

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046797**

(13) **B1**

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

- (45) Дата публикации и выдачи патента
2024.04.23
- (21) Номер заявки
202291729
- (22) Дата подачи заявки
2021.01.22
- (51) Int. Cl. **C07D 401/14** (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **НОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПРИМЕНИМЫЕ В КАЧЕСТВЕ СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ AURORA A**

- (31) PCT/CN2020/073786; PCT/
CN2020/076159; PCT/CN2020/085922
- (32) 2020.01.22; 2020.02.21; 2020.04.21
- (33) CN
- (43) 2022.08.08
- (86) PCT/CN2021/073169
- (87) WO 2021/147974 2021.07.29
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ДЖАКОБИО ФАРМАСЬЮТИКАЛС
КО., ЛТД. (CN)**
- (72) Изобретатель:
**Чэн Дай, Чэнь Минмин, Ли Амин, Ли
Хайцзюнь, Ян Гуйцюнь (CN)**
- (74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)
- (56) WO-A1-2021008338
WO-A1-2020112514
CN-A-107108567
CN-A-104159893
WO-A1-2009104802
CN-A-101528731
WO-A1-2008026768

-
- (57) Предложено соединение (2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота или его фармацевтически приемлемая соль, которое можно использовать для ингибирования активности Aurora A и лечения рака, опосредуемого с помощью Aurora A.
-

046797
B1

046797
B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новому гетероциклическому соединению - (2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновой кислоте, применимому в качестве селективного ингибитора Аугога А, к его синтезу, содержащим его фармацевтическим композициям и применению соединения и фармацевтических композиций для лечения рака и связанных с появлением рака заболеваний.

Уровень техники

Киназы Аугога образуют семейство серин/треонинкиназ и являются ключевыми регуляторами митоза. Имеются три гомолога киназ Аугога человека, А, В и С, из которых Аугога А участвует в раковых заболеваниях разного гистологического происхождения и при сверхэкспрессировании может обладать онкогенной способностью.

Аугога А локализована в центросомах/полюсах веретена и требуется для сборки веретена, а Аугога В является хромосомным белком-пассажем, необходимым для фосфорилирования гистона H3, сегрегации хромосом и цитогенеза. Аугога А и В, обе, сверхэкспрессированы в широком диапазоне разных опухолей человека. Кроме того, сообщали что некоторые ингибиторы Аугога В и двойные ингибиторы Аугога А/В, находящиеся в клинической разработке, приводили к нейтропении цитотоксичности для костного мозга у пациентов тогда как некоторые относительно селективные ингибиторы Аугога А, находящиеся в клинической разработке, не приводили к этим нарушениям. Поэтому желательно селективно ингибировать Аугога А и уменьшить или исключить двойное ингибирование Аугога В или Аугога А/В. Само по себе селективное ингибирование Аугога А может быть применимо для лечения рака.

Поэтому сохраняется необходимость в получении альтернативных ингибиторов, Аугога А для лечения рака. Кроме того, сохраняется необходимость в получении селективных ингибиторов Аугога А, которые уменьшают или исключают двойное ингибирование Аугога В или Аугога А/В. Соответственно, настоящее изобретение относится к некоторым ингибиторам А которые могут быть применимы для лечения рака. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обеспечивают необходимые малые молекулы для ингибирования активности Аугога А.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к новому гетероциклическому соединению - (2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновой кислоте, применимому в качестве селективного ингибитора Аугога А, и для лечения патологических состояний опосредуемых с помощью Аугога А.

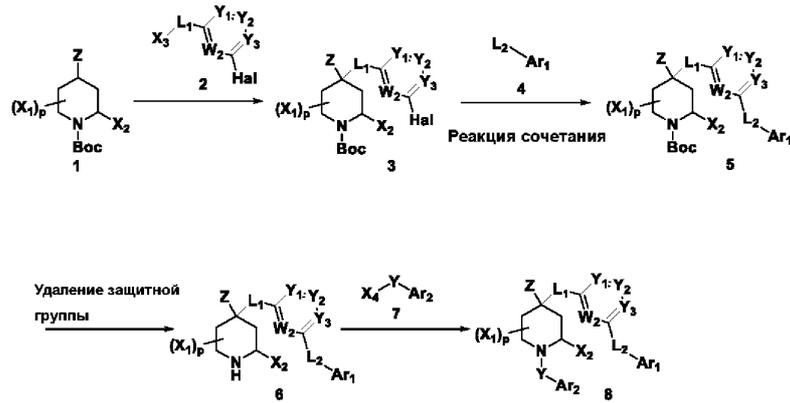
Методики получения

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить разными путями, хорошо известными специалисту в области органического синтеза, с использованием методик, описанных ниже, или их вариантов, понятных специалистам в данной области техники. Литература, цитированная в настоящем изобретении, во всей своей полноте включена в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Методики синтеза, описанные ниже в настоящем изобретении, предназначены для иллюстрации настоящего изобретения без ограничения его объекта и объема соединениями, заявленными в этих примерах. Если получение исходных соединений не описано, они имеются в продаже или их можно получить аналогично известным соединениям или по аналогичным методикам, описанным в настоящем изобретении. Соединения любой из формул, описанных в настоящем изобретении, можно синтезировать по методикам, проиллюстрированным на следующих схемах. Как показано в настоящем изобретении, конечное соединение является продуктом, описывающимся такой же структурной формулой, как любая из изображенных формул. Следует понимать, что любое соединение, описывающееся этими формулами, можно получить путем надлежащего выбора реагентов с подходящими заместителями. Растворители, температуру, давление и другие условия проведения реакции может легко выбрать специалист с общей подготовкой в данной области техники. С защитными группами оперируют по стандартным методикам органического синтеза (T.W. Green and P.G.M. Wuts (1999), *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons). Эти группы удаляют на некоторой стадии синтеза соединения по методикам, которые очевидны для специалистов в данной области техники.

В иллюстративных целях на схемах 1-3 приведена общая методика синтеза для получения соединений, описанных в настоящем изобретении. Более подробное описание отдельных стадий реакции приведено ниже в разделе "Примеры". Специалисты в данной области техники должны понимать, что для синтеза соединений можно использовать другие пути синтеза. Кроме того, многие из соединений, полученных по методикам, описанным ниже, можно дополнительно модифицировать в контексте настоящего изобретения по обычным химическим методикам, хорошо известным специалистам в данной области техники.

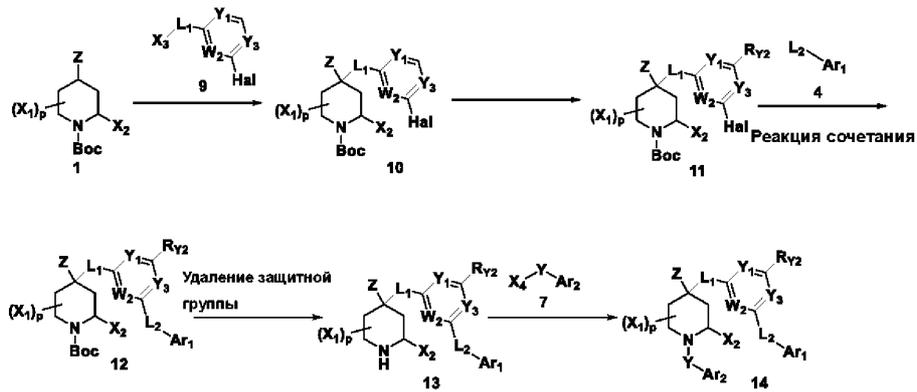
Схема 1



Общие пути получения соединений, иллюстрированные в настоящем изобретении, описаны на схеме 1, где заместители L_1 , L_2 , Y , Y_1 , Y_2 , Y_3 , p , X_1 , X_2 , Ar_1 , Ar_2 и Z и т.п. определены в тексте или представляют собой функциональную группу, которую можно превратить в желательный конечный заместитель. Заместитель Hal означает галогенид, и X_3 и X_4 означает отщепляющуюся группу, такую как галогенид или OH, которую можно легко превратить в отщепляющуюся группу, такую как трифлат или тозилат.

