом от 5% до 100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, 55%) в виде коричневого масла.

LC-MS: R<sub>t</sub>=0,71 мин; MS масса/заряд=[MH]<sup>+</sup> 269,0 (способ 1).

Промежуточное соединение 1-15: 4-(2-хлор-4-метилпиридин-3-ил)анилин.

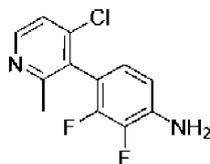


Раствор 2-хлор-3-йод-4-метилпиридина (5,3 г, 20,5 ммоль), пинаколового сложного эфира 4-аминофенилбороновой кислоты (4,8 г, 21,1 ммоль) и 2 М водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (33,3 мл, 66,6 ммоль) в диоксане (80 мл) продували аргоном. Добавляли аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали

вали с помощью насыщ. раствора  $\text{NaHCO}_3$  и солевого раствора. Органическую фазу высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (от 25% до 80%  $\text{EtOAc}$  в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (4,0 г, 89% выход) в виде коричневого масла.

LC-MS:  $R_f=0,81$  мин; MS масса/заряд=219,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (способ 3).

Промежуточное соединение 1-16: 4-(4-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2,3-дифторанилин.



Стадия 1: трет-бутил(4-(4-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2,3-дифторфенил)карбамат.

Смесь 3-бром-4-хлор-2-метилпиридина (700 мг, 3,32 ммоль), (4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2,3-дифторфенил)бороновой кислоты (972 мг, 3,49 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,16 г, 8,31 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (80 мг, 0,166 ммоль) в DME (12 мл) и воде (3 мл) продували аргоном. Добавляли XPhos-Pd-G2 (133 мг, 0,166 ммоль) и суспензию снова продували аргоном. Реакционную смесь нагревали до  $65^\circ\text{C}$  в течение 70 мин, охлаждали до к.т. и разбавляли с помощью  $\text{EtOAc}$ . Смесь промывали насыщенным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и солевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (элюирование с градиентом  $\text{EtOAc}$  от 20% до 70% в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (440 мг, 32%) в виде коричневого масла.

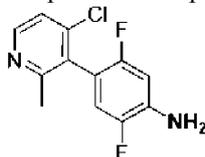
LC-MS:  $R_f=1,19$  мин; MS масса/заряд=354,2  $[\text{MH}]^+$  (способ 2).

Стадия 2: 4-(4-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2,3-дифторанилин.

К раствору трет-бутил(4-(4-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2,3-дифторфенил)карбамата (стадия 1; 460 мг, 1,1 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,2 мл, 15,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Смесь разбавляли с помощью  $\text{EtOAc}$  и промывали с помощью 10% водн.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Водную фазу повторно экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  и объединенные органические фазы выпаривали и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, колич.) в виде желтой смолы.

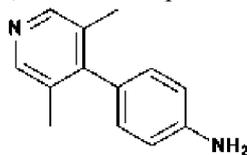
LC-MS:  $R_f=0,71$  мин; MS масса/заряд=255,1  $[\text{MH}]^+$  (способ 2).

Промежуточное соединение 1-17: 4-(4-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2,5-дифторанилин.



Раствор 4-хлор-3-йод-2-метилпиридина (680 мг, 2,60 ммоль), 2,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (753 мг, 2,86 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,14 г, 6,5 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (38 мг, 0,078 ммоль) в DME (12 мл) и воде (3 мл) продували аргоном. Добавляли XPhos-Pd-G2 (62 мг, 0,078 ммоль) и суспензию снова продували аргоном. Реакционную смесь нагревали до  $60^\circ\text{C}$  в течение 30 мин, охлаждали до к.т. и разбавляли с помощью  $\text{EtOAc}$ . Смесь промывали насыщ.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и солевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (от 25% до 80%  $\text{EtOAc}$  в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 30%) в виде коричневого масла. LC-MS:  $R_f=0,92$  мин; MS масса/заряд=255,1  $[\text{MH}]^+$  (способ 2).

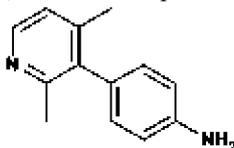
Промежуточное соединение 1-18: 4-(3,5-диметилпиридин-4-ил)анилин.



К раствору 2 г 4-бром-3,5-диметилпиридина (2 г, 9 ммоль) и  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (734 мг, 0,9 ммоль) в диоксане (90 мл) добавляли пинаколовый сложный эфир 4-аминофенилбороновой кислоты (2,56 г, 11,7 ммоль) и 2 М водн.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (18 мл, 36 ммоль) в атмосфере  $\text{Ar}$ . Реакционную смесь нагревали до  $100^\circ\text{C}$  в течение ночи. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли с помощью  $\text{EtOAc}$  и промывали с помощью насыщ.  $\text{NaHCO}_3$ , воды и солевого раствора. Орг. фазу высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (элюирование с градиентом от 5% до 100%  $\text{EtOAc}$  в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (1,56 г, 88%) в виде желтого масла, которое кристаллизировали выстаиванием.

LC-MS:  $R_f=0,38$  мин; MS масса/заряд=199,2  $[\text{MH}]^+$  (способ 1).

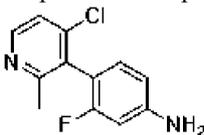
Промежуточное соединение 1-19: 4-(2,4-диметилпиридин-3-ил)анилин.



Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления реакции сочетания Сузуки 3-бром-2,4-диметилпиридина с пинаколовым сложным эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты с применением способа, сходного с таковым, применяемым в синтезе промежуточного соединения 1-18.

LC-MS:  $R_t=0,38$  мин; MS масса/заряд=199,3  $[MH]^+$  (способ 1).

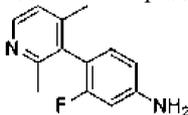
Промежуточное соединение 1-20: 4-(4-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-3-фторанилин.



трет-Бутил(4-(4-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-3-фторфенил)карбамат (промежуточное соединение 1-2, стадия 1; 6,3 г, 18,71 ммоль) обрабатывали с помощью 4 М HCl в диоксане (30 мл) в течение 3,5 ч при к.т. с последующей фильтрацией полученного в результате твердого вещества и высушиванием под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (5,83 г, 100%) в виде желтого твердого вещества.

LC-MS:  $R_t=0,85$  мин; MS масса/заряд=237 и 239  $[MH]^+$  (способ 3).

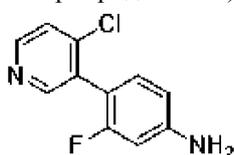
Промежуточное соединение 1-21: 4-(2,4-диметилпиридин-3-ил)-3-фторанилин.



трет-Бутил(4-(2,4-диметилпиридин-3-ил)-3-фторфенил)карбамат (промежуточное соединение 1-5, стадия 1; 957 мг, 3,0 ммоль) обрабатывали с помощью избытка 4 М HCl в диоксане в течение 3,5 ч при к.т. с последующим выпариванием и высушиванием под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (832 мг, 100%) в виде бесцветного твердого вещества.

LC-MS:  $R_t=0,38$  мин; MS масса/заряд=217,1  $[MH]^+$  (способ 2).

Промежуточное соединение 1-22: 4-(4-хлорпиридин-3-ил)-3-фторанилин.



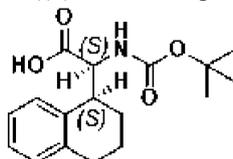
Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления реакции сочетания Сузуки 3-бром-4-хлорпиридина с пинаколовым сложным эфиром 4-(Вос-амино)-2-фторбензолбороновой кислоты с последующим Вос-расщеплением с применением способа, сходного с таковым, применяемым в синтезе промежуточного соединения 1-16.

LC-MS:  $R_t=0,85$  мин; MS масса/заряд=223,2  $[MH]^+$  (способ 2).

Синтез промежуточных соединений от 2-1 до 2-12.

Промежуточное соединение 2-1.

(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((S)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)уксусная кислота.



К охлажденной (0°C) смеси 2-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)глицина (2 г, 9,74 ммоль) в смеси диоксана (30 мл) и 1 М водн. NaOH (15 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (3,4 г, 14,6 ммоль). После перемешивание в течение 5 ч при к.т. смесь разделяли между EtOAc и водн. 10% KHSO<sub>4</sub>. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали. Остаток растирали с DCM/метанолом 1:1, полученное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом. Маточный раствор очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (колонок: RediSep 40g; элюирование с градиентом от 5 до 70% EtOAc в гептане). Чистые фракции выпаривали и объединяли с отфильтрованным материалом с получением стереоизомерной смеси указанного в заголовке соединения (2,37 г, 76%) в виде бесцветного твердого вещества.

Разделения отдельных стереоизомеров достигали посредством хиральной SFC (колонок: ChiralPak

AY, 300×50 мм I.D., 10 мкм; 25% этанол, скорость потока: 100 мл/мин.

Аналитическая хиральная SFC (ChiralPak AY, 150×4,6 мм I.D., 3 мкм, 5-40% этанол +0,05% DEA; скорость потока=2,5 мл/мин, T=35°C):

Пик 1: R<sub>f</sub>=2,41 мин: 873 мг

Пик 2: R<sub>f</sub>=2,99 мин: 130 мг

Пик 3: R<sub>f</sub>=3,29 мин: 1040 мг

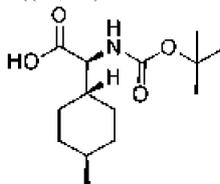
Пик 4: R<sub>f</sub>=4,71 мин: 78 мг

LC-MS: R<sub>f</sub>=5,05 мин; MS масса/заряд=304,2 [M-H]<sup>+</sup> (способ 2).

Стереохимию элюированного соединения, соответствующего пику 3 (обозначенного как промежуточное соединение 2-1), определяли в виде (S, S) посредством рентгеноструктурной кристаллографии.

Промежуточное соединение 2-2.

(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((1R,4S)-4-метилциклогексил)уксусная кислота.



Стадия 1: ((1R,4R)-4-метилциклогексил)метанол.

К охлажденной (0°C) смеси LiAlH<sub>4</sub> (18,7 г, 492 ммоль) в THF (400 мл) по каплям добавляли раствор (1R,4R)-4-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты (70,0 г, 492 ммоль), растворенный в добавленном THF (90 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при температуре от -5 до 5°C в атмосфере азота и затем нагревали до к.т. TLC (PE: EtOAc=3:1, R<sub>f</sub>=0,50) показала полное превращение исходного материала. Добавляли воду (500 мл) и 10% NaOH (500 мл). После перемешивания в течение 3 ч при к.т. смесь фильтровали и органический слой концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (55,0 г, 87%) в виде желтой жидкости, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: (1R,4R)-4-метилциклогексан-1-карбальдегид.

К раствору ((1R,4R)-4-метилциклогексил)метанола (стадия 1; 55,0 г, 428 ммоль) в DMSO (100 мл) и DCM (300 мл) добавляли DIPEA (123,2 мл, 1,29 моль). Смесь охлаждали до 0°C перед тем, как медленно добавляли Ru·SO<sub>3</sub> (136 г, 857 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. TLC (PE: EtOAc=3:1, R<sub>f</sub>=0,88) показала полное превращение исходного материала. Реакционную смесь промывали водн. насыщ. лимонной кислотой (3×1,0 л) и соевым раствором (500 мл). Объединенные органические слои высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (54 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: (S)-N-((E)-((1R,4S)-4-метилциклогексил)метил)бензолсульфинамид.

К раствору (1R,4R)-4-метилциклогексан-1-карбальдегида (стадия 2; 54,0 г, 427 ммоль) в DCM (300 мл) добавляли (S)-(+)-п-толуолсульфинамид (66,4 г, 427 ммоль) и Ti(OEt)<sub>4</sub> (292 г, 1,28 моль). После перемешивания в течение 3 ч при 40°C TLC (PE: EtOAc=3:1, R<sub>f</sub>=0,24) показала полное превращение исходного материала. Смесь охлаждали до 0°C. Добавляли воду (500 мл) и полученную густую пасту фильтровали через слой целита и промывали с помощью DCM (500 мл). Органические слои промывали соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Остаток кристаллизовали с петролейным эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (84 г, 75%).

Стадия 4: ((S)-N-((S)-циано((1R,4S)-4-метилциклогексил)метил)бензолсульфинамид.

К охлажденному раствору (-65°C) Et<sub>2</sub>AlCN (1M в THF, 478 мл) в THF (200 мл) добавляли i-PrOH (50 мл), а затем предварительно охлажденный (-65°C) раствор (S)-N-((E)-((1R,4S)-4-метилциклогексил)метил)бензолсульфинамида (стадия 3; 84,0 г, 319 ммоль) в THF (400 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при -65°C. TLC (PE: EtOAc=3:1, R<sub>f</sub>=0,33) показала полное превращение исходного материала. Смесь нагревали до 0°C перед добавлением водн. NH<sub>4</sub>Cl (200 мл). После перемешивания в течение 30 мин смесь фильтровали через слой целита, промывали с помощью воды и EtOAc. Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (элюент: петролейный эфир/EtOAc от 50:1 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (23 г, 25%).

Стадия 5: (S)-циано((1R,4S)-4-метилциклогексил)метанаминия хлорид.

Раствор ((S)-N-((S)-циано((1R,4S)-4-метилциклогексил)метил)бензолсульфинамида (стадия 4; 23,0 г, 79,1 ммоль) в HCl/MeOH (4 M, 19,8 мл) перемешивали при к.т. в течение 30 мин. TLC (PE: EtOAc=1:1, R<sub>f</sub>=0,0) показала полное расходование исходного материала. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (16 г, 85%) в виде бесцветного твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,34 (s, 3H), 4,52 (s, 1H), 1,98-1,70 (m, 5H), 1,14-1,14 (m, 3H), 1,09-1,06

(m, 1H), 0,90-0,85 (m, 5H) ppm.

Стадия 6: (S)-карбокситри(1R,4S)-4-метилциклогексилметанаминия хлорид.

Раствор (S)-циано(1R,4S)-4-метилциклогексилметанаминия хлорида (стадия 5; 16,0 г, 85,7 ммоль) в 6 М HCl (160 мл) и AcOH (16 мл, 279 ммоль) перемешивали в течение 2 ч при 125°C. Затем добавляли 12 М HCl (74,6 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 6 ч. Реакционную смесь охлаждали к.т. и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (15 г) в виде бесцветного твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

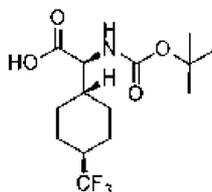
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,47 (s, 3H), 3,66 (s, 1H), 1,71-1,60 (m, 5H), 1,28-1,12 (m, 3H), 0,88-0,83 (m, 5H).

Стадия 7: (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((1R,4S)-4-метилциклогексил)уксусная кислота.

К охлажденному (10°C) раствору (S)-карбокситри(1R,4S)-4-метилциклогексилметанаминия хлорида (стадия 6; 15,0 г, 72,2 ммоль) в диоксане (150 мл) добавляли раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (22,9 г, 216 ммоль) в H<sub>2</sub>O (300 мл). Смесь охлаждали до 0°C перед добавлением (Boc)<sub>2</sub>O (20,4 г, 93,8 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч при к.т. реакционную смесь нейтрализовали до pH=5 с помощью 1 М HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Остаток растирали с n-гептаном (100 мл) и отфильтровывали с получением указанного в заголовке соединения (10,5 г, 100%) в виде бесцветного твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,42 (s, 1H), 6,92-6,59 (m, 1H), 3,79-3,64 (m, 1H), 1,67-1,55 (m, 5H), 1,39 (s, 9H), 1,12-1,08 (m, 1H), 1,08-1,05 (m, 2H), 0,87-0,81 (m, 5H) ppm.

Промежуточное соединение 2-3: (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((1R,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)уксусная кислота.



Стадия 1: ((1R,4r)-4-(трифторметил)циклогексил)метанол.

К охлажденному (0°C) раствору (1r,4r)-4-(трифторметил)циклогексан-1-карбоновой кислоты (20,7 г, 106 ммоль) в THF (300 мл) по каплям добавляли раствор LiAlH<sub>4</sub> (1M в THF, 79 мл, 79 ммоль) на протяжении 20 мин. После завершения добавления смесь перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч с последующим добавлением другой партии LiAlH<sub>4</sub> (2M в Et<sub>2</sub>O, 10,55 мл, 21,10 ммоль). После перемешивания при нагревании с обратным холодильником в течение ночи смесь охлаждали до 0°C и осторожно добавляли воду (20 мл). После прекращения выделения газа добавляли Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (160 г) и смесь энергично перемешивали в течение 20 мин. Осадок отфильтровывали и промывали с помощью этилацетата. Объединенный фильтрат промывали водой и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (12,45 г, 65%) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,44 (t, 1H), 3,21 (dd, 2H), 2,23-2,08 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 4H), 1,39-1,28 (m, 1H), 1,27-1,16 (m, 2H), 0,99-0,88 (m, 2H) ppm.

Стадия 2: (1r,4r)-4-(трифторметил)циклогексан-1-карбальдегид.

К смеси комплекса пиридин-триоксид серы (21,75 г, 137 ммоль) и пиридина (11,05 мл, 137 ммоль) добавляли DMSO (15 мл) при к.т. и смесь перемешивали в течение 10 мин с получением белой суспензии. Данную суспензию медленно добавляли к охлажденному (-10°C) раствору ((1r,4r)-4-(трифторметил)циклогексил)метанола (12,45 г, 68,3 ммоль) и DIPEA (59,7 мл, 342 ммоль) в DCM (95 мл) и DMSO (15 мл) на протяжении 10 мин.

Реакционную смесь перемешивали при температуре от -10°C до 0°C в течение 1 ч, затем при 0°C в течение 2 ч с последующим перемешиванием в течение ночи при к.т. Смесь разбавляли с помощью DCM (250 мл) и экстрагировали с помощью 2×200 мл 10% лимонной кислоты, а затем с помощью 200 мл солевого раствора. Объединенные водные слои повторно экстрагировали с помощью DCM, органические слои объединяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (13,89 г, колич.) в виде фиолетового масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,57 (s, 1H), 2,36-2,17 (m, 2H), 2,03-1,92 (m, 4H), 1,16-1,18 (m, 4H) ppm.

Стадия 3: (S)-4-метил-N-((E)-((1R,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)метил)беюолсульфинамид.

К раствору (1r,4r)-4-(трифторметил)циклогексан-1-карбальдегида (4 г, 22,20 ммоль) и (S)-(+)-птолуолсульфинамида (3,45 г, 22,20 ммоль) в DCM (120 мл) добавляли этоксид титана(IV) (13,92 мл, 68,8 ммоль). После нагревания с обратным холодильником в течение 2 ч с последующим перемешиванием при к.т. в течение 16 ч смесь разделяли между водой и EtOAc. Полученную густую суспензию фильтровали через слой huflо и промывали с помощью EtOAc. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (Redisep120g, элюирование с градиентом

от 5 до 40% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (3,99 г, 57%) в виде бледно-желтого масла, которое отвердевало при выстаивании.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  8,08 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 2,49-2,44 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 1H), 1,99-1,87 (m, 4H), 1,37-1,22 (m, 4H) ppm.

Стадия 4: (S)-N-(циано((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)метил)-4-метилбензолсульфинамид.

К охлажденному (-78°C) раствору диэтилалюминия цианида (1M в толуоле, 18,83 мл, 18,83 ммоль) в THF (70 мл) добавляли безводный 2-пропанол (0,97 мл, 12,56 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 60 мин, затем медленно добавляли к охлажденному (-78°C) раствору (S)-4-метил-N-((E)-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)метил)бензолсульфинамида (3,985 г, 12,56 ммоль) в THF (90 мл). Перемешивание продолжали при -78°C в течение 20 мин, затем обеспечивали нагревание смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь охлаждали на ледяной бане, затем осторожно добавляли насыщ. водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . После перемешивания в течение 1 ч смесь фильтровали через целит, слой промывали с помощью воды и EtOAc. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывали водой и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (колонка: RediSep 80g, 5-30% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (4,23 г, 98%) в виде бесцветного твердого вещества.

LC-MS:  $R_t=1,11$  мин; MS масса/заряд=345,3  $[\text{MH}]^+$  (способ 2).

Стадия 5: (S)-2-амино-2-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетонитрил.

К раствору (R)-N-((S)-циано((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)метил)-4-метилбензолсульфинамида (4,22 г, 12,25 ммоль) в метаноле (70 мл) добавляли 4 M HCl в диоксане (64,6 мл, 259 ммоль) при к.т. на протяжении 5 мин. После перемешивания при к.т. в течение 2 ч растворители выпаривали и остаток растирали в условиях обработки ультразвуком с диэтиловым эфиром. Образовавшийся осадок фильтровали и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (2,96 г, колич.) в виде бесцветного твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  9,21 (br. s, 3H), 4,56 (d, 1H), 2,36-2,32 (m, 1H), 2,02-1,89 (m, 5H), 1,31-1,11 (m, 4H) ppm.

Стадия 6: (S)-2-амино-2-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)уксусная кислота.

Раствор (S)-2-амино-2-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетонитрила (2,963 г, 14,37 ммоль) в смеси AcOH (10,33 мл, 180 ммоль) и конц. HCl (56,4 мл, 687 ммоль) нагревали с обратным холодильником. Добавляли больше конц. HCl (16,75 мл, 204 ммоль для каждого случая) после 2 и 4 ч нагревания. После суммарных 5 ч нагревания с обратным холодильником смесь охлаждали до к.т. Осадок фильтровали, промывали с помощью диэтилового эфира и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (2,55 г) в виде бесцветного твердого вещества. Вторую порцию (331 мг) можно выделить путем выпаривания фильтрата с последующим растиранием остатка с холодной водой в условиях обработки ультразвуком, фильтрацией и высушиванием твердого вещества под вакуумом с получением объединенного выхода 2,88 г (89%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  13,83 (br. s, 1H), 8,38 (br. s, 3H), 3,78 (s, 1H), 2,27-2,12 (m, 1H), 1,98-1,69 (m, 5H), 1,40-1,10 (m, 4H) ppm.

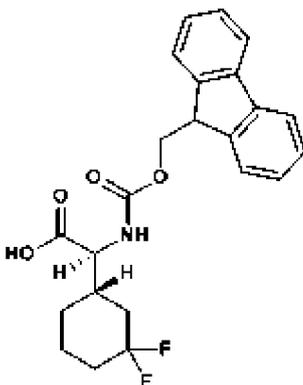
Стадия 7: (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)уксусная кислота.

К суспензии (S)-2-амино-2-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)уксусной кислоты (2,88 мг, 12,8 ммоль) в воде (31 мл) добавляли твердый  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (5,84 г, 55,1 ммоль) с последующим добавлением по каплям раствора  $\text{Woc}_2\text{O}$  (4,2 г, 19,2 ммоль) в диоксане (46,5 мл). После перемешивания при к.т. в течение ночи выпаривали основное количество растворителей. Полученную суспензию охлаждали на ледяной бане и подкисляли до pH=1 с помощью 1 n. HCl. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc, водный слой экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенные органические слои выпаривали и остаток растирали с гептанами, фильтровали и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (3,00 г, 72%) в виде бесцветного твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  12,5 (br. s, 1H), 6,97 (d, 1H), 3,79 (m, 1H), 2,22-2,08 (br. m, 1H), 1,91-1,83 (m, 2H), 1,74-1,63 (m, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,24-1,12 (m, 4H) ppm.

Промежуточное соединение 2-4.

(S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-((S)-3,3-дифторциклогексил)уксусная кислота.



Стадия 1: трет-бутил-(S)-2-((дифенилметил)амино)-2-((S)-3-оксоциклогексил)ацетат.

К раствору дифенилметилглицин-*t*-бутилового сложного эфира (5,0 г, 16,93 ммоль) в DCM (340 мл) добавляли *O*(9)-аллил-*N*-9-антраценилметилцинхонидиния бромид (1,14 г, 1,64 ммоль), а затем моногидрат гидроксида цезия (29,6 г, 169 ммоль). Смесь охлаждали до  $-75^{\circ}\text{C}$  перед добавлением по каплям раствора циклогекс-2-ен-1-она (5,50 мл, 54,2 ммоль) в DCM (10 мл) на протяжении 15 мин. После перемешивания при  $-75^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин и в течение дополнительных 6 ч при  $-60^{\circ}\text{C}$  смесь фильтровали через целит. Фильтрат промывали водой и соевым раствором, органическую фазу высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (ISCO система; элюент: 3-15% EtOAc в гептане; колонка: RediSep 220 g) с получением указанного в заголовке соединения (6,07 г, 92%) в виде фиолетового твердого вещества.

LC-MS:  $R_t=1,37$  мин; MS масса/заряд=392,3  $[\text{MH}]^+$  (способ 5).

Стадия 2: трет-бутил-(S)-2-((S)-3,3-дифторциклогексил)-2-((дифенилметил)амино)ацетат.

К трет-бутил-(S)-2-((дифенилметил)амино)-2-((S)-3-оксоциклогексил)ацетату (6,0 г, 15,33 ммоль) добавляли DAST (20,49 мл, 155 ммоль). После перемешивания при температуре от  $60^{\circ}\text{C}$  до к.т. в течение 2,5 ч смесь охлаждали на ледяной бане и разбавляли с помощью DCM (250 мл). По каплям добавляли 1 М  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (190 мл) в течение периода 2 ч, а затем твердый  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (20 г) и продолжали перемешивание в течение 30 мин при  $0^{\circ}\text{C}$ . Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (колонка: RediSep 220 g; элюент: 0-10% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (4,02 г, 63%) в виде желтого масла.

LC-MS:  $R_t=1,63$  мин; MS масса/заряд=414,3  $[\text{MH}]^+$  (способ 5).

Стадия 3: трет-бутил-(S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-((S)-3,3-дифторциклогексил)ацетат.

К раствору трет-бутил-(S)-2-((S)-3,3-дифторциклогексил)-2-((дифенилметил)амино)ацетата (4,02 г, 9,72 ммоль) в THF (100 мл) добавляли 15% раствор водн. лимонной кислоты (62 мл) и смесь перемешивали при  $40^{\circ}\text{C}$  в течение 1,5 ч. Смесь охлаждали до к.т. и добавляли  $\text{NaHCO}_3$  (6,53 г, 78 ммоль), а затем (9H-флуорен-9-ил)метилкарбонилхлорид (5,03 г, 19,44 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 18 ч смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Органический слой высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (колонка: RediSep 220g; элюент: 0-20% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (3,73 г, 81%) в виде бесцветной пены.

HPLC:  $R_t=1,57$  мин (способ 5).

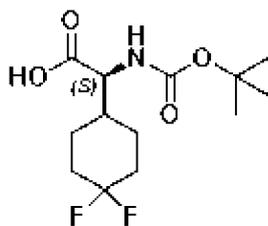
Стадия 5: (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-((S)-3,3-дифторциклогексил)уксусная кислота.

К раствору трет-бутил-(S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-((S)-3,3-дифторциклогексил)ацетата (3,73 г, 7,91 ммоль) в DCM (80 мл) добавляли TFA (18,3 мл, 237 ммоль). После перемешивания смеси при к.т. в течение 8 ч смесь выпаривали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (колонка: RediSep 120 g; элюент: 5-75% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (3,06 г, 93%) в виде белой пены.

LC-MS:  $R_t=1,24$  мин; MS масса/заряд=416,3  $[\text{MH}]^+$  (способ 5).

Промежуточное соединение 2-5.

(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4,4-дифторциклогексил)уксусная кислота.



Стадия 1: метил-(S)-2-амино-2-(4-гидроксифенил)ацетат.

Газообразный HCl медленно барботировали через раствор (S)-2-амино-2-(4-гидроксифенил)уксусной кислоты (20 г, 120 ммоль) в MeOH (250 мл) при 50°C в течение 2,5 ч. После охлаждения летучие вещества выпаривали и остаток высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (26,5 г, колич.), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC-MS:  $R_f=0,24$  мин; MS масса/заряд=182,2 [MH]<sup>+</sup> (способ 3).

Стадия 2: метил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-гидроксифенил)ацетат.

К суспензии метил-(S)-2-амино-2-(4-гидроксифенил)ацетата (стадия 1; 26,5 г, 122 ммоль) и DIPEA (63,8 мл, 365 ммоль) в THF (80 мл) добавляли Вос<sub>2</sub>O (26,6 г, 122 ммоль).

После перемешивания при к.т. в течение 17 ч растворитель выпаривали, остаток растворяли в EtOAc и промывали с помощью водн. NH<sub>4</sub>Cl и воды. Органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (33,89 г, 95%), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC-MS:  $R_f=0,88$  мин; MS масса/заряд=282,3 [MH]<sup>+</sup> (способ 3).

Стадия 3: метил-(2S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-гидроксициклогексил)ацетат.

В смесителе для гидрогенизации встряхивали смесь метил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-гидроксифенил)ацетата (стадия 2; 33 г, 117 ммоль) и оксида родия-платины (катализатор Нишимура, 3,3 г, 117 ммоль) в MeOH (1320 мл) в атмосфере водорода при 1 бар в течение ночи. Смесь фильтровали через 5 мкм мембранный фильтр PTFE и фильтрат выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (33 г, 93%) в виде желтого масла.

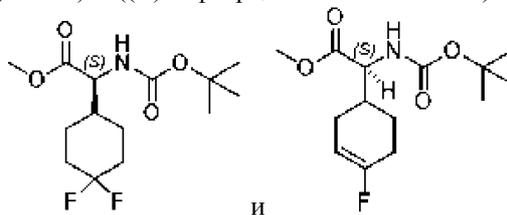
LC-MS:  $R_f=0,89$  мин; MS масса/заряд=288,2 [MH]<sup>+</sup> (способ 3).

Стадия 4: метил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-оксоциклогексил)ацетат.

К раствору метил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-гидроксициклогексил)ацетата (стадия 3; 23,0 г, 80 ммоль) в DCM (500 мл) добавляли порциями периодинан Десса-Мартина (50,9 г, 120 ммоль) в течение периода 4 ч. После завершения добавления смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т., затем растворитель выпаривали, остаток поглощали в EtOAc и промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO<sub>3</sub> и воды. Водные слои повторно экстрагировали с помощью EtOAc и выпаривали объединенные органические слои. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (колонка: RediSep 330g; элюент: 5-50% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (20,22 г, 84%) в виде желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,31 (d, 1H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,45-2,26 (m, 2H), 2,23-2,10 (m, 3H), 1,88-1,82 (br. m, 2H), 1,61-1,34 (m, 2H), 1,38 (s, 9H) ppm.

Стадия 5: метил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4,4-дифторциклогексил)ацетат и метил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((R)-4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)ацетат.



К охлажденному (0°C) раствору метил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-оксоциклогексил)ацетата (стадия 4; 20,22 г, 70,9 ммоль) в DCM (200 мл) по каплям добавляли 50% раствор DAST (56,2 мл, 425 ммоль) в THF (56 мл) на протяжении 75 мин. После перемешивания в течение 30 мин при 0°C и в течение ночи при к.т. реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и экстрагировали с помощью водн. раствора NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой повторно экстрагировали дважды с помощью DCM, объединенные органические слои промывали водой и выпаривали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (колонка: RediSep 330g; элюент: от 5 до 50% EtOAc в циклогексане) с получением двух фракций:

P1: 7,5 г (34%) метил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4,4-дифторциклогексил)ацетат в виде бледно-желтого масла.

LC-MS:  $R_f=1,09$  мин; MS масса/заряд=308,8 [MH]<sup>+</sup> (способ 2)

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,30 (d, 1H), 4,10-3,91 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,08-1,91 (m, 2H), 1,91-1,58 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,36-1,11 (m, 3H) ppm.

P2: 4,6 г (23%) метил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((R)-4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)ацетат в виде бледно-желтого твердого вещества.

LC-MS: R<sub>t</sub>=1,11 мин; MS масса/заряд=288,2 [MH]<sup>+</sup> (способ 2).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,31 (d, 1H), 5,16 (d, 1H), 4,02-3,91 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,29-2,05 (m, 2H), 2,04-1,64 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,36-1,31 (m, 2H) ppm.

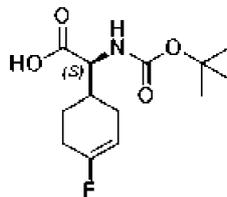
Стадия 6: (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4,4-дифторциклогексил)уксусная кислота.

К раствору метил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4,4-дифторциклогексил)ацетата (стадия 5-P1; 708 мг, 2,304 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 4 M водн. NaOH (1,15 мл, 4,61 ммоль). После перемешивания смеси при 50°C в течение 1 ч добавляли 2 M HCl (4,61 мл). Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенные органические слои выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (643 мг, 85%) в виде бесцветного твердого вещества.

LC-MS: R<sub>t</sub>=0,90 мин; MS масса/заряд=292,2 [M-H]<sup>+</sup> (способ 3).

Промежуточное соединение 2-6.

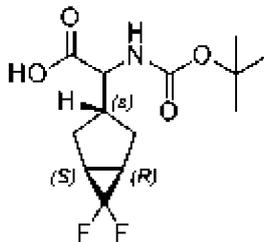
(2S)-2-((Трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)уксусная кислота.



Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения 2-5, стадия 5 P2, в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 2-5, стадия 6, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (2,62 г, 102%).

LC-MS: R<sub>t</sub>=0,94 мин; MS масса/заряд [M-H]<sup>+</sup>=272,2 (способ 3).

Промежуточное соединение 2-7 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((1R,3S,5S)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)уксусная кислота.



Стадия 1: циклопент-3-ен-1-илбензоат.

К охлажденному (0°C) раствору циклопент-3-ен-1-ола (10,0 г, 118,8 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли NEt<sub>3</sub> (19,77 мл, 142,6 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение 15 мин. Медленно добавляли бензоилхлорид (16,57 мл, 142,6 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния с получением 18,21 г (76%) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03 (d, 2H), 7,54 (t, 1H), 7,42 (t, 2H), 5,77 (s, 1H), 5,62 (m, 1H), 2,85 (dd, 2H), 2,60-2,51 (m, 2H).

Стадия 2: 6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-илбензоат.

Раствор циклопент-3-ен-1-илбензоата (стадия 1; 3,0 г, 15,95 ммоль), трифторметил)триметилсилана (4,54 г, 63,80 ммоль) и йодида натрия (5,26 г, 35,09 ммоль) в THF (24 мл) нагревали до 150°C в микроволновом реакторе в течение 40 мин. Добавляли другую порцию трифторметил)триметилсилана (4,54 г, 63,80 ммоль) и продолжали нагревание в течение еще 40 мин. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью DCM. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния с получением 1,50 г (79%) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06-7,97 (m, 2H), 7,55 (t, 1H), 7,43 (t, 2H), 5,55 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 2,11-1,92 (m, 4H).

Стадия 3: (1R,3г,5S)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил-4-метилбензолсульфонат.

Раствор 6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-илбензоата (стадия 2; 3,0 г, 12,60 ммоль) и KOH (0,71 г в 7,1 мл воды, 12,6 ммоль) в MeOH (15 мл) перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Экстрактивная водная обработка с помощью EtOAc обеспечивала получение неочищенного промежуточного соединения, пред-

ставляющего собой спирт, который растворяли в DCM (25 мл). Добавляли *p*-толуолсульфонилхлорид (4,80 г, 25,2 ммоль) и пиридин (3,99 г, 50,4 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния с получением 1,80 г (38%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,77 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 5,11-4,97 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,43-2,29 (m, 2H), 1,98-1,82 (m, 4H).

Стадия 4: этил-2-((1R,3s,5S)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-((дифенилметил)амино)ацетат.

К раствору (1R,3r,5S)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил-4-метилбензолсульфоната (стадия 3; 1,80 г, 6,25 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли *N*-((дифенилметил)глицин)этиловый сложный эфир (2,17 г, 8,12 ммоль), затем 1 M LiHMDS в THF (9,99 мл, 9,99 ммоль) и смесь нагревали до 100° в микроволновом реакторе в течение 5 ч. После охлаждения смесь разбавляли с помощью DCM и промывали с помощью воды. Органический слой отделяли, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния с получением 1,65 г (69%) указанного в заголовке соединения.

LC-MS:  $R_f=2,04$  мин; MS масса/заряд=384,3  $[\text{MH}]^+$  (способ 16).

Стадия 5: этил-2-амино-2-((1R,3s,5S)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил).

К раствору этил-2-((1R,3s,5S)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-((дифенилметил)амино)ацетата (стадия 4; 1,65 г, 4,30 ммоль) в THF (8,25 мл) добавляли 2,0 н. водн. HCl (8,25 мл, 4,12 ммоль) и полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический экстракт отбрасывали. Повышали основность водного слоя с помощью насыщ. водн.  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,74 г), которое применяли на следующей стадии без очистки.

LC-MS:  $R_f=0,11$  мин; MS масса/заряд=220,2  $[\text{MH}]^+$  (способ 16).

Стадия 6: этил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((1R,3s,5S)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)ацетат.

К раствору этил-2-амино-2-((1R,3s,5S)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)ацетата (стадия 5; 0,74 г, 3,37 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли  $\text{Woc}_2\text{O}$  (1,06 г, 4,86 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,36 мл, 16,88 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Раствор разбавляли с помощью DCM и промывали с помощью воды и солевого раствора. Органический слой высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (0,95 г, 88%), который применяли на следующей стадии без очистки.

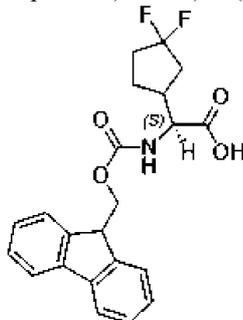
LC-MS:  $R_f=1,76$  мин; MS масса/заряд=264,3  $[\text{MH}]^+$  (способ 16).

Стадия 7: 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((1R,3s,5S)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)уксусная кислота.

К раствору этил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((1R,3s,5S)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)ацетата (стадия 6; 0,95 г, 2,98 ммоль) в THF (10 мл) и EtOH (10 мл) добавляли раствор моногидрата LiOH (0,62 г, 14,88) в  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) и полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Все летучие вещества выпаривали при пониженном давлении и обрабатывали остаток с помощью 1,0 н. водн. HCl при 0°. Полученную смесь экстрагировали с помощью MeOH/DCM 1:9, органический экстракт промывали водой и соевым раствором и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Выпаривание при пониженном давлении обеспечивало получение неочищенного указанного в заголовке соединения (0,75 г), которое применяли для следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 2-8.

(2S)-2-(((9H-Флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(3,3-дифторциклопентил)уксусная кислота.



Стадия 1: трет-бутил-(2S)-2-((дифенилметил)амино)-2-(3-оксоциклопентил)ацетат.