Как показано на схеме 1, реакция нуклеофильного замещения 1 с ароматическими гетероциклическими бензилгалогенидами 2 дает 3. Катализируемая палладием реакция перекрестного сочетания 3 и 4 может дать 5. Реакция удаления защитной группы 5 дает 6. Для получения конечного продукта 8 может потребоваться реакция нуклеофильного замещения или конденсации 6 с 7.

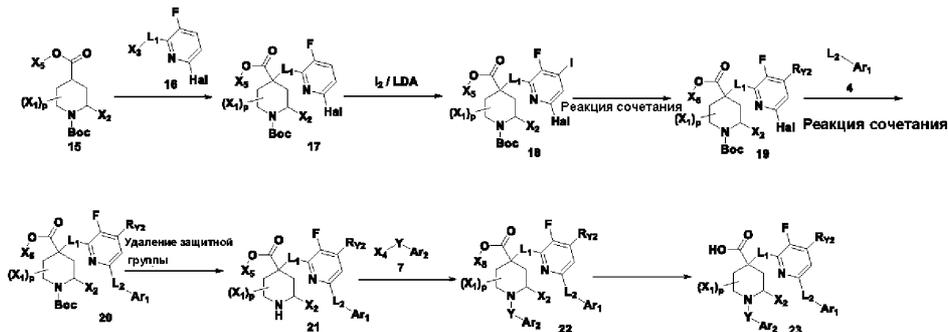
Схема 2



Общие пути получения соединений, иллюстрированные в настоящем изобретении, описаны на схеме 2, где заместители L_1 , L_2 , Y , Y_1 , Y_2 , Y_3 , p , X_1 , X_2 , Ar_1 , Ar_2 , R_{Y2} и Z и т.п. определены в тексте или представляют собой функциональную группу, которую можно превратить в желательный конечный заместитель. Заместитель Hal означает галогенид, и X_3 и X_4 означает отщепляющуюся группу, такую как галогенид или OH, которую можно легко превратить в отщепляющуюся группу, такую как трифлат или тозилат.

Как показано на схеме 2, 10 взаимодействует с нуклеофильными реагентами и дает 11 в щелочной среде с использованием щелочи, такой как диизопропиламид лития (LDA), бис-(триметилсилил)амид лития (HMDSLi) и т.п. Методика синтеза на других стадиях представлена на схеме 1.

Схема 3



Общие пути получения соединений, иллюстрированные в настоящем изобретении, описаны на схеме 2, где заместители L_1 , L_2 , Y , Y_1 , Y_2 , Y_3 , p , X_1 , X_2 , Ar_1 , Ar_2 , R_{Y2} и Z и т.п. определены в тексте или представляют собой функциональную группу, которую можно превратить в желательный конечный замести-

тель. Заместитель NaI означает галогенид, и X_3 и X_4 означает отщепляющуюся группу, такую как галогенид или OH, которую можно легко превратить в отщепляющуюся группу, такую как трифлат или тозилат. X_5 означает защитную группу, C_1 - C_4 низший алкил, PMB и т.п.

Следует понимать, что при практическом осуществлении настоящего изобретения можно использовать другие пути синтеза.

Настоящее изобретение дополнительно иллюстрируется следующими примерами соединений, которые можно синтезировать и выделить в виде свободных оснований или солей.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли формул I, II, III, IV, V, VI или VII и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель. В композиции указанное соединение или его фармацевтически приемлемая соль формул I, II, III, IV, V, VI или VII содержится при отношении его массы к массе указанного инертного наполнителя, находящемся в диапазоне от примерно 0,0001 до примерно 10.

Настоящее изобретение также относится к применению по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли формул I, II, III, IV, V, VI или VII и/или фармацевтической композиции, описанной в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства.

В некоторых вариантах осуществления приготовленное таким образом лекарственное средство можно использовать для лечения или предупреждения рака или метастазирование рака.

В некоторых вариантах осуществления приготовленное таким образом лекарственное средство можно использовать в качестве селективного ингибитора Aurora A.

В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из следующих: мелкоклеточный рак легких, колоректальный рак, рак желудка, рак предстательной железы, рак молочной железы, тройной негативный рак молочной железы, рак шейки матки, рак головы и шеи, рак пищевода, рак яичников, немелкоклеточный рак легких, неходжкинская лимфома или любая их комбинация.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из следующих: мелкоклеточный рак легких, рак предстательной железы, тройной негативный рак молочной железы, рак шейки матки, или рак головы и шеи.

По меньшей мере одно соединение или его фармацевтически приемлемая соль формул I, II, III, IV, V, VI или VII и/или фармацевтическая композиция, описанная в настоящем изобретении, предназначены для применения для лечения рака или предупреждения метастазирования рака.

В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из следующих: мелкоклеточный рак легких, колоректальный рак, рак желудка, рак предстательной железы, рак молочной железы, тройной негативный рак молочной железы, рак шейки матки, рак головы и шеи, рак пищевода, рак яичников, немелкоклеточный рак легких, неходжкинская лимфома или любая их комбинация.

В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из следующих: мелкоклеточный рак легких, рак предстательной железы, тройной негативный рак молочной железы, рак шейки матки, или рак головы и шеи.

По меньшей мере одно соединение или его фармацевтически приемлемая соль формул I, II, III, IV, V, VI или VII, и/или фармацевтическая композиция, описанная в настоящем изобретении, применяются в качестве селективного ингибитора Aurora A.

По меньшей мере одно соединение или его фармацевтически приемлемая соль формул I, II, III, IV, V, VI или VII и/или фармацевтическая композиция, описанная в настоящем изобретении, используются в качестве лекарственного средства.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения пациента, у которого имеется патологическое состояние, которое опосредуется активностью Aurora A, указанный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли формул I, II, III, IV, V, VI или VII и/или фармацевтической композиции, описанной выше.

В некоторых вариантах осуществления патологическим состоянием, опосредуемым активностью Aurora A, является рак.

В некоторых вариантах осуществления патологическим состоянием, опосредуемым активностью Aurora A, является мелкоклеточный рак легких, колоректальный рак, рак желудка, рак предстательной железы, рак молочной железы, тройной негативный рак молочной железы, рак шейки матки, рак головы и шеи, рак пищевода, рак яичников, немелкоклеточный рак легких, неходжкинская лимфома или любая их комбинация.

В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из следующих: мелкоклеточный рак легких, рак предстательной железы, тройной негативный рак молочной железы, рак шейки матки или рак головы и шеи.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения рака, выбранного из группы, состоящей из следующих: мелкоклеточный рак легких, колоректальный рак, рак желудка, рак предстательной железы, рак молочной железы, тройной негативный рак молочной железы, рак шейки матки, рак головы и шеи, рак пищевода, рак яичников, немелкоклеточный рак легких или неходжкинская лимфома, у млеко-

питающего, включающему введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения или фармацевтически приемлемой соли формул I, II, III, IV, V, VI или VII, и/или фармацевтической композиции, описанной выше.

Термин "галоген" при использовании в настоящем изобретении, если не указано иное, означает фтор, хлор, бром или йод. Предпочтительные галогенидные группы включают F, Cl и Br.

Термины "галоген- C_{1-6} алкил", "галоген- C_{2-6} алкенил", "галоген- C_{2-6} алкинил" и "галоген- C_{16} -алкоксигруппа" означают C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил или C_{16} -алкоксигруппу, в которой один или большее количество (предпочтительно от 1 до 3) атомов водорода замещены атомами галогенов, предпочтительно атомами фтора или хлора. В одном варианте осуществления предпочтительными являются фтор- C_{1-6} алкил, фтор- C_{2-6} алкенил, фтор- C_{2-6} алкинил и фтор- C_{16} -алкоксигруппы, предпочтительно фтор- C_{1-3} алкил, например CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CH_2F , CH_2CHF_2 , CH_2CF_3 , и фтор- C_{1-3} алкоксигруппы, например OCF_3 , $OSCHF_2$, OCH_2F , OCH_2CH_2F , OCH_2CHF_2 или OCH_2CF_3 и наиболее предпочтительно CF_3 , OCF_3 и $OSCHF_2$.

При использовании в настоящем изобретении, если не указано иное, алкил включает насыщенные одновалентные углеводородные радикалы, обладающие линейными, разветвленными или циклическими фрагментами. Например, алкильные радикалы включают метил, этил, пропил, изопропил, циклопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, циклобутил, н-пентил, 3-(2-метил)бутил, 2-пентил, 2-метилбутил, неопентил, циклопентил, н-гексил, 2-гексил, 2-метилпентил и циклогексил. Аналогичным образом, C_{1-8} , как в C_{1-8} -алкиле, определен для описания группы, как содержащей 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода в линейной или разветвленной конфигурации.

Алкилен означает дифункциональную группу, полученную удалением атома водорода от алкильной группы, которая определена выше. Например, метилен (т.е. $-CH_2-$), этилен (т.е. $-CH_2-CH_2-$ или $-CH(CH_3)-$) и пропилен (т.е. $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(-CH_2-CH_3)-$ или $-CH_2-CH(CH_3)-$).

Алкенильные и алкинильные группы включают линейные, обладающие разветвленной цепью или циклические алкены и алкины. Аналогичным образом, " C_{2-8} алкенил" и " C_{2-8} алкинил" означает алкенильные или алкинильные радикалы, содержащие 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода в линейной или разветвленной конфигурации.

Алкоксильные радикалы являются кислородсодержащими простыми эфирами, образованными из описанных ранее линейных, обладающих разветвленной цепью или циклических алкильных групп.

Термин "арил" при использовании в настоящем изобретении, если не указано иное, означает незамещенную или замещенную моно- или полициклическую кольцевую систему, содержащую кольцевые атомы углерода. Предпочтительные арилы представляют собой моноциклические или бициклические 6-10-членные ароматические кольцевые системы. Фенил и нафтил являются предпочтительными арилами. Наиболее предпочтительным арилом является фенил.

Термин "гетероциклическое кольцо" или "гетероцикл" при использовании в настоящем изобретении, если не указано иное, означает незамещенную и замещенную моно- или полициклическую неароматическую кольцевую систему, содержащую один или большее количество гетероатомов. Предпочтительные гетероатомы включают N, O и S, включая N-оксиды, оксиды и диоксиды серы. Предпочтительное кольцо является 3-8-членным и полностью насыщенным или содержит одну или большее количество кратных связей. Многократное замещение, предпочтительно одно-, двух- или трехкратное, включено в это определение.

Примеры таких гетероциклических групп включают, но не ограничиваются только ими, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксопиперазинил, оксопиперидинил, оксазепинил, азепинил, тетрагидрофуранил, диоксоланил, тетрагидроимидазолил, тетрагидротиазолил, тетрагидрооксазолил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид, тиаморфолинилсульфон и оксадиазолил.

Термин "гетероарил" при использовании в настоящем изобретении, если не указано иное, означает ароматическую кольцевую систему, содержащую атом (атомы) углерода и по меньшей мере один гетероатом. Гетероарил может быть моноциклическим или полициклическим, замещенным или незамещенным. Моноциклическая гетероарилгруппа может содержать от 1 до 4 гетероатомов в кольце, а полициклический гетероарил может содержать от 1 до 10 атомов. Полициклическое гетероарильное кольцо может содержать конденсированное, спираповое или мостиковое кольцевое сочленение, например бициклический гетероарил представляет собой полициклический гетероарил. Бициклические гетероарильные кольца могут содержать от 8 до 12 кольцевых атомов. Моноциклические гетероарильные кольца могут содержать от 5 до 8 кольцевых атомов (атомов углерода и гетероатомов). Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются только ими, тиенил, фуранил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, пиразолил, пирролил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, пиридил, пиридазинил, индолил, азаиндолил, индазолил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензизоксазолил, бензоксазолил, бензопиразолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил аденинил, хинолинил или изохинолинил.

Термин "циклоалкил" означает замещенное или незамещенное моноциклическое, бициклическое или полициклическое неароматическое насыщенное кольцо, которое необязательно включает алкиленовый мостик, через который может быть присоединен циклоалкил. Типичные "циклоалкильные" группы

включают, но не ограничиваются только ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т.п.

Термин "карбонил", " $=O$ ", " $-C=O$ ", " $C=O$ ", " $-CO$ ", " $-C(O)$ " и " CO " означает группу



Термин "оксогруппа" означает радикал $=O$.

Когда термин "алкил" или "арил" или в виде приставки содержится в названии заместителя (например, арилалкил или диалкиламино), его следует интерпретировать как включающий ограничения, приведенные выше для терминов "алкил" и "арил". Приведенные количества атомов углерода (например, C_{1-6}) независимо означают количество атомов углерода в алкильном фрагменте или в алкильной части более крупного заместителя, в котором алкил содержится в виде приставки.