Тетраakis(ацетонитрил)меди(I) гексафторфосфат (25,2 мг, 0,068 ммоль) и (S)-1-(дифенилфосфино)-2-[(S)-4-изопропилорксазолин-2-ил]ферроцен (32,6 мг, 0,068 ммоль) добавляли в просушенный продукт аргонном реакционный сосуд. Затем добавляли THF (8 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин при

к.т. Полученный раствор затем охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  и добавляли раствор N-(N,N-дифенилметил)этил-трет-бутилового сложного эфира (2000 мг, 6,77 ммоль) и 2-циклопентен-1-она (0,624 мл, 7,45 ммоль) в THF (10 мл). Через 25 мин добавляли раствор DBU (10,21 мкл, 0,068 ммоль) в THF (2 мл). Желтый раствор перемешивали в течение 100 ч при нагревании до к.т. Реакционную смесь растворяли в EtOAc (70 мл) и экстрагировали с помощью воды и солевого раствора. Водные слои повторно экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои выпаривали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (колонка: RediSep 40 g; элюент: 0-20% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (707 мг, 24%) в виде желтого твердого вещества.

LC-MS:  $R_f=1,30$  мин; MS масса/заряд=378,3  $[\text{M}-\text{H}]^+$  (способ 3).

Стадия 2: трет-бутил-(2S)-2-(3,3-дифторциклопентил)-2-((дифенилметил)амино)ацетат.

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутил-(2S)-2-((дифенилметил)амино)-2-(3-оксоциклопентил)ацетата (стадия 1; 700 мг, 1,854 ммоль) в соответствии с процедурой, аналогичной таковой, применяемой для промежуточного соединения 2-5, стадия 5, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (370 мг, 42%).

LC-MS:  $R_f=1,60$  мин; MS масса/заряд=400,2  $[\text{M}-\text{H}]^+$  (способ 3).

Стадия 3: трет-бутил-(2S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(3,3-дифторциклопентил)ацетат.

К раствору трет-бутил-(2S)-2-(3,3-дифторциклопентил)-2-((дифенилметил)амино)ацетата (стадия 2; 368 мг, 0,921 ммоль) в THF (9 мл) добавляли 15% лимонную кислоту в  $\text{H}_2\text{O}$  (5,36 мл, 4,61 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при  $45^{\circ}\text{C}$  в течение 20 ч добавляли  $\text{NaHCO}_3$  (619 мг, 7,37 ммоль) и  $\text{Fmoc-Cl}$  (481 мг, 1,842 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и экстрагировали с помощью насыщ. водн. раствора  $\text{NaHCO}_3$ , а затем солевого раствора. Водные слои повторно экстрагировали с помощью EtOAc и выпаривали объединенные органические слои. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии RP-18 (колонка: RediSep 86 g, силикагель RP-18; элюент: вода/ацетонитрил от 95:5 до 0:100) с получением указанного в заголовке соединения, 390 мг, 86%) в виде желтого твердого вещества.

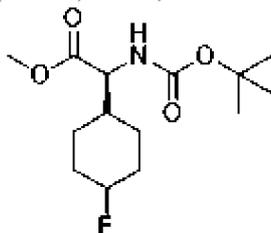
(LC-MS:  $R_f=1,47$  мин; MS масса/заряд=402,3  $[\text{M}-\text{H}]^+$  (способ 3).

Стадия 4: (2S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(3,3-дифторциклопентил)уксусная кислота.

К раствору трет-бутил-(2S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(3,3-дифторциклопентил)ацетата (стадия 3; 380 мг, 0,831 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (128 мкл, 1,661 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 3 ч выпаривали летучие вещества и остаток снова обрабатывали с помощью TFA (2 мл) при к.т. в течение 1 ч. Летучие вещества выпаривали и остаток высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (361 мг, 104%) в виде зеленого липкого масла.

LC-MS:  $R_f=1,17$  мин; MS масса/заряд=402,3  $[\text{M}-\text{H}]^+$  (способ 3).

Промежуточное соединение 2-9 метил-(2S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-фторциклогексил)ацетат, метил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклогексилацетат.

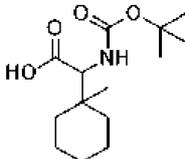


К раствору метил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((R)-4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)ацетата (промежуточное соединение 2-5, стадия 5-P2; 1,0 г, 3,48 ммоль) в EtOH (40 мл) добавляли шпатель активированного угля и 3 шпателя силикагеля. Смесь перемешивали в течение 10 мин, фильтровали, промывали с помощью EtOH и выпаривали. Остаток растворяли в EtOH (60 мл), раствор продували с помощью Ag и добавляли Pd/C (0,370 г, 0,348 ммоль) с последующей продувкой смеси водородом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере  $\text{H}_2$  в течение 50 мин с последующей фильтрацией и выпариванием с получением указанного в заголовке соединения (855 мг, 85%), которое применяли на следующих стадиях без дополнительной очистки.

LC-MS:  $R_f=1,02$  мин; MS масса/заряд=290,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (способ 3).

Промежуточное соединение 2-10.

2-((Трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(1-метилциклогексил)уксусная кислота.

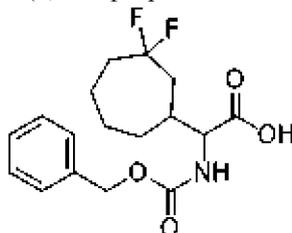


К суспензии гидрохлорида 2-амино-2-(1-метилциклогексил)уксусной кислоты (500 мг, 2,407 ммоль) в THF (12 мл) добавляли  $\text{CO}_2\text{O}$  (0,615 мл, 2,65 ммоль), а затем  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,434 мл, 3,13 ммоль) и DMAP на кончике шпателя. После перемешивания при к.т. в течение ночи реакционную смесь разделяли между водн.  $\text{NaHCO}_3$  и  $\text{EtOAc}$ . Органический слой отбрасывали, водный слой подкисляли с помощью лимонной кислоты (5%) и экстрагировали дважды с помощью  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические слои высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (61 мг, 9%) в виде грязно-белой пены.

LC-MS:  $R_t=1,06$  мин; MS масса/заряд=270,1  $[\text{M}-\text{H}]^+$  (способ 2).

Промежуточное соединение 2-11.

2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(3,3-дифторциклогептил)уксусная кислота.



Стадия 1: трет-бутил-2-((дифенилметил)амино)-2-(3-оксоциклогептил)ацетат.

К раствору циклогепт-2-ен-1-она (2,081 мл, 14,93 ммоль) и дифенилметилглицин-трет-бутилового сложного эфира (3 г, 9,95 ммоль) в THF (40 мл) добавляли DBU (0,450 мл, 2,99 ммоль). После перемешивания при  $60^\circ\text{C}$  в течение 12 ч смесь охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$  и добавляли 1 М KHMDS в THF (9,65 мл, 9,65 ммоль). После перемешивания при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 4 ч реакционную смесь гасили при  $-78^\circ\text{C}$  с помощью насыщ. водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и нагревали до к.т. Смесь экстрагировали три раза с помощью  $\text{EtOAc}$ , объединенные органические слои высушивали ( $\text{MgSO}_4$ ) и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (колонки: RediSep 120 g и RediSep 80g; элюенты: 10-100% DCM в циклогексане, затем 10-100%  $\text{EtOAc}$  в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (2,18 г, 51%).

LC-MS:  $R_t=1,41$  мин; MS масса/заряд=406,4  $[\text{MH}]^+$  (способ 1).

Стадия 2: трет-бутил-2-(3,3-дифторциклогептил)-2-((дифенилметил)амино)ацетат.

трет-Бутил-2-((дифенилметил)амино)-2-(3-оксоциклогептил)ацетат (стадия 1; 901 мг, 2,111 ммоль) обрабатывали с помощью DAST без примесей (5 мл, 37,8 ммоль) при  $60^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Смесь по каплям добавляли к смеси льда и твердого  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали дважды с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали ( $\text{MgSO}_4$ ) и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (колонка: RediSep 120 g; элюент: от 0 до 100%  $\text{EtOAc}$  в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла (543 мг, 51%).

LC-MS:  $R_t=1,52$  мин; MS масса/заряд=428,4  $[\text{MH}]^+$  (способ 1).

Стадия 3: трет-бутил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(3,3-дифторциклогептил)ацетат.

К раствору трет-бутил-2-(3,3-дифторциклогептил)-2-((дифенилметил)амино)ацетата (стадия 2; 543 мг, 1,143 ммоль) в THF (15 мл) добавляли 15% водн. лимонную кислоту (6,65 мл, 5,72 ммоль). После перемешивания при  $40^\circ\text{C}$  в течение 2 ч смесь охлаждали до к.т. и добавляли  $\text{NaHCO}_3$  (776 мг, 9,14 ммоль), а затем бензилхлорформиат (0,326 мл, 2,286 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 12 ч смесь разбавляли с помощью  $\text{EtOAc}$  и промывали с помощью насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  и солевого раствора. Органический слой высушивали ( $\text{MgSO}_4$ ) и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (колонка: RediSep 120 g; элюент: от 3 до 15% TBME в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (397 мг, 87%) в виде бесцветного масла.

LC-MS:  $R_t=1,34$  мин; MS масса/заряд=398  $[\text{MH}]^+$  (способ 1).

Стадия 4: 2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(3,3-дифторциклогептил)уксусная кислота.

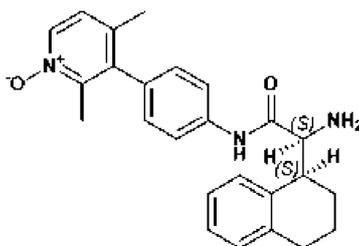
К раствору трет-бутил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(3,3-дифторциклогептил) (стадия 3; 490 мг, 1,233 ммоль) в DCM (7 мл) добавляли TFA (6 мл, 26,0 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 2 ч летучие вещества выпаривали и остаток высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (524 мг, 100%), которое применяли на следующих стадиях без дополнительной очистки.

LC-MS:  $R_t=0,97$  мин; MS масса/заряд=342,3  $[\text{MH}]^+$  (способ 1).

Синтез промежуточных соединений от 3-1 до 3-60.

Промежуточное соединение 3-1:

3-(4-((S)-2-амино-2-((S)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид.



Стадия 1: 3-(4-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((S)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)ацетида)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид.

К раствору 3-(4-аминофенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксида (промежуточное соединение 1-1; 1,26 г, 5,89 ммоль) в DMF (30 мл) последовательно добавляли (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((S)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)уксусную кислоту (промежуточное соединение 2-1, соединение, соответствующее пику 3; 1,50 г, 4,91 ммоль), НАТУ (2,24 г, 5,89 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (2,04 мл, 14,74 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч, затем разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub>, воды и солевого раствора. Органическую фазу высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и все летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (элюент: от 0% до 25% ТВМЕ в MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (1,97 г, 80%) в виде слегка желтого твердого вещества.

LC-MS: R<sub>t</sub>=1,08 мин; MS масса/заряд=502,3 [MН]<sup>+</sup> (способ 12).

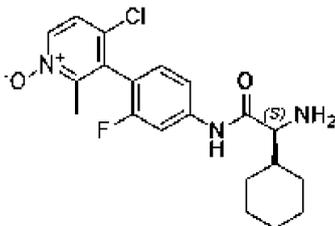
Стадия 2: 3-(4-((S)-2-амино-2-((S)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)ацетида)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид.

К раствору 3-(4-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((S)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)ацетида)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксида (1,97 г, 3,93 ммоль) в диоксане (40 мл) по каплям добавляли 4 М HCl в диоксане (40 мл) и раствор перемешивали в течение 18 ч при к.т. Все летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью 1 М водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали три раза с помощью DCM/изопропанола 4:1. Объединенные органические фазы высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (от 0% до 10% ТВМЕ в MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (1,47 г, 91%) в виде белой пены.

LC-MS: R<sub>t</sub>=0,62 мин; MS масса/заряд=402,2 [MН]<sup>+</sup> (способ 12).

Промежуточное соединение 3-2:

3-(4-((S)-2-амино-2-циклогексилацетида)-2-фторфенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид.



Стадия 1: 3-(4-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклогексилацетида)-2-фторфенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид.

К раствору (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклогексилуксусной кислоты (3,56 г, 6,79 ммоль), 3-(4-амино-2-фторфенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксида (промежуточное соединение 1-4; 1,75 г, 6,79 ммоль) и DIPEA (4,43 г, 33,9 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли НАТУ (5,74 г, 14,93 ммоль) и смесь перемешивали в течение 18 ч при к.т. Добавляли вторую порцию (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклогексилуксусной кислоты (0,5 г, 0,95 ммоль) и НАТУ (0,6 г, 1,56 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью водн. раствора лимонной кислоты, насыщ. водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и солевого раствора. Органическую фазу высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (колонокка: RediSep 220g; элюент: от 70 до 100% EtOAc в гептане/EtOAc, затем 10% MeOH в EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (1,85 г, 49,9%) в виде коричневой пены.

LC-MS: R<sub>t</sub>=1,14 мин; MS масса/заряд=492,3 [MН]<sup>+</sup> (способ 2).

Стадия 2: 3-(4-((S)-2-амино-2-циклогексилацетида)-2-фторфенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид.

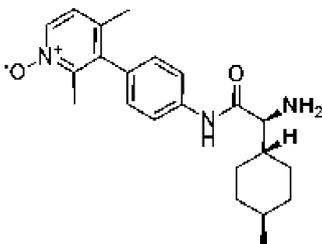
К раствору 3-(4-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклогексилацетида)-2-фторфенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксида (стадия 1; 1,80 г, 3,11 ммоль) в DCM (10 мл) по каплям добавляли TFA (2,42 мл, 31,1 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 14 ч реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью 10% водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Слой Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> повторно экстрагировали с помощью EtOAc и концентрировали объединенные слои при пониженном давлении с получением в результате неочищенного указанного в заголовке соединения (1,11 г, 80% выход, 88% чистота согласно

LC-MS) в виде желтой смолы, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC-MS:  $R_f=0,71$  мин и  $0,72$  мин, 1.1 смесь атропоизомеров; MS масса/заряд=492,3  $[\text{MH}]^+$  (способ 2).

Промежуточное соединение 3-3:

3-(4-((S)-2-амино-2-((1*r*,4*S*)-4-метилциклогексил)ацетиамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид.



Стадия 1: 3-(4-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((1*r*,4*S*)-4-метилциклогексил)ацетиамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид.

Раствор (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((1*r*,4*S*)-4-метилциклогексил)уксусной кислоты (промежуточное соединение 2-2; 160 мг, 0,590 ммоль), 2,4,6-коллидина (0,314 мл, 2,359 ммоль) и НАТУ (247 мг, 0,649 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при к.т. в течение 10 мин. К полученному бесцветному раствору добавляли 3-(4-аминофенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид (промежуточное соединение 1-1; 126 мг, 0,590 ммоль) при к.т. одной порцией и данную смесь перемешивали при к.т. в течение 72 ч. Полученный в результате раствор разбавляли с помощью насыщ. водн.  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали с помощью солевого раствора, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и все летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Очистка посредством препаративной RP HPLC ( $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}+0,1\%\text{TFA}$ ) и лиофилизация обеспечивали получение указанного в заголовке соединения (156 мг, 55,4%) в виде белого твердого вещества.

LC-MS:  $R_f=1,18$  мин; MS масса/заряд=468,3  $[\text{MH}]^+$  (способ 1).

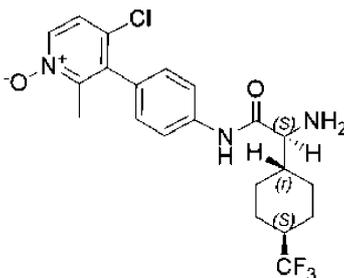
Стадия 2: 3-(4-((S)-2-амино-2-((1*r*,4*S*)-4-метилциклогексил)ацетиамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид.

3-(4-((S)-2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-2-((1*r*,4*S*)-4-метилциклогексил)ацетиамидо)-фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид (стадия 1; 140 мг, 0,299 ммоль) обрабатывали с помощью 4 М HCl в диоксане (2 мл). После перемешивания при к.т. в течение 1 ч смесь концентрировали при пониженном давлении и высушивали в HV с получением указанного в заголовке соединения (127 мг, 100%) в виде белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC-MS:  $R_f=0,79$  мин; MS масса/заряд=468,2  $[\text{MH}]^+$  (способ 1).

Промежуточное соединение 3-4:

3-(4-((S)-2-амино-2-((1*r*,4*S*)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетиамидо)фенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид.



Стадия 1: 3-(4-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((1*r*,4*S*)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетиамидо)фенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид.

К раствору 3-(4-аминофенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксида (промежуточное соединение 1-2; 600 мг, 2,43 ммоль) в ацетонитриле/DMF 1:1 (5 мл) последовательно добавляли (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((1*r*,4*S*)-4-(трифторметил)циклогексил)уксусную кислоту (промежуточное соединение 2-3; 1,04 г, 3,04 ммоль),  $\text{Et}_3\text{N}$  (745 мг, 7,29 ммоль) и НАТУ (1,31 г, 3,40 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч, затем разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью насыщ. водн.  $\text{NaHCO}_3$ , воды и солевого раствора. Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (колонка: RediSep 40g; элюент: 70-100% (EtOAc+5%MeOH) в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (1,30 г, 97%).

LC-MS:  $R_f=1,39$  мин; MS масса/заряд=542,3  $[\text{MH}]^+$  (способ 5).

Стадия 2: 3-(4-((S)-2-амино-2-((1*r*,4*S*)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетиамидо)фенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид.

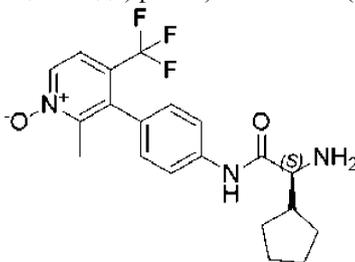
К раствору 3-(4-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((1*r*,4*S*)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетиамидо)фенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксида (1,25 г, 1,96 ммоль) в диоксане (10 мл) медленно

добавляли 4 М НСl в диоксане (7,35 мл, 29,4 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 14 ч смесь разбавляли 10% водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из ТВМЕ с получением указанного в заголовке соединения (630 мг, 72%) в виде желтых кристаллов.

LC-MS: R<sub>t</sub>=0,67 мин; MS масса/заряд=442,2 [МН]<sup>+</sup> (способ 5).

Промежуточное соединение 3-5:

(S)-3-(4-(2-амино-2-циклопентилацетидамо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид.



Стадия 1: (S)-3-(4-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклопентилацетидамо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид.

К раствору 3-(4-аминофенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксида (промежуточное соединение 1-3; 6,2 г, 23,11 ммоль) в DMF (70 мл) последовательно добавляли Вос-L-циклопентилглицин (8,15 г, 33,5 ммоль), 2,4,6-коллиндин (10,16 мл, 76 ммоль) и HATU (17,58 г, 46,2 ммоль) и раствор перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Смесь концентрировали под вакуумом и остаток растворяли в EtOAc. Добавляли насыщ. водн. раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и смесь экстрагировали три раза с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Очистка данного неочищенного материала посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния обеспечивала получение 12,13 г (98%) указанного в заголовке соединения в виде пены.

LC-MS: R<sub>t</sub>=1,19 мин; MS масса/заряд 494,4 [МН]<sup>+</sup> (способ 5).

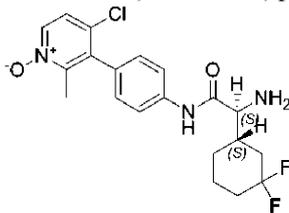
Стадия 2: (S)-3-(4-(2-амино-2-циклопентилацетидамо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид.

К раствору (S)-3-(4-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклопентилацетидамо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксида (стадия 1; 12,13 г, 22,61 ммоль) в диоксане (40 мл) медленно добавляли 4 М НСl в диоксане (67,8 мл, 271 ммоль). После перемешивания в течение 1,5 ч при к.т. смесь концентрировали и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (11,19 г, 100%) в виде гидрохлоридной соли, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC-MS: R<sub>t</sub>=0,52 мин; MS масса/заряд=394,3 [МН]<sup>+</sup> (способ 5).

Промежуточное соединение 3-6:

3-(4-((S)-2-амино-2-((S)-3,3-дифторциклогексил)ацетидамо)фенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид.



Стадия 1: 3-(4-((S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-((S)-3,3-дифторциклогексил)ацетидамо)фенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид.

К раствору 3-(4-аминофенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксида (промежуточное соединение 1-2; 750 мг, 3,20 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) добавляли (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-((S)-3,3-дифторциклогексил)уксусную кислоту (промежуточное соединение 2-4; 1328 мг, 3,20 ммоль) и DIPEA (1,675 мл, 9,59 ммоль) с последующим добавлением по каплям T<sub>3</sub>P (50% в EtOAc, 3,80 мл, 6,39 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 18 ч смесь разбавляли с помощью EtOAc и добавляли насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния с получением указанного в заголовке соединения (1,44 г, 68,4%) в виде бесцветного твердого вещества.

LC-MS: R<sub>t</sub>=1,31 мин; MS масса/заряд=632,3 [МН]<sup>+</sup> (способ 5).

Стадия 2: 3-(4-((S)-2-амино-2-((S)-3,3-дифторциклогексил)ацетидамо)фенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид.

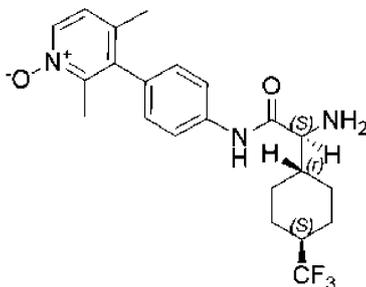
К раствору 3-(4-((S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-((S)-3,3-дифторциклогексил)ацетидамо)фенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксида (стадия 1; 1,44 г, 2,278 ммоль) в DMF (30 мл)

добавляли пиперидин (0,564 мл, 5,70 ммоль) и раствор перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния с получением указанного в заголовке соединения (850 мг 86%).

LC-MS:  $R_f=0,46$  мин; MS масса/заряд=410,4  $[\text{MH}]^+$  (способ 5).

Промежуточное соединение 3-7:

3-(4-((S)-2-амино-2-((1*r*,4*S*)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетиамидо)фенил)-2,4-диметилпиперидин-1-оксид.



Стадия 1: 3-(4-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((1*r*,4*S*)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетиамидо)фенил)-2,4-диметилпиперидин-1-оксид.

К перемешиваемому раствору 3-(4-аминофенил)-2,4-диметилпиперидин-1-оксида (промежуточное соединение 1-1; 220 мг, 0,924 ммоль) в ацетонитриле/DMF 1:1 (3 мл), добавляли (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((1*r*,4*S*)-4-(трифторметил)-циклогексил)уксусную кислоту (411 мг, 1,20 ммоль),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,45 мл, 3,23 ммоль) и  $\text{NATU}$  (497 мг, 1,29 ммоль) при к.т. После перемешивания при к.т. в течение 18 ч смесь разделяли между  $\text{EtOAc}$  и насыщ. водн.  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой промывали с помощью воды и солевого раствора, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали. Кристаллизация остатка из ТВМЕ/ацетонитрила 1:5 обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (190 мг, 33,5%) в виде бесцветных кристаллов.

LC-MS:  $R_f=1,23$  мин; MS масса/заряд=522,2  $[\text{MH}]^+$  (способ 5).

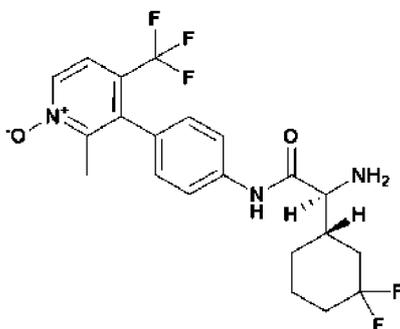
Стадия 2: 3-(4-((S)-2-амино-2-((1*r*,4*S*)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетиамидо)фенил)-2,4-диметилпиперидин-1-оксид.

К раствору 3-(4-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((1*r*,4*S*)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетиамидо)фенил)-2,4-диметилпиперидин-1-оксида (стадия 1; 950 мг, 1,80 ммоль) в DCM (10 мл) по каплям добавляли TFA (1,68 мл). Полученный в результате раствор перемешивали при к.т. в течение 14 ч и затем загружали в катионообменную колонку (Agilent BondElut SCX). Смолу интенсивно промывали с помощью MeOH, затем пропускали 2 М раствор  $\text{NH}_3$  в MeOH через колонку с высвобождением продукта. Выпаривание обеспечивало получение указанного в заголовке соединения (750 мг, 90% чистота согласно LC-MS, 89% выход) в виде желтой смолы, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC-MS:  $R_f=0,58$  мин; MS масса/заряд=421,2  $[\text{MH}]^+$  (способ 5).

Промежуточное соединение 3-8:

3-(4-((S)-2-амино-2-((S)-3,3-дифторциклогексил)ацетиамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиперидин-1-оксид.



Стадия 1: 3-(4-((S)-2-(((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-((S)-3,3-дифторциклогексил)ацетиамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиперидин-1-оксид.

К раствору 3-(4-аминофенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиперидин-1-оксида (промежуточное соединение 1-3; 835 мг, 3,1 ммоль) в ацетонитриле (35 мл) последовательно добавляли (S)-2-(((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-((S)-3,3-дифторциклогексил)уксусную кислоту (промежуточное соединение 2-4; 1,25 г, 3,01 ммоль), DIEA (1,20 г, 9,30 ммоль) и  $\text{T}_3\text{P}$  (50 вес. % в  $\text{EtOAc}$ , 3,69 мл, 6,20 ммоль) при к.т. Полученный в результате раствор перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Добавляли вторую порцию DIEA (1,7 мл) и  $\text{T}_3\text{P}$  (2 мл) и продолжали перемешивание в течение еще 24 ч. Полученную смесь разбавляли с помощью  $\text{EtOAc}$  и промывали с помощью насыщ. водн.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , воды и солевого раствора, суши-

ли ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (3,12 г) в виде желтой пены, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC-MS:  $R_t=6,64$  мин; MS масса/заряд=666,3  $[\text{MH}]^+$  (способ 4).

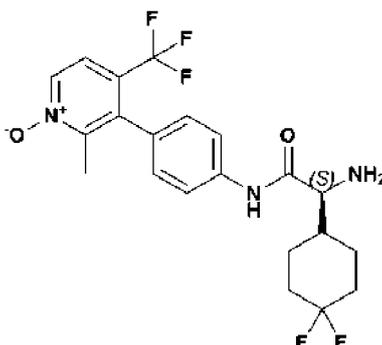
Стадия 2: 3-(4-((S)-2-амино-2-((S)-3,3-дифторциклогексил)ацетиамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид.

К охлажденному ( $0^\circ$ ) раствору 3-(4-((S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-((S)-3,3-дифторциклогексил)ацетиамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксида (стадия 1; 2,06 г, 3,1 ммоль) в DMF (15 мл) по каплям добавляли пиперидин (0,78 мл, 7,75 ммоль) и продолжали перемешивание при  $0^\circ$  в течение 2 ч. Все летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением коричневого твердого вещества, которое очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния (от 0% до 100% ТВМЕ в MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 90%) в виде желтой пены.

LC-MS:  $R_t=2,60$  мин; MS масса/заряд=444,3  $[\text{MH}]^+$  (способ 4).

Промежуточное соединение 3-9:

(S)-3-(4-(2-амино-2-(4,4-дифторциклогексил)ацетиамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид.



Стадия 1: (S)-3-(4-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4,4-дифторциклогексил)ацетиамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид.

К раствору 3-(4-аминофенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксида (промежуточное соединение 1-3; 275 мг, 1,023 ммоль) в DMF (6 мл) последовательно добавляли (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4,4-дифторциклогексил)-уксусную кислоту (промежуточное соединение 2-5; 300 мг, 1,023 ммоль), HATU (467 мг, 1,227 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (0,71 мл, 5,11 ммоль) при к.т. После перемешивания при к.т. в течение 18 ч смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью насыщ. водн.  $\text{NaHCO}_3$ , воды и солевого раствора. Органическую фазу высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния с получением указанного в заголовке соединения (337 мг, 57%) в виде желтой пены.

LC-MS:  $R_t=5,59$  мин; MS масса/заряд=544,2  $[\text{MH}]^+$  (способ 4).

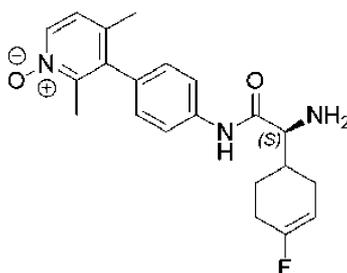
Стадия 2: (S)-3-(4-(2-амино-2-(4,4-дифторциклогексил)ацетиамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид.

К перемешиваемому раствору (S)-3-(4-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4,4-дифторциклогексил)ацетиамидо)-фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксида (стадия 1; 300 мг, 0,552 ммоль) в диоксане (5,5 мл) по каплям добавляли 4 M HCl в диоксане (5,5 мл, 22,08 ммоль) при к.т. Перемешивание продолжали при к.т. в течение 18 ч. Полученный в результате раствор затем выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении, остаток разбавляли с помощью 1 M водн.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (30 мл) и экстрагировали с помощью DCM/IPA 4:1 (3×30 мл). Объединенные органические фазы высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (коллонка: RediSep 24g; элюент: от 5 до 100% EtOAc в гептане, затем от 0 до 2% MeOH в EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (209 мг, 81%) в виде желтой пены.

LC-MS:  $R_t=2,51$  мин; MS масса/заряд=444,2  $[\text{MH}]^+$  (способ 4).

Промежуточное соединение 3-10:

3-(4-((2S)-2-амино-2-(4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)ацетиамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид.



Стадия 1: 3-(4-((2S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)ацетида)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид.

К раствору (2S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)уксусной кислоты (промежуточное соединение 2-6; 200 мг, 0,732 ммоль), 3-(4-аминофенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксида (промежуточное соединение 1-1; 172 мг, 0,805 ммоль) и 2,4,6-коллидина (0,292 мл, 2,195 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли HATU (306 мг, 0,805 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 16 ч смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ACN/MeOH 9:1 (6 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 2 мин. Охлаждение до к.т. и хранение в течение 15 мин обеспечивало получение грязно-белого осадка, который фильтровали, промывали с помощью ацетонитрила (3×2 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (291 мг, 83%) в виде грязно-белого твердого вещества.

LC-MS:  $R_t=1,09$  мин; MS масса/заряд= $[MH]^+$  470,3 (способ 5).

Стадия 2: 3-(4-((2S)-2-амино-2-(4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)ацетида)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид.

К суспензии 3-(4-((2S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)ацетида)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксида (стадия 1; 290,8 мг, 0,619 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли 4 M HCl в диоксане (3,10 мл, 12,39 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 3 ч смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (вода/ACN+0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (132 мг, 57,7%) в виде бесцветного твердого вещества.

LC-MS:  $R_t=0,50$  мин; MS масса/заряд= $[MH]^+$  370,3 (способ 5).

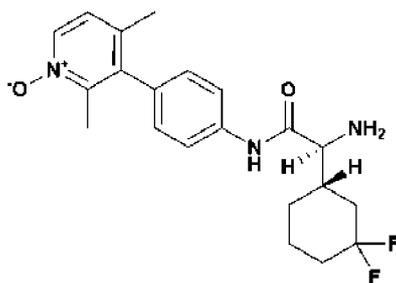
Диастереомеры разделяли посредством хиральной HPLC (колонка: Chiralpak IG, 206×30 мм, 5 мкм, элюент: DCM/MeOH/н-гептан 30:25:30+0,1% DEA).

Пик 1:  $R_t=5,60$  мин: 72,9 мг белого твердого вещества, ee=99,5%.

Пик 2:  $R_t=8,40$  мин: 57,6 мг белого твердого вещества, ee=99,5%.

Промежуточное соединение 3-11:

3-(4-((S)-2-амино-2-((S)-3,3-дифторциклогексил)ацетида)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид.

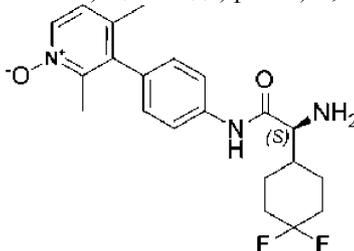


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-6, с применением промежуточного соединения 1-1 и промежуточного соединения 2-4 с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белой пены (515 мг, 36%).

LC-MS:  $R_t=1,93$  мин; MS масса/заряд= $[MH]^+$  390,4 (способ 4).

Промежуточное соединение 3-12:

3-(4-(2-амино-2-(4,4-дифторциклогексил)ацетида)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид.

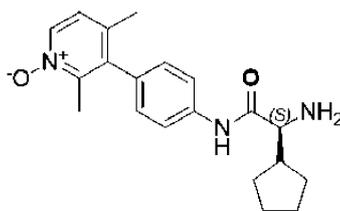


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-1, с применением промежуточного соединения 1-1 и промежуточного соединения 2-5 с получением указанного в заголовке соединения (175 мг, 39%).

LC-MS:  $R_t=0,54$  мин; MS масса/заряд= $[MH]^+$  390,2 (способ 1).

Промежуточное соединение 3-13:

(S)-3-(4-(2-амино-2-циклопентилацетида)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид.

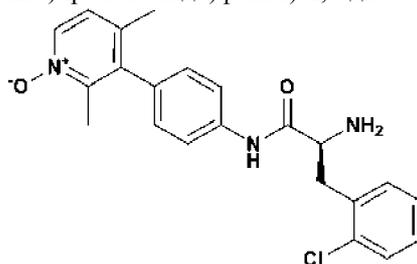


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-1, с применением промежуточного соединения 1-1 и коммерчески доступной (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклопентилуксусной кислоты с получением указанного в заголовке соединения (2,9 г, 61%) в виде грязно-белых кристаллов.

LC-MS:  $R_t=0,40$  мин; MS масса/заряд=340,2  $[\text{MH}]^+$  (способ 11).

Промежуточное соединение 3-14:

(S)-3-(4-(2-амино-3-(2-хлорфенил)пропанамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид.

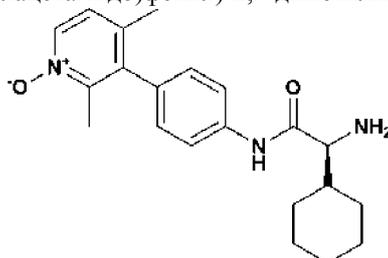


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-1, с применением промежуточного соединения 1-1 и коммерчески доступной (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-хлорфенил)пропановой кислоты с получением указанного в заголовке соединения (661 мг, 69%) в виде белой пены.

LC-MS:  $R_t=0,41$  мин; MS масса/заряд=396,4  $[\text{MH}]^+$  (способ 12).

Промежуточное соединение 3-15:

(S)-3-(4-(2-амино-2-циклогексилацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид.

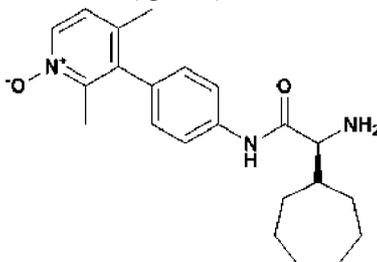


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-1, с применением промежуточного соединения 1-1 и коммерчески доступной (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклогексилуксусной кислоты с получением указанного в заголовке соединения (1008 мг, 57%) в виде белой пены.

LC-MS:  $R_t=2,05$  мин; MS масса/заряд=354,3  $[\text{MH}]^+$  (способ 4).

Промежуточное соединение 3-16:

(S)-3-(4-(2-амино-2-циклогептилацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид.

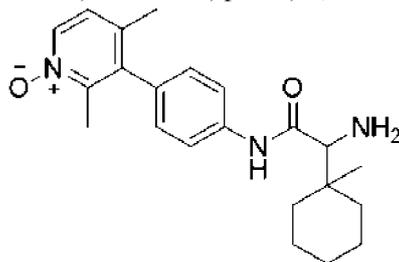


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-1, с применением промежуточного соединения 1-1 и коммерчески доступной (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклогептилуксусной кислоты с получением указанного в заголовке соединения (5,98 г, 77%) в виде грязно-белой пены.

LC-MS:  $R_t=2,40$  мин; MS масса/заряд=368,3  $[\text{MH}]^+$  (способ 4).

Промежуточное соединение 3-17:

3-(4-(2-амино-2-(1-метилциклогексил)ацетидамо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид.

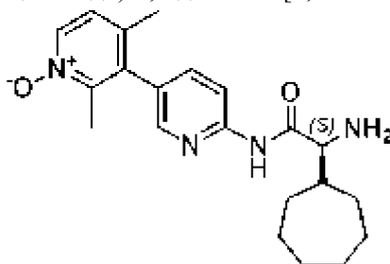


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-1, с применением промежуточного соединения 1-1 и промежуточного соединения 2-10 с получением указанного в заголовке соединения (74 мг, 75%) в виде белого твердого вещества.

LC-MS:  $R_t=0,61$  мин; MS масса/заряд=368,3  $[MH]^+$  (способ 11).

Промежуточное соединение 3-18:

(S)-6'-(2-амино-2-циклопентацетидамо)-2,4-диметил-[3,3'-бипиридин]-1-оксид.

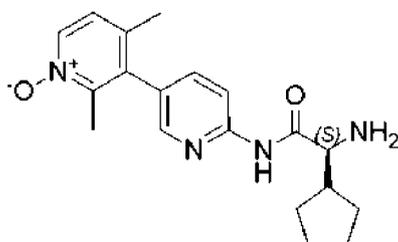


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-1, с применением промежуточного соединения 1-8 и коммерчески доступной (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклопентилуксусной кислоты с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 43%) в виде желтой смолы.

LC-MS:  $R_t=0,45$  мин; MS масса/заряд=392,2  $[MH]^+$  (способ 3).

Промежуточное соединение 3-19:

(S)-6'-(2-амино-2-циклопентацетидамо)-2,4-диметил-[3,3'-бипиридин]-1-оксид.

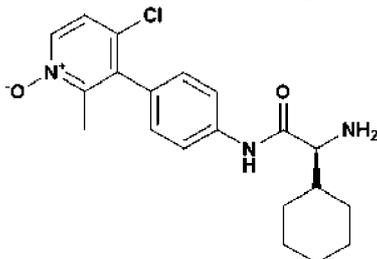


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-1, с применением промежуточного соединения 1-8 и коммерчески доступной (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклопентилуксусной кислоты с получением указанного в заголовке соединения (490 мг, 46%) в виде грязно-белых кристаллов.

LC-MS:  $R_t=0,33$  мин; MS масса/заряд=341,2  $[MH]^+$  (способ 5).

Промежуточное соединение 3-20:

(S)-3-(4-(2-амино-2-циклогексилацетидамо)фенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид.

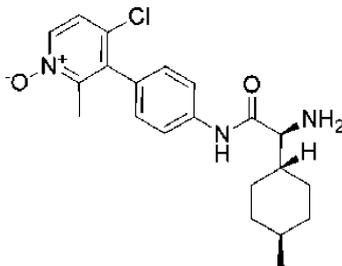


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-6, с применением промежуточного соединения 1-2 и коммерчески доступной (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклогексилуксусной кислоты с получением указанного в заголовке соединения (1,31 г, 62%) в виде белой пены.