Термин "замещенная" означает группу, указанную выше, в которой один или большее количество (предпочтительно 1-6, более предпочтительно 1-3) атомов водорода все независимо заменены одним или разными заместителями. Типичные заместители включают, но не ограничиваются только ими, X, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкоксигруппу, C_{3-20} циклоалкил, $-OR_{13}$, SR_{13} , $=O$, $=S$, $-C(O)R_{13}$, $-C(S)R_{13}$, $=NR_{13}$, $-C(O)OR_{13}$, $-C(S)OR_{13}$, $-NR_{13}R_{14}$, $-C(O)NR_{13}R_{14}$, цианогруппу, нитрогруппу, $-S(O)_2R_{13}$, $-OS(O)_2OR_{13}$, $-OS(O)_2R_{13}$, или $-OP(O)(OR_{13})(OR_{14})$; где каждый X независимо означает галоген (F, Cl, Br или I) и R_{13} и R_{14} независимо выбран из группы, включающей -H, C_{1-6} -алкил и C_{1-6} -галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления заместитель (заместители) независимо выбран из группы, включающей -F, -Cl, -Br, -I, -OH, трифторметоксигруппу, этоксигруппу, пропилксигруппу, изопропилксигруппу, н-бутилоксигруппу, изобутилоксигруппу, трет-бутилоксигруппу, $-SCH_3$, $-SC_2H_5$, формальдегидную группу, $-C(OCH_3)$, цианогруппу, нитрогруппу, CF_3 , $-OCF_3$, аминогруппу, диметиламиногруппу, метилтиогруппу, сульфонил и ацетил. Особенно предпочтительным заместителем (заместителями) являются -F, -Cl или -Br.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, такие как некоторые соединения формул I, II, III, IV, V, VI или VII, могут содержать асимметрично замещенные атомы углерода (или хиральные центры) в R- или S-конфигурации. Настоящее изобретение включает рацемические смеси, относительные и абсолютные стереоизомеры и смеси относительных и абсолютных стереоизомеров.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, если они специально обозначены, как R- или S-изомер в химическом названии или на изображении, следует понимать, как обогащенный R-изомер или S-изомер соответственно. Например, в любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем изобретении, такой обогащенный, обозначенный как R- или S-изомер, может в основном не содержать (например, содержать менее 5%, менее 1% или не обнаруживаемое с помощью хиральной HPLC) другого изомера для соответствующего хирального центра. Обогащенные R- или S-изомеры можно получить по методикам, приведенным в качестве примеров в настоящем документе, например путем использования в процессе синтеза хирального вспомогательного вещества, такого как R- или S-трет-бутилсульфинамид. Другие методики получения обогащенных R- или S-изомеров в настоящем изобретении включают, но не ограничиваются только ими, очистку с помощью хиральной HPLC стереоизомерной смеси, такой как рацемическая смесь. Общие методики разделения стереоизомеров (таких как энантиомеры и/или диастереоизомеры) с помощью HPLC известны в данной области техники.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут существовать в изотопно меченой или обогащенной форме, содержащей один или большее количество атомов, обладающих атомной массой или массовым числом, отличным от чаще всего встречающихся в природе. Изотопы могут быть радиоактивными или нерадиоактивными. Изотопы таких атомов, как водород, углерод, фосфор, сера, фтор, хлор и йод, включают, но не ограничиваются только ими, 2H , 3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl и ^{125}I . Соединения, которые содержат другие изотопы этих и/или других атомов, входят в объем настоящего изобретения. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество атомов водорода любых соединений, описанных в настоящем изобретении, могут быть замещены дейтерием с получением соответственных меченых или обогащенных дейтерием соединений.

Термин "субъект" (альтернативно называемый в настоящем изобретении, как "пациент") при использовании в настоящем изобретении означает животное, предпочтительно млекопитающее, наиболее предпочтительно человека, который является объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

Соединения формул I, II, III, IV, V, VI или VII могут обладать разными изомерными формами. Например, любой асимметрический атом углерода может находиться в (R)-, (S)- или (R,S)-конфигурации, предпочтительно в (R)- или (S)-конфигурации. Заместители двойной связи или в особенности кольца могут находиться в цис- (= Z-) или транс- (= E-) форме. Таким образом, соединения могут находиться в виде смесей изомеров или предпочтительно в виде чистых изомеров, предпочтительно в виде чистых диастереоизомеров или чистых энантиомеров.

При использовании терминов во множественном числе (например, соединения, соли) включены термины в единственном числе (например, одно соединение, одна соль). "Соединение" не исключает того, что (например, в фармацевтическом препарате) содержится более чем одно соединение формул I, II, III, IV, V, VI или VII (или его соль). Таким образом, термин в единственном числе предпочтительно следует понимать как "один или большее количество", менее предпочтительно, альтернативно, как "один".

Термин "композиция" при использовании в настоящем изобретении включает продукт, содержащий

заданные ингредиенты в заданных количествах, а также любой продукт, который образуется, прямо или косвенно, из комбинаций заданных ингредиентов в заданных количествах. Соответственно, фармацевтические композиции, содержащие соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, в качестве активного ингредиента, а также способы получения соединений, предлагаемые в настоящем изобретении, также являются частью настоящего изобретения. Кроме того, некоторые кристаллические формы соединений могут существовать в виде полиморфов и как таковые входят в настоящее изобретение. Кроме того, некоторые из соединений могут образовать сольваты с водой (т.е. гидраты) или могут быть обычными органическими растворителями, и такие сольваты также входят в объем настоящего изобретения.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также могут использоваться в форме фармацевтически приемлемых солей. Для применения в медицине соли соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, представляют собой нетоксичные "фармацевтически приемлемые соли". Формы фармацевтически приемлемой соли включают фармацевтически приемлемые кислые/анионные или основные/катионные соли. Фармацевтически приемлемая кислая/анионная соль обычно находится в форме, в которой основной атом азота протонирован неорганической или органической кислотой. Типичные органические или неорганические кислоты включают хлористоводородную, бромистоводородную, йодистоводородную, хлорную, серную, азотную, фосфорную, уксусную, пропионовую, гликолевую, молочную, янтарную, малеиновую, фумаровую, яблочную, винную, лимонную, бензойную, миндальную, метансульфоновую, гидроксизтансульфоновую, бензолсульфоновую, шавелевую, памоевую, 2-нафталинсульфоновую, п-толуолсульфоновую, циклогексансульфаминовую, салициловую, сахариную или трифтруксусную кислоту. Фармацевтически приемлемые основные/катионные соли включают, и не ограничиваются только ими, соли алюминия, кальция, хлорпрокаина, холина, диэтанолamina, этилендиамина, лития, магния, калия, натрия и цинка.

Настоящее изобретение включает в свой объем пролекарства соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Обычно такие пролекарства являются функциональными производными соединений, которые *in vivo* легко превращаются в необходимое соединение. Таким образом, в способах лечения, предлагаемых в настоящем изобретении, термин "введение" включает лечение разных описанных нарушений соединением, специально раскрыто, или соединением, которое может не быть специально раскрыто, но которое превращается в заданное соединение *in vivo* после введения субъекту. Обычные процедуры выбора и получения подходящих пролекарственных производных описаны, например, в "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Следует понимать, что определение любого заместителя или переменной в конкретном положении в молекуле не зависит от их определений в других положениях в этой молекуле. Следует понимать, что заместители и схемы замещения в соединениях, предлагаемых в настоящем изобретении, может выбрать специалист с общей подготовкой в данной области техники и получить соединения, которые химически стабильны и которые можно легко синтезировать по методикам, известным в данной области техники, а также по методикам, приведенным в настоящем изобретении.

Настоящее изобретение включает описанные соединения, которые могут содержать один или большее количество асимметрических центров и таким образом могут образовывать диастереоизомеры и оптические изомеры. Настоящее изобретение включает все такие возможные диастереоизомеры, а также их рацемические, их в основном чистые разделенные энантиомеры, все их возможные геометрические изомеры и фармацевтически приемлемые соли.