LC-MS:  $R_t=2,31$  мин; MS масса/заряд=374,2  $[MH]^+$  (способ 4).

Промежуточное соединение 3-21:

3-(4-((S)-2-амино-2-((1*r*,4*S*)-4-метилциклогексил)ацетиамидо)фенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид.

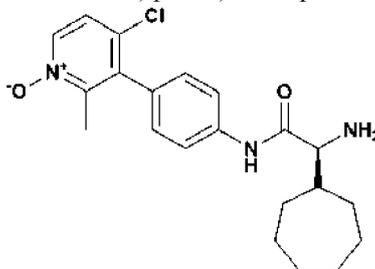


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-6, с применением промежуточного соединения 1-2 и промежуточного соединения 2-2 с получением указанного в заголовке соединения (122 мг, 50%) в виде белого твердого вещества.

LC-MS:  $R_t=0,79$  мин; MS масса/заряд=401,2  $[MH]^+$  (способ 1).

Промежуточное соединение 3-22:

(S)-3-(4-(2-амино-2-циклогептилацетиамидо)фенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид.

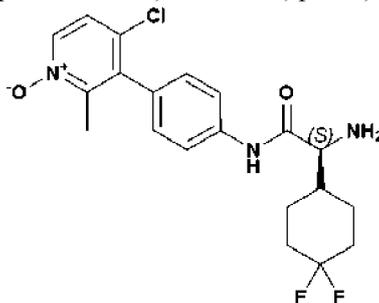


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-6, с применением промежуточного соединения 1-2 и коммерчески доступной (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклогептилуксусной кислоты с получением указанного в заголовке соединения (347 мг, 44%) в виде белого твердого вещества.

LC-MS:  $R_t=2,71$  мин; MS масса/заряд=388,4  $[MH]^+$  (способ 11).

Промежуточное соединение 3-23:

(S)-3-(4-(2-амино-2-(4,4-дифторциклогексил)ацетиамидо)фенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид.

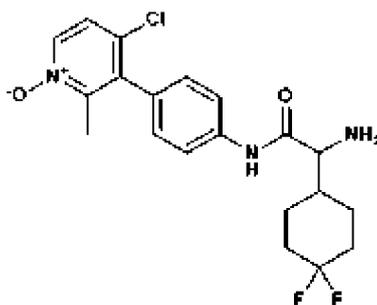


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-6, с применением промежуточного соединения 1-2 и промежуточного соединения 2-5 с получением указанного в заголовке соединения (84 мг, 31%) в виде желтой пены.

LC-MS:  $R_t=2,17$  мин; MS масса/заряд=410,1  $[MH]^+$  (способ 4).

Промежуточное соединение 3-24:

(S)-3-(4-(2-амино-2-(4,4-дифторциклогексил)ацетиамидо)фенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид.

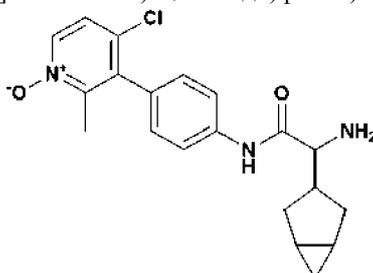


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-6, с применением промежуточного соединения 1-2 и коммерчески доступной Вос-(4,4-дифторциклогексил)уксусной кислоты с получением указанного в заголовке соединения (660 мг, 80%) в виде желтой пены.

LC-MS:  $R_t=2,17$  мин; MS масса/заряд=410,1  $[MH]^+$  (способ 4).

Промежуточное соединение 3-25:

3-(4-(2-амино-2-(бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)ацетиамидо)фенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид.

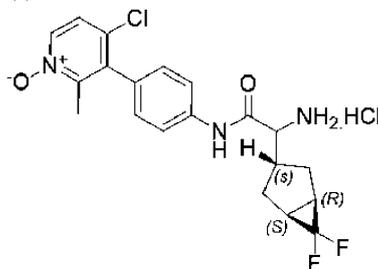


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-6, с применением промежуточного соединения 1-2 и коммерчески доступной 2-(бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)уксусной кислоты с получением указанного в заголовке соединения (787 мг, 49%) в виде желтой пены.

LC-MS:  $R_t=2,17$  мин; MS масса/заряд=372,2  $[MH]^+$  (способ 4).

Промежуточное соединение 3-26:

3-(4-(2-амино-2-((1R,3s,5S)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)ацетиамидо)фенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксида гидрохлорид.

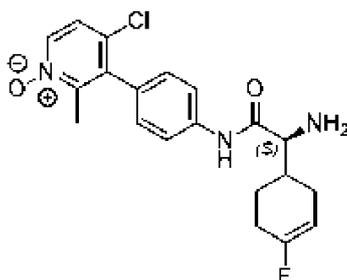


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-1, с применением промежуточного соединения 1-2 и промежуточного соединения 2-7 с получением указанного в заголовке соединения (0,20 г, 68%).

LC-MS: MS масса/заряд=516,3  $[MH]^+$  (способ 16).

Промежуточное соединение 3-27:

3-(4-((2S)-2-амино-2-(4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)ацетиамидо)фенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид.



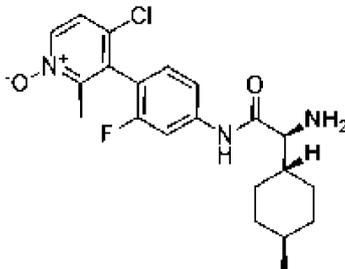
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для

промежуточного соединения 3-6, с применением промежуточного соединения 1-2 и промежуточного соединения 2-6 с получением указанного в заголовке соединения (287 мг, 72%) в виде грязно-белого твердого вещества.

LC-MS:  $R_t=0,47$  мин; MS масса/заряд=390,1  $[\text{MH}]^+$  (способ 5).

Промежуточное соединение 3-28:

3-(4-((S)-2-амино-2-((1r,4S)-4-метилциклогексил)ацетиламино)-2-фторфенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид.

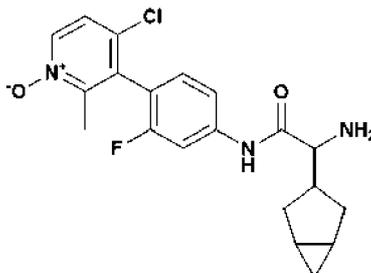


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-2, с применением промежуточного соединения 1-4 и промежуточного соединения 2-2 с получением указанного в заголовке соединения (57 мг, 14%) в виде белого твердого вещества.

LC-MS:  $R_t=0,80$  мин; MS масса/заряд=406,2  $[\text{MH}]^+$  (способ 1).

Промежуточное соединение 3-29:

3-(4-(2-амино-2-(бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)ацетиламино)-2-фторфенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид.

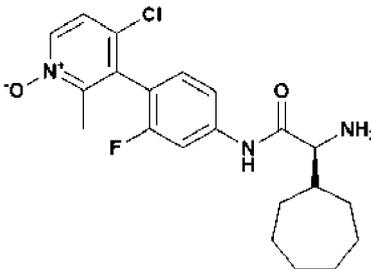


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-2, с применением промежуточного соединения 1-4 и коммерчески доступной 2-(бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)уксусной кислоты с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, 50,4%) в виде белого твердого вещества.

LC-MS:  $R_t=2,33$  и  $2,44$  мин, 1:1 смесь атропоизомеров; MS масса/заряд=390,1  $[\text{MH}]^+$  (способ 4).

Промежуточное соединение 3-30:

3-(4-((S)-2-амино-2-циклогептилацетиламино)-2-фторфенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид.

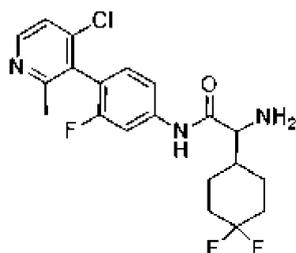


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-2, с применением промежуточного соединения 1-4 и коммерчески доступной (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклогептилуксусной кислоты с получением указанного в заголовке соединения (64 мг, 35%) в виде оранжевой пены.

LC-MS:  $R_t=2,88$  и  $3,01$  мин, 1:1 смесь атропоизомеров; MS масса/заряд=406,1  $[\text{MH}]^+$  (способ 4).

Промежуточное соединение 3-31:

2-амино-N-(4-(4-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-3-фторфенил)-2-(4,4-дифторциклогексил)ацетамид.

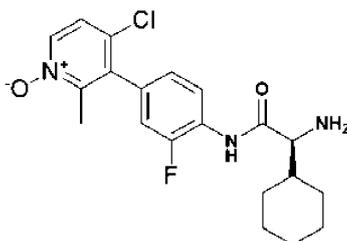


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-2, с применением промежуточного соединения 1-11 и коммерчески доступной трет-бутоксикарбониламино(4,4-дифторциклогексил)уксусной кислоты с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

LC-MS:  $R_t=0,81$  мин; MS масса/заряд=412 и 414  $[MH]^+$  (способ 2).

Промежуточное соединение 3-32:

(S)-3-(4-(2-амино-2-циклогексилацетамидо)-3-фторфенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид.

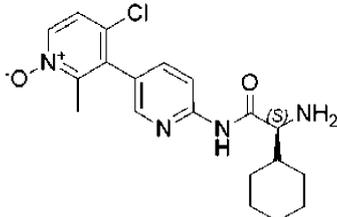


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-6, с применением промежуточного соединения 1-7 и коммерчески доступной (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклогексилуксусной кислоты с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, 10%) в виде желтой смолы.

LC-MS:  $R_t=0,60$ ; MS масса/заряд=392,3  $[MH]^+$  (способ 11).

Промежуточное соединение 3-33:

(S)-6'-(2-амино-2-циклогексилацетамидо)-4-хлор-2-метил[3,3'-бипиридин]-1-оксид.

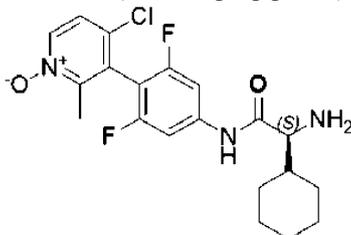


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-6, с применением промежуточного соединения 1-9 и коммерчески доступной (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклогексилуксусной кислоты с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 20%) в виде желтой смолы.

LC-MS:  $R_t=0,68$ ; MS масса/заряд=375,1  $[MH]^+$  (способ 2).

Промежуточное соединение 3-34:

(S)-3-(4-(2-амино-2-циклогексилацетамидо)-2,6-дифторфенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид.

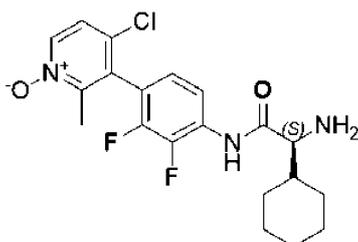


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-6, с применением промежуточного соединения 1-11 и коммерчески доступной (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклогексилуксусной кислоты с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, 17%) в виде желтой смолы.

LC-MS:  $R_t=0,74$  мин; MS масса/заряд=236,1  $[MH]^+$  (способ 12).

Промежуточное соединение 3-35:

3-(4-((S)-2-амино-2-циклогексилацетамидо)-2,3-дифторфенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид.

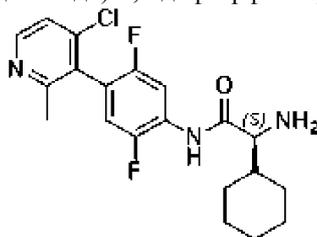


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-6, с применением промежуточного соединения 1-16 и коммерчески доступной (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклогексилуксусной кислоты с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 39%) в виде желтой смолы.

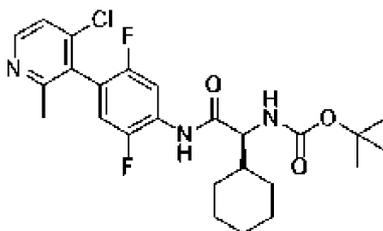
LC-MS:  $R_t=0,74$  и  $0,75$  мин, 1:1 смесь атропоизомеров; MS масса/заряд=410,1  $[MH]^+$  (способ 2).

Промежуточное соединение 3-36:

3-(4-((S)-2-амино-2-циклогексилацетиламино)-2,5-дифторфенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид.



Стадия 1: трет-бутил((1S)-2-((4-(4-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2,5-дифторфенил)амино)-1-циклогексил-2-оксоэтил)карбамат.

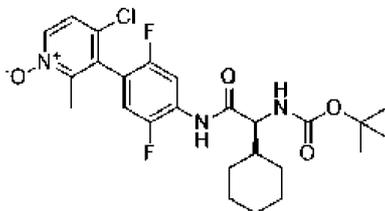


К охлажденному ( $-30^{\circ}C$ ) раствору 4-(4-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2,5-дифторанилина (промежуточное соединение 1-17; 170 мг, 0,66 ммоль), пиридина (950 мг, 11,9 ммоль) и Вос-L-циклогексилглицина (221 мг, 0,83 ммоль) в DCM (0,8 мл) добавляли  $POCl_3$  (169 мг, 1,09 ммоль) при поддержании температуры от  $-20$  до  $-30^{\circ}C$ . Смесь перемешивали при данной температуре в течение 12 мин и затем выливали в ледяную воду.

Смесь экстрагировали с помощью DCM, органический слой промывали 0,5 н. HCl, 10%  $Na_2CO_3$  и соевым раствором, сушили ( $Na_2SO_4$ ) и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (колонок: RediSep 40g; элюент: от 40 до 100% EtOAc+5% MeOH в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 46%) в виде коричневого масла.

LC-MS:  $R_t=1,29$  мин, MS масса/заряд=494,2  $[MH]^+$  (способ 2).

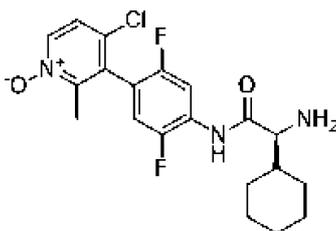
Стадия 2: 3-(4-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклогексилацетиламино)-2,5-дифторфенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид.



Указанное в заголовке соединение получали путем обработки трет-бутил((1S)-2-((4-(4-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2,5-дифторфенил)амино)-1-циклогексил-2-оксоэтил)карбамата (стадия 1; 150 мг, 0,27 ммоль) с помощью mCPBA (98 мг, 0,44 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения 1-1, стадия 1, с получением указанного в заголовке соединения (115 мг, 70%) в виде желтой смолы.

LC-MS:  $R_t=1,18$  мин, MS масса/заряд=509,2  $[MH]^+$  (способ 2).

Стадия 3: 3-(4-((S)-2-амино-2-циклогексилацетиламино)-2,5-дифторфенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид.

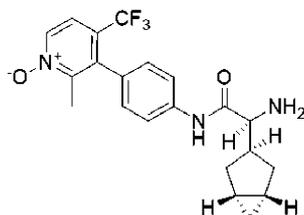


Указанное в заголовке соединение получали путем обработки 3-(4-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклогексилацетиламино)-2,5-дифторфенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксида (стадия 2; 110 мг, 0,183 ммоль) с помощью TFA (98 мг, 0,44 ммоль) в соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения 3-2, стадия 2, с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 64%) в виде желтого твердого вещества.

LC-MS:  $R_f=0,62$  и  $0,72$  мин (1:1 смесь атропоизомеров), MS масса/заряд=410,1  $[\text{MH}]^+$  (способ 2).

Промежуточное соединение 3-37:

3-(4-((S)-2-амино-2-((1R,3S,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)ацетиламино)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид.

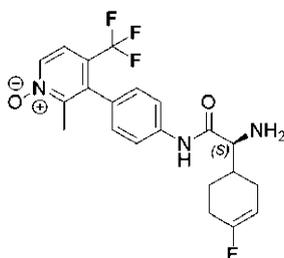


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-6, с применением промежуточного соединения 1-3 и (S)-2-((1R,3S,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)уксусной кислоты (полученной в соответствии с WO 2014/65791 A1) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества.

TLC (DCM/MeOH=95:5)  $R_f=0,22$ ; MS масса/заряд=406,3  $[\text{MH}]^+$ .

Промежуточное соединение 3-38:

3-(4-((2S)-2-амино-2-(4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)ацетиламино)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид.

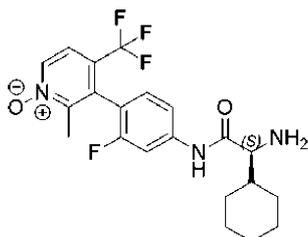


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-5, с применением промежуточного соединения 1-3 и промежуточного соединения 2-6 с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (326 мг, 67%) в виде желтого твердого вещества.

LC-MS:  $R_f=0,61$ ; MS масса/заряд=424,3  $[\text{MH}]^+$  (способ 4).

Промежуточное соединение 3-39:

3-(4-((S)-2-амино-2-циклогексилацетиламино)-2-фторфенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид.

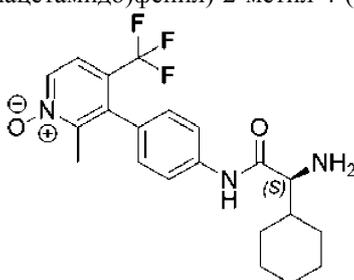


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-5, с применением промежуточного соединения 1-6 и коммерчески доступной (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклогексилуксусной кислоты.

LC-MS:  $R_f=0,79$  и  $0,81$  мин, 1:1 смесь атропоизомеров; MS масса/заряд=426,2  $[\text{MH}]^+$  (способ 1).

Промежуточное соединение 3-40:

(S)-3-(4-(2-амино-2-циклогексилацетиламино)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид.

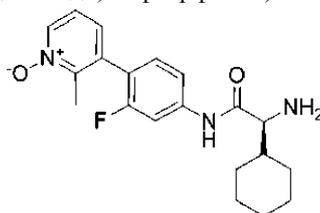


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-5, с применением промежуточного соединения 1-3 и коммерчески доступной (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклогексилуксусной кислоты в виде грязно-белого аморфного твердого вещества.

LC-MS:  $R_f=0,71$ ; MS масса/заряд 408,4  $[MH]^+$  (способ 4).

Промежуточное соединение 3-41:

(S)-3-(4-(2-амино-2-циклогексилацетиламино)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид.

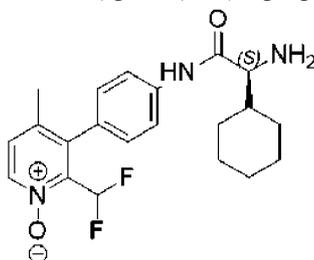


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-1, с применением промежуточного соединения 1-12 и коммерчески доступной (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклогексилуксусной кислоты в виде желтого твердого вещества.

LC-MS:  $R_f=0,64$ ; MS масса/заряд=358,3  $[MH]^+$  (способ 2).

Промежуточное соединение 3-42:

(S)-3-(4-(2-амино-2-циклогексилацетиламино)фенил)-2-(дифторметил)-4-метилпиридин-1-оксид.



Стадия 1: трет-бутил(S)-(1-циклогексил-2-((4-(2-(дифторметил)-4-метилпиридин-3-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил)карбамат.

К раствору 4-(2-(дифторметил)-4-метилпиридин-3-ил)анилина (промежуточное соединение 1-10, 0,20 г, 0,85 ммоль), (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклогексилуксусной кислоты (0,26 г, 1,02 ммоль) и НАТУ (0,65 г, 1,71 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли DIEA (0,44 г, 3,41 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Экстракты промывали насыщ. водн.  $NaHCO_3$  и солевым раствором и высушивали над  $Na_2SO_4$ . Концентрирование при пониженном давлении обеспечивало получение неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния с получением указанного в заголовке соединения (0,20 г, 44%) в виде коричневого твердого вещества.

LC-MS:  $R_f=1,86$  мин; MS масса/заряд=474,1  $[M+H]^+$  (способ 16).

Стадия 2: (S)-3-(4-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклогексилацетиламино)фенил)-2-(дифторметил)-4-метилпиридин-1-оксид.

К раствору трет-бутил(S)-(1-циклогексил-2-((4-(2-(дифторметил)-4-метилпиридин-3-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил)карбамата (стадия 1; 0,20 г, 0,42 ммоль) в  $CHCl_3$  (15 мл) добавляли mCPBA (0,22 г, 1,27 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в водн. насыщ.  $NaHCO_3$  и экстрагировали с помощью  $CHCl_3$ . Экстракт промывали с помощью воды и солевого раствора и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Очистка посредством хроматографии на диоксиде кремния обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,17 г, 82%) в виде белого твердого вещества.

LC-MS:  $R_f=1,66$  мин; MS масса/заряд=490,3  $[MH]^+$  (способ 16).

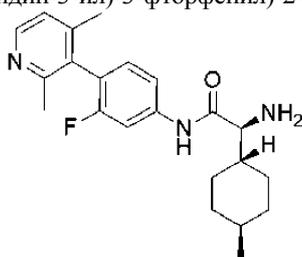
Стадия 3: (S)-3-(4-(2-амино-2-циклогексилацетида)фенил)-2-(дифторметил)-4-метилпиридин-1-оксид.

К охлажденному (0°C) раствору (S)-3-(4-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклогексилацетида)фенил)-2-(дифторметил)-4-метилпиридин-1-оксида (стадия 2; 0,17 г, 0,35 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли 20% HCl в диоксане (8 мл). Обеспечивали достижение полученной смесью к.т. и перемешивали при данной температуре в течение 4 ч. Смесью затем выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Экстракт промывали насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью повторного промывания с помощью Et<sub>2</sub>O с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (0,17 г) в виде коричневого твердого вещества.

LC-MS:  $R_f=0,12$  мин; MS масса/заряд=390,5  $[MH]^+$  (способ 16).

Промежуточное соединение 3-43:

(2S)-2-амино-N-(4-(2,4-диметилпиридин-3-ил)-3-фторфенил)-2-((1r,4S)-4-метилциклогексил)ацетамид.



Стадия 1: 4-(2,4-диметилпиридин-3-ил)-3-фторанилин.

К раствору 3-бром-2,4-диметилпиридина (500 мг, 2,69 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (5 мл) добавляли пинаколовый сложный эфир 4-амино-2-фторфенилбороновой кислоты (637 мг, 2,69 ммоль), XPhos Pd G2 (106 мг, 0,134 ммоль), TBAВ (26,0 мг, 0,081 ммоль) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1711 мг, 8,06 ммоль). Флакон продували аргоном в течение 5 мин при к.т., затем смесь перемешивали при 70° в течение 2,5 ч и в течение 16 ч при к.т. Реакционную смесь выливали в EtOAc и промывали с помощью насыщ. водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и воды. Водные слои экстрагировали с помощью EtOAc, органические фазы объединяли и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (колонка: RediSep 80g; элюент: от 10 до 100% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (532 мг, 92%) в виде желтого масла.

LC-MS:  $R_f=0,39$  мин; MS масса/заряд=217,1  $[MH]^+$  (способ 2).

Стадия 2: трет-бутил((1S)-2-((4-(2,4-диметилпиридин-3-ил)-3-фторфенил)амино)-1-((1r,4S)-4-метилциклогексил)-2-оксоэтил)карбамат.

Раствор (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((1r,4S)-4-метилциклогексил)уксусной кислоты (стадия 1; 180 мг, 0,663 ммоль), 2,4,6-триметилпиридина (0,353 мл, 2,65 ммоль) и HATU (277 мг, 0,730 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при к.т. в течение 10 мин. К полученному бесцветному раствору добавляли при к.т. одной порцией 4-(2,4-диметилпиридин-3-ил)-3-фторанилин (143 мг, 0,663 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 72 ч. Смесью разбавляли водн. насыщ. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали дважды с помощью Et<sub>2</sub>O. Экстракты промывали соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали. Очистка посредством препаративной HPLC обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (237 мг, 75%) в виде белого твердого вещества.

LC-MS:  $R_f=1,19$  мин; MS масса/заряд=470,2  $[MH]^+$  (способ 1).

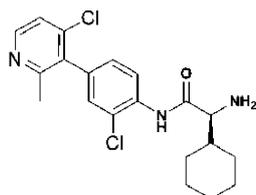
Стадия 3: (2S)-2-амино-N-(4-(2,4-диметилпиридин-3-ил)-3-фторфенил)-2-((1r,4S)-4-метилциклогексил)ацетамид.

Раствор трет-бутил((1S)-2-((4-(2,4-диметилпиридин-3-ил)-3-фторфенил)амино)-1-((1r,4S)-4-метилциклогексил)-2-оксоэтил)карбамата (стадия 2; 200 мг, 0,426 ммоль) в 4 M HCl в диоксане (4 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч с получением в результате белой суспензии. Выпаривание всех летучих веществ при пониженном давлении обеспечивало получение указанного в заголовке соединения (170 мг, 96%) в виде бесцветного твердого вещества, которое применяли для следующей стадии без дополнительной очистки.

LC-MS:  $R_f=0,79$  мин; MS масса/заряд=401,1  $[MH]^+$  (способ 1).

Промежуточное соединение 3-44:

(S)-2-амино-N-(2-хлор-4-(4-хлор-2-метилпиридин-3-ил)фенил)-2-циклогексилацетамид.

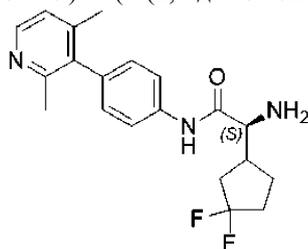


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-43, с применением промежуточного соединения 1-14 и коммерчески доступной (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклогексилуксусной кислоты с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой смолы.

LC-MS:  $R_t=0,79$  мин; MS масса/заряд=392,2  $[MH]^+$  (способ 11).

Промежуточное соединение 3-45:

(2S)-2-амино-2-(3,3-дифторциклопентил)-N-(4-(2,4-диметилпиридин-3-ил)фенил)ацетамид.

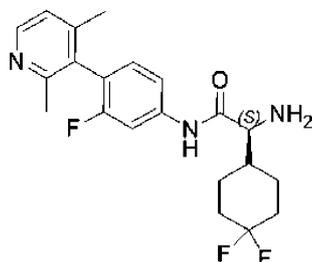


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-6, с применением промежуточного соединения 1-19 и промежуточного соединения 2-8 с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого аморфного твердого вещества.

LC-MS:  $R_t=0,21$  мин; MS масса/заряд=360,3  $[MH]^+$  (способ 11).

Промежуточное соединение 3-46:

(2S)-2-амино-2-(4,4-дифторциклогексил)-N-(4-(2,4-диметилпиридин-3-ил)-3-фторфенил)ацетамид.

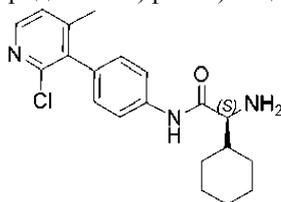


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-43, с применением промежуточного соединения 1-21 и промежуточного соединения 2-5 с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой пены.

LC-MS:  $R_t=0,61$  и  $0,63$  мин, 1:1 смесь атропоизомеров; MS масса/заряд=392,3  $[MH]^+$  (способ 2).

Промежуточное соединение 3-47:

(S)-2-амино-N-(4-(2-хлор-4-метилпиридин-3-ил)фенил)-2-циклогексилацетамид.

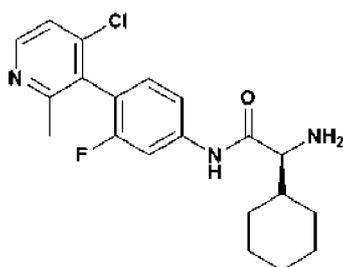


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-43, с применением промежуточного соединения 1-15 и коммерчески доступной (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклогексилуксусной кислоты с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой смолы.

LC-MS:  $R_t=0,84$  мин; MS масса/заряд=358,3  $[MH]^+$  (способ 2).

Промежуточное соединение 3-48:

(2S)-2-амино-N-(4-(4-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-3-фторфенил)-2-циклогексилацетамид.

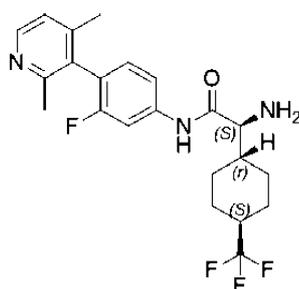


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-43, с применением промежуточного соединения 1-20 и коммерчески доступной (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклогексилуксусной кислоты с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белой пены.

LC-MS:  $R_t=3,52$  и  $3,61$  мин, 1:1 смесь атропоизомеров; MS масса/заряд= $376,3$   $[MH]^+$  (способ 4).

Промежуточное соединение 3-49:

(2S)-2-амино-N-(4-(2,4-диметилпиридин-3-ил)-3-фторфенил)-2-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетамид.

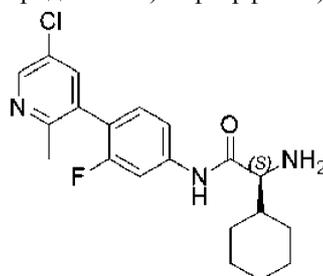


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-43, с применением промежуточного соединения 1-21 и промежуточного соединения 2-3 с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

LC-MS:  $R_t=0,76$  и  $0,77$  мин, 1:1 смесь атропоизомеров; MS масса/заряд= $424,2$   $[MH]^+$  (способ 2).

Промежуточное соединение 3-50:

(S)-2-амино-N-(4-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-3-фторфенил)-2-циклогексилацетамид.

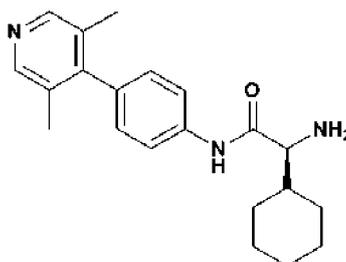


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-43, с применением 3-бром-5-хлор-2-метилпиридина и коммерчески доступной (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклогексилуксусной кислоты с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

LC-MS:  $R_t=0,89$  мин; MS масса/заряд= $376,3$   $[MH]^+$  (способ 1).

Промежуточное соединение 3-51:

(S)-2-амино-2-циклогексил-N-(4-(3,5-диметилпиридин-4-ил)фенил)ацетамид.



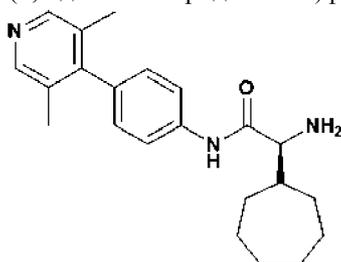
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-43, с применением промежуточного соединения 1-18 и коммерчески доступной (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклогексилуксусной кислоты с получением указанного в

заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

LC-MS:  $R_t=1,97$  мин; MS масса/заряд=338,2  $[M+H]^+$  (способ 4).

Промежуточное соединение 3-52:

(S)-2-амино-2-циклогептил-N-(4-(3,5-диметилпиридин-4-ил)фенил)ацетамид.

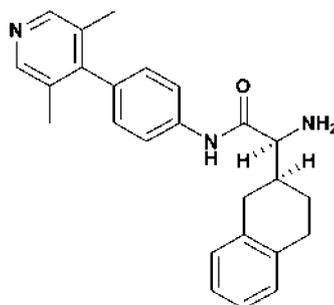


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-43, с применением промежуточного соединения 1-18 и коммерчески доступной (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклогептилуксусной кислоты с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

LC-MS:  $R_t=2,33$  мин; MS масса/заряд=352,3  $[MH]^+$  (способ 4).

Промежуточное соединение 3-53:

(S)-2-амино-N-(4-(3,5-диметилпиридин-4-ил)фенил)-2-((S)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)ацетамид.

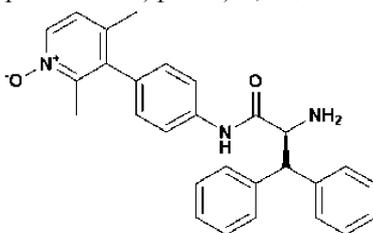


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-43, с применением промежуточного соединения 1-18 и промежуточного соединения 2-12 с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

LC-MS:  $R_t=0,51$  мин; MS масса/заряд=386,2  $[MH]^+$  (способ 1).

Промежуточное соединение 3-54:

(S)-3-(4-(2-амино-3,3-дифенилпропанамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид.

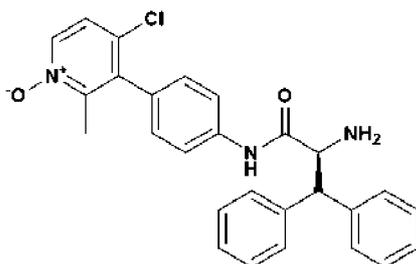


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-1, с применением промежуточного соединения 1-1 и коммерчески доступной (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-дифенилпропановой кислоты с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

LC-MS:  $R_t=2,80$  мин; MS масса/заряд=438,2  $[MH]^+$  (способ 4).

Промежуточное соединение 3-55:

(S)-3-(4-(2-амино-3,3-дифенилпропанамидо)фенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид.

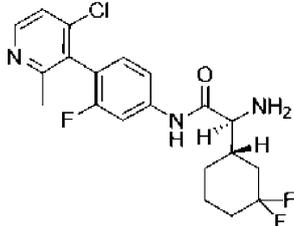


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-1, с применением промежуточного соединения 1-2 и коммерчески доступной (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-дифенилпропановой кислоты с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

LC-MS:  $R_t=3,06$  мин; MS масса/заряд=458,4  $[\text{MH}]^+$  (способ 4).

Промежуточное соединение 3-56:

2-амино-N-(4-(4-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-3-фторфенил)-2-(3,3-дифторциклогексил)ацетамид.

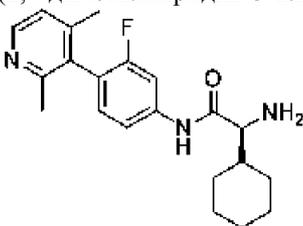


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-6, с применением промежуточного соединения 1-4 и промежуточного соединения 2-4 с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белой пены.

LC-MS:  $R_t=0,86$  мин; MS: масса/заряд=412,1  $[\text{MH}]^+$  (способ 2).

Промежуточное соединение 3-57:

(2S)-2-амино-2-циклогексил-N-(4-(2,4-диметилпиридин-3-ил)-3-фторфенил)ацетамид.

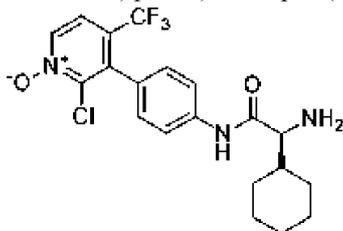


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-43, с применением промежуточного соединения 1-21 и коммерчески доступной (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклогексилуксусной кислоты с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

LC-MS:  $R_t=0,57$  и  $0,58$  мин (1:1 смесь атропоизомеров); MS: масса/заряд=356,2  $[\text{MH}]^+$  (способ 1).

Промежуточное соединение 3-58:

(S)-3-(4-(2-амино-2-циклогексилацетидамо)фенил)-2-хлор-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид.

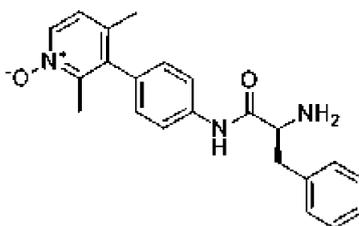


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-1, с применением промежуточного соединения 1-13 и коммерчески доступной (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклогексилуксусной кислоты с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

TLC (EtOAc/гексан=1:1)  $R_f=0,04$ ; MS: масса/заряд=428,3  $[\text{MH}]^+$ .

Промежуточное соединение 3-59:

(S)-3-(4-(2-амино-3-фенилпропанамидамо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид.



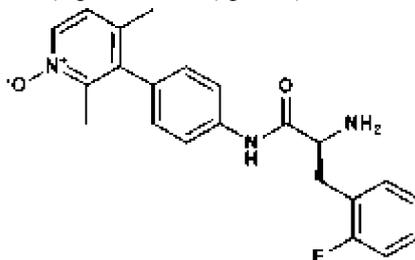
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-1, с применением промежуточного соединения 1-2 и коммерчески дос-

тупного Вос-(L)-фенилаланина с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

LC-MS:  $R_t=1,02$  мин; MS масса/заряд=462,3  $[MH]^+$  (способ 2).

Промежуточное соединение 3-60:

(S)-3-(4-(2-амино-3-(2-фторфенил)пропанамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид.

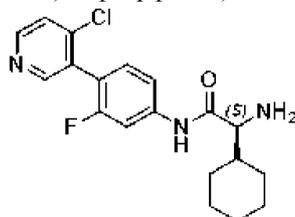


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-6, с применением промежуточного соединения 1-2 и коммерчески доступного Fmoc-2-фтор-L-фенилаланина с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белой пены.

LC-MS:  $R_t=1,71$  мин; MS масса/заряд  $[MH]^+=380,2$  (способ 4).

Промежуточное соединение 3-61:

(S)-2-амино-N-(4-(4-хлорпиридин-3-ил)-3-фторфенил)-2-циклогексилацетамид.

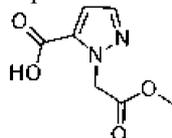


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для промежуточного соединения 3-43, с применением промежуточного соединения 1-22 и коммерчески доступной (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклогексилуксусной кислоты с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

LC-MS:  $R_t=0,88$  мин; MS: масса/заряд=362,3  $[MH]^+$  (способ 3).

Промежуточное соединение 4-1:

1-(2-метокси-2-оксоэтил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота.

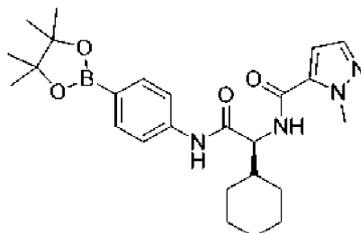


Раствор трет-бутил-1-(2-метокси-2-оксоэтил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (200 мг, 0,832 ммоль) в DCM (500 мкл) обрабатывали с помощью TFA (96 мкл, 1,249 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем добавляли дополнительные 200 мкл TFA с последующим перемешиванием при к.т. в течение ночи. Смесь выпаривали. Неочищенные продукты от двух сходных экспериментов объединяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на RP-18 (ISCO система; элюент: вода/ацетонитрил от 95:5 до 0:100; колонка: RediSep 43 g, силикагель RP-18) с получением указанного в заголовке соединения (287 мг, 94%) в виде бесцветного масла.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,46 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,67 (s, 3H).

Промежуточное соединение 4-2:

(S)-N-(1-циклогексил-2-оксо-2-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)амино)этил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид.



Стадия 1: трет-бутил-(S)-(1-циклогексил-2-оксо-2-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)амино)этил)карбамат.

К раствору Вос-(L)-циклогексилглицина (6,0 г, 23,32 ммоль) в DMF (120 мл) добавляли 4-(4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (5,62 г, 25,6 ммоль), а затем  $\text{NEt}_3$  (9,70 мл, 69,9 ммоль) и  $\text{NATU}$  (10,64 г, 28,0 ммоль). После перемешивания смеси при к.т. в течение 16 ч при к.т. растворитель выпаривали и остаток разделяли между  $\text{EtOAc}$  и насыщ. водн.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Органический слой промывали соевым раствором, объединенные водные слои повторно экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  и объединенные органические слои выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (600 г диоксида кремния, элюирование с 20%  $\text{EtOAc}$  в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (10,81 г, 96%) в виде грязно-белого твердого вещества.