Приведенные выше формул I, II, III, IV, V, VI или VII представлены без указания определенной стереохимической конфигурации в некоторых положениях. Настоящее изобретение включает все стереоизомеры формул I, II, III, IV, V, VI или VII и их фармацевтически приемлемые соли. Кроме того, также включены смеси стереоизомеров, а также отдельные особые стереоизомеры. Во время проведения процедур синтеза, использующихся для получения таких соединений, или проведения процедур рацемизации или эимеризации, известных специалистам в данной области техники, продуктами таких процедур может быть смесь стереоизомеров.

Если существует таутомер соединения формул I, II, III, IV, V, VI или VII, настоящее изобретение включает любые возможные таутомеры и их фармацевтически приемлемые соли и их смеси, если специально не указано иное.

Если соединение формул I, II, III, IV, V, VI или VII и его фармацевтически приемлемые соли существуют в форме сольватов или в виде полиморфных форм, настоящее изобретение включает любые возможные сольваты и полиморфные формы. На тип растворителя, который образует сольват, не налагаются особые ограничения, если растворитель является фармакологически приемлемым. Например, можно использовать воду, этанол, пропанол, ацетон и т.п.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" означает соли, полученные из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот. Если соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, является кислотом, соответствующую его соль можно легко получить из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований, включая неорганические основания и органические основания. Если соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, является основным, соответствующую его соль можно легко получить из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включая неорганические и органические

ские кислоты. Поскольку соединения формул I, II, III, IV, V, VI или VII предназначены для применения в фармацевтике, их предпочтительно предоставлять в основном в чистой форме, например, чистотой не менее 60%, более предпочтительно чистотой не менее 75%, особенно предпочтительно чистотой не менее 98% (содержания в % являются массовыми).

Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, содержат соединение, описываемое формулами I, II, III, IV, V, VI или VII, (или его фармацевтически приемлемую соль) в качестве активного ингредиента, фармацевтически приемлемый носитель и необязательно другие терапевтические ингредиенты или вспомогательные вещества. Композиции включают композиции, пригодные для перорального, ректального, местного и парентерального (включая подкожное, внутримышечное и внутривенное) введения, хотя наиболее подходящий путь в любом конкретном случае зависит от конкретного реципиента и природы и тяжести патологических состояний, для лечения которых вводят активный ингредиент. Фармацевтические композиции с удобством можно предоставлять в разовой дозированной форме и готовить по любой из методик, хорошо известных в области фармацевтики.

На практике соединения, описываемые формулами I, II, III, IV, V, VI или VII, или пролекарство, или метаболит, или их фармацевтически приемлемые соли, предлагаемые в настоящем изобретении, можно объединять в качестве активного ингредиента в тщательно приготовленной смеси с фармацевтическим носителем по обычным фармацевтическим методикам смешивания. Носитель может находиться в самых разных формах в зависимости от формы препарата, желательного для введения, например, перорального или парентерального (включая внутривенное). Таким образом, фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать в виде отдельных порций, пригодных для перорального введения, таких как капсулы, облатки или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента, кроме того, композиции можно предоставить в виде порошкообразного вещества, гранулы, раствора, суспензии в водной жидкости, неводной жидкости, в виде жидкой эмульсии типа масло-в-воде или в виде жидкой эмульсии типа вода-в-масле. В дополнение к обычным дозированным формам, указанным выше, соединение, описываемое формулами I, II, III, IV, V, VI или VII, или его фармацевтически приемлемую соль также можно вводить с помощью средств и/или устройств доставки регулируемого высвобождения. Композиции можно получить по любой из фармацевтических методик. Обычно такие методики включают стадию объединения активного ингредиента с носителем который состоит из одного или большего количества необходимых ингредиентов. Обычно композиции получают путем равномерного и тщательного смешивания активного ингредиента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или с обоими. Затем продукту можно легко придать желательную форму.

Таким образом, фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, могут включать фармацевтически приемлемый носитель и соединение или фармацевтически приемлемую соль формул I, II, III, IV, V, VI или VII. Соединения формул I, II, III, IV, V, VI или VII или их фармацевтически приемлемые соли также можно включать в фармацевтические композиции в комбинации с одним или большим количеством других терапевтически активных соединений.

Используемым фармацевтическим носителем может быть, например, твердое вещество, жидкость, газ. Примеры твердых носителей включают лактозу, сульфат кальция, сахарозу, тальк, желатин, агар, пектин, камедь акации, стеарат магния и стеариновую кислоту. Примерами жидких носителей являются сахарный сироп, арахисовое масло, оливковое масло и вода. Примеры газообразных носителей включают диоксид углерода и азот. При приготовлении композиций для пероральной дозированной формы можно использовать любые обычные фармацевтические среды. Например, воду, гликоли, масла, спирты, вкусовые агенты, консерванты, окрашивающие агенты и т.п., можно использовать для приготовления пероральных жидких препаратов, таких как суспензии, эликсиры и растворы; и носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие, разрыхляющие агенты и т.п., можно использовать для приготовления пероральных твердых препаратов, таких как порошки, капсулы и таблетки. Вследствие легкости их введения таблетки и капсулы являются предпочтительными пероральными дозированными формами, в которых используются твердые фармацевтические носители. На таблетки необязательно можно нанести покрытие с использованием стандартной водной или неводной методики.

Таблетку, содержащую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно приготовить путем прессования или формования, необязательно вместе с одним или большим количеством дополнительных ингредиентов или вспомогательных веществ. Прессованные таблетки можно получить прессованием в подходящей машине активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно в смеси со связующим, смазывающим веществом, инертным разбавителем, поверхностно-активным или диспергирующим веществом. Формованные таблетки можно получить формованием в подходящей машине порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. Каждая таблетка предпочтительно содержит от примерно 0,05 мг до примерно 5 г активного ингредиента, и каждая облатка или капсула предпочтительно содержит от примерно 0,05 мг до примерно 5 г активного ингредиента. Например, препарат, предназначенный для перорального введения людям, может содержать от примерно 0,5 мг до примерно 5 г активного средства, смешанного с подходящим и удобным

количеством материала носителя, содержание которого может меняться в диапазоне от примерно 5 до примерно 95% в пересчете на всю композицию. Разовые дозированные формы обычно содержат от примерно 1 мг до примерно 2 г активного ингредиента, обычно 25, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 800 или 1000 мг.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, применимые для парентерального введения, можно приготовить, как растворы или суспензии активных соединений в воде. Можно включить подходящее поверхностно-активное вещество, такое как, например, гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии также можно приготовить в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях в маслах. Кроме того, можно включить консервант для предупреждения вредного роста микроорганизмов.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, применимые для применения путем инъекции, включают стерильные водные растворы или дисперсии. Кроме того, композиции могут находиться в форме стерильных порошков для срочного приготовления таких стерильных растворов или дисперсии для инъекции. Во всех случаях готовая форма для инъекции должна быть стерильной и должна быть эффективной жидкостью для легкого введения с помощью шприца. Фармацевтические композиции должны быть стабильны при условиях приготовления и хранения; таким образом, они предпочтительно должны быть защищены от загрязняющего воздействия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носителем может быть растворитель или дисперсная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), растительные масла и подходящие их смеси.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, могут находиться в форме, подходящей для местного применения, такой как, например, аэрозоль, крем, мазь, примочка, присыпка и т.п. Кроме того, композиции могут находиться в форме, подходящей для применения в чрескожных устройствах. Эти препараты можно получить, применяя соединение, описываемое формулами I, II, III, IV, V, VI или VII, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль, по обычным методикам приготовления. В качестве примера крем или мазь готовят путем смешивания гидрофильного материала и воды с равным от примерно 5 до примерно 10 мас.% количеством соединения для приготовления крема или мази, обладающей желательной консистенцией.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, могут находиться в форме, подходящей для ректального введения, при котором носитель является твердым. Предпочтительно, если смесь образует содержащие разовую дозу суппозитории. Подходящие носители включают масло какао и другие материалы, обычно используемые в данной области техники. Суппозитории можно легко приготовить путем проводимого сначала смешивания композиции с размягченным или расплавленным носителем (носителями) с последующим охлаждением и формованием в формах.