LC-MS:  $R_t=1,35$  мин; MS: масса/заряд=459,4  $[\text{MH}]^+$  (способ 3).

Стадия 2: (S)-2-амино-2-циклогексил-N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетамид.

К охлажденному ( $0^\circ\text{C}$ ) раствору трет-бутил-(S)-(1-циклогексил-2-оксо-2-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)амино)этил)карбамата (стадия 1; 10,8 г, 23,56 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 4 М  $\text{HCl}$  в диоксане (88 мл, 353 ммоль). После перемешивания смеси при к.т. в течение 2 ч PLC-MS показала полное расходование исходного материала. Летучие вещества выпаривали и остаток высушивали в  $\text{HV}$  с получением указанного в заголовке соединения (8,64 г, 93%) в виде грязно-белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC-MS:  $R_t=0,99$  мин; MS: масса/заряд=359,4  $[\text{MH}]^+$  (способ 3).

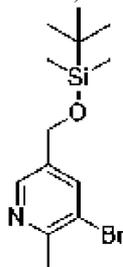
Стадия 3: (S)-N-(1-циклогексил-2-оксо-2-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)амино)этил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид.

К раствору (S)-2-амино-2-циклогексил-N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетамида (стадия 2; 8,64 г, 21,89 ммоль) и 2,4,6-коллидина (11,66 мл, 88 ммоль) в  $\text{DMF}$  (30 мл) добавляли 1-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (4,14 г, 32,8 ммоль) с последующим добавлением  $\text{NATU}$  (16,64 г, 43,8 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение 2 ч при к.т. HPLC-MS показала полное расходование исходного материала. Смесь разбавляли с помощью  $\text{EtOAc}$  и промывали с помощью 0,5 М раствора  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и солевого раствора. Объединенные водные слои повторно экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические слои высушивали ( $\text{MgSO}_4$ ) и выпаривали. Остаток суспендировали в  $\text{DCM}$  (100 мл) и перемешивали в течение 20 мин. По каплям добавляли пентан (50 мл) и продолжали перемешивание в течение 20 мин при к.т. Смесь фильтровали через 5 мкм мембранный фильтр PTFE, осадок на фильтре промывали с помощью  $\text{DCM}$ /пентана 1:1 ( $3 \times 20$  мл) и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (7,81 г, 77%) в виде бесцветного твердого вещества.

LC-MS:  $R_t=1,29$  мин; MS: масса/заряд=467,4  $[\text{MH}]^+$  (способ 3).

Промежуточное соединение 4-3:

3-бром-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метилпиридин.

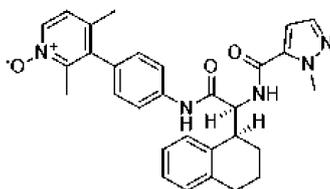


К раствору (5-бром-6-метилпиридин-3-ил)метанола (US 2016/0222028 A1, 850 мг, 4,21 ммоль) и имидазола (573 мг, 8,41 ммоль) в  $\text{DCM}$  (30 мл) добавляли  $\text{TBDMSCl}$  (951 мг, 6,31 ммоль). После перемешивания смеси при к.т. в течение ночи летучие вещества выпаривали и остаток разделяли между  $\text{EtOAc}$  и насыщ.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Органический слой промывали соевым раствором, объединенные водные слои повторно экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  и объединенные органические слои выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (колонка:  $\text{Redisep 80g}$ ; элюирование с градиентом 0-40%  $\text{EtOAc}$  в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (792 мг; 60%) в виде желтого масла.

LC-MS:  $R_t=1,44$  мин; MS масса/заряд=318,1  $[\text{MH}]^+$  (способ 3).

Пример 1.

2,4-Диметил-3-(4-((S)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-2-((S)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)ацетида)фенил)пиридин-1-оксид.



К раствору 3-(4-((S)-2-амино-2-((S)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)ацетида)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксида (промежуточное соединение 3-1; 1,10 г, 2,46 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли 1-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (530 мг, 4,2 ммоль), а затем HATU (1,9 г, 4,93 ммоль) и в конце триэтиламин (1,7 мл, 12,3 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение ночи реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (200 мл) и экстрагировали с помощью насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub>, воды (дважды) и солевого раствора. Органическую фазу высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (колонка: RediSep 80g; элюент: ТВМЕ/MeOH от 100:0 до 0:100) с получением бледно-желтого твердого вещества, которое растирали с DCM/MeOH 4:1 при 0°C с последующей фильтрацией и промыванием твердого вещества с помощью холодного изопентана с получением указанного в заголовке соединения (771 мг, 62%) в виде бесцветного твердого вещества.

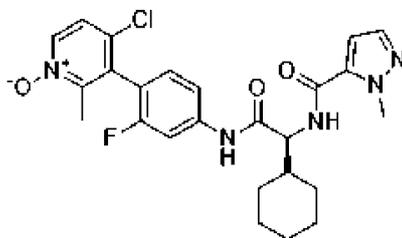
LC-MS: R<sub>t</sub>=4,48 мин; MS: масса/заряд=510 [MH]<sup>+</sup> (способ 4).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,57 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,28-7,16 (m, 3H), 7,11-7,05 (m, 3H), 7,05-6,94 (m, 1H), 4,82 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,38-3,34 (m, 1H), 2,93-2,71 (m, 2H), 2,23-2-12 (br. m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,85-1,65 (m, 3H) ppm.

Абсолютную стереохимическую конфигурацию подтверждали как представляющую собой (S, S) с применением рентгеноструктурной кристаллографии.

Пример 2.

4-Хлор-3-(4-((S)-2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетида)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид.



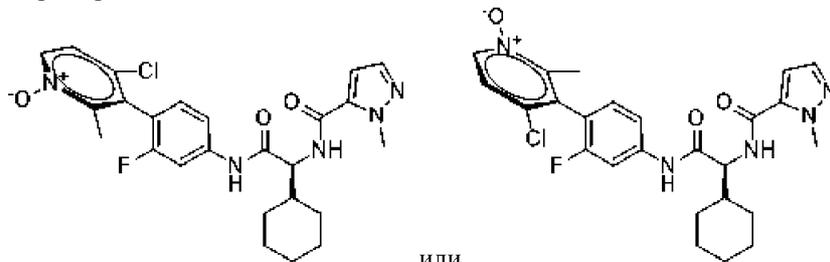
К раствору 3-(4-((S)-2-амино-2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетида)-2-фторфенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксида (промежуточное соединение 3-2; 2,10 г, 5,36 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли 1-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (1,01 г, 8,04 ммоль), а затем HATU (3,46 г, 9,11 ммоль) и наконец триэтиламин (3,71 мл, 26,8 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (150 мл) и экстрагировали с помощью насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub>, воды (дважды) и солевого раствора. Органическую фазу высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (колонка: RediSep 120g; элюент: ТВМЕ/MeOH от 100:0 до 0:100) с получением грязно-белой пены, которую растирали с ацетонитрилом, фильтровали, промывали с помощью МТВЕ и высушивали в HV с получением указанного в заголовке соединения (1,95 г, 72%) в виде бесцветного твердого вещества (смесь атропоизомеров).

LC-MS: R<sub>t</sub>=4,68 и 4,75 мин (двойной пик, соотношение 1:1, вследствие атропоизомеров); MS: масса/заряд=500 и 502 [MH]<sup>+</sup> (способ 4).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,63 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,55-7,42 (m, 2H), 7,34 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,40 (t, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,98-1,81 (br. m, 2H), 1,78-1,69 (br. m, 2H), 1,67-1,57 (br. m, 2H), 1,32-0,89 (m, 5H) ppm.

Абсолютную стереохимическую конфигурацию при хиральном атоме углерода подтверждали как представляющую собой (S) с применением рентгеноструктурной кристаллографии.

Пример 2а и пример 2б.



(R<sub>a</sub>,S-атропоизомер) (S<sub>a</sub>,S-атропоизомер) 250 мг смеси атропоизомеров, полученных из примера 2, разделяли посредством хиральной препаративной HPLC (система Gilson Trilution, элюент: н-гептан: DCM: MeOH=60:30:10 (об.:об.:об.); колонка: Chiralpak IG, 250×30 мм, 5 мкм) с получением отдельных атропоизомеров.

Аналитическая хиральная HPLC (колонка: Chiralpak IG, 250×4,6 мм, 5 мкм; растворитель: н-гептан: DCM: MeOH=60:30:10 (об.:об.:об.)+0,1% DEA; скорость потока=2,5 мл/мин, T=35°C).

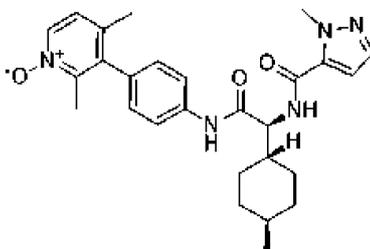
Пример 2a (абсолютная стереоконфигурация по вращению вокруг связи отдельного атропоизомера не определена, Ra, S или Sa, S)=пик 1:  $R_t=8,66$  мин.

Пример 2b (абсолютная стереоконфигурация по вращению вокруг связи отдельного атропоизомера не определена, Ra, S или Sa, S)=пик 2:  $R_t=12,43$  мин.

Было обнаружено, что отдельные атропоизомеры превращаются друг в друга при выстаивании.

Пример 3.

2,4-диметил-3-(4-((S)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-2-((1r,4S)-4-метилциклогексил)ацетидамо)фенил)пиридин-1-оксид.



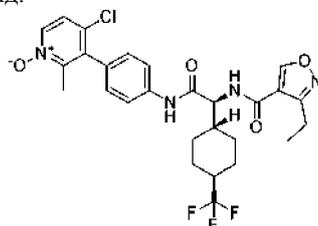
К раствору 1-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (29,7 мг, 0,235 ммоль), 2,4,6-коллидина (0,125 мл, 0,941 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (98 мг, 0,259 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. Добавляли одной порцией 3-(4-((S)-2-амино-2-((1r,4S)-4-метилциклогексил)ацетидамо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид (промежуточное соединение 3-3, 100 мг, 0,235 ммоль) при к.т. и перемешивание продолжали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разделяли между водн. 10%  $\text{NaHCO}_3$  и EtOAc, органический слой промывали соевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Sunfire, 30×100 мм; градиент ацетонитрил/вода+0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (72 мг, 63%) в виде бесцветного твердого вещества.

LC-MS:  $R_t=1,02$  мин; MS: масса/заряд=476  $[\text{MH}]^+$  (способ 3).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,36 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,26-7,14 (m, 3H), 7,07 (d, 1H), 4,40 (t, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,94-1,80 (m, 2H), 1,76-1,59 (m, 3H), 1,36-1,14 (m, 2H), 1,14-1,00 (m, 1H), 0,96-0,81 (m, 5H) ppm.

Пример 4.

4-Хлор-3-(4-((S)-2-(3-этилизоксазол-4-карбоксамидо)-2-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетидамо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксид.



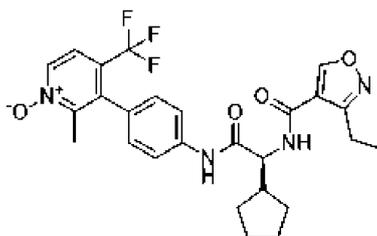
К раствору 3-(4-((S)-2-амино-2-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетидамо)фенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксида (промежуточное соединение 3-4; 473 мг, 1,070 ммоль), 3-этил-4-изоксазолкарбоновой кислоты (166 мг, 1,177 ммоль) и 2,4,6-коллидина (0,214 мл, 1,606 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли HATU (611 мг, 1,61 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение 1 ч при к.т. растворитель выпаривали и остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Органический слой промывали соевым раствором и объединенные водные слои повторно экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии RP-18 (колонка: RediSep 43 g; элюент: вода/ацетонитрил от 95:5 до 0:100) с получением указанного в заголовке соединения (428 мг, 69%) в виде грязно-белого твердого вещества.

LC-MS:  $R_t=1,13$  мин; MS: масса/заряд=565 и 567  $[\text{MH}]^+$  (способ 5).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,43 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 4,48 (dd, 1H), 2,85 (q, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,01-1,71 (m, 5H), 1,36-1,15 (m, 5H), 1,16 (t, 3H) ppm.

Пример 5.

(S)-3-(4-(2-Циклопентил-2-(3-этилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетидамо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид.



К раствору (S)-3-(4-(2-амино-2-циклопентилацетида)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксида (промежуточное соединение 3-5, 5 г, 10,1 ммоль) в DMF (40 мл) добавляли 3-этилизоксазол-4-карбоновую кислоту (2,13 г, 15,1 ммоль) и триэтиламин (7,33 мл, 52,9 ммоль), а затем НАТУ (6,51 г, 17,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Большую часть DMF удаляли под вакуумом, остаток поглощали в EtOAc и промывали с помощью полунасыщенного солевого раствора, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (колонка: RediSep 330g; элюент: циклогексан/EtOAc+5% MeOH от 50:50 до 10:90) с получением грязно-белой пены (5,19 г), которую кристаллизовали из ТВМЕ/EtOAc/MeOH (80/15/5, 6 мл) с получением указанного в заголовке соединения (3,54 г, 66%) в виде бесцветных кристаллов, mp 149-151°C,

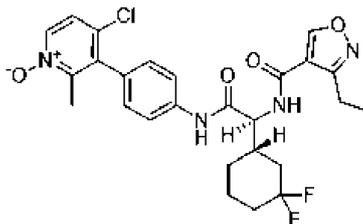
LC-MS: R<sub>t</sub>=1,06 мин; MS: масса/заряд=517,3 [MН]<sup>+</sup> (способ 5).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,44 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 4,43 (t, 1H), 2,85 (q, 2H), 2,32 (q, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,90-1,21 (т, 8H), 1,17 (t, 3H) ppm.

Абсолютную стереохимическую конфигурацию подтверждали как представляющую собой (S) с применением рентгеноструктурной кристаллографии.

Пример 6.

4-хлор-3-(4-((S)-2-((S)-3,3-дифторциклогексил)-2-(3-этилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетида)фенил)-2-метилпиридин-1-оксид.



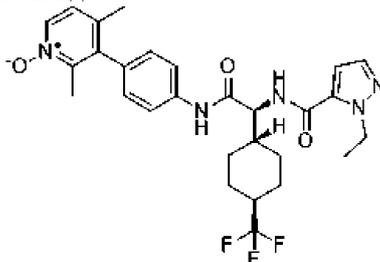
К раствору 3-(4-((S)-2-амино-2-((S)-3,3-дифторциклогексил)ацетида)фенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксида (промежуточное соединение 3-6, 840 мг, 2,05 ммоль) в DMF (11 мл) добавляли 3-этилизоксазол-4-карбоновую кислоту (434 мг, 3,1 ммоль), НАТУ (1325 мг, 3,5 ммоль) и триэтиламин (1,420 мл, 10,25 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение ночи реакционную смесь разделяли между EtOAc и водн. NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили посредством фазового сепаратора и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (колонка: RediSep 80g; элюент: EtOAc/MeOH от 100:0 до 70:30) с получением бесцветного твердого вещества. Данный материал перемешивали в воде, фильтровали и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (1,02 г, 91%) в виде бесцветных кристаллов, mp 247-250°C.

LC-MS: R<sub>t</sub>=0,96 мин; MS: масса/заряд=533 и 535 [MН]<sup>+</sup> (способ 5).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,47 (s, 1H) 9,44 (s, 1H) 8,62 (d, 1H) 8,31 (d, 1H) 7,71-7,87 (m, 2H) 7,54 (d, 1H) 7,26 (d, 2H) 4,63 (t, 1H) 2,85 (q, 2H) 1,57-2,25 (m, 10H) 1,11-1,53 (m, 5H) ppm.

Пример 7.

3-(4-((S)-2-(1-этил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-2-((1R,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетида)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид.



К раствору 3-(4-((S)-2-амино-2-((1R,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетида)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксида (промежуточное соединение 3-7; 350 мг, 0,83 ммоль), 1-этилпиразол-5-карбоновой кислоты (128 мг, 0,91 ммоль) и 2,4,6-коллидина (0,332 мл, 2,5 ммоль) в DMF (10 мл) добав-

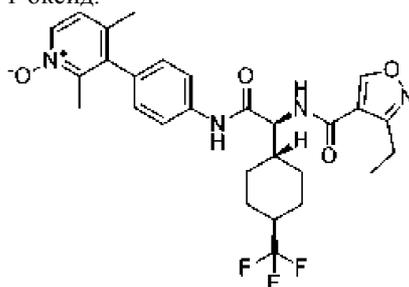
ляли НАТУ (474 мг, 1,246 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение 1 ч при к.т. растворитель выпаривали и остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органический слой промывали солевым раствором и объединенные водные слои повторно экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии RP-18 (колонка: RediSep 43 g; элюент: вода/ацетонитрил от 95:5 до 0:100) с получением указанного в заголовке соединения (330 мг, 73%) в виде грязно-белого твердого вещества.

LC-MS: R<sub>t</sub>=1,03 мин; MS: масса/заряд=544,4 [MH]<sup>+</sup> (способ 5).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,39 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,81-7,72 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,28-7,14 (m, 3H), 7,03 (d, 1H), 4,52-4,39 (m, 3H), 3,52 (dd, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 2,01-1,83 (m, 5H), 1,75 (d, 1H), 1,36-1,19 (m, 5H), 1,22-1,08 (m, 1H) ppm

Пример 8.

3-(4-((S)-2-(3-Этилизоксазол-4-карбоксамидо)-2-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид.



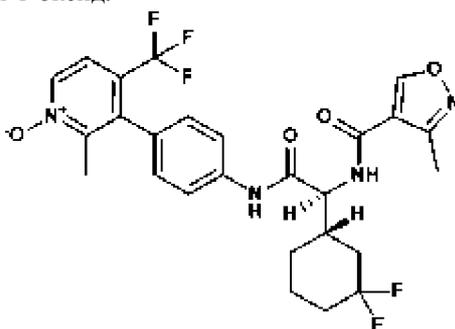
К раствору 3-(4-((S)-2-амино-2-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксида (промежуточное соединение 3-7; 350 мг, 0,83 ммоль), 3-этил-4-изоксазолкарбоновой кислоты (117 мг, 0,83 ммоль) и 2,4,6-коллидина (0,332 мл, 2,5 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли НАТУ (474 мг, 1,246 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение 1 ч при к.т. растворитель выпаривали и остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органический слой промывали солевым раствором и объединенные водные слои повторно экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии RP-18 (колонка: RediSep 43g; элюент: вода/ацетонитрил от 95:5 до 0:100) с получением указанного в заголовке соединения (355 мг, 78%) в виде бесцветного твердого вещества.

LC-MS: R<sub>t</sub>=1,06 мин; MS: масса/заряд=545,4 [MH]<sup>+</sup> (способ 5).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,41 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 4,47 (dd, 1H), 2,84 (q, 2H), 2,33-2,20 (br. m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,95-1,72 (br. m, 5H), 1,35 1,22 (m, 4H), 1,18 (t, 3H) ppm.

Пример 9.

3-(4-((S)-2-((S)-3,3-Дифторциклогексил)-2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид.



К раствору 3-(4-((S)-2-амино-2-((S)-3,3-дифторциклогексил)ацетамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксида (промежуточное соединение 3-8; 400 мг, 0,90 ммоль) и 3-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты (172 мг, 1,35 ммоль) в DMF (9 мл) добавляли НАТУ (583 мг, 1,53 ммоль), а затем триэтиламин (0,625 мл, 4,5 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение ночи реакционную смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой промывали водой и солевым раствором, органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (колонка: RediSep 80g; элюент: ТВМЕ/MeOH от 100:0 до 75:25) с получением указанного в заголовке соединения (429 мг, 86%) в виде грязно-белого твердого вещества.

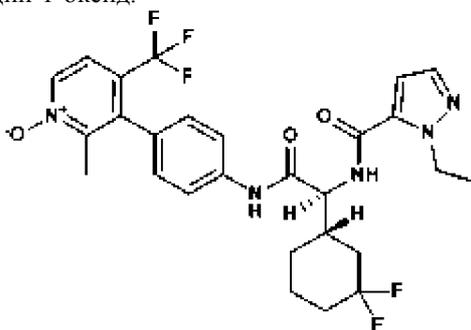
LC-MS: R<sub>t</sub>=4,62 мин; MS: масса/заряд=553,2 [MH]<sup>+</sup> (способ 4).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,47 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,83-7,64 (m, 3H),

7,25 (d, 2H), 4,63 (dd, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,24-2,11 (br. m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,03-1,92 (br. m, 1H), 1,89-1,60 (br. m, 4H), 1,53-1,35 (br. m, 1H), 1,30-1,19 (br. m, 1H) ppm.

Пример 10.

3-(4-((S)-2-((S)-3,3-Дифторциклогексил)-2-(1-этил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетидамо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид.



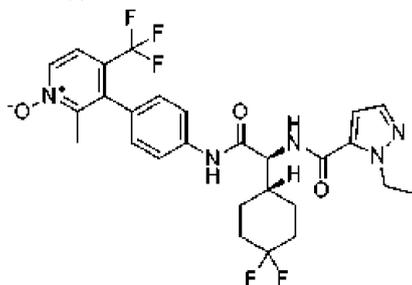
К раствору 3-(4-((S)-2-амино-2-((S)-3,3-дифторциклогексил)ацетидамо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксида (промежуточное соединение 3-8; 400 мг, 0,90 ммоль) и 1-этил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (190 мг, 1,35 ммоль) в DMF (9 мл) добавляли HATU (583 мг, 1,53 ммоль), а затем триэтиламин (0,625 мл, 4,5 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение ночи реакционную смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой промывали водой и соевым раствором, органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (колонка: RediSep 80 g; элюент: ТВМЕ/MeOH от 100:0 до 78:22) с получением указанного в заголовке соединения (424 мг, 81%) в виде грязно-белого твердого вещества.

LC-MS: R<sub>t</sub>=4,86 мин; MS: масса/заряд=566,3 [MН]<sup>+</sup> (способ 4).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,45 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 4,61 (dd, 1H), 4,48 (q, 2H), 2,30-2,19 (br. m, 1H), 2,18-2,09 (br. m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,04-1,95 (br. m, 1H), 1,89-1,62 (br. m, 4H), 1,48-1,36 (br. m, 1H), 1,29 (t, 3H), 1,26-1,20 (br. m, 1H) ppm.

Пример 11.

(S)-3-(4-(2-(4,4-Дифторциклогексил)-2-(1-этил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетидамо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид.



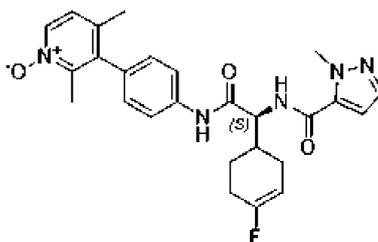
К раствору (S)-3-(4-(2-амино-2-(4,4-дифторциклогексил)ацетидамо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксида (промежуточное соединение 3-9; 546 мг, 1,14 ммоль), 1-этил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (159 мг, 1,14 ммоль) и 2,4,6-триметилпиридина (0,455 мл, 3,41 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли HATU (649 мг, 1,71 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение 16 ч при к.т. растворитель выпаривали и остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органический слой промывали соевым раствором и объединенные водные слои повторно экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC на RP-18 (колонка: Xbridge 50×100 мм, скорость потока 100 мл/мин; элюент: вода+0,1% TFA/ацетонитрил от 80:20 до 50:50) с получением указанного в заголовке соединения (309 мг, 48%) в виде грязно-белого твердого вещества.

LC-MS: R<sub>t</sub>=1,01 мин; MS: масса/заряд=566,3 [MН]<sup>+</sup> (способ 5).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10,50 (s, 1H), 8,73 (br. m, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,81-7,64 (m, 3H), 7,49 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 4,60-4,39 (m, 3H), 2,18-2,00 (br. m, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,99-1,69 (br. m, 4H), 1,52-1,32 (br. m, 2H), 1,28 (t, 3H) ppm.

Пример 12.

3-(4-((2S)-2-(4-Фторциклогекс-3-ен-1-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетидамо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид.



К раствору 3-(4-((2*S*)-2-амино-2-(4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)ацетида)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксида (промежуточное соединение 3-10; 707 мг, 1,742 ммоль), 1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (242 мг, 1,916 ммоль) и 2,4,6-коллидина (0,928 мл, 6,97 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли HATU (993 мг, 2,61 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение 16 ч при к.т. растворитель выпаривали и остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органический слой промывали соевым раствором и объединенные водные слои повторно экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC на RP-18 (колонка: Waters SunFire 30×100 мм, скорость потока 40 мл/мин; элюент: вода+0,1% TFA/ацетонитрил+0,1% TFA от 95:5 до 0:100) с получением указанного в заголовке соединения (542 мг, 65%) в виде грязно-белого твердого вещества.

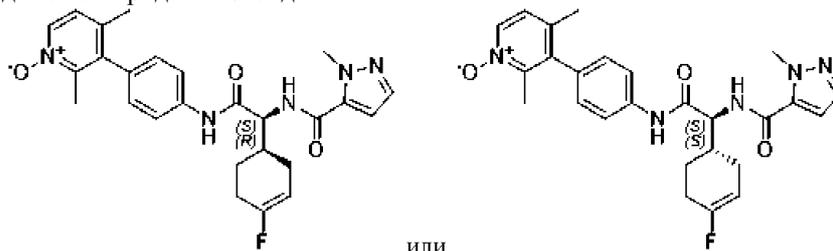
LC-MS: R<sub>t</sub>=0,84 мин; MS: масса/заряд=478,3 [M<sup>+</sup>H]<sup>+</sup> (способ 5).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,49 (d, 1H), 8,71 (dd, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,83-7,74 (m, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,30-2,15 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 2,06-2,00 (br. m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,94-1,74 (br. m, 1H), 1,64-1,41 (m, 1H)ppm.

Примеры 12а и 12b:

3-(4-((*S*)-2-((*R*)-4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)-2-(1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксамидо)ацетида)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид или

3-(4-((*S*)-2-((*S*)-4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)-2-(1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксамидо)ацетида)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид.



или

Продукт из примера 12 разделяли на два чистых диастереомера с применением хиральной препаративной HPLC (система Gilson Trilution, элюент: н-гептан: DCM: MeOH=30:30:10 (об.:об.:об.)+0,05% DEA; колонка: 250×30 мм, 5 мкм, Chiralpak ID; скорость потока=20 мл/мин).

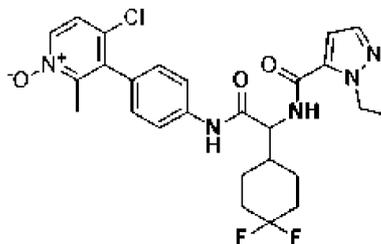
Аналитическая хиральная HPLC (колонка: Chiralpak ID, 250×4,6 мм, 5 мкм; растворитель: н-гептан: DCM: MeOH=60:30:10 (об.:об.:об.)+0,1% DEA; скорость потока=2,5 мл/мин, T=35°C).

Пример 12а (S, R или S, S)=пик 1: R<sub>t</sub>=11,1 мин.

Пример 12b (S, R или S, S)=пик 2: R<sub>t</sub>=13,66 мин.

Пример 13.

4-Хлор-3-(4-(2-(4,4-дифторциклогексил)-2-(1-этил-1*H*-пиразол-5-карбоксамидо)ацетида)фенил)-2-метилпиридин-1-оксид.



Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения 3-24 и 1-этил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для примера 1.

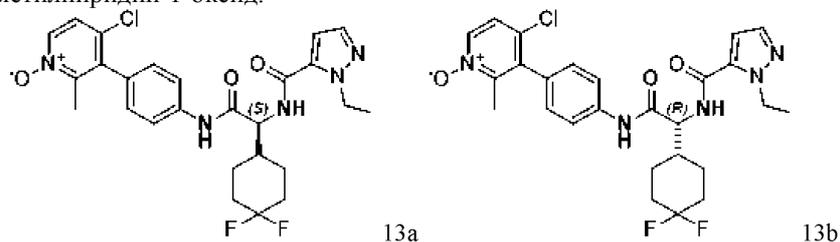
LC-MS: R<sub>t</sub>=0,96 мин; MS: масса/заряд=532 и 534 [M<sup>+</sup>H]<sup>+</sup> (способ 2).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,46 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 4,61-4,38 (m, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,10-1,60 (br. m, 7H), 1,57-1,30 (m, 2H), 1,28 (t, 3H) ppm.

Пример 13а:

(S)-4-хлор-3-(4-(2-(4,4-дифторциклогексил)-2-(1-этил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацети-мидо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксид, и  
пример 13b:

(R)-4-хлор-3-(4-(2-(4,4-дифторциклогексил)-2-(1-этил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацети-мидо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксид.



Разделяли 280 мг рацемической смеси, полученной из примера 13, с применением хиральной SFC (колонка: Chiralpak IC, 250×30 мм ID; 5 мкм, 10 мкм; 45% IPA+0,1% NH<sub>3</sub>, скорость потока: 80 мл/мин).

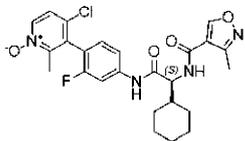
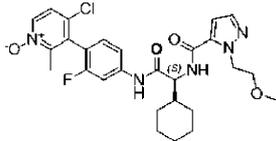
Аналитическая хиральная SFC (Chiralpak IC, 100×4,6 мм I.D., 5 мкм, 45% IPA+0,1% NH<sub>3</sub>),

пример 13a=пик 1: R<sub>t</sub>=2,14 мин: 128 мг; 99% ee,

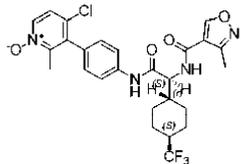
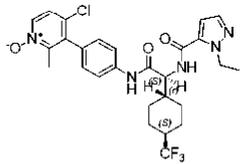
пример 13b=пик 2: R<sub>t</sub>=3,26 мин: 125 мг; 99% ee.

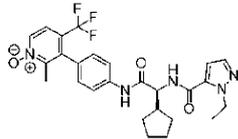
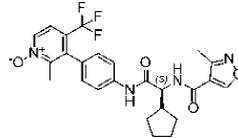
Соединение, элюируемое быстрее, определяли как (S)-энантиомер на основании более высокой активности, наблюдаемой посредством анализа TR-FRET.

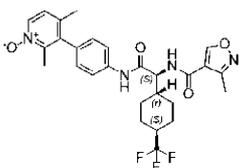
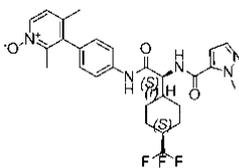
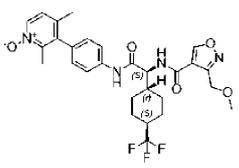
Следующие примеры получали путем обеспечения образования амидной связи между промежуточным соединением 3-х и соответствующими карбоновыми кислотами (полученными как промежуточные соединения 4-х или коммерчески доступными) в соответствии с процедурами, сходными с таковыми для примеров 1-13.

При мер	Структура/название	Промеж уточное соедине ние 3-х	Промеж уточное соедине ние 4-х	LC-MS (способ)	1H ЯМР
14	 <p>4-хлор-3-(4-((S)-2-циклогексил-2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид</p>	3-2	3-метилизоксазол-4-карбоновая кислота	Rt=1,02 мин; MS: масса/заряд=501,2 [MH] <sup>+</sup> (способ 3)	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> , 120 °C) δ 10,12 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,79-7,71 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 4,54 (t, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,01-1,63 (m, 6H), 1,36-1,10 (m, 5H) ppm.
15	 <p>4-хлор-3-(4-((S)-2-циклогексил-2-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид</p>	3-2	1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота	Rt=0,99 и 1,01 мин (атропизомеры); MS: масса/заряд=544 и 546 [MH] <sup>+</sup> (способ 8)	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,62 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,54-7,45 (m, 2H), 7,34 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,63 (t, 2H), 4,40 (t, 1H), 3,63 (t, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,01-1,79 (m,

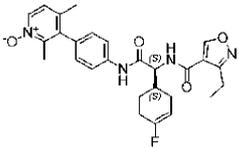
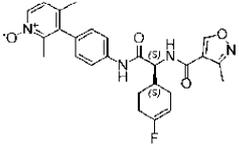
16		3-2	<p>1-(2- гидрокс этил)- 1H- пиразол- 5- карбоно вая кислота</p> <p>Rt=0,92 и 0,93 мин (атропоиз омеры); MS: масса/зар яд=530,5 и 532,5 [MH]<sup>+</sup> (способ 3)</p>	<p>2H), 1,72 (s, 2H), 1,62 (s, 2H), 1,31- 0,96 (m, 5H) ppm 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,61 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,51 (m, 2H) 4,41 (t, 1H) 3,69 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,52-1,99 (m, 6H), 0,94-1,33 (m, 5H) ppm.</p>
17		3-2	<p>3- метилиз отиазол- 4- карбоно вая кислота</p> <p>Rt=1,04 мин; MS: масса/зар яд=517 и 519 [MH]<sup>+</sup> (способ 2)</p>	<p>(s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 4,41 (dd, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,15 (2s, 3H), 1,90- 1,62 (m, 5H), 1,26- 1,01 (m, 6H) ppm.</p>
18		3-4	<p>1-метил- H- пиразол- 5- карбоно вая</p> <p>Rt=1,03 мин; MS: масса/зар яд=550 и 552 [MH]<sup>+</sup></p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,45 (s, 1H), 8,58 (br. s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,47 (d,</p>

<p>2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-2-((1<math>\alpha</math>,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетамидо)фенил)пиридин-1-оксид</p>	<p>кислота (способ 3)</p>	<p>1H), 7,25 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 4,44 (br. m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,29-2,22 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,97-1,74 (m, 5H), 1,21 (m, 4H) ppm.</p>
	<p>3-метилизоксазол-4-карбонвая кислота</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 10,45 (s, 1H), 9,44 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,25 (d, 2H), 4,47 (dd, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,30-2,20 (br. m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,00-1,88 (br. m, 3H), 1,86-1,73 (br. m, 2H), 1,75 (d, 1H), 1,30-1,12 (m, 3H).</p>
<p>19 4-хлор-2-метил-3-(4-((S)-2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)-2-((1<math>\alpha</math>,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетамидо)фенил)пиридин-1-оксид</p>	<p>3-метилизоксазол-4-карбонвая кислота</p>	<p>R<sub>t</sub>=1,06 мин; MS: масса/заряд=551 и 553 [MН]<sup>+</sup> (способ 5)</p>
	<p>3-этилизоксазол-4-карбонвая кислота</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 10,51 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,04 (d, 1H), 4,46 (q, 2H), 4,42 (dd, 1H), 2,33-2,19 (br. m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,01-1,87 (br. m, 4H), 1,78-1,71</p>
<p>20 4-хлор-3-(4-((S)-2-(1-этил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-2-((1<math>\alpha</math>,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетамидо)фенил)-2-метилпиридин-1-окси</p>	<p>3-этилизоксазол-4-карбонвая кислота</p>	<p>R<sub>t</sub>=1,14 мин; MS: масса/заряд=564 и 566 [MН]<sup>+</sup> (способ 5)</p>

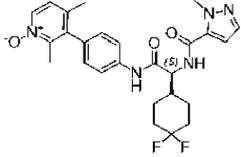
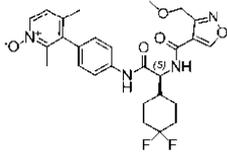
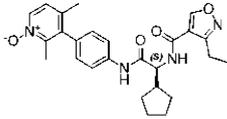
21	 <p>(S)-3-(4-(2-(трифторметил)пиридин-1-оксид</p>	3-5	3-этилизоксазол-4-карбоновая кислота	Rt=1,51 мин; MS: масса/заряд=516,3 [MH] <sup>+</sup> (способ 16)	<p>(br. m, 1H), , 1,28 (t, 3H), 1,24-1,09 (m, 4H).</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,39-8,29 (m, 2H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 4,59 (m, 2H), 4,49 (dd, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,02-1,82 (br. m, 2H), 1,77-1,62 (br. m, 4H), 1,43 (q, 3H), 1,42-1,37 (br. m, 1H), 1,33-1,21 (br. m, 1H).</p>
22	 <p>(S)-3-(4-(2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетидамо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид</p>	3-5	3-метилизоксазол-4-карбоновая кислота	Rt=1,48 мин; MS: масса/заряд=503,3 [MH] <sup>+</sup> (способ 16)	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,43 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,80-7,65 (m, 3H), 7,24 (d, 2H), 4,43 (dd, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,90-1,80 (br. m, 1H), 1,70-1,29 (br. m, 7H).</p>

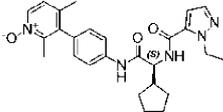
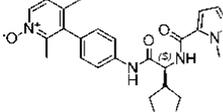
23	 <p>2,4-диметил-3-(4-((S)-2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)-2-((1R,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетамидо)фенил)пиридин-1-оксид</p>	3-7	3-метил-4-изоксазолкарбон овая кислота	Rt=1,00 мин; MS: масса/заряд=531,3 [MH] <sup>+</sup> (способ 5)	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,42 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,17 (d, 2H), 4,47 (dd, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,34-2,15 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,94-1,70 (m, 5H), 1,34-1,11 (m, 4H) ppm.</p>
24	 <p>2,4-диметил-3-(4-((S)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-2-((1R,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетамидо)фенил)пиридин-1-оксид</p>	3-7	1-метил-Н-пиразол-5-карбоновая кислота	Rt=1,01 мин; MS: масса/заряд=530,2 [MH] <sup>+</sup> (способ 2)	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,41 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,26-7,14 (m, 3H), 7,07 (d, 1H), 4,44 (dd, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,26 (br. m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,92-1,81 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,36-1,07 (m, 4H) ppm.</p>
25	 <p>3-(4-((S)-2-(3-(метоксиметил)изоксазол-4-карбоксамидо)-2-((1R,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетамидо)фенил)пиридин-1-оксид</p>	3-7	3-(метоксиметил)-4-изоксазолкарбон овая	Rt=1,03 мин; MS: масса/заряд=561,3 [MH] <sup>+</sup> (способ 5)	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,45 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,19 (d, 2H), 4,72 (d, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,92-1,81 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,36-1,07 (m, 4H) ppm.</p>

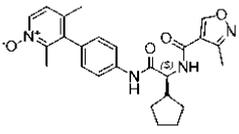
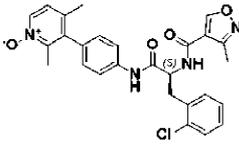


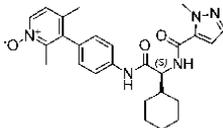
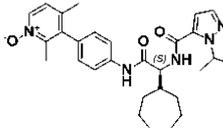
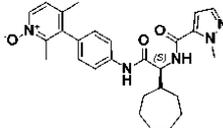
28		3-10	3-этил-4-изоксазолкарбон овая кислота	<p>Rt=0,95 мин; MS: масса/заряд=493,3 [MH]<sup>+</sup> (способ 5)</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,47 (d, 1H), 9,43 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,22 (br. m, 1H), 4,56 (dd, 1H), 2,85 (q, 2H), 2,24 (br. m, 3H), 2,15-2,05 (br. m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,01-1,90 (br. m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,87-1,76 (br. m, 1H), 1,65-1,53 (m, 1H), 1,29-1,16 (br. m, 1H), 1,18 (t, 3H) ppm.</p>
29		3-10	3-метил-4-изоксазолкарбон овая кислота	<p>Rt=0,85 мин; MS: масса/заряд=479,3 [MH]<sup>+</sup> (способ 5)</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,48 (d, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,77 (dd, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,19 (d, 2H), 5,22 (br. d, 1H), 4,56 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,23 (br. m, 3H), 2,14-1,94 (br. m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,86-1,76 (br. m,</p>

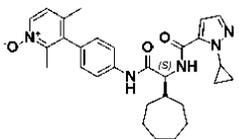
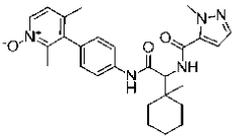
30		3-11	3-этилизоксазол-4-карбонová кислота	Rt=4,29 мин; MS: масса/заряд=513,3 [MH] <sup>+</sup> (способ 4)	1H), 1,63-1,43 (br. m, 1H) ppm. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,43 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,19 (d, 2H), 4,63 (dd, 1H), 2,85 (q, 2H), 2,15 (br. m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,88-1,60 (m, 4H), 1,48-1,35 (m, 1H), 1,30-1,19 (m, 1H), 1,18 (t, 3H) ppm.
31		3-12	3-этил-4-изоксазол-4-карбонová кислота	Rt=0,97 мин; MS: масса/заряд=513,5 [MH] <sup>+</sup> (способ 2)	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,45 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,19 (d, 2H), 4,54 (dd, 1H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,15-1,70 (br. m, 7H), 2,08 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,51-1,32 (br. m, 2H), 1,18 (t, 3H) ppm.

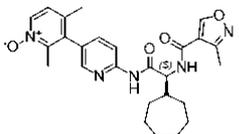
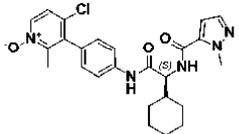
32		3-12	1-метил-[1H]пир азол-5-карбоно вая кислота	Rt=0,87 мин; MS: масса/зар яд=498,3 [MH] <sup>+</sup> (способ 2)	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,45 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 4,51 (dd, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,15-2,00 (br. m, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,96-1,65 (m, 4H), 1,52-1,30 (br. m, 2H) ppm.</p>
33		3-12	3-метокси метил)из ооксазол -4-карбоно вая кислота	Rt=0,88 мин; MS: масса/зар яд=529,3 [MH] <sup>+</sup> (способ 2)	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,48 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,23 (d, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,62 (dd, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,09-2,06 (br. m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,09-1,70 (m, 5H), 1,50-1,31 (br. m, 2H) ppm.</p>
34		3-13	3-этилизок сазол-4-карбоно вая	Rt=0,95 мин; MS: масса/зар яд=463,3 [MH] <sup>+</sup>	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,43 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,78 (d,</p>

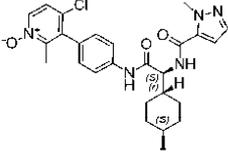
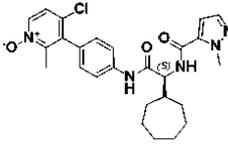
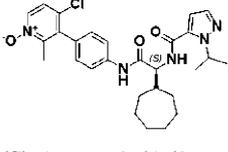
	карбоксамидо)ацетамидо) фенил)-2,4- диметилпиридин-1-оксид		кислота (способ 5)	2H), 7,22 (d, 1H), 7,17 (d, 2H), 4,43 (dd, 1H), 2,84 (q, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,87- 1,79 (br. m, 1H), 1,69-1,29 (br. m, 8H), 1,17 (t, 3H) ppm. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) $\delta$ 10,52 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 4,47 (q, 2H), 4,40 (dd, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,88-1,77 (br. m, 1H), 1,69-1,25 (br. m, 8H), 1,28 (t, 3H) ppm. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) $\delta$ 10,36
35	 (S)-3-(4-(2-циклопентил-2- (1-этил-1H-пиразол-5- карбоксамидо)ацетамидо) фенил)-2,4- диметилпиридин-1-оксид	3-13	1-этил- 1H- пиразол- 5- карбоно вая кислота	Rt=0,92 мин; MS: масса/зар яд=462,3 [MH] <sup>+</sup> (способ 5)
36	 (S)-3-(4-(2-циклопентил-2- (1-метил-1H-пиразол-5- карбоксамидо)ацетамидо) фенил)-2,4- диметилпиридин-1-оксид	3-13	1-метил- 1H- пиразол- 5- карбоно вая кислота	Rt=0,81 мин; MS: масса/зар яд=448,5 [MH] <sup>+</sup> (способ 10)

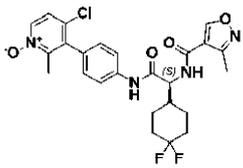
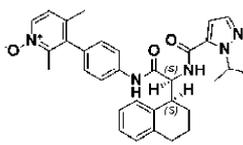
					1,97 (s, 3H), 1,90-1,82 (br. m, 1H), 1,71 -1,27(m, 7H) ppm.
					<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,38 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 4,43 [MН] <sup>+</sup> (dd, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,87-1,78 (br. m, 1H), 1,69-1,29 (br. m, 7H) ppm.
					<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,31 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,19 (d, 1H) 7,74 (d, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 3H), 7,17 (d, 2H), 4,97 (m, 1H), 3,34-3,28 (m, 1H, частично покрыто водой пик), 3,15 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,96 (s, 3H) ppm.
37	 <p>(S)-3-(4-(2-циклопентил-2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид</p>	3-13	3-метилизоксазол-4-карбоновая кислота	Rt=0,87 мин; MS: масса/заряд=449,3 [MН] <sup>+</sup> (способ 5)	
38	 <p>(S)-3-(4-(3-(2-хлорфенил)-2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)пропанамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид</p>	3-14	3-метилизоксазол-4-карбоновая кислота	Rt=4,13 мин; MS: масса/заряд=505 и 507 [MН] <sup>+</sup> (способ 4)	

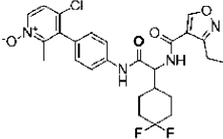
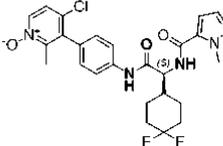
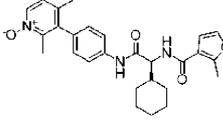
39	 <p>(S)-3-(4-(2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид</p>	3-15	<p>1-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота</p> <p>Rt=0,90 мин; MS: масса/заряд=462,5 [MH]<sup>+</sup> (способ 12)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,39 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,92-1,84 (br. m, 2H), 1,73 (br. m, 2H), 1,63 (br. m, 2H), 1,30-0,98 (m, 5H) ppm.</p>
40	 <p>(S)-3-(4-(2-циклогептил-2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид</p>	3-16	<p>1-изопропил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота</p> <p>Rt=5,60 мин; MS: масса/заряд=504,3 [MH]<sup>+</sup> (способ 4)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,35 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 5,39 (quin, 1H), 4,49 (dd, 1H), 2,16-2,09 (br. m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,83-1,23 (br. m, 12H), 1,36 (dd, 6H) ppm.</p>
41	 <p>(S)-3-(4-(2-циклогептил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид</p>	3-16	<p>1-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота</p> <p>Rt=4,75 мин; MS: масса/заряд=476,3</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,37 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,19 (d, 1H),</p>

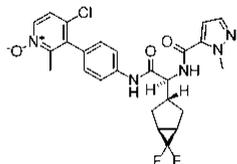
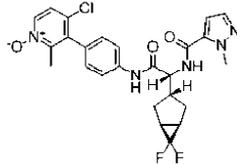
	(S)-3-(4-(2-циклогептил-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетидамо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид		карбоно вая кислота	[MH] <sup>+</sup> (способ 4)	7,77 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 4,50 (dt, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,17-2,09 (br. m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,27-1,86 (br. m, 12H) ppm. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,38 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 4,52 (dd, 1H), 4,42 (m, 1H), 2,16-2,10 (br. m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,82-1,61 (br. m, 4H), 1,58-1,34 (br. m, 8H), 1,11-1,02 (m, 2H), 0,96-0,88 (m, 2H) ppm. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,38 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,11 (d, 1H), 4,72
			1- циклоп опил- 1Н- пиразол- 5- карбоно вая кислота	Rt=4,98 мин; MS: масса/зар яд=502,3 [MH] <sup>+</sup> (способ 4)	
42	(S)-3-(4-(2-циклогептил-2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетидамо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	3-16			
			1-метил- 1Н- пиразол- 5- карбоно вая кислота	Rt=0,93 мин; MS: масса/зар яд=476,4 [MH] <sup>+</sup> (способ 2)	
43	2,4-диметил-3-(4-(2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-2-(1-метилциклогексил)ацетам	3-17			

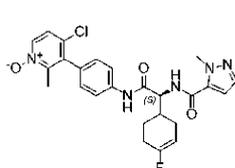
	идо)фенил)пиридин-1-оксид				(d, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,62-1,14 (br. m, 10 H), 1,10 (s, 3H) ppm. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) $\delta$ 10,84 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,27-8,16 (m, 3H), 7,72 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 4,67 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,11 (d, 3H), 2,09-2,02 (br. m, 1H), 2,00 (d, 3H), 1,77-1,33 (m, 11H), 1,16-1,07 (br. m, 1H) ppm. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) $\delta$ 10,46 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 4,41 (dd, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,93-1,81 (br.m, 2H), 1,79-1,57 (br.m, 4H), 1,27-0,99 (br.m, 5H) ppm.
44	(S)-6'-(2-циклопептил-2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетидамидо)-2,4-диметил-[3,3'-бипиридин]-1-оксид	3-18	3-метилизоксазол-4-карбоновая кислота	Rt=0,93 мин; MS: масса/заряд=478,3 [MH] <sup>+</sup> (способ 10)	
					
45	(S)-4-хлор-3-(4-(2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетидамидо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксид	3-20	1-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота	Rt=4,28 мин; MS: масса/заряд=482 и 484 [MH] <sup>+</sup> (способ 4)	
					

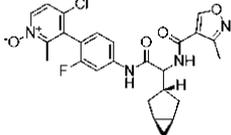
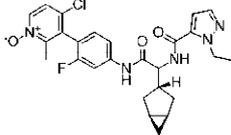
46		3-21	1-метил-1Н-пиразол-5-карбоновая кислота	Rt=1,07 мин; MS: масса/заряд=496 и 498 [MH] <sup>+</sup> (способ 5)	<p>1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,41 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 4,39 (dd, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,75-1,66 (br. m, 2H), 1,65-1,57 (br. m, 1H), 1,37-1,19 (m, 2H), 1,11-0,99 (br. m, 1H), 0,94-0,80 (m, 5H) ppm.</p>
47		3-22	1-метил-1Н-пиразол-5-карбоновая кислота	Rt=4,41 мин; MS: масса/заряд=496 и 498 [MH] <sup>+</sup> (способ 4)	<p>1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,42 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,07 (s, 1H), 4,50 (dd, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,19-2,07 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,26 (m, 12H) ppm.</p>
48		3-22	1-изопропил-1Н-пиразол-5-карбоновая кислота	Rt=5,33 мин; MS: масса/заряд=524 и 526 [MH] <sup>+</sup>	<p>1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,40 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,49 (s,</p>

<p>изопропил-1Н-пиразол-5- карбоксамидо)ацетиамидо) фенил)-2-метилпиридин- 1-оксид</p>	<p>вая (способ кислота 4)</p>	<p>1Н), 7,25 (d, 2Н), 6,95 (s, 1Н), 5,39 (sep, 1Н), 4,48 (dd, 1Н), 2,18-2,08 (m, 1Н), 2,13 (s, 3Н), 1,84-1,31 (m, 12Н), 1,36 (m, 6Н) ppm. 1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,46</p>
	<p>3-23</p>	<p>3-метилиз оксазол- 4-карбоно вая кислота</p> <p>Rt=4,00 мин; MS: масса/зар яд=519 и 521 [МН]<sup>+</sup> (способ 4)</p> <p>(s, 1Н), 9,44 (s, 1Н), 8,62 (d, 1Н), 8,32 (d, 1Н), 7,78 (m, 2Н), 7,54 (d, 1Н), 7,26 (d, 2Н), 4,55 (dd, 1Н), 2,38 (s, 3Н), 2,13 (s, 3Н), 2,12-1,68 (m, 7Н), 1,24-1,57 (m, 2Н) ppm.</p>
<p>49 (S)-4-хлор-3-(4-(2-(4,4- дифторциклогексил)-2-(3- метилизоксазол-4- карбоксамидо)ацетиамидо) фенил)-2-метилпиридин- 1-оксид</p>	<p>1- изопроп ил-1Н- пиразол- 5- карбоно вая</p> <p>Rt=5,07 мин; MS: масса/зар яд=538,5 [МН]<sup>+</sup> (способ 4)</p>	<p>1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,54 (s, 1Н), 8,92 (d, 1Н), 8,20 (d, 1Н), 7,82 (d, 2Н), 7,49 (d, 1Н), 7,38 (d, 1Н), 7,29-7,15 (m, 3Н), 7,08 (d, 2Н), 7,02 6,89 (m, 2Н), 5,17 (sep, 1Н), 4,81 (t, 1Н), 3,40-3,25 (m, са 1Н, частично покрытый водой сигнал), 2,97-2,64 (m, 2Н), 2,27-2,09</p>
	<p>3-1</p>	<p>1-изопроп ил-1Н- пиразол- 5- карбоно вая</p> <p>Rt=5,07 мин; MS: масса/зар яд=538,5 [МН]<sup>+</sup> (способ 4)</p> <p>(s, 1Н), 8,92 (d, 1Н), 8,20 (d, 1Н), 7,82 (d, 2Н), 7,49 (d, 1Н), 7,38 (d, 1Н), 7,29-7,15 (m, 3Н), 7,08 (d, 2Н), 7,02 6,89 (m, 2Н), 5,17 (sep, 1Н), 4,81 (t, 1Н), 3,40-3,25 (m, са 1Н, частично покрытый водой сигнал), 2,97-2,64 (m, 2Н), 2,27-2,09</p>

51	 <p>4-хлор-3-(4-(2-(4,4- дифторциклогексил)-2-(3- этилизоксазол-4- карбоксамидо)ацетамидо) фенил)-2-метилпиридин- 1-оксид</p>	3-24	3- этилизок сазол-4- карбоно вая кислота	Rt=0,98 мин; MS: масса/зар яд=533 и 535 [MH] <sup>+</sup> (способ 5)	(m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,65-1,86 (m, 3H), 1,28 (t, 6H) ppm. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,48 (s, 1H), 9,42 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 4,54 (dd, 1H), 2,85 (q, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,10-1,69 (m, 7H), 1,51-1,30 (m, 2H), 1,17 (t, 3H) ppm.
52	 <p>(S)-4-хлор-3-(4-(2-(4,4- дифторциклогексил)-2-(1- метил-1H-пирозол-5- карбоксамидо)ацетамидо) фенил)-2-метилпиридин- 1-оксид</p>	3-23	1-метил- 1H- пирозол- 5- карбоно вая кислота	Rt=0,84 мин; MS: масса/зар яд=518 и 520 [MH] <sup>+</sup> (способ 1)	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,47 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 4,51 (dd, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,11-1,67 (br. m, 6H), 1,54-1,27 (m, 3H).
53	 <p>(S)-3-(4-(2-циклогексил-2- (2-метилфуран-3-</p>	3-15	2- метилфу ран-3- карбоно вая	Rt=1,05 мин; MS: масса/зар яд=462,5 [MH] <sup>+</sup>	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,34 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,52

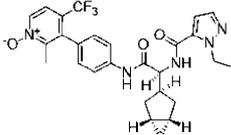
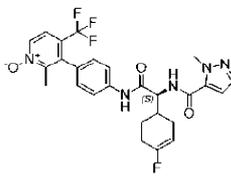
карбоксамидо)ацетамидо) фенил)-2,4- диметилпиридин-1-оксид	кислота (способ 5)	(d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 4,41 (dd, 1H), 2,50 (фуран-CH <sub>3</sub> , покрытый водой сигнал), 2,08 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,92-1,82 (br. m, 2H), 1,76-1,68 (br. m, 2H), 1,65-1,59 (br.m, 2H), 1,24- 0,98 (br. m, 5H) ppm.
	1-метил- 1H- пиразол- 5- карбоно вая кислота	R <sub>t</sub> =10,15 мин; MS: масса/зар яд=516,2 и 518 [MН] <sup>+</sup> (способ 13)  R <sub>t</sub> =10,15 мин; MS: масса/зар яд=516,2 и 518 [MН] <sup>+</sup> (способ 13)  R <sub>t</sub> =10,15 мин; MS: масса/зар яд=516,2 и 518 [MН] <sup>+</sup> (способ 13)
54a	3-26	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,45 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,83-7,69 (br. m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 4,45 (dd, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,27- 13) 2,05 (br. m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,05- 1,76 (m, 3H).
	1-метил- 1H- пиразол- 5- карбоно вая кислота	R <sub>t</sub> =10,15 мин; MS: масса/зар яд=516,2 и 518 [MН] <sup>+</sup> (способ 13)  R <sub>t</sub> =10,15 мин; MS: масса/зар яд=516,2 и 518 [MН] <sup>+</sup> (способ 13)  R <sub>t</sub> =10,15 мин; MS: масса/зар яд=516,2 и 518 [MН] <sup>+</sup> (способ 13)
54b	3-26	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,45 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,83-7,69 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,07 (d, 1H),

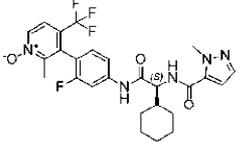
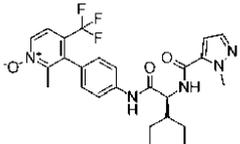
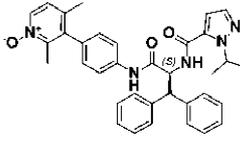
	ан-3-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксид		4,45 (dd, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,27-2,09 (br. m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,05-1,76 (m, 3H).
			1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) $\delta$ 10,53 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 5,22 (br. m, 1H), 4,56 (dd, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,31-2,16 (br. m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,00-1,88 (br. m, 1H), 1,86-1,77 (br. m, 1H), 1,63-1,53 (br. m, 1H) ppm.
		3-27	Rt=0,89 мин; MS: масса/заряд=498 и 500 [MH] <sup>+</sup> (способ 5)
55	4-хлор-3-(4-((2S)-2-(4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксид		1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) $\delta$ 10,63 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,54-7,44 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,37 (dd, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,94-1,78 (br. m, 2H), 1,77-1,66 (br. m, 2H), 1,65-1,57
		3-28	LC-MS: Rt=1,08 мин; MS: масса/заряд=514 и 516 [MH] <sup>+</sup> (способ 1)
56	4-хлор-3-(2-фтор-4-((S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-2-((1R,4S)-4-метилциклогексил)ацетамидо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксид		

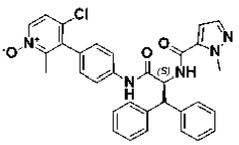
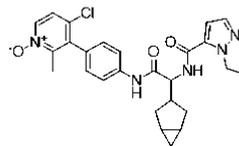
57	 <p>3-(4-(2-((1R,3s,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетиламино)-2-фторфенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид</p>	3-29	3-метилизоксазол-4-карбоновая кислота	LC-MS: Rt=6,34 мин; MS: масса/заряд=499,2 [MН] <sup>+</sup> (способ 16)	<p>(br. m, 1H), 1,38-1,16 (br. m, 2H), 1,12-0,98 (m, 1H), 0,96-0,79 (m, 5H) ppm.</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 10,40 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 4,41 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,20-1,98 (m, 2H), 1,88-1,57 (m, 3H), 1,33 (br. m, 2H), 0,41-0,22 (m, 2H).</p>
58	 <p>3-(4-(2-((1R,3s,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-(1-этил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетиламино)-2-фторфенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид</p>	3-29	1-этил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота	LC-MS: Rt=6,44 мин; MS: масса/заряд=512,2 [MН] <sup>+</sup> (способ 16)	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 10,40 (s, 1H, заменяемый), 8,39 (d, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,28 (dd, 1H), 6,86 (d, 1H), 4,56-4,39 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,19-2,01 (br. m, 2H), 1,89-1,54 (m, 3H), 1,44-1,25 (m, 5H), 0,40-0,25 (m, 2H).</p>

59		3-32	1-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота	Rt=0,93 мин; MS: масса/заряд=500 и 502 [MH] <sup>+</sup> (способ 1)	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,12 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,02 (td, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,93-1,81 (br, m, 2H), 1,77-1,60 (br, m, 4H), 1,27-1,02 (br, m, 5H) ppm</p>
60		3-33	1-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота	Rt=0,84 мин; MS: масса/заряд=483 и 485 [MH] <sup>+</sup> (способ 2)	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,85 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,56 (dd, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,95-1,79 (br, m, 2H), 1,73 (br, m, 2H), 1,62 (br, m, 2H), 1,28-1,02 (m, 5H) ppm.</p>
61		3-34	1-метил-1H-пиразол-5-карбоно	Rt=1,05 мин; MS: масса/заряд=518 и 520	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,83 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,57</p>

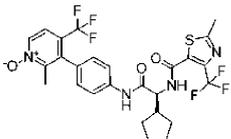
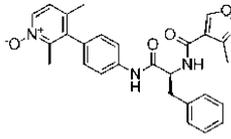
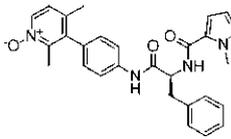
	циклогексил-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетиамидо)-2,6-дифторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид		вая	[MH] <sup>+</sup>	(m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,36 (dd, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,96 - 1,62 (m, 6H), 1,21-0,97 (m, 5H) ppm.
			кислота	(способ 2)	1Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> , элюируемый
				Rt=1,01 и 1,02 мин	быстрее атропоизомер) δ
62	4-хлор-3-(4-((S)-2-циклогексил-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетиамидо)-2,3-дифторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид	3-35	1-метил-1Н-пиразол-5-карбононая кислота	MS: масса/заряд=518 и 520	δ (1:1 смесь атропоизомеров); 10,37(s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,59 (dd, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,95-1,81 (br. m, 2H), 1,74 (br. m, 2H), 1,65 (br. m, 2H), 1,26-1,05 (br. m, 5H) ppm.
				[MH] <sup>+</sup>	(способ 2)
					Rt=1,00 и 1,02 мин
63	4-хлор-3-(4-((S)-2-циклогексил-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетиамидо)-2,5-дифторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид	3-36	1-метил-1Н-пиразол-5-карбононая кислота	MS: масса/заряд=518 и 520	1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> , элюируемый
				[MH] <sup>+</sup>	быстрее атропоизомер) δ
					δ (1:1 смесь атропоизомеров); 10,34 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,47

				(способ 2)	(d, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,63 (dd, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,97-1,80 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,34-0,93 (m, 5H) ppm.
					1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) $\delta$
				LC-MS:	8,35 (d, 1H), 8,26
			1-этил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота	Rt=1,38 мин; MS: масса/заряд=528 [MH] <sup>+</sup> (способ 15)	(s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 6,68-6,54 (m, 2H), 4,59 (q, 2H), 4,49 (dd, 1H), 2,21 (s, 4H), 2,01 (ddd, 2H), 1,44 (t, 3H), 1,32 (dd, 4H), 0,86 (d, 2H).
					1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$
					10,51 (d, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,83-7,75 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 5,23 (br. d, 1H), 4,54 (dt, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,61 (br. s, 1H), 2,30-2,09 (m, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,00-1,80 (br. m, 2H), 1,64-1,46 (br.
64	 <p>3-(4-((S)-2-((1R,3S,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-(1-этил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид</p>	3-37			
65	 <p>3-(4-((2S)-2-(4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид</p>	3-38			

66	 <p>3-(4-((S)-2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)-2-фторфенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид</p>	3-39	<p>1-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота</p>	<p>Rt=1,10 мин; MS: масса/заряд=534 [MH]<sup>+</sup> (способ 3)</p>	<p>m, 1H) ppm.</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,66 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,99-1,56 (m, 6H), 1,24-1,01 (br. m, 5H).</p>
67	 <p>(S)-3-(4-(2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид</p>	3-47	<p>1-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота</p>	<p>Rt=1,52 мин; MS: масса/заряд=516 [MH]<sup>+</sup> (способ 7)</p>	<p>1H ЯМР(400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,42 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,88 (br. m, 2H), 1,79-1,69 (br. m, 2H), 1,67-1,58 (br. m, 2H), 1,52-0,99 (br. m, 5H) ppm.</p>
68	 <p>(S)-3-(4-(2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-</p>	3-54	<p>1-изопропил-1H-пиразол-5-</p>	<p>Rt=4,96 мин; MS: масса/заряд=574 [MH]<sup>+</sup></p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10,39 (s, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,55 (d, 2H),</p>

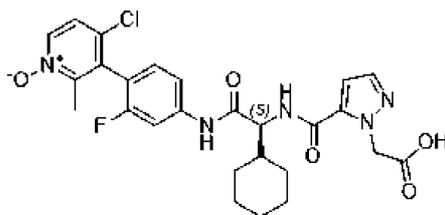
	карбоксамидо)-3,3- дифенилпропанамидо)фен ил)-2,4-диметилпиридин- 1-оксид		карбоно вая кислота	(способ 8).	7,48-7,42 (m, 4H), 7,39 (d, 1H), 7,29- 7,19 (m, 5H), 7,16- 7,08 (m, 4H), 6,60 (d, 1H), 5,65 (dd, 1H), 5,12 (sep, 1H), 4,63 (d, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,29 (d, 3H), 1,21 (d, 3H) ppm. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) $\delta$ ppm 10,45 (s, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,52-7,47 (m, 3H), 7,43 (d, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,29-7,22 (m, 4H), 7,18-7,09 (m, 4H), 6,77 (d, 1H), 5,65 (dd, 1H), 4,65 (d, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,08 (s, 3H) ppm. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) $\delta$ ppm 10,35 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 4,46 (q, 2H), 4,39 (dd, 1H), 2,19-1,97 (m, 2H), 2,13 (s,
69	(S)-4-хлор-2-метил-3-(4- (2-(1-метил-1H-пиразол-5- карбоксамидо)-3,3- дифенилпропанамидо)фен ил)пиридин-1-оксид	3-55	1-метил- 1H- пиразол- 5- карбоно вая кислота	Rt=4,55 мин; MS: масса/зар яд=566, 568 [MH] <sup>+</sup> (способ 8)	
					
70	3-(4-(2- (бицикло[3.1.0]гексан-3- ил)-2-(1-этил-1H-пиразол- 5- карбоксамидо)ацетамидо) фенил)-4-хлор-2- метилпиридин-1-оксид	3-25	1-этил- 1H- пиразол- 5- карбоно вая кислота	Rt=1,05 мин; MS: масса/зар яд=494, 496 [MH] <sup>+</sup> (способ 3)	
					



73	 <p>(S)-3-(4-(2-циклопентил-2-(2-метил-4-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид</p>	3-5	2-метил-4-(трифторметил)тиазол-5-карбоновая кислота	Rt=1,09 мин; MS: масса/заряд=587,2 [MH] <sup>+</sup> (способ 5)	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,43 (s, 1H), 9,29 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,78-7,67 (m, 3H), 7,25 (d, 2H), 4,45 (dd, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,29 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,83-1,74 (br. m, 1H), 1,69-1,57 (br. m, 3H), 1,57-1,28 (br. m, 4H) ppm.</p>
74	 <p>(S)-2,4-диметил-3-(4-(2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)-3-фенилпропанамидо)фенил)пиридин-1-оксид</p>	3-59	3-метилизоксазол-4-карбоновая кислота	Rt=0,83 мин; MS: масса/заряд=471,4 [MH] <sup>+</sup> (способ 3)	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,40 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,29 (t, 2H), 7,20 (m, 4H), 4,86 (m, 1H), 3,17 (dd, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,97 (s, 3H) ppm.</p>
75	 <p>(S)-2,4-диметил-3-(4-(2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-3-фенилпропанамидо)фенил)пиридин-1-оксид</p>	3-59	1-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота	Rt=0,82 мин; MS: масса/заряд=470,3 [MH] <sup>+</sup> (способ 3)	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,41 (s, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,29 (t, 2H), 7,21 (m, 4H), 6,96 (d, 1H), 4,86 (m, 1H), 3,18 (dd, 1H), 3,08 (dd, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,97 (s, 3H) ppm.</p>

Пример 76.

4-Хлор-3-(4-((S)-2-циклогексил-2-(1-(2-метокси-2-оксоэтил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид.



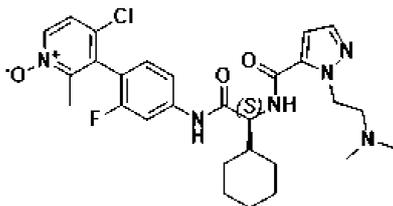
К раствору 3-(4-((S)-2-амино-2-циклогексилацетида)-2-фторфенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксида (промежуточное соединение 3-2, 61 мг, 0,142 ммоль), 1-(2-метокси-2-оксоэтил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 4-1, 28,8 мг, 0,157 ммоль) и 2,4,6-коллидина (0,057 мл, 0,427 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолина хлорид (50,0 мг, 0,171 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 80 ч при к.т. Растворитель выпаривали, остаток поглощали в EtOAc (50 мл) и экстрагировали с помощью насыщ. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, а затем воды. Объединенные водные слои повторно экстрагировали с помощью EtOAc. С помощью анализа LC-MS водного слоя определено, что изначально образовавшийся сложный метиловый эфир в условиях экстрагирования омылялся до требуемой кислоты. Водный слой выпаривали до объема около 5 мл и затем подкисляли до pH 4 путем добавления 1 М HCl, и снова выпаривали. Остаток поглощали в ацетонитриле/MeOH 1:1 (4 мл), фильтровали и фильтрат очищали посредством колоночной хроматографии на RP-18 (колонка: RediSep RP-18, 26 g; элюент: вода/ацетонитрил от 95:5 до 0:100) с получением указанного в заголовке соединения (44 мг, 55%) в виде бесцветного твердого вещества.

LC-MS: R<sub>t</sub>=0,87 и 0,88 мин (1:1 смесь атропоизомеров); MS: масса/заряд=544 и 546 [MH]<sup>+</sup> (способ 5).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,62 (s, 1H), 9,82 (br. s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,40 (br. s, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,80 (br. s, 1H), 4,97-4,74 (br. m, 2H), 4,38 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,95-1,84 (br. m, 1H), 1,80-1,66 (br. m, 3H), 1,64-1,55 (br. m, 2H), 1,25-1,07 (br. m, 5H) ppm.

Пример 77.

4-Хлор-3-(4-((S)-2-циклогексил-2-(1-(2-(диметиламино)этил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетида)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид.



Стадия 1: 4-хлор-3-(4-((S)-2-циклогексил-2-(1-(2-оксоэтил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетида)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид.

К охлажденному (0°C) раствору 100 мг 4-хлор-3-(4-((S)-2-циклогексил-2-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетида)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксида (пример 17; 100 мг, 0,19 ммоль) в DCM (1,9 мл) добавляли порциями периодинан Десса-Мартина (160 мг, 0,38 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 30 мин и 2,5 ч при к.т. реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью 1 М раствора NaOH, промывали водой и соевым раствором. Органическую фазу высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (98 мг, 98%) в виде желтого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC-MS: R<sub>t</sub>=0,93 и 0,94 мин (атропоизомеры); MS: масса/заряд=528 и 530 [MH]<sup>+</sup> (способ 3).

Стадия 2: 4-хлор-3-(4-((S)-2-циклогексил-2-(1-(2-(диметиламино)этил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетида)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид.

К раствору 4-хлор-3-(4-((S)-2-циклогексил-2-(1-(2-оксоэтил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетида)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксида (стадия 1; 90 мг, 0,17 ммоль) в метаноле (1,7 мл) добавляли 2 М раствор диметиламина в метаноле (0,51 мл, 1,02 ммоль). После перемешивания смеси в течение 10 мин при к.т. добавляли NaBH<sub>3</sub>CN (54 мг, 0,85 ммоль) и уксусную кислоту (0,02 мл, 0,34 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub>, воды и солевого раствора. Органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали. Очистка остатка посредством SFC (колонка: 250×30, Waters Torrus 2-PIС 130A, 5 мкм; градиент: 15-24% MeOH за 7 мин) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (33 мг, 33%) в виде желтого масла.

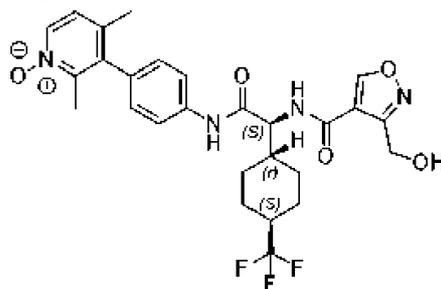
LC-MS: R<sub>t</sub>=0,70 и 0,72 мин (атропоизомеры); MS: масса/заряд=557 и 559 [MH]<sup>+</sup> (способ 10)

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,68 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,44-7,64 (m, 3H), 7,34 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,69 (br. m, 2H), 4,42 (dd, 1H), 3,03 (br. s, 2H), 2,39-2,47 (br. s, 6H), 2,15 (s, 3H), 1,52-2,01 (m, 6H), 0,95-1,32 (m, 5H) ppm.

Пример 78.

3-(4-((S)-2-(3-(Гидроксиметил)изоксазол-4-карбоксамидо)-2-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогек-

сил)ацетида)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид.



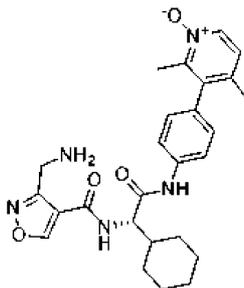
К охлажденному (-78°C) раствору 3-(4-((S)-2-(3-(метоксиметил)изоксазол-4-карбоксамидо)-2-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетида)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксида (пример 31, 110 мг, 0,196 ммоль) в DCM (10 мл) по каплям добавляли 1 М раствор ВВг<sub>3</sub> в DCM (0,59 мл, 0,59 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем при 0°C в течение 1 ч, затем при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью EtOAc, экстрагировали с помощью насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> и воды, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC на RP-18 (колонка: Waters SunFire 30×100 мм; элюент: вода+0,1% TFA/ацетонитрил+0,1% TFA от 95:5 до 0:100; скорость потока 15 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (63 мг, 57%) в виде бесцветного твердого вещества.

LC-MS: R<sub>t</sub>=0,91 мин; MS: масса/заряд=547,3 [MН]<sup>+</sup> (способ 5).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,43 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,94 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,11 (dd, 1H), 4,74 (d, 2H), 4,55 (t, 1H), 2,34-2,20 (br. m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 2,00-1,73 (m, 5H), 1,36-1,12 (m, 4H) ppm.

Пример 79.

(S)-3-(4-(2-(3-(Аминометил)изоксазол-4-карбоксамидо)-2-циклогексилацетида)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид.



Стадия 1: (S)-3-(4-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)изоксазол-4-карбоксамидо)-2-циклогексилацетида)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид.

Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения 3-15 и 3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)изоксазол-4-карбоновой кислоты в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для примера 1.

LC-MS: R<sub>t</sub>=1,04 мин; MS: масса/заряд=578,5 [MН]<sup>+</sup> (способ 2).

Стадия 2: (S)-3-(4-(2-(3-(аминометил)изоксазол-4-карбоксамидо)-2-циклогексилацетида)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид.

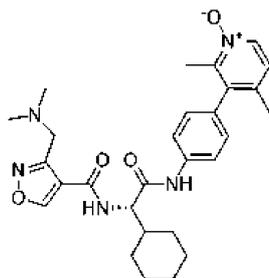
(S)-3-(4-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)изоксазол-4-карбоксамидо)-2-циклогексилацетида)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид (стадия 1, 250 мг, 0,433 ммоль) обрабатывали с помощью 4 н. HCl в диоксане (4 мл). Добавляли небольшое количество метанола с получением прозрачного раствора. После перемешивания при к.т. в течение 1 ч смесь выпаривали и остаток разделяли между насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> и EtOAc. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (273 мг, 100%) в виде грязно-белого твердого вещества. Для биологического исследования часть данного материала дополнительно очищали посредством SFC (колонка: 250×30, Princeton PPU 100A, 5 мкм; элюирование с градиентом 15-24% MeOH за 7 мин).

LC-MS: R<sub>t</sub>=0,71 мин; MS: масса/заряд=578,5 [MН]<sup>+</sup> (способ 12).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,42 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,30 (br. m, 2H), 8,20 (d, 1H), 7,83-7,70 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 4,47 (dd, 1H), 4,35 (s, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,90-1,80 (br. m, 2H), 1,78-1,69 (br. m, 2H), 1,67-1,60 (br. m, 2H), 1,25-1,04 (br. m, 5H) ppm.

Пример 80.

(S)-3-(4-(2-Циклогексил-2-(3-((диметиламино)метил)изоксазол-4-карбоксамидо)ацетида)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид.



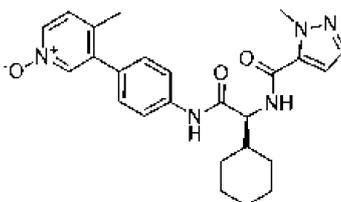
К перемешиваемому раствору (S)-3-(4-(2-(3-(аминометил)изоксазол-4-карбоксамидо)-2-циклогексилацетиамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксида (пример 62; 200 мг, 0,419 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли 37% водный формальдегид (0,187 мл, 2,51 ммоль). Через 10 мин добавляли  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (132 мг, 2,1 ммоль) и уксусную кислоту (0,048 мл, 0,84 ммоль) и продолжали перемешивание при к.т. в течение 80 мин. Смесь разделяли между EtOAc и насыщ.  $\text{NaHCO}_3$ , водный слой экстрагировали дважды с помощью EtOAc, объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Sunfire, 30×100 мм, градиент: 5-90% ACN в воде+0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения 69 мг, 32%) в виде бесцветного твердого вещества.

LC-MS:  $R_t=0,78$  мин; MS: масса/заряд=506,5  $[\text{MH}]^+$  (способ 2).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,72 (d, 1H), 10,38 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 4,58 (dd, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,08 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,80-1,54 (m, 6H), 1,36-0,96 (m, 5H) ppm.

Пример 81.

(S)-3-(4-(2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетиамидо)фенил)-4-метилпиридин-1-оксид.



Стадия 1: трет-бутил-(S)-(1-циклогексил-2-((4-йодфенил)амино)-2-оксоэтил)карбамат.