В дополнение к указанным выше ингредиентам-носителям фармацевтические препараты, описанные выше, могут включать, если это применимо, один или большее количество дополнительных ингредиентов-носителей, таких как разбавители, буферы, вкусовые агенты, связующие, поверхностно-активные вещества, загустители, смазывающие вещества, консерванты (включая антиоксиданты) и т.п. Кроме того, другие вспомогательные вещества можно включить, чтобы сделать препарат изотоническим с кровью предполагаемого реципиента. Композиции, содержащие соединение, описываемое формулами I, II, III, IV, V, VI или VII, или его фармацевтически приемлемую соль, также можно получить в форме порошка или жидкого концентрата.

Обычно дозы, составляющие порядка от примерно 0,01 до примерно 150 мг/кг массы тела в сутки, применимы для лечения указанных выше патологических состояний, или альтернативно от примерно 0,5 мг до примерно 7 г на пациента в сутки. Например, воспаление, рак, псориаз, аллергию/астму, заболевания и патологические состояния иммунной системы, заболевания и патологические состояния центральной нервной системы (CNS) можно эффективно лечить путем введения примерно от 0,01 до 50 мг соединения на 1 кг массы тела в сутки или, альтернативно, от примерно 0,5 мг до примерно 3,5 г на 1 кг массы пациента в сутки.

Однако следует понимать, что конкретная доза для любого конкретного пациента зависит от множества факторов, включая возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету время введения, путь введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств и тяжесть конкретного подвергающегося лечению заболевания.

Эти и другие аспекты станут понятны из последующего описания настоящего изобретения.

Примеры

Следующие примеры приведены для лучшей иллюстрации настоящего изобретения. Все содержания в частях и процентах являются массовыми и все температуры приведены в градусах Цельсия, если явно не указано иное.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, можно получить по целому ряду путей на основании положений, приведенных в настоящем изобретении, и методик синтеза, известных в данной области техники. Следует понимать, что в описании методик синтеза, приведенных ниже, все предложенные условия проведения реакции, включая выбор растворителя, атмосферы для реакции, температуру реакции, длительность эксперимента и рабочие процедуры, можно выбрать, чтобы они были условиями,

стандартными для этой реакции, если не указано иное. Специалист в области органического синтеза должен понимать, что функциональные группы, содержащиеся в разных частях молекулы, должны быть совместимы с предложенными реагентами и реакциями. Заместители несовместимые с условиями проведения реакции должны быть очевидны для специалиста в данной области техники и поэтому указаны альтернативные методики. Исходные материалы для соединений примеров имеются в продаже или их легко получить по стандартным методикам из известных материалов.

Примеры приведены в настоящем изобретении для облегчения более полного понимания настоящего изобретения. Следующие примеры служат для иллюстрации типичных режимов получения и осуществления объекта настоящего изобретения. Однако объем настоящего изобретения не следует рассматривать, как ограниченный конкретными вариантами осуществления, раскрытыми в этих примерах, которые являются лишь иллюстративными.

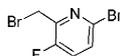
Значения аббревиатур являются следующими.

CCl ₄	Тетрахлорид углерода
EtOAc	Этилацетат
ACN	Ацетонитрил
MeOH	Метанол
DCM	Дихлорметан
DIBALH	Диизобутилалюминийгидрид
EtOH	Этанол
NaBH ₄	Борогидрид натрия
NH ₄ Cl	Хлорид аммония
THF	Тetraгидрофуран
K ₃ PO ₄	Фосфат калия
H ₂	Водород
DEA	N, N-Диизопропилэтиламин
Pd/C	Палладий на угле
LDA	Диизопропиламид лития
CsF	Фторид цезия
K ₂ CO ₃	Карбонат калия
XPhos	2-(2,4,6-Триизопропилфенетил)фенилдициклогексилфосфин
XPhos.Pd.G2	(SP-4-4)-[2'-Амино[1,1'-бифенил]-2-ил]хлор[дициклогексил[2',4',6'-трис(1-метилэтил)[1,1'-бифенил]-2-ил]фосфин]палладий
Cs ₂ CO ₃	Карбонат цезия
HCl	Хлористоводородная кислота
HATU	Азабензотриазолитетраметилуронийгексафторфосфат
DAST	(N, N-диэтиламино)трифторид серы
SOCl ₂	Дихлорсульфоксид
HOBT	1-Гидроксбензотриазол
Pd ₂ (dba) ₃	Трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
ETCI	1-Этил[3-(диметиламино)пропил]карбодимид
NCS	N-Хлорсукцинимид
AIBN	Азодиизобутиронитрил
NBS	N-Бромсукцинимид
TFA	2,2,2-Трифторуксусная кислота
RT	Комнатная температура
мин	минута(ы)
ч	час(ы)
INT	Промежуточный продукт

TLC	Тонкослойная хроматография
Преп - TLC	Препаративная тонкослойная хроматография
Преп - HPLC	Препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография

Синтез промежуточных продуктов.

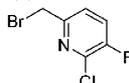
INT A1: 6-Бром-2-(бромметил)-3-фторпиридин



Раствор 6-бром-3-фтор-2-метилпиридина (20,17 г, 106,15 ммоль) в CCl_4 (300 мл), NBS (28,49 г, 160,07 ммоль) и бензоилпероксиде (5,17 г, 21,34 ммоль) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. К полученной смеси добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H_2O/ACN и получали 6-бром-2-(бромметил)-3-фторпиридин (13,78 г, $Y=48\%$) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 270 $[M+H]^+$.

INT A2: 2-(Бромметил)-6-хлор-3-фторпиридин

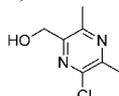


Раствор 2-хлор-3-фтор-6-метилпиридина (23,55 г, 161,787 ммоль) в ACN (400 мл), NBS (43,06 г, 241,932 ммоль) и AIBN (14,10 г, 85,867 ммоль) перемешивали при $80^\circ C$ в течение ночи в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. К смеси добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H_2O/ACN и получали 2-(бромметил)-6-хлор-3-фторпиридин (18,72 г, $Y=52\%$) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 224, 226 $[M+H]^+$.

INT A3: 2-(Бромметил)-6-хлор-3,5-диметилпиразин.