К раствору Вос-(L)-циклогексилглицина (3,0 г, 11,66 ммоль) и 2,4,6-коллидина (6,21 мл, 46,6 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли NATU (4,88 г, 12,82 ммоль). После перемешивания данной смеси в течение 10 мин при к.т. добавляли п-йоданилин (2,55 г, 11,66 ммоль) и продолжали перемешивание при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между водн.  $\text{NaHCO}_3$  и EtOAc, водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (колонка: RediSep 80 g; растворитель: 10-20% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (4,42 г, 78%) в виде бесцветного твердого вещества.

LC-MS:  $R_t$  1,35 мин; MS: масса/заряд=459  $[\text{MH}]^+$  (способ 1).

Стадия 2: (S)-2-амино-2-циклогексил-N-(4-йодфенил)ацетамид.

трет-Бутил-(S)-(1-циклогексил-2-((4-йодфенил)амино)-2-оксоэтил)карбамат (стадия 1; 4,42 г, 9,64 ммоль) обрабатывали с помощью 4 н. HCl в диоксане (1 мл). После перемешивания при к.т. в течение 30 мин анализ HPLC показал полное расходование исходного материала. Смесь выпаривали и высушивали в HV с получением указанного в заголовке соединения (3,94 г, 100%) в виде грязно-белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC-MS:  $R_t$  0,79 мин; MS: масса/заряд=358  $[\text{MH}]^+$  (способ 1).

Стадия 3: (S)-N-(1-циклогексил-2-((4-йодфенил)амино)-2-оксоэтил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид.

К раствору 1-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (0,620 г, 4,92 ммоль) и 2,4,6-коллидина (2,62 мл, 19,66 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли NATU (2,056 г, 5,41 ммоль). После перемешивания данной смеси в течение 10 мин при к.т. добавляли (S)-2-амино-2-циклогексил-N-(4-йодфенил)ацетамид (стадия 2; 2 г, 4,92 ммоль) при к.т. одной порцией и продолжали перемешивание при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разделяли между водн.  $\text{NaHCO}_3$  и EtOAc, водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали.

Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (колонка: RediSep 80 g; растворитель: 0-65% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (2,06 г, 86%) в виде грязно-белого твердого вещества.

LC-MS:  $R_t$  1,19 мин; MS: масса/заряд=467  $[\text{MH}]^+$  (способ 1).

Стадия 4: (S)-N-(1-циклогексил-2-((4-(4-метилпиридин-3-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид.

В MW-флакон загружали 3-бром-4-метилпиридин (100 мг, 0,581 ммоль), XPhos Pd G2 (45,7 мг, 0,058 ммоль), дибороновую кислоту (78 мг, 0,872 ммоль), ацетат калия (171 мг, 1,744 ммоль) и XPhos (55,4 мг, 0,116 ммоль) в этаноле (7 мл). Добавляли этиленгликоль (0,097 мл, 1,744 ммоль) и смесь продували азотом в течение 5 мин с последующим перемешиванием в течение 90 мин при 90°C. После охлаждения до к.т. добавляли 1 М водн.  $K_3PO_4$  (1,75 мл) и раствор (S)-N-(1-циклогексил-2-((4-йодфенил)амино)-2-оксоэтил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамида (стадия 3; 271 мг, 0,581 ммоль) в EtOH (2 мл) и смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. После охлаждения смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат промывали 1 М раствором  $Na_2CO_3$  и водой. Водные фазы повторно экстрагировали с помощью EtOAc и выпаривали объединенные органические слои. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Waters SunFire, 30×100 мм; C18; 5 мкм; скорость потока 40 мл/мин, растворители: вода+0,1% TFA/ацетонитрил+0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (196 мг, 78%) в виде бесцветного твердого вещества.

LC-MS:  $R_t$  0,97 мин; MS: масса/заряд=432,3  $[MH]^+$  (способ 2).

Стадия 5: (S)-3-(4-(2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетидамо)фенил)-4-метилпиридин-1-оксид.

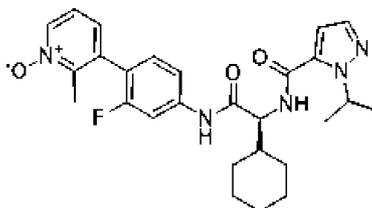
К раствору (S)-N-(1-циклогексил-2-((4-(4-метилпиридин-3-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамида (стадия 4; 153 мг, 0,355 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли mCPBA (73,4 мг, 0,425 ммоль) 4 порциями на протяжении 1 ч. После перемешивания смеси при к.т. в течение 1 ч HPLC показала полное превращение исходного материала. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и экстрагировали с помощью насыщ. водн. раствора  $Na_2CO_3$ , а затем воды. Водные слои повторно экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (93 мг, 59%) в виде бесцветного твердого вещества.

LC-MS:  $R_t$  0,93 мин; MS: масса/заряд=448,4  $[MH]^+$  (способ 2).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10,40 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,41 (dd, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,93-1,81 (br. m, 2H), 1,76-1,68 (br. m, 2H), 1,65-1,57 (br. m, 2H), 1,24-0,98 (m, 5H) ppm.

Пример 82.

(S)-3-(4-(2-Циклогексил-2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетидамо)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид.



Стадия 1: (S)-N-(1-циклогексил-2-((3-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил)-1-изопропил-1H-пиразол-5-карбоксамида.

Указанное в заголовке соединение (100 мг, 46%) получали из промежуточного соединения 3-41 (250 мг, 0,44 ммоль) и 1-изопропил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (68 мг, 0,44 ммоль) в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для примера 1.

LC-MS:  $R_t$  1,11 мин; MS: масса/заряд=478,2  $[MH]^+$  (способ 2).

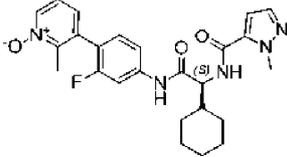
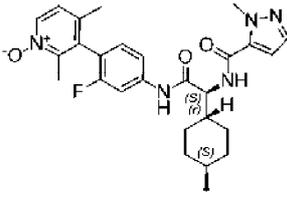
Стадия 2: (S)-3-(4-(2-циклогексил-2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетидамо)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид.

К раствору (S)-N-(1-циклогексил-2-((3-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил)-1-изопропил-1H-пиразол-5-карбоксамида (стадия 1,80 мг, 0,168 ммоль) в THF (1,1 мл) добавляли mCPBA (75 мг, 0,33 ммоль). После перемешивания в течение 4 ч при к.т. реакционную смесь разделяли между EtOAc и насыщ. водн.  $NaHCO_3$ . Органический слой промывали солевым раствором, высушивали ( $Na_2SO_4$ ) и выпаривали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC на RP-18 (колонка: Waters SunFire, 30×100 мм, скорость потока 15 мл/мин; элюент: вода+0,1% TFA/ацетонитрил+0,1% TFA от 95:5 до 0:100) с получением указанного в заголовке соединения (63 мг, 75%) в виде бесцветного твердого вещества.

LC-MS:  $R_t$ =1,04 мин; MS: масса/заряд=494,2  $[MH]^+$  (способ 2).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10,60 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,56-7,46 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,39 (hep, 1H), 4,38 (dd, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,95-1,54 (br. m, 6H), 1,37 (d, 3H), 1,35 (d, 3H), 1,25-1,04 (br. m, 5H) ppm.

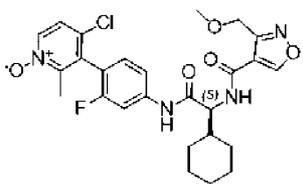
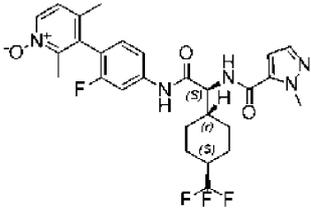
Следующие примеры получали путем обеспечения образования амидной связи между промежуточным соединением 3-х и соответствующими карбоновыми кислотами (полученными как промежуточные соединения 4-х или коммерчески доступными) с последующим окислением пиридина в соответствии с процедурами, сходными с таковыми для примера 82.

При мер	Структура/название	Промеж точное соедине ние 3-х	Промеж точное соедине ние 4-х	LC-MS (способ)	1H ЯМР
83	 <p>(S)-3-(4-(2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетида)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид</p>	3-41	5-	<p>Rt=5,07 мин; MS: масса/заряд= 538,5 [MH]<sup>+</sup> (способ 4)</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,61 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,54-7,45 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,21 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,87 (br. m, 2H), 1,72 (br. m, 2H), 1,61 (br. m, 2H), 1,25-1,04 (br. m, 5H) ppm.</p>
84	 <p>3-(2-фтор-4-((S)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-2-((1R,4S)-4-метилциклогексил)ацетида)-фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид</p>	3-43	5-	<p>Rt=1,04 мин; MS: масса/заряд= 494 [MH]<sup>+</sup> (способ 3)</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,67 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,35-7,21 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 4,37 (dd, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,93-1,77 (br. m, 2H),</p>



87	<p>3-(4-((2S)-2-(3,3- дифторциклопентил)-2-(1- метил-1Н-пиразол-5- карбоксамидо)ацетидамо)фен ил)-2,4-диметилпиридин-1- оксид</p>	3-45		<p>Rt=0,77 1-метил- мин; 1Н- MS: пиразол- масса/ 5- заряд= карбоно 484,2 вая [МН]<sup>+</sup> кислота (способ 5)</p>	<p>8,70 (2d, соотношение 2:1, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,76 и 7,75 (2d, соотношение 2:1, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,19 (d, 2H), 4,60 и 4,58 (2dd, соотношение 1:2, 1H), 2,85 (q, 2H), 2,72-2,55 (br. m, 1H), 2,44-1,49 (br. m, 6H), 2,08 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,18 (t, 3H) ppm. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d6) δ 10,4 и 10,39 (2s, соотношение 2:1, 1H), 8,73 (t, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,76 и 7,75 (2d, соотношение 2:1 2H), 7,48 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,18 (dd, 2H), 7,05 (t, 1H), 4,66-4,49 (m, 1H), 4,04 (s,</p>
----	---	------	--	--	---

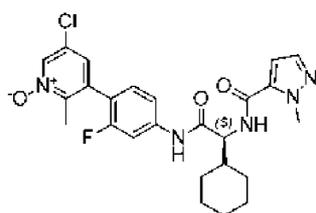


					1H), 4,42 (dd, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,99 (s, 3H) 1,94-1,57 (m, 6H), 1,04 (m, 2H) ppm 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d6) $\delta$ 10,67 (s, Rt=1,02; 1,03 мин 1H), 9,49 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,35 (t, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,49 (dd, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,83-1,62 (br. m, 6H), 1,26-1,10 (m, 5H) ppm. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d6) $\delta$ 10,65 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,81 (dt, 1H), 7,55-7,44 (m, 2H), 7,31- 7,23 (m, 2H), 7,07 (d, 1H),
		3-48	3- (метокси метил)- 1,2- оксазол- 4- карбоно вая кислота	атропи зомеров) ; MS: масса/ заряд= 531 и 533 [МН] <sup>+</sup> (способ 3)	
90	4-хлор-3-(4-((S)-2- циклогексил-2-(3- (метоксиметил)изоксазол-4- карбоксамидо)ацетамидо)-2- фторфенил)-2-метилпиридин- 1-оксид				
		3-49	1-метил- 1H- пирозол- 5- карбоно вая кислота	мин; MS: масса/ заряд= 548 [МН] <sup>+</sup> (способ 3)	
91	3-(2-фтор-4-((S)-2-(1-метил- 1H-пирозол-5-карбоксамидо)- 2-((1R,4S)-4- (трифторметил)циклогексил)а цетамидо)фенил)-2,4-				

диметилпиридин-1-оксид

4,42 (dd, 1H),  
 4,04 (s, 3H),  
 2,34-2,19 (br. m,  
 1H), 2,09 (s,  
 3H), 1,98 (s,  
 3H), 1,97-1,83  
 (br. m, 4H),  
 1,78-1,71 (br. m,  
 1H), 1,33-1,09  
 (m, 4H) ppm.

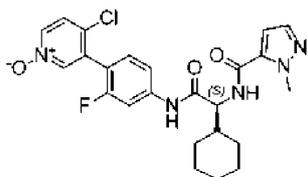
1H ЯМР (400  
 МГц, DMSO-  
 d6)  $\delta$  10,63 (s,  
 1H), 8,64 (d,  
 1H), 8,58 (d,  
 1H), 7,79 (dd,  
 1H), 7,53-7,36  
 (m, 4H), 7,07 (d,  
 1H), 4,39 (dd,  
 1H), 4,03 (s,  
 3H), 2,17 (s,  
 3H), 1,92-1,55  
 (br. m, 6H),  
 1,26-0,98 (br. m,  
 5H) ppm.



92 (S)-5-хлор-3-(4-(2-  
 циклогексил-2-(1-метил-1H-  
 пиразол-5-  
 карбоксамидо)ацетамидо)-2-  
 фторфенил)-2-метилпиридин-  
 1-оксид

3-50

Rt=1,07  
 мин;  
 MS:  
 масса/  
 заряд=  
 498 и  
 500  
 [MH]<sup>+</sup>  
 (способ  
 9)

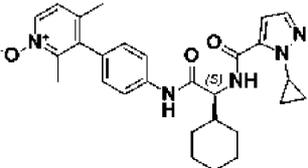


93 (S)-4-хлор-3-(4-(2-  
 циклогексил-2-(1-метил-1H-  
 пиразол-5-  
 карбоксамидо)ацетамидо)-2-  
 фторфенил)пиридин-1-оксид

3-61

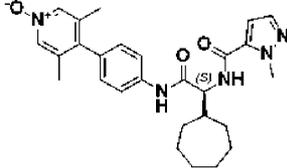
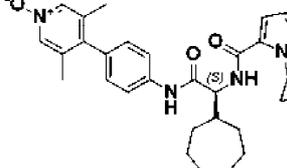
Rt=1,00  
 мин;  
 MS:  
 масса/  
 заряд=  
 486,3  
 [MH]<sup>+</sup>  
 (способ  
 3)

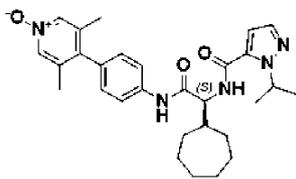
1H ЯМР (400  
 МГц, DMSO-  
 d6)  $\delta$  10,64 (s,  
 1H), 8,58 (d,  
 1H), 8,35 (d,  
 1H), 8,27 (dd,  
 1H), 7,78 (dd,  
 1H), 7,68 (d,  
 1H), 7,48 (dd,  
 2H), 7,42 (m,

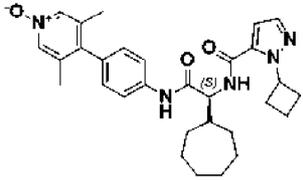
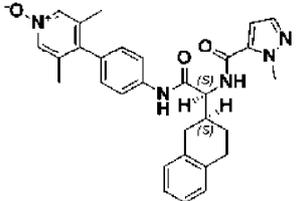
				1H), 7,07 (d, 1H), 4,39 (dd, 1H), 4,03 (s, 3H), 1,94-1,83 (br. m, 2H), 1,76-1,69 (br. m, 2H), 1,65-1,56 (br. m, 2H), 1,25-0,99 (br. m, 5H) ppm 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d6) $\delta$ 10,38 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,17 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 4,48-4,37 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,93-1,84 (br. m, 2H), 1,77-1,69 (br. m, 2H), 1,67-1,61 (br. m, 2H), 1,23-1,13 (br. m, 4H), 1,16-0,79 (m, 5H).
				1- Rt=4,40 циклопр мин; опил- MS: 1H- масса/ пиразол- заряд= 5- 488,3 карбоно [МН] <sup>+</sup> вая (способ кислота 4)
				
94	(S)-3-(4-(2-циклогексил-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетидамо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	3-48		

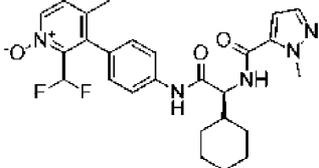
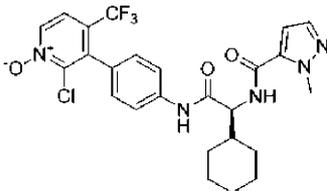




оксид	1H), 4,43 (m, 2H), 1,94 (s, 6H), 1,91-1,83 (m, 2H), 1,81-1,55 (m, 4H), 1,31-1,14 (m, 4H), 1,14-0,99 (m, 3H), 0,99-0,86 (m, 2H)ppm.		
99	 <p>(S)-4-(4-(2-циклогептил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетиамидо)фенил)-3,5-диметилпиридин-1-оксид</p>	<p>Rt=0,93 1-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота</p> <p>мин; MS: масса/заряд= 476,4 [MH]<sup>+</sup> (способ 1)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,35 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 4,49 (dd, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,22-2,05 (m, 1H), 1,94 (s, 6H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,73-1,62 (m, 3H), 1,61-1,27 (m, 8H) ppm.</p>
100	 <p>(S)-4-(4-(2-циклогептил-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетиамидо)фенил)-3,5-диметилпиридин-1-оксид</p>	<p>Rt=0,99 1-циклопропил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота</p> <p>мин; MS: масса/заряд= 502,2 [MH]<sup>+</sup></p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,36 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,41 (d, 2H),</p>

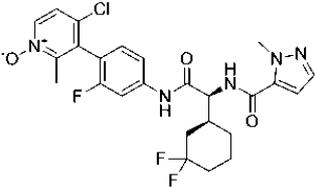
карбоксамидо)ацетамидо)фен ил)-3,5-диметилпиридин-1- оксид	вая кислота	(способ 2)	1H), 7,16 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 4,51 (dt, 1H), 4,46-4,36 (m, 1H), 2,20- 2,07 (m, 1H), 1,94 (s, 6H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,73-1,63 (m, 3H), 1,62- 1,30 (m, 8H), 1,16-1,00 (m, 2H), 0,99-0,85 (m, 2H) ppm.
	1- изопрон ил-1H- пиразол- 5- карбоно вая кислота	Rt=1,03 мин; MS: масса/ заряд= 504,4 [MH] <sup>+</sup> (способ 1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- d <sub>6</sub> ) δ 10,34 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 5,39 (hept, 1H), 4,48 (dd, 1H), 2,19-2,06 (m, 1H), 1,94 (s, 6H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,72- 1,62 (m, 3H), 1,60-1,38 (m, 8H), 1,37 (d, 3H), 1,34 (d, 3H) ppm
101 (S)-4-(4-(2-циклогептил-2-(1- изопропил-1H-пиразол-5- карбоксамидо)ацетамидо)фен ил)-3,5-диметилпиридин-1- оксид	3-52		

						<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,33 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 5,66-5,47 (m, 1H), 4,47 (dd, 1H), 2,58-2,44 (m, 2H), 2,39-2,24 (m, 2H), 2,19-2,05 (m, 1H), 1,94 (s, 6H), 1,84-1,60 (m, 6H), 1,58-1,30 (m, 8H) ppm
						
102	(S)-4-(4-(2-(1-циклобутил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-2-циклогептилацетамидо)фенил)-3,5-диметилпиридин-1-оксид	3-52				
						<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,49 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,10-7,04 (m, 4H), 4,60 (dd, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,01-2,83 (m, 2H), 2,84-2,57 (m, 2H),
						
103	3,5-диметил-4-(4-((S)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-2-((S)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)ацетамидо)фенил)пиридин-1-оксид	3-53	2-12			
						Rt=1,07 мин; MS: масса/заряд= 516,3 [MH] <sup>+</sup> (способ 1)
						Rt=0,92 мин; MS: масса/заряд= 510,1 [MH] <sup>+</sup> (способ 1)

					2,45-2,28 (br. m, 1H), 1,97 (s, 6H), 1,93-1,85 (br. m, 1H), 1,69-1,49 (m, 1H) ppm 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) $\delta$ 8,31 (d, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,27-7,09 (m, 3H), 6,90 (d, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,95-1,92 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 4H), 1,31-1,15 (m, 6H). 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) $\delta$ 10,41 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,79-7,71 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 4,42 (dd, 5) 1H), 4,03 (s, 3H), 1,94-1,81
					
104	(S)-3-(4-(2-(2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетидамо)фенил)-2-(дифторметил)-4-метилпиридин-1-оксид	3-42		1-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота	Rt=1,39 мин; MS: масса/заряд= 498,4 [МН] <sup>+</sup> (способ 14)
					
105	(S)-4-(4-(2-(2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетидамо)фенил)-3-метилпиридин-1-оксид	3-58		1-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота	Rt=1,05 мин; MS: масса/заряд= 504 и 506 [МН] <sup>+</sup> (способ 5)

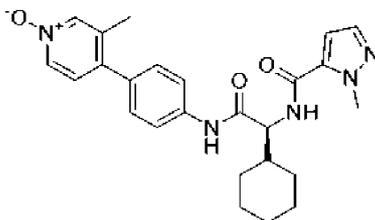




					3H), 2,09 (s, 3H), 2,08-2,01 (br. m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,97- 1,67 (br. m, 5H), 1,51-1,28 (m, 2H) ppm 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d <sub>6</sub> ) δ 10,70 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,59 (dd, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,31-2,09 (br. m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,00 (br. m, 1H), 1,90- 1,59 (m, 4H), 1,50-1,20 (m, 2H).
				Rt=0,91 мин; MS: масса/ заряд= 516,2 [МН] <sup>+</sup> (способ 2)	
					
110	4-хлор-3-(4-((S)-2-((S)-3,3- дифторциклогексил)-2-(1- метил-1Н-пиразол-5- карбоксамидо)ацетидами)-2- фторфенил)-2-метилпиридин- 1-оксид	3-56	5- карбоно вая кислота		

Пример 111.

(S)-4-(4-(2-Циклогексил-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетидами)фенил)-3-метилпиридин-1-оксид.



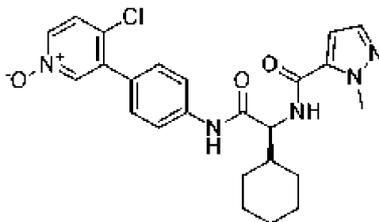
К раствору (S)-4-(2-циклогексил-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетидами)фенил)бороновой кислоты (промежуточное соединение 4-2; 80 мг, 0,146 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(dppf)-DCM (12 мг, 0,015 ммоль) в диоксане (1,5 мл) добавляли 4-бром-3-метилпиридин-1-оксид (41 мг, 0,22 ммоль) и 2 М водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,3 мл). Смесь продували с помощью Ar и затем нагревали до 100°C в течение 2 ч. После охлаждения смесь разбавляли с помощью EtOAc и последовательно промывали насыщ. NaHCO<sub>3</sub>, водой и соевым раствором. Органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали. Остаток очищали посредством SFC (колонка: 250×30, Reprospher PEI 100A, 5 мкм, элюирование с градиентом 10-20% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, 32%) в виде грязно-белого твердого вещества.

LC-MS: R<sub>t</sub>=0,84 мин; MS: масса/заряд=448,2 [МН]<sup>+</sup> (способ 1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,37 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,41 (dd, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,94-1,81 (br. m, 2H), 1,75-1,69 (br. m, 2H), .66-1,57 (br. m, 2H), 1,31-0,95 (br. m, 5H) ppm.

Пример 112.

(S)-4-Хлор-3-(4-(2-циклогексил-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетидамо)фенил)пиридин-1-оксид.



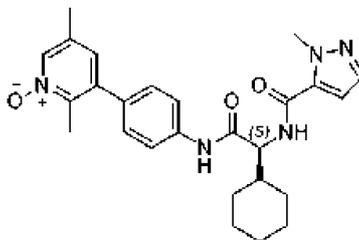
Указанное в заголовке соединение получали согласно двухстадийной последовательности, включающей 1.) осуществление реакции сочетания Сузуки промежуточного соединения 4-2 и 3-бром-4-хлорпиридина в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для примера 111, и 2.) окисление до пиридин N-оксида с помощью mCPBA в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для примера 82, стадия 2.

LC-MS:  $R_t=4,30$  мин; MS: масса/заряд=468 и 470  $[MH]^+$  (способ 4).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,43 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,46 (dd, 3H), 7,07 (d, 1H), 4,42 (dt, 1H), 4,03 (s, 3H), 1,87 (t, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,16 (m, 4H), 1,03 (m, 1H) ppm.

Пример 113.

(S)-3-(4-(2-Циклогексил-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетидамо)фенил)-2,5-диметилпиридин-1-оксид.



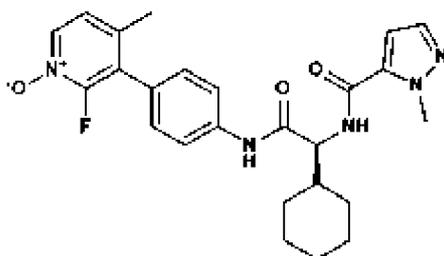
Указанное в заголовке соединение получали согласно двухстадийной последовательности, включающей 1.) обеспечение реакции сочетания Сузуки промежуточного соединения 4-2 и 3-бром-2,5-диметилпиридина в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для примера 111, и 2.) окисление до пиридин N-оксида с помощью mCPBA в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для примера 82, стадия 2.

LC-MS:  $R_t=0,96$  мин; MS: масса/заряд=462,5  $[MH]^+$  (способ 3).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,37 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,74-1,55 (m, 4H), 1,25-1,03 (m, 1H) ppm.

Пример 114.

(S)-3-(4-(2-Циклогексил-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетидамо)фенил)-2-фтор-4-метилпиридин-1-оксид.



Указанное в заголовке соединение получали согласно двухстадийной последовательности, включающей 1.) осуществление реакции сочетания Сузуки промежуточного соединения 4-2 и 3-бром-2-фторпиридина в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для примера 111, и 2.) окисление до пиридин N-оксида с помощью mCPBA в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для примера 82, стадия 2.

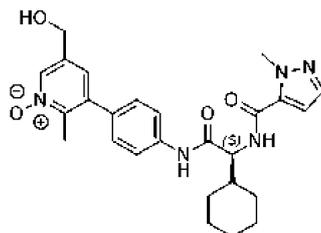
LC-MS:  $R_t=4,30$  мин; MS: масса/заряд=466,3  $[MH]^+$  (способ 4).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,40 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,28 (t, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,88 (br. m, 2H), 1,75-1,58 (br. m, 4H), 1,28-1,02 (br. m, 5H) ppm.

Пример 115.

(S)-3-(4-(2-Циклогексил-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетидамо)фенил)-5-(гидрокси-метил)-

2-метилпиридин-1-оксид.



Стадия 1: (S)-N-(2-((4-(5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метилпиридин-3-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления реакции сочетания Сузуки промежуточного соединения 4-2 и промежуточного соединения 4-3 в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для примера 111.

LC-MS:  $R_f=1,34$  мин; MS: масса/заряд=576,5 [МН]<sup>+</sup> (способ 3).

Стадия 2: (S)-N-(1-циклогексил-2-((4-(5-(гидроксиэтил)-2-метилпиридин-3-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид.

(S)-N-(2-((4-(5-(((Трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метилпиридин-3-ил)фенил)амино)-1-циклогексил-2-оксоэтил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид (стадия 1; 545 мг, 0,946 ммоль) обрабатывали с помощью 1 М ТВАФ в THF (9465 мкл, 9,46 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 20 ч HPLC-MS показала полное превращение исходного материала. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и экстрагировали с помощью насыщ. водн. раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и солевого раствора. Водные слои повторно экстрагировали с помощью EtOAc и выпаривали объединенные органические слои. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (колонка: Redisep 40g; элюирование с градиентом от 0 до 100% EtOAc в DCM, затем с 10% MeOH в EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (430 мг, 99%) в виде бесцветного твердого вещества.

LC-MS:  $R_f=0,76$  мин; MS: масса/заряд=462,5 [МН]<sup>+</sup> (способ 5).

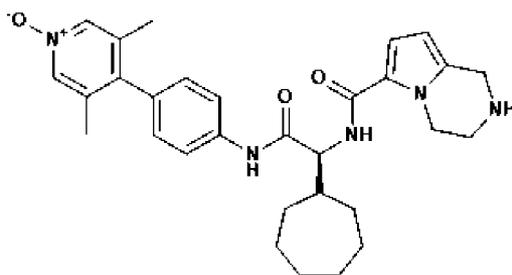
Стадия 3: (S)-3-(4-(2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетидамо)фенил)-5-(гидроксиэтил)-2-метилпиридин-1-оксид.

Указанное в заголовке соединение получали из (S)-N-(1-циклогексил-2-((4-(5-(гидроксиэтил)-2-метилпиридин-3-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид (стадия 2) и mCPBA в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для примера 82, стадия 2.

LC-MS:  $R_f=0,82$  мин; MS: масса/заряд=478,3 [МН]<sup>+</sup> (способ 5).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,39 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,43 (dd, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,93-1,80 (br. m, 2H), 1,77-1,68 (br. m, 2H), 1,66-1,56 (br. m, 2H), 1,25-0,98 (br. m, 5H) ppm.

Пример 116. (S)-4-(4-(2-циклогептил-2-(1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-a]пиазин-6-карбоксамидо)ацетидамо)фенил)-3,5-диметилпиридин-1-оксид.



Стадия 1: (S)-трет-бутил-6-((1-циклогептил-2-((4-(3,5-диметилпиридин-4-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил)карбамоил)-3,4-дигидропирроло[1,2-a]пиазин-2(1H)-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения 3-52 и 2-Вос-3,4-дигидро-1H-пирроло(1,2a)пиазин-6-карбоновой кислоты в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для примера 1.

LC-MS:  $R_f=1,29$  мин; MS: масса/заряд=600,4 [МН]<sup>+</sup> (способ 1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,25 (s, 1H), 8,32 (s, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,44 (dd, 1H), 4,39-4,23 (m, 2H), 3,73-3,55 (m, 2H), 2,19-2,06 (m, 1H), 1,99 (s, 6H), 1,83-1,72 (m, 1H), 1,71-1,61 (m, 3H), 1,60-1,29 (m, 9H), 1,42 (s, 9H) ppm.

Стадия 2: (S)-4-(4-(2-(2-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-a]пиазин-6-карбоксамидо)-2-циклогептилацетидамо)фенил)-3,5-диметилпиридин-1-оксид

К раствору (S)-трет-бутил-6-((1-циклогептил-2-((4-(3,5-диметилпиридин-4-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил)карбамоил)-3,4-дигидропирроло[1,2-a]пиазин-2(1H)-карбоксилата (стадия 1, 81 мг, 0,135 ммоль) в THF (2,7 мл) по каплям добавляли раствор mCPBA (60 мг, 0,270 ммоль) в THF (1,8 мл) при к.т. После

перемешивания при к.т. в течение 2 ч смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> (80 мл), воды и солевого раствора. Органическую фазу высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния (RediSep 12g; от 5% до 100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (68 мг, 70%) в виде белой пены.

LC-MS: R<sub>t</sub>=1,20 мин; MS: масса/заряд=616,4 [MH]<sup>+</sup> (способ 1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,27 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,39-4,24 (m, 1H), 3,69-3,57 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,94 (s, 7H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,72-1,60 (m, 3H), 1,60-1,27 (m, 10H) 1,42 (s, 9H) ppm.

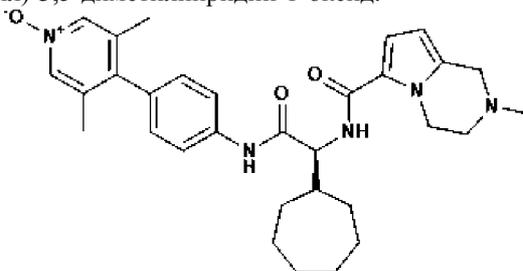
Стадия 3: (S)-4-(4-(2-циклогептил-2-(1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-a]пиазин-6-карбоксамидо)ацетида)фенил)-3,5-диметилпиридин-1-оксид.

К раствору (S)-4-(4-(2-(2-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-a]пиазин-6-карбоксамид о)-2-циклогептилацетида)фенил)-3,5-диметилпиридин-1-оксида (стадия 2; 60 мг, 0,097 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (75 мкл, 0,974 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью DCM/2-пропанола. Объединенные органические фазы высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали. Остаток очищали посредством SFC (колонка: 250×30, Reprospher PEI 100A, 5 мкм; градиент: 26-36% MeOH в 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (14 мг, 26%) в виде грязно-белого твердого вещества.

LC-MS: R<sub>t</sub>=0,72 мин; MS: масса/заряд=516,3 [MH]<sup>+</sup> (способ 1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,24 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,80-7,70 (m, 3H), 7,15 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 4,42 (t, 1H), 4,24-4,04 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,05-2,93 (m, 2H), 2,16-2,03 (m, 1H), 1,94 (s, 6H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 3H), 1,60-1,28 (m, 9H) ppm.

Пример 117. (S)-4-(4-(2-циклогептил-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-a]пиазин-6-карбоксамидо)ацетида)фенил)-3,5-диметилпиридин-1-оксид.



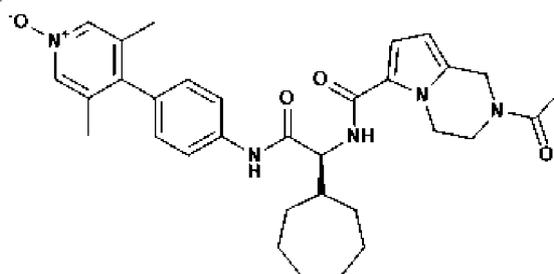
К раствору (S)-4-(4-(2-циклогептил-2-(1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-a]пиазин-6-карбоксамидо)ацетида)фенил)-3,5-диметилпиридин-1-оксида (пример 116, 60 мг, 0,116 ммоль в метаноле (1,2 мл) добавляли 37% водный формальдегид (55 мкл, 0,698 ммоль, 6 экв.). После перемешивания смеси в течение 10 мин при к.т. добавляли цианоборгидрид натрия (37 мг, 0,582 ммоль, 5 экв.) и уксусную кислоту (13 мкл, 0,233 ммоль, 2 экв.). После перемешивания при к.т. в течение 3 ч реакционную смесь гасили путем добавления водн. насыщ. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью DCM/изопропанола 4:1. Объединенные органические фазы высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали. Остаток очищали посредством SFC (колонка: 250×30, Reprosphere PEI 100A, 5 мкм; градиент: 12-20% MeOH за 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 21%) в виде бесцветного твердого вещества.

LC-MS: R<sub>t</sub>=0,74 мин; MS: масса/заряд=530,6 [MH]<sup>+</sup> (способ 2).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,24 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,35-4,24 (m, 1H), 4,24-4,13 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,94 (s, 6H), 1,84-1,72 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 3H), 1,58-1,27 (m, 8H) ppm.

Пример 118.

(S)-4-(4-(2-(2-Ацетил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-a]пиазин-6-карбоксамидо)-2-циклогептилацетида)фенил)-3,5-диметилпиридин-1-оксид.



К охлажденному (0°C) раствору (S)-4-(4-(2-циклогептил-2-(1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-a]пиазин-6-карбоксамидо)ацетида)фенил)-3,5-диметилпиридин-1-оксида (пример 116; 60 мг, 0,116 ммоль) и N-этилдиизопропиламина (61 мкл, 0,349 ммоль) в THF (1 мл) по каплям добавляли раствор аце-

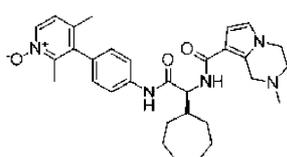
тилхлорида (11 мкл, 0,151 ммоль) в THF (160 мкл). После перемешивания при 0°C в течение 2 ч смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub>, воды и солевого раствора. Органическую фазу высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством SFC (колонка: 250×30, Reprospher PEI 100A, 5 мкм; градиент: 14-22% MeOH за 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 15%) в виде бесцветного твердого вещества.

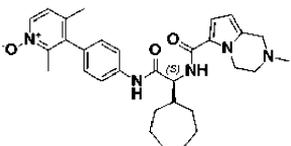
LC-MS: R<sub>t</sub>=0,92 мин; MS: масса/заряд=558,4 [MН]<sup>+</sup> (способ 2).

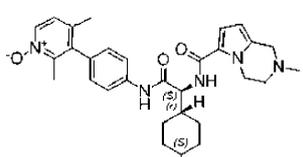
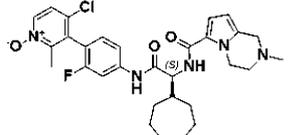
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,30 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,95 (dd, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,01-5,86 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,49-4,23 (m, 3H), 3,84-3,67 (m, 2H), 2,18-2,04 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,94 (s, 6H), 1,84-1,73 (m, 1H), 1,70-1,61 (m, 3H), 1,60-1,24 (m, 8H) ppm.

Следующие примеры получали согласно трехстадийной последовательности из 1.) обеспечения образования амидной связи между промежуточным соединением 3-X и соответствующими карбоновыми кислотами, 2.) удаления защитной группы N-Вос и 3.) восстановительного аминирования в соответствии с процедурами, сходными с таковыми для примера 117.