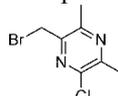
Стадия 1. (6-Хлор-3,5-диметилпиразин-2-ил)метанол



Этил-6-хлор-3,5-диметилпиразин-2-карбоксилат (0,846 г, 3,941 ммоль) растворяли в безводном THF в атмосфере азота. Раствор DIBAL (3,9 мл, 3,900 ммоль) 1 М в THF медленно добавляли при $-(30-50)^\circ C$ в атмосфере азота. Полученной смеси давали нагреваться до комнатной температуры. После завершения реакцию останавливали насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл) при $0-10^\circ C$. Полученный раствор разбавляли рассолом и экстрагировали с помощью 50 мл EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью EtOAc/гексан (0-30%) и получали 702 мг искомого соединения в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 173 $[M+H]^+$.

Стадия 2. 2-(Бромметил)-6-хлор-3,5-диметилпиразин

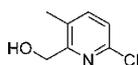


Раствор (6-хлор-3,5-диметилпиразин-2-ил)метанола (0,642 г, 3,719 ммоль), трифенилфосфина (2,986 г, 11,385 ммоль) в THF (40 мл) охлаждали до $0-10^\circ C$ в атмосфере азота. NBS (2,085 г, 11,715 ммоль) в THF (20 мл) добавляли к указанному выше раствору. Реакционной смеси давали нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Полученный раствор разбавляли рассолом и экстрагировали с помощью 50 мл EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью EtOAc/гексан (0-10%) и получали 559 мг искомого соединения в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 235,237 $[M+H]^+$.

INT A4: 2-(Бромметил)-6-хлор-3-метилпиридин.

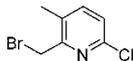
Стадия 1. (6-Хлор-3-метилпиридин-2-ил)метанол



К раствору метил-6-хлор-3-метилпиридина (2,046 г, 11,023 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли NaBH_4 (570 мг, 15,066 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью С18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ и получали (6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)метанол (1,23 г, $Y=71\%$) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 158 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. 2-(Бромметил)-6-хлор-3-метилпиридин

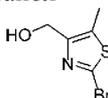


К раствору (2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)метанола (804 мг, 4,946 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли трибромфосфин (2,880 г, 10,640 ммоль) при 0°C . Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH_4Cl . Полученную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью С18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ и получали 2-(бромметил)-6-хлор-3-метилпиридин (326 мг, $Y=29\%$) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 220 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

INT A5: 2-Бром-4-(бромметил)-5-метилтиазол.

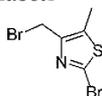
Стадия 1. (2-Бром-5-метилтиазол-4-ил)метанол



К раствору метил-2-бром-5-метилтиазол-4-карбоксилата (5,179 г, 21,937 ммоль) в метаноле (100 мл) и воде (10 мл) добавляли NaBH_4 (4,474 г, 118,258 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью С18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ и получали (2-бром-5-метилтиазол-4-ил)метанол (1996 мг, $Y=44\%$) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 208 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

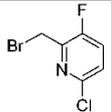
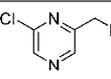
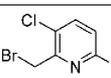
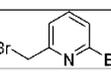
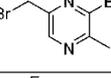
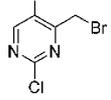
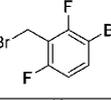
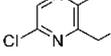
Стадия 2. 2-Бром-4-(бромметил)-5-метилтиазол



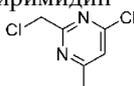
К раствору (2-бром-5-метилтиазол-4-ил)метанола (1,70 г, 8,170 ммоль) в THF (20 мл) добавляли трифенилфосфин (2,37 г, 9,036 ммоль) и тетрабромид углерода (3,00 г, 9,046 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью С18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ и получали 2-бром-4-(бромметил)-5-метилтиазол (890 мг, $Y=40\%$) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 270 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие соединения синтезировали по указанной выше методике или модификациям указанной выше методики с использованием соответствующих исходных веществ.

INT A6	
INT A7	
INT A8	
INT A9	
INT A10	
INT A11	
INT A12:	
INT A13	

INT A14: 4-Хлор-2-(хлорметил)-6-метилпиримидин



Смесь 2-(хлорметил)-6-метилпиримидин-4-ола (1,87 г, 11,792 ммоль) и оксихлорида фосфора (15 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч. К смеси добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия для установления рН, равного 7-8. Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (50 мл). Органический слой промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью С18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H₂O/ACN и получали 4-хлор-2-(хлорметил)-6-метилпиримидин (1,74 г, Y=83%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 177 [M+H]⁺.

INT A15: 2-Бром-6-(бромметил)-4-фторпиримидин.

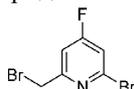
Стадия 1. 2-Бром-4-фтор-6-метилпиримидин



К раствору 2-бром-6-метилпиримидин-4-амина (2,08 г, 11,121 ммоль) в пиридинийфториде (30 мл) добавляли нитрит натрия (1,42 г, 20,581 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C и перемешивали в течение 3 ч. Раствор реакционной смеси охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью С18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H₂O/ACN и получали 2-бром-4-фтор-6-метилпиримидин (669 мг, Y=32%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 190, 192 [M+H]⁺.

Стадия 2. 2-Бром-6-(бромметил)-4-фторпиримидин

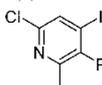


По методике, аналогичной описанной в синтезе INT A1, 2-бром-4-фтор-6-метилпиримидин (341 мг, 1,795 ммоль) превращали в искомое соединение (483 г, Y=100%) в виде красного масла.

LCMS (ESI, m/z): 270 [M+H]⁺.

INT A16: 2-(Бромметил)-6-хлор-4-циклопропил-3-фторпиримидин.

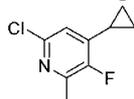
Стадия 1. 6-Хлор-3-фтор-4-йод-2-метилпиримидин



К раствору диизопропиламина (13,54 г, 133,809 ммоль) в THF (30 мл) добавляли н-бутиллитий (2,5 М) в гексане (47 мл, 117,500 ммоль) по каплям при -78°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Раствор 6-хлор-3-фтор-2-метилпиридин (10,37 г, 71,241 ммоль) в THF (20 мл) добавляли к указанному выше раствору при -78°C . Полученный раствор перемешивали при -40°C в течение 1 ч. Раствор йода (24,71 г, 97,357 ммоль) в THF (20 мл) добавляли при -78°C . Раствор перемешивали при -60°C в течение 1 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH_4Cl . Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью С18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ и получали 6-хлор-3-фтор-4-йод-2-метилпиридин (13,46 г, $\text{Y}=70\%$) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 272 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

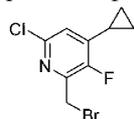
Стадия 2. 6-Хлор-4-циклопропил-3-фтор-2-метилпиридин



К раствору 6-хлор-3-фтор-4-йод-2-метилпиридина (2083 мг, 7,673 ммоль) в толуоле (30 мл) и воде (5 мл) добавляли циклопропилбороновую кислоту (1207 мг, 14,052 ммоль), ацетат палладия(II) (353 мг, 1,572 ммоль), трициклогексилфосфонийтетрафторборат (1135 мг, 3,082 ммоль) и K_3PO_4 (6319 мг, 29,769 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 110°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью С18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ и получали 6-хлор-4-циклопропил-3-фтор-2-метилпиридин (1,30 г, $\text{Y}=91\%$) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 186 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. 2-(Бромметил)-6-хлор-4-циклопропил-3-фторпиридин

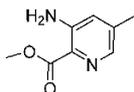


По методике, аналогичной описанной в синтезе INT A2, 6-хлор-4-циклопропил-3-фтор-2-метилпиридин (1,30 г, 7,003 ммоль) превращали в искомое соединение (302 мг, $\text{Y}=16\%$) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 264 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

INT A17: 2-(Бромметил)-6-хлор-3-фтор-5-метилпиридин.