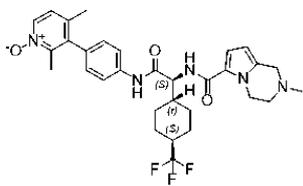
Промеж

При мер	Структура/название	уточное соедине ние 3-х	Карбоновая кислота	LC-MS (способ)	<sup>1</sup> H ЯМР
119	 (S)-3-(4-(2-циклогептил-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-8-	3-15	2-(трет-бутоксикарбонил)-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-8-карбоновая	Rt=3,52 мин; MS: масса/заряд=530,2 [MН] <sup>+</sup> (способ	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,23 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (d,

карбоксамидо)ацетамидо) фенил)-2,4- диметилпиридин-1-оксид	кислота	4)	2H), 6,71 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 4,43 (dd, 1H), 3,93 (t, 2H), 3,74 (d, 2H), 2,69 (t, 2H) 2,35 (s, 3H), 2,08 (s, 4H), 1,96 (s, 3H), 1,24-1,85 (m, 12H) ppm
	2-(трет- бутоксикарб онил)- 1,2,3,4- тетрагидроп ирроло[1,2- а]пирозин-6- карбоновая кислота	Rt=3,87 мин; MS: масса/ заряд= 530,3 [MH] <sup>+</sup> (способ 4)	1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d6) δ ppm 10,26 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 6,99 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 4,43 (dd, 1H) 4,34-4,15 (m, 2H) 3,50 (s, 2H) 3,17 (d, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,13-2,05 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,84-1,73 (m, 1H), 1,70- 1,62 (m, 3H), 1,56-1,29 (m, 7H) ppm
120 (S)-3-(4-(2-циклогептил-2- (2-метил-1,2,3,4- тетрагидропирроло[1,2- а]пирозин-6- карбоксамидо)ацетамидо) фенил)-2,4- диметилпиридин-1-оксид	3-15		

				<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,28 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 4,37-4,13 (m, 3H), 3,50 (s, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,83-1,77 (m, 1H), 1,73-1,59 (br. m, 3H), 1,30-1,15 (m, 2H), 1,06-0,86 (m, 6H) ppm.</p>
121	<p>2,4-диметил-3-(4-((S)-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пирозин-6-карбоксамидо)-2-((1R,4S)-4-метилциклогексил)ацетамидо)фенил)пиридин-1-оксид</p>	3-3	<p>2-Вос-3,4-дигидро-1H-пирроло(1,2-а)пирозин-6-карбоновая кислота</p>	<p>Rt=0,89 мин; MS: масса/заряд= 530,3 [MH]<sup>+</sup> (способ 1)</p>
122	 <p>4-хлор-3-(4-((S)-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пирозин-6-карбоксамидо)ацетамидо)-2-фторфенил)-2-циклогептил-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пирозин-6-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)пиридин-1-оксид</p>	3-31	<p>2-Вос-3,4-дигидро-1H-пирроло(1,2-а)пирозин-6-карбоновая кислота</p>	<p>Rt=3,99 и 4,10 мин, 1:1 смесь атропиноизомеров; MS: масса/заряд= 568,3 [MH]<sup>+</sup></p> <p>1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,02 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,81-7,64 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,28 (t, 2H), 6,86 (d, 2H), 5,84 (d, 1H), 4,52 (dd, 1H), 4,28 (m,</p>

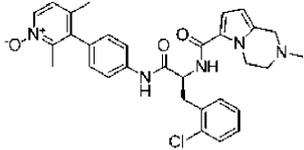


циклогексил-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пирозин-6-карбоксамидо)ацетида)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид	кислота	зомеров; (m, 2H), 7,58 (d, MS: 1H), 7,54-7,45 масса/ (m, 1H), 7,33 (t, заряд= 1H) 7,00 (d, 1H), 554,2 5,82 (d, 1H), [MH] <sup>+</sup> 4,39-4,03 (m, (способ 3H), 3,50 (s, 2H) 4) 2,67 (t, 2H), 2,36- 2,26 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,92-1,82 (br. m, 2H), 1,76-1,67 (br. m, 2H), 1,64-1,57 (br. m, 2H), 1,24-0,96 (br. m, 4H) ppm.
	2-Вос-3,4-дигидро-1Н-пирроло(1,2-а)пирозин-6-карбоновая кислота	Rt=0,80 мин; MS: 2H), 7,22 (d, масса/ 1H), 7,17 (d, заряд= 2H), 7,00 (d, 584,4 1H), 5,83 (d, [MH] <sup>+</sup> 1H), 4,37 (dd, (способ 1H), 4,33-4,13 1) (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,67 (br. m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,30-2,21 (br. m, 1H), 2,08
125 2,4-диметил-3-(4-((1S)-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пирозин-6-карбоксамидо)-2-((1R,4S)-(трифторметил)циклогексил)ацетида)фенил)пиридин-1-оксид	3-7	



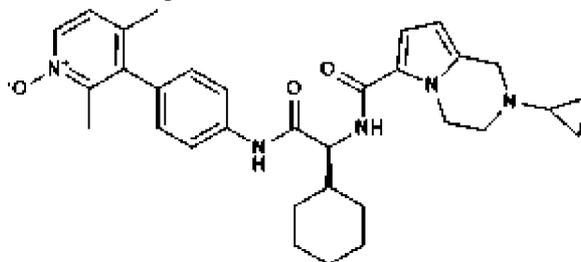




		
130	(S)-3-(4-(3-(2-хлорфенил)-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазин-6-карбоксамидо)пропанамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	<p>Rt=2,96 мин, MS: масса/заряд=58 и 560 [MH]<sup>+</sup> (способ 4)</p> <p>2-Вос-3,4-дигидро-1H-пирроло(1,2-а)пиазин-6-карбоновая кислота</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,90 (br. s, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,50-7,40 (m, 3H), 7,27-7,18 (m, 4H), 7,09 (br. s, 1H), 6,07 (d, 1H), 4,90 (br. m, 2H), 4,34-4,19 (br. m, 2H), 3,74 (br. m, 1H), 3,49 (br. s, 1H), 3,44-3,22 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,04 (s, 3H) ppm.</p>

## Пример 131.

(S)-3-(4-(2-Циклогексил-2-(2-циклопропил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазин-6-карбоксамидо)ацетидамо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид.



К раствору (S)-3-(4-(2-циклогексил-2-(1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазин-6-карбоксамидо)ацетидамо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксида (предшественник для примера 138, 50 мг, 0,10 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (97 мг, 0,30 ммоль) и циклопропилбромид (18,1 мг, 0,15 ммоль) при к.т. и перемешивали при 60° в течение 24 ч. Добавляли другую порцию циклопропилбромида (300 мг, 2,5 ммоль) и продолжали перемешивание при 60° в течение 4 дней. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub>, воды и солевого раствора. Органическую фазу высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла. Очистка с помощью препаративной HPLC (колонка: XBridge-C18, 5 мкм, 30×100 мм, градиент: 15-45% ацетонитрил в воде+0,1% TFA) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (1,6 мг, 3%) в виде белого твердого вещества.

LC-MS: R<sub>t</sub>=1,34 мин; MS: масса/заряд=542,5 [MH]<sup>+</sup> (способ 5).

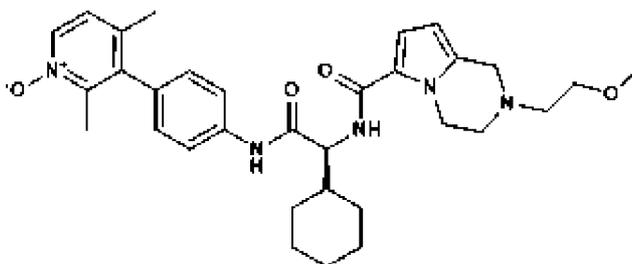
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 8,80 (s, 1H) 8,41 (d, 1H) 7,74 (d, 2H) 7,19-7,25 (m, 1H) 7,11 (d, 2H), 6,74 (d, 1H) 6,56 (d, 1H) 5,97-6,08 (m, 2H) 5,44-5,55 (m, 2H) 4,63-4,81 (m, 2H) 4,51 (t, 1H) 4,24 (br. s, 2H), 3,71 (m, 1H) 2,36 (s, 4H) 2,11 (s, 3H) 1,64-2,06 (m, 7H) 0,99-1,46 (m, 6H) ppm.

## Пример 132.

2,4-Диметил-3-(4-((S)-2-(2-(оксетан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазин-6-карбоксамидо)-2-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетидамо)фенил)пиридин-1-оксид.

К раствору 2,4-диметил-3-(4-((S)-2-(1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазин-6-карбоксамидо)-2-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетидамо)фенил)пиридин-1-оксида (предшественник для приме-





Указанное в заголовке соединение получали из (S)-3-(4-(2-циклогексил-2-(1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пирозин-6-карбоксамидо)ацетидамо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксида (предшественника для примера 138) и 1-бром-2-метоксиэтана в соответствии с процедурой, аналогичной таковой для примера 131.

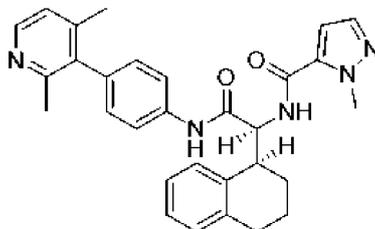
LC-MS:  $R_f=3,47$  мин; MS: масса/заряд=560,5 [MH]<sup>+</sup> (способ 5).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,30 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,73-7,79 (dd, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 6,07 (br s, 1H), 4,72 (br m, 2H), 4,50-4,89 (m, 2H), 4,38 (br t, 2H), 3,70 (br s, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,30 (br. s, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,86 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 0,81-1,30 (m, 8H), ppm.

Общая процедура получения соответствующих пиридинов согласно примерам 1-135.

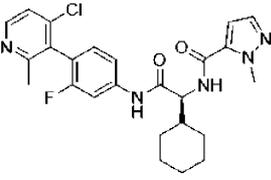
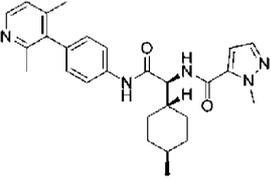
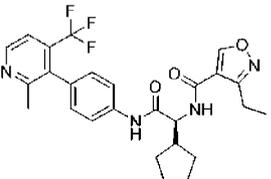
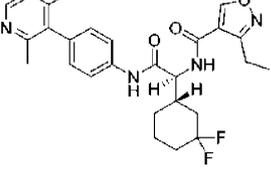
Референсный пример 136 (соответствующий соединению, представляющему собой N-оксид, согласно примеру 1):

N-((S)-2-((4-(2,4-диметилпиридин-3-ил)фенил)амино)-2-оксо-1-((S)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этил)-1-метил-1H-пирозол-5-карбоксамид.



К раствору 50 мг (2,4-диметил-3-(4-((S)-2-(1-метил-1H-пирозол-5-карбоксамидо)-2-((S)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)ацетидамо)фенил)пиридин-1-оксида (пример 1; 50 мг, 0,078 ммоль) в THF (1,2 мл) добавляли насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl (1,2 мл), а затем цинковый порошок (100 мг; 1,4 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение ночи при к.т. анализ HPLC показал полное расходование исходного материала. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью насыщ. NaHCO<sub>3</sub>, воды и солевого раствора, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали летучие вещества. Остаток очищали посредством SFC с получением указанного в заголовке соединения (26 мг, 67%) в виде бесцветного твердого вещества. LC-MS:  $R_f=0,85$  мин; MS: масса/заряд=494,4 [MH]<sup>+</sup> (способ 8).

Следующие референсные примеры получали в соответствии с процедурой, описанной для референсного примера 136.

Номер референсного примера	Номер примера для соответствующего N-оксида	Структура	Название	LC-MS
137	2		N-((1S)-2-((4-(4-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-3-фторфенил)амино)-1-циклогексил)-2-оксоэтил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид	Rt=0,84 мин; MS: масса/заряд=492,4 [MH] <sup>+</sup> (способ 8)
138	3		N-((S)-2-((4-(2,4-диметилпиридин-3-ил)фенил)амино)-1-((1r,4S)-4-метилциклогексил)-2-оксоэтил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид	Rt=0,89 мин; MS: масса/заряд=460,5 [MH] <sup>+</sup> (способ 8)
139	5		(S)-N-(1-циклопентил)-2-((4-(2-метил-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил)-3-этилизоксазол-4-карбоксамид	Rt=1,24 мин; MS: масса/заряд=501,3 [MH] <sup>+</sup> (способ 5)
140	6		N-((S)-2-((4-(4-хлор-2-метилпиридин-3-ил)фенил)амино)-1-((S)-3,3-дифторциклогексил)-2-оксоэтил)-3-этилизоксазол-4-карбоксамид	Rt=1,21 мин; MS: масса/заряд=517,3 [MH] <sup>+</sup> (способ 5)

141	7		N-((S)-2-((4-(2,4- диметилпиридин-3- ил)фенил)амино)-2- оксо-1-((1r,4S)-4- (трифторметил)циклоге ксил)этил)-1-этил-1H- пиразол-5-карбоксамид	Rt=0,95 мин; MS: масса/заряд= 528,4 [MH] <sup>+</sup> (способ 8)
142	8		N-((S)-2-((4-(2,4- диметилпиридин-3- ил)фенил)амино)-2- оксо-1-((1r,4S)-4- (трифторметил)циклоге ксил)этил)-3- этилизоксазол-4- карбоксамид	Rt=0,97 мин; MS: масса/заряд= 529,4 [MH] <sup>+</sup> (способ 8)
143	9		N-((S)-1-((S)-3,3- дифторциклогексил)-2- ((4-(2-метил-4- (трифторметил)пиридин -3-ил)фенил)амино)-2- оксоэтил)-3- метилизоксазол-4- карбоксамид	Rt=1,16 мин; MS: масса/заряд= 537,4 [MH] <sup>+</sup> (способ 8)
144	12		N-((S)-2-((4-(2,4- диметилпиридин-3- ил)фенил)амино)-1-((S)- 4-фторциклогекс-3-ен-1- ил)-2-оксоэтил)-1- метил-1H-пиразол-5- карбоксамид	Rt=0,68 мин; MS: масса/заряд= 462,3 [MH] <sup>+</sup> (способ 8)

Биологические анализы и данные.

Активность соединения в соответствии с настоящим изобретением можно оценить с помощью следующих способов *in vitro*. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль проявляют ценные фармакологические свойства, которые, например, показаны в тестах, представленных в следующих разделах, и, тем самым, они показаны для терапии, связанной с IL-17.

Экспрессия, очистка и мечение белков.

Биотинилированный IL-17A человека.

Для получения конструкции для экспрессии IL-17A амплифицировали вставку, представляющую собой встречающийся в природе лидер-hsIL17A (aa24-155)-APP6, посредством PCR из существующей конструкции (кат. № 3713, NPL012065, natLeader-hsIL-17 aa24-151-APP/pRS5a; SEQ ID NO: 1) с использованием специфических праймеров. Прямой праймер RS198: 5' CATACGATTTAGGTGA (SEQ ID NO: 2) и обратный праймер RS4930;

5' CCTCTAGAGCGGCCGCTTAGGAGTCGTGACGGAATTCGGCCACATGGTGGACAAT  
CGGGGTGACACAGGTGCAC (SEQ ID NO: 3).

Продукт PCR клонировали в вектор экспрессии pRS5a (обработанный подходящими ферментами HindIII и NotI для рестрикции) посредством технологии In-Fusion с получением плазмиды для экспрессии NPL016964 (SEQ ID NO: 4).

Обеспечивали экспрессию IL-17A человека в клетках 6E HEK293 с применением среды V3 (проприетарная среда для культивирования клеток Novartis, патент: WO 2011/134920 A1). Клетки разбавляли за один день перед началом экспрессии (конечная плотность  $1-2 \times 10^6$  клеток/мл с целью, чтобы они находились в экспоненциальной фазе роста на следующее утро. В день осуществления экспрессии культуру центрифугировали при 300×об/мин на протяжении 20 мин и ресуспендировали в свежей среде V3. Осуществление экспрессии начинали при плотности клеток, составляющей приблизительно  $3 \times 10^6$  клеток/мл. Сначала к культуре добавляли один миллиграмм (мг) плазмидной ДНК (плазмиды NPL016964) на литр (л) (конечный объем после инкубирования), а затем, после перемешивания, 4 мг/л PEI (полиэтиленimina) в качестве реагента для трансфекции. Через 4 ч инкубации при 120 об/мин, 37°C, при 5% CO<sub>2</sub> культуру разбавляли свежей средой V3 до достижения конечной плотности  $1,5 \times 10^6$  клеток/мл в 3 л колбах для встряхивания (1 л/колба). Инкубацию проводили на платформе орбитального встряхивателя при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и 100 об/мин в течение 5 дней. Культуры затем центрифугировали при 2000 об/мин в течение 15 мин и супернатант концентрировали с применением системы Pellicon (мембрана 10MWCO). Концентрированный образец загружали в колонку CJM112 с сефарозой 4B и элюировали с помощью 0,1 М глицина-HCl, pH 2,7. Указанная колонка содержала моноклональное антитело к IL-17A (CJM112, описанное как XAB4 в WO 2014/122613 A1), связанное с CNBγ-активированной сефарозой 4B (Pharmacia) при плотности, составляющей 10 мг/мл смолы. Фракции собирали в пробирки, предварительно заполненные 10% 1 М буфером Трис, pH 8. Объединенные фракции концентрировали путем ультрафильтрации (мембрана 10MWCO AMICON) и дополнительно очищали с помощью эксклюзионной хроматографии (колонка HiLoad 26/60 Superdex 75, GE Healthcare) в PBS, pH 7,4. Фракции объединяли на основании анализа SDS-PAGE.

Химическое биотинилирование IL-17A человека проводили с применением 5-кратного избытка EZ-Link-сульфо-NHS-LC-LC-биотина (кат. № 21338; Thermo Scientific) в PBS, pH 7,4. Через один час инкубации при комнатной температуре реакцию останавливали с помощью 1 М Трис, pH 8, и удаляли избыток биотина путем прогона образца через обессоливающую колонку Zeba Spin (Thermo Scientific) в PBS, pH 7,4.

AF647-меченный IL-17RA человека (PN110235).

FL (полноразмерный) cDNA-клон hsIL17RA заказывали у imaGenes (кат. № 3784, NPL012318; SEQ ID NO: 5). Вставку (aa33-320)-APP6-Avi CD33-hIL17RA амплифицировали посредством 2-стадийной PCR с применением наборов праймеров RS3766/3768 для первой стадии и RS3767/3769 для второй стадии. Клонирование проводили с применением технологии Gateway: изначально вставку клонировали посредством реакции BP в pDON201 (исходный клон), а затем посредством реакции LR в pDESTRS5a с получением плазмиды для экспрессии NPL012271 (SEQ ID NO: 6).

Последовательности праймеров являются следующими: прямой праймер 1 RS3766:

5'

CCATGCCCTGCTCCTGCTGCTGCCCCTGCTGTGGGCCGGAGCCCTGGCCCTGCGAC  
TCCTGGACCACCGGGCGCTGG (SEQ ID NO: 7), обратный праймер 1 RS3768: 5'  
GCTTCAAAGATATCGTTCAGGCCGCCGGAGTCGTGACGGAATCCCACAGGGG  
CATGTAGTCCGGAATTGG (SEQ ID NO: 8), прямой праймер 2 RS3767: 5'  
GGGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTTGGCCGCCACCATGCCCTGCTCCTGCT  
GCTGCCCCTGCTGG (SEQ ID NO: 9) и обратный праймер 2 RS3769: 5'  
GGGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTCAATTATTCATGCCACTCAATTTTCTGC  
GCTTCAAAGATATCGTTCAGGC (SEQ ID NO: 10).

IL-17RA человека экспрессировали в клетках HEK293 6E с применением среды V3, как описано выше для IL-17A. Рекомбинантный белок захватывали в колонке для аффинной хроматографии для связывания APP и элюировали с помощью одноступенчатого градиента 0,1 М глицина (pH 2,7). Указанная колонка содержит моноклональное антитело к APP, связанное с CNBγ-активированной сефарозой 4B (Pharmacia) при плотности 10 мг/мл смолы. Аминокислотная последовательность легкой цепи и тяжелой цепи используемого антитела к APP предусматривала SEQ ID NO: 11 и 12 соответственно. Уровень pH незамедлительно повышали путем добавления 1,0 М Трис (pH 8,5) к элюируемой фракции. Выделенный белок затем концентрировали с помощью ультрафильтрации и дополнительно очищали посредством эксклюзионной хроматографии с применением High-Load Superdex-200 26/80, уравновешенной PBS, pH 7,4.

Перед мечением концентрацию IL-17RA определяли с помощью HPLC. Добавляли 5-кратный избыток сукцинимидилового сложного эфира Alexa Fluor647 и карбоновой кислоты (кат. № A200066; Invitrogen) и через один час инкубации при комнатной температуре образец очищали посредством обессоли-

вающей колонки Zeba Spin (Thermo Scientific), уравновешенной в PBS, pH 7,4. Делали вывод об эффективности мечения на основании измерений поглощения при 280 нм и 650 нм.

Анализ TR-FRET в отношении IL-17A×IL-17RA человека.

Разбавления исследуемых соединений в DMSO вносили в белые 384-луночные планшеты с малым объемом (Greiner, № 784075). Конкретно, растворы со ступенчато изменяющимися концентрациями (от 5 мМ до 150 нМ; шестнадцать стадий 2-кратного разбавления) распределяли при 0,2 мкл/луночка с получением конечных концентраций для анализа в диапазоне от 100 мкМ до 3 нМ. Каждое значение концентрации соединения тестируют в двух повторностях.

Все компоненты для анализа разбавляют в PBS, содержащем 0,05% Tween 20 (Sigma, № P1379, 5% исходный раствор в воде), 1 мм EDTA (Invitrogen, № 15575-038; 0,5 М исходный раствор, pH 8) и 0,05% бычий сывороточный альбумин (Roche; 5% исходный раствор в воде). Конечный общий объем для анализа составляет 10 мкл. Реагенты добавляют с применением устройства Multidrop Combi (ThermoFisher, № 5840320); в промежутках между использованием реагентов прибор промывают с помощью буфера.

(i) Биотинилированный IL-17A человека (PN106276; исходный раствор: 55,87 мкМ) добавляют при 5 мкл/луночка из 10 нМ промежуточного разбавления с получением конечной аналитической концентрации, составляющей 5 нМ. Каждый планшет для анализа содержит "низкие контроли", где вместо IL-17A добавляют буфер.

(ii) Через 30 мин инкубации при к.т. добавляют 2,5 мкл/луночка AF647-меченного IL-17RA человека (PN110235; исходный раствор: 2,91 мкМ) из 120 нМ промежуточного раствора с получением конечной аналитической концентрации, составляющей 30 нМ.

(iii) После 30 мин инкубации при к.т. добавляют 2,5 мкл/луночка Еи-стрептавидина (PerkinElmer, № AD0062; исходный раствор: 500 мкг/мл=8,3 мкМ) из 4 нМ промежуточного разбавления с получением конечной концентрации 1 нМ.

Через период инкубации от 30 до 60 мин измеряют FRET с применением многоканального ридера EnVision 2101 (Perkin Elmer) при длине волны возбуждения 320 нм и длине волны испускания 615 и 665 нм (программа "TR-FRET Screening", инструмент: NIBR-00013163).

Каждый планшет содержит исследуемые соединения, представленные в колонках 1-22, и контроли, представленные в колонках 23 и 24. Нейтральный контроль (NC) содержит все компоненты для анализа, но содержит DMSO вместо тестируемого соединения. Активный контроль (AC) имитирует полное ингибирование взаимодействия лиганда IL-17, что достигается путем замены биотинилированного цитокина буфером. Значения флуоресценции для испускания при 615 нм и 665 нм загружали в программное обеспечение Helios для оценки. На стадии нормализации значения ридера преобразовывали в % активности с применением формулы:

$$\% \text{ активности} = -100 * (x - \text{NC}) / (\text{AC} - \text{NC}),$$

где NC и AC представляют собой медианные значения для лунок нейтрального и активного контролей в одном и том же планшете.

На основании данных относительно активности при каждой концентрации соединения получали значения IC<sub>50</sub> с применением 4-параметрической логистической функции ("модель углового коэффициента Хилла") Helios.

Высвобождение IL-6 из клеток NHDF (нормальные фибробласты кожи человека).

Клетки NHDF, выделенные из нормальной мезодермы взрослого человека, соединительные ткани, культивировали в среде для роста фибробластов, содержащих 2% добавку. Клетки отделяли от пластика с применением раствора аккутазы, промывали и высевали в 96-луночные планшеты при плотности 5×10<sup>3</sup>/луночка в среду для роста фибробластов без добавок. Клеткам позволяли прикрепиться в течение ночи перед тем, как их инкубировали со смесью соединения/цитокин.

Исходные растворы соединений (10 мМ в DMSO) последовательно разбавляли в 96-луночных планшетах в среде для роста фибробластов, содержащей 0,2% добавку, с получением максимальной аналитической концентрации, составляющей 10 мкМ. Разбавленные соединения предварительно инкубировали с рекомбинантным IL-17AA человека или IL-17AF плюс TNF-α человека в течение 30 мин при комнатной температуре на встряхивателе. Клетки NHDF ресуспендировали в среде для роста фибробластов/0,2% добавка (100 мкл/луночка) с последующим добавлением к клеткам смеси цитокин/соединение (100 мкл/луночка) с получением конечной исходной концентрации соединения, составляющей 10 мкМ. Клетки инкубировали со смесью соединение/цитокина в течение 24 ч при 37°C (5% CO<sub>2</sub>). Во время периода культивирования конечные концентрации для IL-17AA составляли 30 пМ, для IL-17AF составляли 250 пМ и для TNF-α составляли 6 пМ. Конечные концентрации DMSO или плазмы составляли 0,1% или 20% соответственно. Все процедуры инкубации соединений проводили в двух повторностях. Собирали супернатанты для подсчета IL-6 с применением ELISA в соответствии с инструкциями изготовителя. Измеряли оптическую плотность при 450 нм с применением многоканального планшет-ридера EnVision (Perkin Elmer). Значения уровней IL-6, продуцированного после стимуляции TNF-α, вычитали из значений для IL-6, продуцированного после совместной стимуляции IL-17/TNF-α. Такие специфические к IL-17 концентрации IL-6 применяли для расчета значений IC<sub>50</sub>. Значения IC<sub>50</sub> для ингибиторов затем опре-

деляли с применением модели подбора сигмоидальной кривой зависимости ответа от дозы (Excel Xlfit, модель 205).

В следующей таблице представлена активность для примеров 1-135 в клеточных анализах и анализах TR-FRET.

Пример	Название	IL17AA+T NF IC50 IL-6 [мкмоль 1-1]	IL17AA FRET/IL1 7Rawt IC50 [мкмоль 1-1]
1	2,4-диметил-3-(4-((S)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-2-((S)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)ацетамидо)фенил)пиридин-1-оксид	0,004	0,008

2	4-хлор-3-(4-((S)-2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид (смесь атропоизомеров)	0,015	0,024
2a	4-хлор-3-(4-((S)-2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид (один атропоизомер)	0,037	0,049
2b	4-хлор-3-(4-((S)-2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид (один атропоизомер)	0,014	0,017
3	2,4-диметил-3-(4-((S)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-2-((1r,4S)-4-метилциклогексил)ацетамидо)фенил)пиридин-1-оксид	0,007	0,024
4	4-хлор-3-(4-((S)-2-(3-этилизоксазол-4-карбоксамидо)-2-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетамидо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,012	0,026
5	(S)-3-(4-(2-циклопентил-2-(3-этилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид	0,009	0,028
6	4-хлор-3-(4-((S)-2-((S)-3,3-дифторциклогексил)-2-(3-этилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,005	0,048
7	3-(4-((S)-2-(1-этил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-2-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,026	0,046
8	3-(4-((S)-2-(3-этилизоксазол-4-карбоксамидо)-2-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетамидо)фенил)-2,4-	0,004	0,041

	диметилпиридин-1-оксид		
9	3-(4-((S)-2-((S)-3,3-дифторциклогексил)-2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид	0,004	0,060
10	3-(4-((S)-2-((S)-3,3-дифторциклогексил)-2-(1-этил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид	0,011	0,093
11	(S)-3-(4-(2-(4,4-дифторциклогексил)-2-(1-этил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид	0,02	0,082
12a	3-(4-((S)-2-((R)-4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид или 3-(4-((S)-2-((S)-4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,017	0,112
12b	3-(4-((S)-2-((R)-4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид или 3-(4-((S)-2-((S)-4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,008	0,151
13a	(S)-4-хлор-3-(4-(2-(4,4-дифторциклогексил)-2-(1-этил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,011	0,016
13b	(R)-4-хлор-3-(4-(2-(4,4-дифторциклогексил)-2-(1-этил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метилпиридин-	n.t.	30,4

	1-оксид		
14	4-хлор-3-(4-((S)-2-циклогексил-2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,009	0,024
15	4-хлор-3-(4-((S)-2-циклогексил-2-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,010	0,052
16	4-хлор-3-(4-((S)-2-циклогексил-2-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,013	0,084
17	4-хлор-3-(4-((S)-2-циклогексил-2-(3-метилизотиазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,018	0,118
18	4-хлор-2-метил-3-(4-((S)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-2-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетамидо)фенил)пиридин-1-оксид	0,028	0,025
19	4-хлор-2-метил-3-(4-((S)-2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)-2-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетамидо)фенил)пиридин-1-оксид	0,020	0,026
20	4-хлор-3-(4-((S)-2-(1-этил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-2-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетамидо)фенил)-2-метилпиридин-1-окси	n.t.	0,68
21	(S)-3-(4-(2-циклопентил-2-(1-этил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид	0,031	0,039
22	(S)-3-(4-(2-циклопентил-2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид	0,066	0,059

23	2,4-диметил-3-(4-((S)-2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)-2-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетамидо)фенил)пиридин-1-оксид	0,006	0,060
24	2,4-диметил-3-(4-((S)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-2-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетамидо)фенил)пиридин-1-оксид	0,048	0,114
25	3-(4-((S)-2-(3-(метоксиметил)изоксазол-4-карбоксамидо)-2-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,069	0,178
26	3-(4-((S)-2-((S)-3,3-дифторциклогексил)-2-(3-этилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид	0,014	0,044
27	(S)-3-(4-(2-(4,4-дифторциклогексил)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид	0,115	0,121
28	3-(4-((S)-2-(3-этилизоксазол-4-карбоксамидо)-2-((S)-4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,022	0,02
29	3-(4-((S)-2-((S)-4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)-2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,047	0,085
30	3-(4-((S)-2-((S)-3,3-дифторциклогексил)-2-(3-этилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,012	0,046
31	(S)-3-(4-(2-(4,4-дифторциклогексил)-2-(3-этилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,015	0,114
32	(S)-3-(4-(2-(4,4-дифторциклогексил)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,05	0,286

33	(S)-3-(4-(2-(4,4-дифторциклогексил)-2-(3-(метоксиметил)изоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,088	1,15
34	(S)-3-(4-(2-циклопентил-2-(3-этилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,1	0,081
35	(S)-3-(4-(2-циклопентил-2-(1-этил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,212.	0,306
36	(S)-3-(4-(2-циклопентил-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,038	1,41
37	(S)-3-(4-(2-циклопентил-2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,06	0,396
38	(S)-3-(4-(3-(2-хлорфенил)-2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)пропанамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,131	0,017
39	(S)-3-(4-(2-циклогексил-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,02	0,191
40	(S)-3-(4-(2-циклогептил-2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,002	0,025
41	(S)-3-(4-(2-циклогептил-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,009	0,024
42	(S)-3-(4-(2-циклогептил-2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,012	0,026
43	2,4-диметил-3-(4-(2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-2-(1-метилциклогексил)ацетамидо)фенил)пиридин-1-	n.t.	78,9

	оксид		
44	(S)-6'-(2-циклогептил-2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетиамидо)-2,4-диметил-[3,3'-бипиридин]-1-оксид	0,018	0,034
45	(S)-4-хлор-3-(4-(2-циклогексил-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетиамид)фенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,026	0,026
46	4-хлор-2-метил-3-(4-((S)-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-2-((1г,4S)-4-метилциклогексил)ацетиамидо)фенил)пиридин-1-оксид	0,004	0,018
47	(S)-4-хлор-3-(4-(2-циклогептил-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетиамидо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,007	0,017
48	(S)-4-хлор-3-(4-(2-циклогептил-2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетиамидо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,001	0,012
49	(S)-4-хлор-3-(4-(2-(4,4-дифторциклогексил)-2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетиамидо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,031	0,058
50	3-(4-((S)-2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-2-((S)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)ацетиамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,001	0,023
51	4-хлор-3-(4-(2-(4,4-дифторциклогексил)-2-(3-этилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетиамидо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,062	0,066
52	(S)-4-хлор-3-(4-(2-(4,4-дифторциклогексил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетиамидо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,08	0,043
53	(S)-3-(4-(2-циклогексил-2-(2-метилфуран-3-карбоксамидо)ацетиамидо)фенил)-2,4-	0,086	0,016

	диметилпиридин-1-оксид		
54a	4-хлор-3-(4-((S)-2-((1R,3s,5S)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,034	0,028
54b	4-хлор-3-(4-((R)-2-((1R,3s,5S)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксид	n.t.	10,9
55	4-хлор-3-(4-((2S)-2-(4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,027	0,038
56	4-хлор-3-(2-фтор-4-((S)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-2-((1r,4S)-4-метилциклогексил)ацетамидо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,004	0,021
57	3-(4-(2-((1R,3s,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)-2-фторфенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид	0,012	0,037
58	3-(4-(2-((1R,3s,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-(1-этил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)-2-фторфенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид	0,012	0,044
59	(S)-4-хлор-3-(4-(2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)-3-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,056	0,049
60	(S)-4-хлор-6'-(2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)-2-метил-[3,3'-бипиридин]-1-оксид	0,236	0,123
61	(S)-4-хлор-3-(4-(2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)-2,6-дифторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,016	0,018
62	4-хлор-3-(4-((S)-2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)-2,3-	0,007	0,015

	дифторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид		
63	4-хлор-3-(4-((S)-2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)-2,5-дифторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,057	0,247
64	3-(4-((S)-2-((1R,3s,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-(1-этил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид	0,025	0,074
65	3-(4-((2S)-2-(4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид	0,024	0,057
66	3-(4-((S)-2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)-2-фторфенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид	0,004	0,018
67	(S)-3-(4-(2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид	0,015	0,124
68	(S)-3-(4-(2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-3,3-дифенилпропанамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,016	0,076
69	(S)-4-хлор-2-метил-3-(4-(2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-3,3-дифенилпропанамидо)фенил)пиридин-1-оксид	0,020	0,090
70	3-(4-(2-(бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-(1-этил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид	0,026	0,084
71	3-(4-(2-(бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид	0,035	0,086
72	(S)-3-(4-(3-(2-фторфенил)-2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)пропанамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	3,4	0,454

73	(S)-3-(4-(2-циклопентил-2-(2-метил-4-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид	n.t.	1,41
74	(S)-2,4-диметил-3-(4-(2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)-3-фенилпропанамидо)фенил)пиридин-1-оксид	> 10	1,53
75	(S)-2,4-диметил-3-(4-(2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-3-фенилпропанамидо)фенил)пиридин-1-оксид	> 10	2,64
76	4-хлор-3-(4-((S)-2-циклогексил-2-(1-(2-метокси-2-оксоэтил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид	n.t.	0,603
77	4-хлор-3-(4-((S)-2-циклогексил-2-(1-(2-(диметиламино)этил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,151	0,436
78	3-(4-((S)-2-(3-(гидроксиметил)изоксазол-4-карбоксамидо)-2-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	n.t.	1,69
79	(S)-3-(4-(2-(3-(аминометил)изоксазол-4-карбоксамидо)-2-циклогексилацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	n.t.	0,918
80	(S)-3-(4-(2-циклогексил-2-(3-((диметиламино)метил)изоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	n.t.	4,45
81	(S)-3-(4-(2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-4-метилпиридин-1-оксид	n.t.	3,74
82	(S)-3-(4-(2-циклогексил-2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,035	0,085

83	(S)-3-(4-(2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,115	1,98
84	3-(2-фтор-4-((S)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-2-((1r,4S)-4-метилциклогексил)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,008	0,014
85	(S)-4-хлор-3-(3-хлор-4-(2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксид	n.t.	20,9
86	3-(4-((2S)-2-(3,3-дифторциклопентил)-2-(3-этилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,232	0,119
87	3-(4-((2S)-2-(3,3-дифторциклопентил)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,504	0,489
88	3-(4-((2S)-2-(3,3-дифторциклопентил)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,298	0,45
89	(S)-2-хлор-3-(4-(2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-4-метилпиридин-1-оксид	0,083	0,286
90	4-хлор-3-(4-((S)-2-циклогексил-2-(3-(метоксиметил)изоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,005	0,065
91	3-(2-фтор-4-((S)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-2-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,039	0,134
92	(S)-5-хлор-3-(4-(2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,028	0,372
93	(S)-4-хлор-3-(4-(2-циклогексил-2-(1-метил-1H-	0,058	0,601

	пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)-2-фторфенил)пиридин-1-оксид		
94	(S)-3-(4-(2-циклогексил-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,047	0,128
95	3-(4-((S)-2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)-2-фторфенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,019	0,125
96	3-(4-((S)-2-циклогексил-2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)-2-фторфенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,007	0,070
97	(S)-4-(4-(2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-3,5-диметилпиридин-1-оксид	n.t.	1,73
98	(S)-4-(4-(2-циклогексил-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-3,5-диметилпиридин-1-оксид	n.t.	1,4
99	(S)-4-(4-(2-циклогептил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-3,5-диметилпиридин-1-оксид	0,081	0,208
100	(S)-4-(4-(2-циклогептил-2-(1-циклопропил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-3,5-диметилпиридин-1-оксид	0,046	0,243
101	(S)-4-(4-(2-циклогептил-2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-3,5-диметилпиридин-1-оксид	0,022	0,085
102	(S)-4-(4-(2-(1-циклобутил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-2-циклогептилацетамидо)фенил)-3,5-диметилпиридин-1-оксид	0,017	0,123
103	3,5-диметил-4-(4-((S)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-2-((S)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)ацетамидо)фенил)пиридин-1-оксид	0,045	0,072
104	(S)-3-(4-(2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-(дифторметил)-	0,139	1,6

	4-метилпиридин-1-оксид		
105	(S)-4-(4-(2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетиамидо)фенил)-3-метилпиридин-1-оксид	0,022	0,041
106	4-хлор-3-(4-((S)-2-(4,4-дифторциклогексил)-2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетиамидо)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,018	0,05
107	4-хлор-3-(4-((S)-2-(4,4-дифторциклогексил)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетиамидо)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,015	0,019
108	4-хлор-3-(4-(2-(4,4-дифторциклогексил)-2-(1-этил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетиамидо)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,007	0,03
109	3-(4-((S)-2-(4,4-дифторциклогексил)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетиамидо)-2-фторфенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,084	0,164
110	4-хлор-3-(4-((S)-2-((S)-3,3-дифторциклогексил)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетиамидо)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,008	0,023
111	(S)-4-(4-(2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетиамидо)фенил)-3-метилпиридин-1-оксид	n. t.	4,78
112	(S)-4-хлор-3-(4-(2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетиамидо)фенил)пиридин-1-оксид	0,162	1,04
113	(S)-3-(4-(2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетиамидо)фенил)-2,5-диметилпиридин-1-оксид	0,038	0,339
114	(S)-3-(4-(2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетиамидо)фенил)-2-фтор-4-метилпиридин-1-оксид	n. t.	2,79
115	(S)-3-(4-(2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетиамидо)фенил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,201	1,38

116	(S)-4-(4-(2-циклогептил-2-(1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-6-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-3,5-диметилпиридин-1-оксид	0,118	0,304
117	(S)-4-(4-(2-циклогептил-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-6-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-3,5-диметилпиридин-1-оксид	0,121	0,161
118	(S)-4-(4-(2-(2-ацетил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-6-карбоксамидо)-2-циклогептилацетамидо)фенил)-3,5-диметилпиридин-1-оксид	0,02	0,183
119	(S)-3-(4-(2-циклогептил-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-8-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,015	0,13
120	(S)-3-(4-(2-циклогептил-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-6-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,004	0,094
121	2,4-диметил-3-(4-((S)-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-6-карбоксамидо)-2-((1r,4S)-4-метилциклогексил)ацетамидо)фенил)пиридин-1-оксид	0,017	0,111
122	4-хлор-3-(4-((S)-2-циклогептил-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-6-карбоксамидо)ацетамидо)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,009	0,128
123	(S)-4-хлор-3-(4-(2-(4,4-дифторциклогексил)-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-6-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,059	0,15
124	4-хлор-3-(4-((S)-2-циклогексил-2-(2-метил-1,2,3,4-	0,008	0,172

	тетрагидропирроло[1,2-а]пиазин-6-карбоксамидо)ацетамидо)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид		
125	2,4-диметил-3-(4-((S)-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазин-6-карбоксамидо)-2-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетамидо)фенил)пиридин-1-оксид	0,018	0,174
126	(S)-3-(4-(2-циклогексил-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазин-6-карбоксамидо)ацетамидо)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,062	0,228
127	(S)-3-(4-(2-циклогексил-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазин-6-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,012	0,2355
128	3-(4-((2S)-2-(4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазин-6-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,054	0,299
129	4-хлор-3-(4-((2S)-2-(4-фторциклогексил)-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазин-6-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксид	n.t.	0,382
130	(S)-3-(4-(3-(2-хлорфенил)-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазин-6-карбоксамидо)пропанамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,956	0,124
131	(S)-3-(4-(2-циклогексил-2-(2-циклопропил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазин-6-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	n.t.	0,102
132	2,4-диметил-3-(4-((S)-2-(2-(оксетан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазин-6-	n.t.	0,866

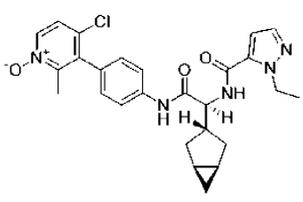
	карбоксамидо)-2-((1 $\gamma$ ,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетамидо)фенил)пиридин-1-оксид		
133	4-хлор-3-(4-((S)-2-циклогексил-2-(2-(оксетан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазин-6-карбоксамидо)ацетамидо)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,017	0,099
134	3-(4-((S)-2-(2-ацетил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазин-6-карбоксамидо)-2-циклогептилацетамидо)-2-фторфенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид	0,007	0,0728
135	(S)-3-(4-(2-циклогексил-2-(2-(2-метоксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазин-6-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	n.t.	0,451

В следующей таблице представлена активность референсных примеров 136-144 в клеточном анализе и анализе TR-FRET.

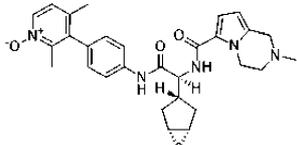
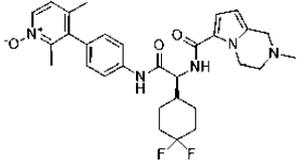
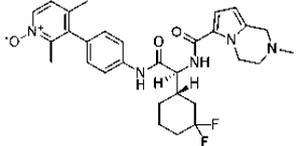
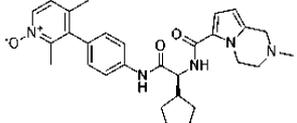
Референсный пример	Название	IL17AA+TNF IC <sub>50</sub> IL-6 [мкмоль l-1]	IL17AA FRET/IL17 RAwt IC <sub>50</sub> [мкмоль l-1]
136	N-((S)-2-((4-(2,4-диметилпиридин-3-ил)фенил)амино)-2-оксо-1-((S)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этил)-1-метил-1H-пиазол-5-карбоксамид	0,05	0,117
137	N-((1S)-2-((4-(4-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-3-фторфенил)амино)-1-циклогексил-2-оксоэтил)-1-метил-1H-пиазол-5-карбоксамид	0,578	3,79
138	N-((S)-2-((4-(2,4-диметилпиридин-3-ил)фенил)амино)-1-((1 $\gamma$ ,4S)-4-метилциклогексил)-2-оксоэтил)-1-метил-1H-пиазол-5-карбоксамид	0,055	0,552
139	(S)-N-(1-циклопентил-2-((4-(2-метил-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил)-3-этилизоксазол-4-карбоксамид	0,152	0,899

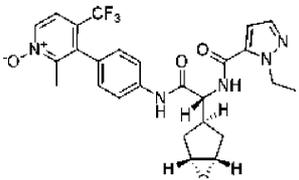
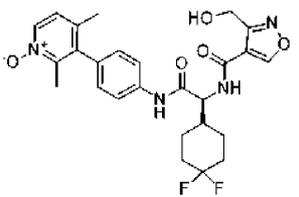
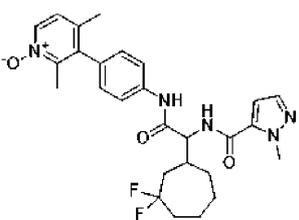
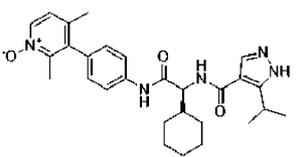
140	N-((S)-2-((4-(4-хлор-2-метилпиридин-3-ил)фенил)амино)-1-((S)-3,3-дифторциклогексил)-2-оксоэтил)-3-этилизоксазол-4-карбоксамид	n.t.	1,22
141	N-((S)-2-((4-(2,4-диметилпиридин-3-ил)фенил)амино)-2-оксо-1-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)этил)-1-этил-1H-пиразол-5-карбоксамид	n.t.	2,63
142	N-((S)-2-((4-(2,4-диметилпиридин-3-ил)фенил)амино)-2-оксо-1-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)этил)-3-этилизоксазол-4-карбоксамид	n.t.	4,38
143	N-((S)-1-((S)-3,3-дифторциклогексил)-2-((4-(2-метил-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил)-3-метилизоксазол-4-карбоксамид	n.t.	0,851
144	N-((S)-2-((4-(2,4-диметилпиридин-3-ил)фенил)амино)-1-((S)-4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)-2-оксоэтил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид	0,715	4,18

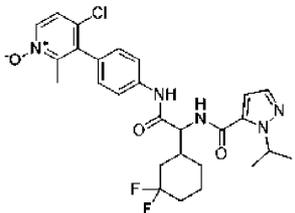
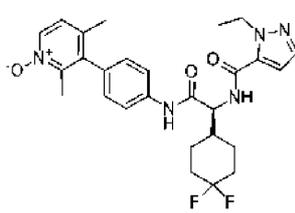
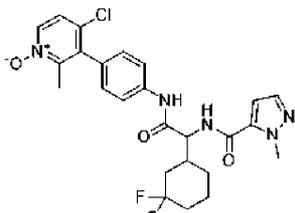
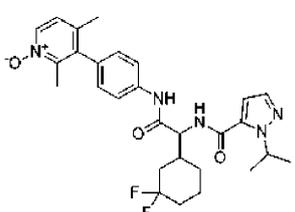
В следующей таблице представлена эффективность для дополнительных примеров 145-225, которые были получены в соответствии с процедурами, описанными для примеров 1-135, в клеточных анализах и анализах TR-FRET.

Прим.	Структура	Название	IL17AA+	IL17AA
			TNF	FRET/IL17
			IC50 IL-6	Rawt
			[мкмоль l-1]	IC50
				[мкмоль l-1]
145		3-(4-((S)-2-((1R,3s,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-(1-этил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-4-хлор-	0,0235	0,024

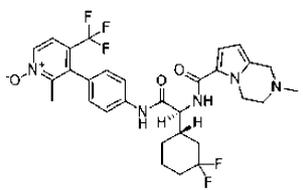
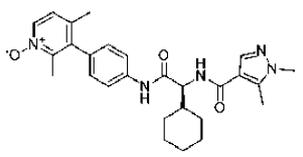
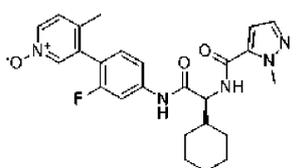
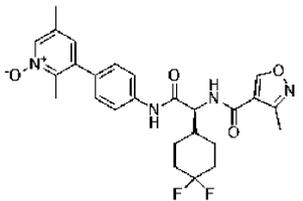
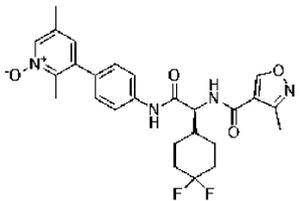
146		<p>2-метилпиридин-1-оксид 3-(4-((S)-2-((1R,3г,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид</p>	0,057	0,0863
147		<p>3-(4-(2-(3,3-дифторциклогексил)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид</p>	0,193	0,513
148		<p>(S)-6'-(2-циклогептил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)-2,4-диметил-[3,3'-бипиридин]-1-оксид</p>	0,131	0,125
149		<p>(S)-6'-(2-циклогептил-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-a]пиразин-6-карбоксамидо)ацетамидо)-2,4-диметил-[3,3'-бипиридин]-1-оксид</p>	0,059	0,118

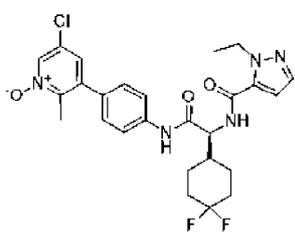
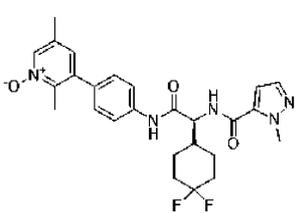
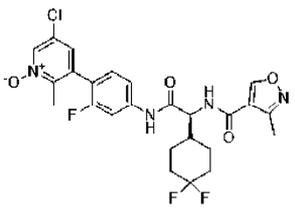
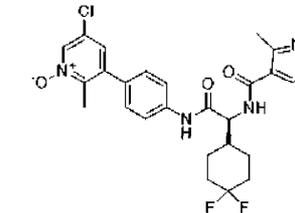
150		3-(4-((S)-2- ((1R,3r,5S)- бицикло[3.1.0]гексан -3-ил)-2-(2-метил- 1,2,3,4- тетрагидропирроло[1 ,2-а]пиразин-6- карбоксамидо)ацета мидо)фенил)-2,4- диметилпиридин-1- оксид	n.t.	0,464
151		(S)-3-(4-(2-(4,4- дифторциклогексил) -2-(2-метил-1,2,3,4- тетрагидропирроло[1 ,2-а]пиразин-6- карбоксамидо)ацета мидо)фенил)-2,4- диметилпиридин-1- оксид	0,057	0,26
152		3-(4-((S)-2-((S)-3,3- дифторциклогексил) -2-(2-метил-1,2,3,4- тетрагидропирроло[1 ,2-а]пиразин-6- карбоксамидо)ацета мидо)фенил)-2,4- диметилпиридин-1- оксид	n.t.	0,391
153		(S)-3-(4-(2-(2- циклопентил)-2-(2- метил-1,2,3,4- тетрагидропирроло[1 ,2-а]пиразин-6- карбоксамидо)ацета	n.t.	0,798

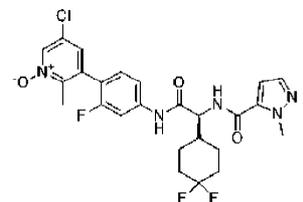
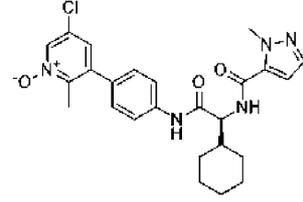
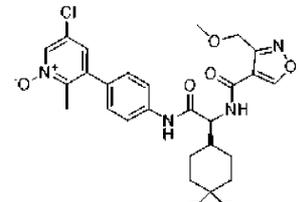
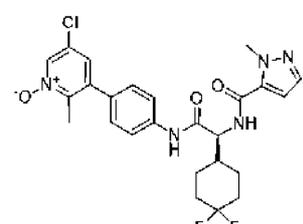
154		<p>мидо)фенил)-2,4- диметилпиридин-1- оксид</p> <p>3-(4-((R)-2- ((1R,3s,5S)- бицикло[3.1.0]гексан -3-ил)-2-(1-этил-1H- пиразол-5- карбоксамидо)ацета мидо)фенил)-2- метил-4- (трифторметил)пири дин-1-оксид</p>	n.t.	6,3
155		<p>(S)-3-(4-(2-(4,4- дифторциклогексил) -2-(3- (гидроксиметил)изок сазол-4- карбоксамидо)ацета мидо)фенил)-2,4- диметилпиридин-1- оксид</p>	n.t.	1,15
156		<p>3-(4-(2-(3,3- дифторциклогептил) -2-(1-метил-1H- пиразол-5- карбоксамидо)ацета мидо)фенил)-2,4- диметилпиридин-1- оксид</p>	0,0515	0,11
157		<p>(S)-3-(4-(2- циклогексил-2-(5- изопропил-1H- пиразол-4- карбоксамидо)ацета</p>	0,105	0,17

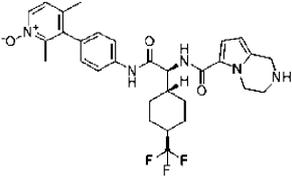
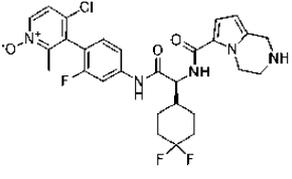
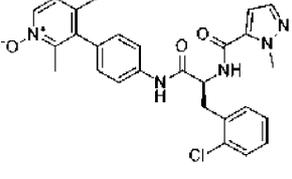
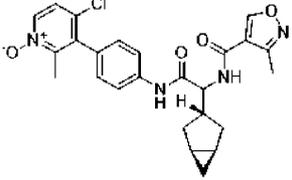
158		<p>мидо)фенил)-2,4- диметилпиридин-1- оксид</p> <p>4-хлор-3-(4-(2-(3,3- дифторциклогексил) -2-(1-изопропил-1Н- пиразол-5- карбоксамидо)ацета мидо)фенил)-2- метилпиридин-1- оксид</p>	0,0155	< 0,0061
159		<p>(S)-3-(4-(2-(4,4- дифторциклогексил) -2-(1-этил-1Н- пиразол-5- карбоксамидо)ацета мидо)фенил)-2,4- диметилпиридин-1- оксид</p>	0,031	0,1
160		<p>4-хлор-3-(4-(2-(3,3- дифторциклогексил) -2-(1-метил-1Н- пиразол-5- карбоксамидо)ацета мидо)фенил)-2- метилпиридин-1- оксид</p>	0,0523333	0,0895
161		<p>3-(4-(2-(3,3- дифторциклогексил) -2-(1-изопропил-1Н- пиразол-5- карбоксамидо)ацета мидо)фенил)-2,4- диметилпиридин-1- оксид</p>	0,0205	0,13

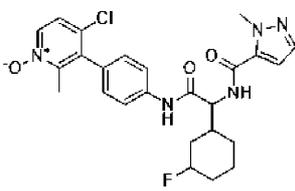
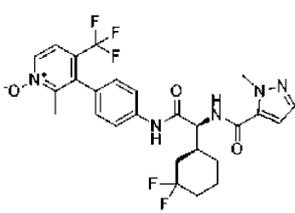
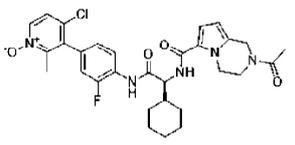
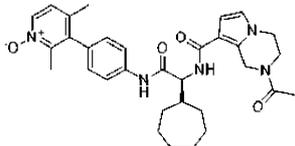
162		0,044	0,186
163		0,068	0,191
164		0,045	0,199
165		n.t.	0,301

166		карбоксамидо)ацета мидо)фенил)-2- метилпиридин-1- оксид		
167		3-(4-((S)-2-((S)-3,3- дифторциклогексил) -2-(2-метил-1,2,3,4- тетрагидропирроло[1 ,2-а]пиразин-6- карбоксамидо)ацета мидо)фенил)-2- метил-4- (трифторметил)пири дин-1-оксид	n.t.	0,358
168		(S)-3-(4-(2- циклогексил-2-(1,5- диметил-1Н- пиразол-4- карбоксамидо)ацета мидо)фенил)-2,4- диметилпиридин-1- оксид	0,21	0,155
169		(S)-3-(4-(2-(4,4- дифторциклогексил) -2-(3- метилизоксазол-4- карбоксамидо)ацета мидо)фенил)-2,5-	n.t.	1,47
169		(S)-3-(4-(2-(4,4- дифторциклогексил) -2-(3- метилизоксазол-4- карбоксамидо)ацета мидо)фенил)-2,5-	0,339	0,391

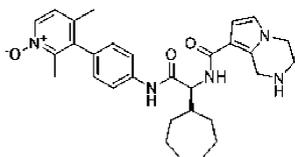
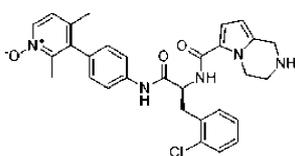
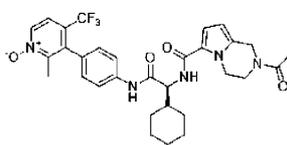
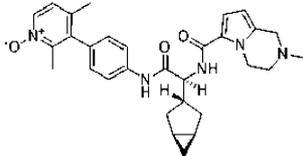
170		<p>диметилпиридин-1-оксид (S)-5-хлор-3-(4-(2-(4,4-дифторциклогексил)-2-(1-этил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксид</p>	0,231	0,402
171		<p>(S)-3-(4-(2-(4,4-дифторциклогексил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,5-диметилпиридин-1-оксид</p>	0,398	0,465
172		<p>(S)-5-хлор-3-(4-(2-(4,4-дифторциклогексил)-2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид</p>	0,531	0,596
173		<p>(S)-5-хлор-3-(4-(2-(4,4-дифторциклогексил)-2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-</p>	1,681	0,659

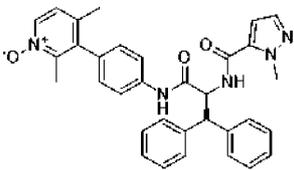
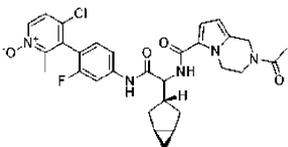
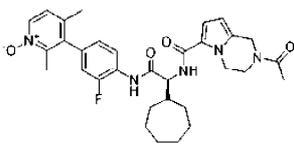
174		метилпиридин-1-оксид (S)-5-хлор-3-(4-(2-(4,4-дифторциклогексил)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,286	0,683
175		(S)-5-хлор-3-(4-(2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,13	0,846
176		(S)-5-хлор-3-(4-(2-(4,4-дифторциклогексил)-2-(3-(метоксиметил)изоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксид	n.t.	1,61
177		(S)-5-хлор-3-(4-(2-(4,4-дифторциклогексил)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-	n.t.	2,11

178		метилпиридин-1-оксид 2,4-диметил-3-(4-((S)-2-(1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазин-6-карбоксамидо)-2-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетамидо)фенил)пиридин-1-оксид	0,03	0,00896
179		4-хлор-3-(4-((S)-2-(4,4-дифторциклогексил)-2-(1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазин-6-карбоксамидо)ацетамидо)-2-фторфенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,06	0,0139
180		(S)-3-(4-(3-(2-хлорфенил)-2-(1-метил-1Н-пиазол-5-карбоксамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,372	0,052
181		3-(4-(2-((1R,3s,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-4-хлор-	0,064	0,0548

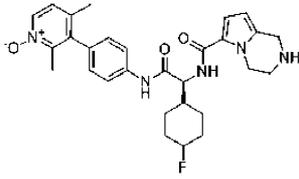
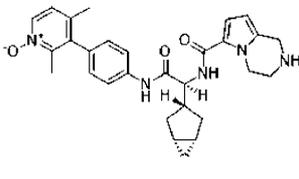
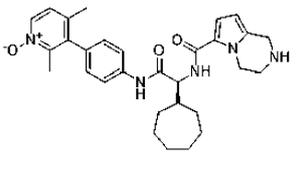
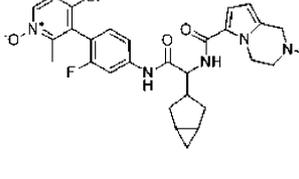
182		2-метилпиридин-1-оксид		
		4-хлор-3-(4-(2-(3-фторциклогексил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,0445	0,0612
183		3-(4-((S)-2-((S)-3,3-дифторциклогексил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксид	0,042	0,0541
184		(S)-3-(4-(2-(2-ацетил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазин-6-карбоксамидо)-2-циклогексилацетамидо)-3-фторфенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид	0,011	0,0599
185		(S)-3-(4-(2-(2-ацетил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазин-8-карбоксамидо)-2-циклогептилацетамидо)-3-фторфенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид	0,00975	0,0771

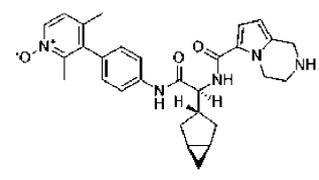
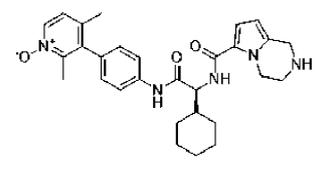
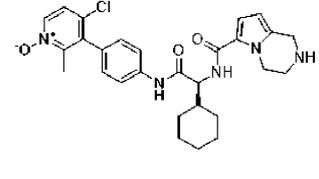
186		<p>до)фенил)-2,4- диметилпиридин-1- оксид 4-хлор-3-(2-фтор-4- ((S)-2-((S)-1,2,3,4- тетрагидронафталин- 1-ил)-2-(1,2,3,4- тетрагидропирроло[1 ,2-а]пиразин-6- карбоксамидо)ацета мидо)фенил)-2- метилпиридин-1- оксид</p>	0,034	0,0815
187		<p>3-(4-((S)-2-(2-ацетил- 1,2,3,4- тетрагидропирроло[1 ,2-а]пиразин-6- карбоксамидо)-2- циклогексилацетами до)-2-фторфенил)-4- хлор-2- метилпиридин-1- оксид</p>	0,017	0,0854
188		<p>(S)-3-(4-(2-(2-ацетил- 1,2,3,4- тетрагидропирроло[1 ,2-а]пиразин-6- карбоксамидо)-2- циклогептилацетами до)фенил)-2,4- диметилпиридин-1- оксид</p>	0,00605	0,104

189		(S)-3-(4-(2-циклогептил-2-(1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-a]пиазин-8-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиадин-1-оксид	0,0155	0,118
190		(S)-3-(4-(3-(2-хлорфенил)-2-(1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-a]пиазин-6-карбоксамидо)пропанамидо)фенил)-2,4-диметилпиадин-1-оксид	0,278	0,123
191		(S)-3-(4-(2-(2-ацетил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазин-6-карбоксамидо)-2-циклогексилацетамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиадин-1-оксид	0,0185	0,128
192		3-(4-((S)-2-((1R,3s,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиазин-6-	0,142	0,151

193		<p>карбоксамидо)ацета мидо)фенил)-2,4- диметилпиридин-1- оксид</p> <p>(S)-2,4-диметил-3-(4- (2-(1-метил-1H- пиразол-5- карбоксамидо)-3,3- дифенилпропанамид о)фенил)пиридин-1- оксид</p>	0,047	0,0973
194		<p>3-(4-(2-(2-ацетил- 1,2,3,4- тетрагидропирроло[1 ,2-а]пиразин-6- карбоксамидо)-2- ((1R,3s,5S)- бицикло[3.1.0]гексан -3-ил)ацетамидо)-2- фторфенил)-4-хлор- 2-метилпиридин-1- оксид</p>	0,047	0,165
195		<p>(S)-3-(4-(2-(2-ацетил- 1,2,3,4- тетрагидропирроло[1 ,2-а]пиразин-6- карбоксамидо)-2- циклогептилацетамидо)-3-фторфенил)- 2,4- диметилпиридин-1- оксид</p>	0,0285	0,178

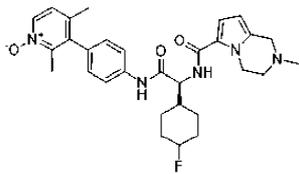
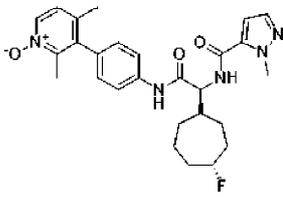
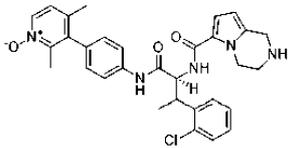
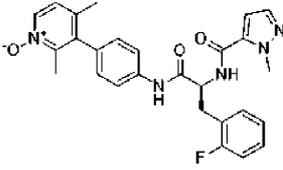
196		<p>(S)-4-хлор-3-(4-(2-(4,4-дифторциклогексил)-2-(1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-6-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксид</p>	0,0126	0,181
197		<p>3-(4-((S)-2-((1S,4S)-4-фторциклогептил)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид</p>	0,1215	0,213
198		<p>3-(4-((R)-2-((1R,3r,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид</p>	0,094	0,222
199		<p>(S)-3-(4-(2-(2-ацетил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-6-карбоксамидо)-2-циклогексилацетамидо)фенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-</p>	0,0115	0,237

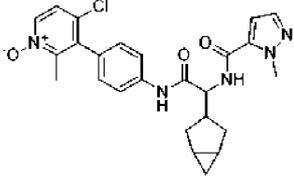
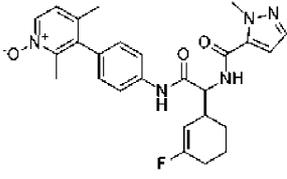
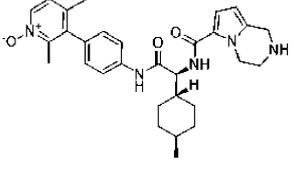
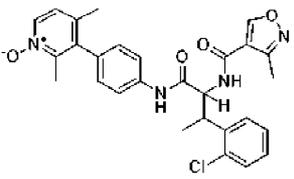
		оксид		
200		3-(4-((2S)-2-(4-фторциклогексил)-2-(1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-a]пиразин-6-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,416	0,246
201		3-(4-((S)-2-((1R,3r,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-(1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-a]пиразин-6-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,061	0,252
202		(S)-3-(4-(2-циклогептил-2-(1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-a]пиразин-6-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,073	0,257
203		3-(4-(2-(бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1	0,039	0,257

		,2-а]пиразин-6-карбоксамидо)ацетамидо)-2-фторфенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид		
204		3-(4-((S)-2-((1R,3s,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-(1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-6-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,095	0,278
205		(S)-3-(4-(2-циклогексил-2-(1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-6-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,058	0,287
206		(S)-4-хлор-3-(4-(2-циклогексил-2-(1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-6-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксид	0,063	0,296

207		<p>(S)-3-(4-(2-(4,4- дифторциклогексил) -2-(1,2,3,4- тетрагидропирроло[1 ,2-а]пиразин-6- карбоксамидо)ацета мидо)фенил)-2,4- диметилпиридин-1- оксид</p>	0,069	0,303
208		<p>3-(4-((S)-2-((S)-3,3- дифторциклогексил) -2-(1,2,3,4- тетрагидропирроло[1 ,2-а]пиразин-6- карбоксамидо)ацета мидо)фенил)-2,4- диметилпиридин-1- оксид</p>	n.t.	0,316
209		<p>3-(4-((R)-2- ((1R,3s,5S)- бицикло[3.1.0]гексан -3-ил)-2-(1-этил-1Н- пиразол-5- карбоксамидо)ацета мидо)фенил)-4-хлор- 2-метилпиридин-1- оксид</p>	0,175	0,381
210		<p>(S)-3-(4-(2-(2-ацетил- 1,2,3,4- тетрагидропирроло[1 ,2-а]пиразин-6- карбоксамидо)-2- (4,4- дифторциклогексил) ацетамидо)фенил)-2-</p>	n.t.	0,478

211		<p>метил-4- (трифторметил)пири дин-1-оксид 4-хлор-3-(4-(2- ((1R,3s,5S)-6,6- дифторбицикло[3.1.0 ]гексан-3-ил)-2- (1,2,3,4- тетрагидропирроло[1 ,2-а]пиразин-6- карбоксамидо)ацета мидо)фенил)-2- метилпиридин-1- оксид</p>	n.t.	0,499
212		<p>3-(4-(3-(2- хлорфенил)-2-(2- метил-1,2,3,4- тетрагидропирроло[1 ,2-а]пиразин-6- карбоксамидо)бутан амидо)фенил)-2,4- диметилпиридин-1- оксид</p>	n.t.	0,502
213		<p>3-(4-((2S)-3-(2- хлорфенил)-2-(2- метил-1,2,3,4- тетрагидропирроло[1 ,2-а]пиразин-6- карбоксамидо)бутан амидо)фенил)-2,4- диметилпиридин-1- оксид</p>	2,584	0,533

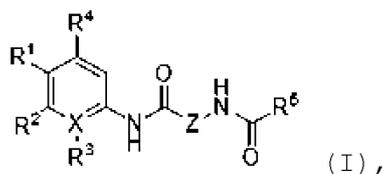
214		<p>3-(4-((2S)-2-(4-фторциклогексил)-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-6-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид</p>	n.t.	0,69
215		<p>3-(4-((S)-2-((1S,4R)-4-фторциклогептил)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид</p>	0,138	0,755
216		<p>3-(4-((2S)-3-(2-хлорфенил)-2-(1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-а]пиразин-6-карбоксамидо)бутанамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид</p>	n.t.	0,796
217		<p>(S)-3-(4-(3-(2-фторфенил)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)пропанамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид</p>	2,959	1,1

218		3-(4-(2-(бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-4-хлор-2-метилпиридин-1-оксид	0,0195	0,0675
219		3-(4-(2-(3-фторциклогекс-2-ен-1-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,142	2,29
220		2,4-диметил-3-(4-((S)-2-((1r,4S)-4-метилциклогексил)-2-(1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-a]пиазин-6-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)пиридин-1-оксид	n.t.	2,31
221		3-(4-(3-(2-хлорфенил)-2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)бутанамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксид	0,264	0,0719

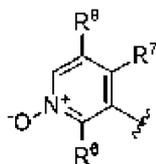
222		<p>3-(4-(2-(3,5- дифторциклогексил) -2-(1-метил-1Н- пиразол-5- карбоксамидо)ацета мидо)фенил)-2,4- диметилпиридин-1- оксид</p>	n.t.	7,29
223		<p>3-(4-((2S)-2- (бицикло[3.1.0]гекса н-3-ил)-2-(1-этил- 1Н-пиразол-5- карбоксамидо)ацета мидо)фенил)-2- метил-4- (трифторметил)пири дин-1-оксид</p>	n.t.	9,08
224		<p>(S)-3-(4-(2- циклогексил)-2-(1- метил-1Н-пиразол-5- карбоксамидо)ацета мидо)фенил)-4- изопропил-2- метилпиридин-1- оксид</p>	0,108	2,19
225		<p>3-(4-(2-((1R,3s,5S)- бицикло[3.1.0]гексан -3-ил)-2-(1-метил- 1Н-пиразол-5- карбоксамидо)ацета мидо)-2-фторфенил)- 4-хлор-2- метилпиридин-1- оксид</p>	0,012	0,029

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение формулы (I)

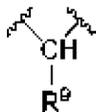


где

R<sup>1</sup> представляет собойR<sup>6</sup> в каждом случае выбран из H, F, Cl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-фторалкила;R<sup>7</sup> в каждом случае выбран из H, Cl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-фторалкила;R<sup>8</sup> выбран из H, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила и гидроксиметила;X представляет собой C или N, и если X представляет собой N, то R<sup>3</sup> отсутствует;R<sup>2</sup> выбран из H и F;R<sup>3</sup> выбран из H, F и Cl;R<sup>4</sup> выбран из H и F;

R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O, и при этом указанный гетероарил является незамещенным или замещенным одной или двумя группами, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила и C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-циклоалкила, где указанный C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил является незамещенным или замещенным одной или несколькими группами, независимо выбранными из F, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, -C(O)OH и NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, где R<sup>1b</sup> и R<sup>1c</sup> независимо выбраны из H и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила; или

R<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий один атом N, где указанный 5-членный гетероарил конденсирован с 6-членным гетероциклом, содержащим один атом N, при этом указанный гетероцикл является незамещенным или замещенным группой, выбранной из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила, -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-циклоалкила и оксетанила;



Z представляет собой

, где R<sup>9</sup> выбрана из

(1) моноциклического C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила и C<sub>6</sub>-бициклоалкила, каждый из которых является независимо незамещенным или замещенным одной или несколькими группами, независимо выбранными в каждом случае из фтора, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-фторалкила,

и при этом указанный моноциклический C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил необязательно конденсирован с незамещенным фенилом;

(2) моноциклического C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкенила, который является замещенным одним или несколькими атомами фтора;

(3) C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила, который является замещенным одной или двумя группами, представленными фенилом, где указанный фенил в каждом случае является независимо незамещенным или замещенным одним или несколькими атомами галогена;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где R<sup>6</sup> в каждом случае выбран из H, F, Cl, метила и дифторметила.

3. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п.1 или 2, где R<sup>7</sup> в каждом случае выбран из H, Cl, метила и трифторметила.

4. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-3, где R<sup>8</sup> выбран из H, хлора, метила и гидроксиметила.

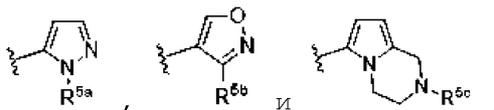
5. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-4, где X представляет собой C.

6. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-5, где R<sup>3</sup> представляет собой H.

7. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-6, где R<sup>4</sup> представляет собой H.

8. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-7, где R<sup>5</sup>

выбран из



где  
 $R^{5a}$  выбран из метила, этила, изопропила, циклопропила, циклобутила,  $-(CH_2)_2OH$ ,  $-(CH_2)_2OCH_3$ ,  $-CH_2C(O)OH$  и  $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ ;

$R^{5b}$  выбран из метила, этила,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2NH_2$  и  $-CH_2N(CH_3)_2$ ; и

$R^{5c}$  выбран из H, метила,  $-C(O)CH_3$ , циклопропила, оксетанила и  $-(CH_2)_2OCH_3$ .

9. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-8, где  $R^9$  выбрана из

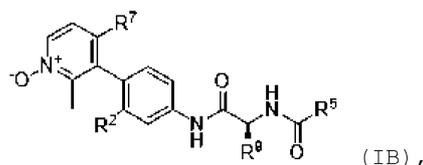
(1) моноциклического  $C_5$ - $C_7$ -циклоалкила и  $C_6$ -бициклоалкила, каждый из которых является независимо незамещенным или замещенным одной или двумя группами, независимо выбранными в каждом случае из фтора,  $C_1$ - $C_3$ -алкила и  $C_1$ - $C_3$ -фторалкила,

и при этом указанный моноциклический  $C_5$ - $C_7$ -циклоалкил необязательно конденсирован с незамещенным фенилом;

(2) моноциклического  $C_5$ - $C_8$ -циклоалкенила, который является замещенным одним атомом фтора;

(3) метила, который является замещенным одной или двумя группами, представленными фенилом, где указанный фенил в каждом случае является независимо незамещенным или замещенным одним атомом хлора.

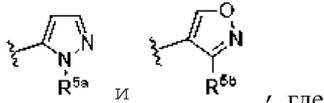
10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-9, где соединение представлено формулой (IB):



где

$R^7$  выбран из Cl, метила и трифторметила;

$R^2$  выбран из H и F;

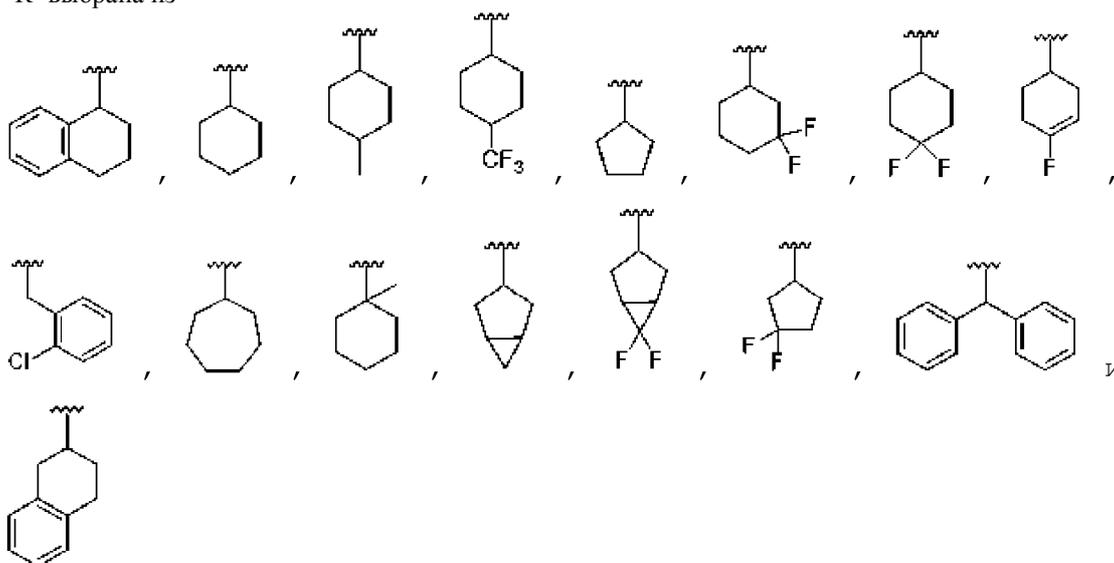


$R^5$  выбран из

$R^{5a}$  выбран из метила и этила; и

$R^{5b}$  выбран из метила и этила;

$R^9$  выбрана из



11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-10, где соединение выбрано из

2,4-диметил-3-(4-((S)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-2-((S)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)ацетамидо)фенил)пиридин-1-оксида;

4-хлор-3-(4-((S)-2-циклогексил-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)-2-фторфенил)-

2-метилпиридин-1-оксида;

2,4-диметил-3-(4-((S)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-2-((1r,4S)-4-метилциклогексил)ацетамидо)фенил)пиридин-1-оксида;

4-хлор-3-(4-((S)-2-(3-этилизоксазол-4-карбоксамидо)-2-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетамидо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксида;

(S)-3-(4-(2-циклопентил-2-(3-этилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксида;

4-хлор-3-(4-((S)-2-((S)-3,3-дифторциклогексил)-2-(3-этилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метилпиридин-1-оксида;

3-(4-((S)-2-(1-этил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-2-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксида;

3-(4-((S)-2-(3-этилизоксазол-4-карбоксамидо)-2-((1r,4S)-4-(трифторметил)циклогексил)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксида;

3-(4-((S)-2-((S)-3,3-дифторциклогексил)-2-(3-метилизоксазол-4-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксида;

3-(4-((S)-2-((S)-3,3-дифторциклогексил)-2-(1-этил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксида;

(S)-3-(4-(2-(4,4-дифторциклогексил)-2-(1-этил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-1-оксида;

3-(4-((2S)-2-(4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксида;

3-(4-((S)-2-((R)-4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксида или

3-(4-((S)-2-((S)-4-фторциклогекс-3-ен-1-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)ацетамидо)фенил)-2,4-диметилпиридин-1-оксида.

12. Соединение, представляющее собой 2,4-диметил-3-(4-((S)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-2-((S)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)ацетамидо)фенил)пиридин-1-оксид, или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-12 и фармацевтически приемлемый носитель.

14. Комбинация, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-12 и одно или несколько терапевтически активных средств для лечения псориаза, псориазического артрита, анкилозирующего спондилита и рентгенографически неподтвержденного аксиального спондилоартрита.

15. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-12 в качестве лекарственного препарата.

16. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-12 для лечения или предупреждения псориаза, псориазического артрита, анкилозирующего спондилита и рентгенографически неподтвержденного аксиального спондилоартрита.