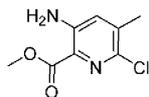
Стадия 1. Метил-3-амино-5-метилпиколинат



Раствор 3-амино-5-метилпиколинонитрила (4,75 г, 35,674 ммоль) в 12 М водном растворе хлористоводородной кислоты (50 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 24 ч. После завершения реакции растворитель выпаривали. К полученному остатку добавляли метанол (100 мл) и 98% серную кислоту (10 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24 ч. Значение pH полученного раствора устанавливали равным 7-8 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали метил-3-амино-5-метилпиколинат (4,70 г, $\text{Y}=72\%$) в виде желтого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 167 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. Метил-3-амино-6-хлор-5-метилпиколинат

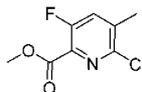


К раствору метил-3-амино-5-метилпиколината (8,5 г, 51,150 ммоль) в ACN (100 мл) добавляли NCS (9,20 г, 68,897 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 70°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью С18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ и получали метил-3-амино-6-хлор-5-метилпиколинат (6,17 г,

Y=60%) в виде желтого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 201 [M+H]⁺.

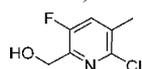
Стадия 3. Метил-6-хлор-3-фтор-5-метилпиридинат



По методике, аналогичной описанной на стадии 1 для синтеза INT A15, метил-3-амино-6-хлор-5-метилпиридинат (5,96 г, 29,708 ммоль) превращали в искомое соединение (3,67 г, Y=65%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 204 [M+H]⁺.

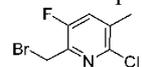
Стадия 4. (6-Хлор-3-фтор-5-метилпиридин-2-ил)метанол



По методике, аналогичной описанной на стадии 4 для синтеза INT A5, метил-6-хлор-3-фтор-5-метилпиридинат (3,57 г, 18,832 ммоль) превращали в искомое соединение (1,60 г, Y=48%) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 176 [M+H]⁺.

Стадия 5. 2-(Бромметил)-6-хлор-3-фтор-5-метилпиридин

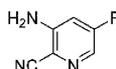


По методике, аналогичной описанной на стадии 1 для синтеза INT A5, (6-хлор-3-фтор-5-метилпиридин-2-ил)метанол (1,50 г, 8,543 ммоль) превращали в искомое соединение (1,93 г, Y=95%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 238 [M+H]⁺.

INT A18: 2-(Бромметил)-3,5-дифторпиридин.

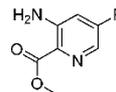
Стадия 1. 3-Амино-5-фторпиридинонитрил



Раствор 5-фтор-3-нитропиридинонитрила (20,01 г, 119,751 ммоль) в метаноле (250 мл) продували азотом и помещали в атмосферу H₂ под давлением. К раствору добавляли Pd/C (9,23 г, 86,732 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали метанолом (3×200 мл). Растворитель из фильтрата удаляли при пониженном давлении и получали 3-амино-5-фторпиридинонитрил (15,42 г, 94%) в виде желтого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 138 [M+H]⁺.

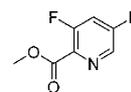
Стадия 2. Метил-3-амино-5-фторпиридинат



Раствор 3-амино-5-фторпиридинонитрила (17,49 г, 127,558 ммоль) в 12 М водном растворе хлористоводородной кислоты (250 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 24 ч. После завершения реакции растворитель выпаривали. К полученному остатку добавляли метанол (300 мл) и 98% серную кислоту (60 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. К полученному раствору добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия для установления pH, равного 7-8. Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали метил-3-амино-5-фторпиридинат (16,60 г, Y=76%) в виде желтого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 171 [M+H]⁺.

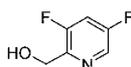
Стадия 3. Метил-3,5-дифторпиридинат



К раствору метил-3-амино-5-фторпиридината (16,60 г, 97,566 ммоль) в пиридинийфториде (220 мл) добавляли нитрит натрия (13,87 г, 201,028 ммоль). Смесь нагревали при 55°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H₂O/ACN и получали метил-3,5-дифторпиридинат (10,86 г, Y=64%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 174 [M+H]⁺.

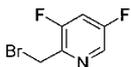
Стадия 4. (3,5-Дифторпиридин-2-ил)метанол



К раствору метил-3,5-дифторпиколината (10,86 г, 62,732 ммоль) в метаноле (100 мл) и воде (20 мл) добавляли NaBH₄ (7,39 г, 195,335 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H₂O/ACN и получали (3,5-дифторпиридин-2-ил)метанол (8,19 г, Y=90%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 146 [M+H]⁺.

Стадия 5. 2-(Бромметил)-3,5-дифторпиридин

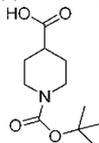


По методике, аналогичной описанной на стадии 2 для синтеза INT A5, (3,5-дифторпиридин-2-ил)метанол (8,19 г, 56,441 ммоль) превращали в искомое соединение (9,16 г, Y=78%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 208, 210 [M+H]⁺.

INT B1: Ди-трет-бутилпиперидин-1,4-дикарбоксилат.

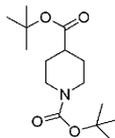
Стадия 1. 1-(трет-Бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновая кислота



К раствору 1-(трет-бутил)-4-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (4,95 г, 20,35 ммоль) в THF (90 мл), метаноле (90 мл) и воде (30 мл) добавляли гидроксид лития (2,39 г, 99,715 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Значение pH полученной смеси устанавливали равным 5 в водном раствором HCl, экстрагировали этилацетатом (500 мл) и промывали рассолом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновую кислоту (4,55 г, неочищенную) в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт сразу использовали на следующей стадии без очистки.

LCMS (ESI, m/z): 230 [M+H]⁺.

Стадия 2. Ди-трет-бутилпиперидин-1,4-дикарбоксилат

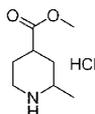


Раствор 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (4,55 г, неочищенной), 4-диметиламинопиридина (0,64 г, 5,24 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (9,02 г, 41,33 ммоль) в трет-бутаноле (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор реакционной смеси нагревали до 30°C и перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли выпариванием. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью EtOAc/гексан (0-10%) и получали ди-трет-бутилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (5,23 г, Y=92%) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 286 [M+H]⁺.

INT B2: Ди-трет-бутил-(2R,4R)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат.

Стадия 1. Метил-2-метилпиперидин-4-карбоксилатгидрохлорид

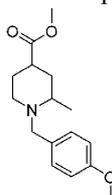


Раствор метил-2-хлор-6-метилпиперидин-4-карбоксилата (99,10 г, 533,924 ммоль), диоксида платины (10,46 г, 46,064 ммоль) и уксусной кислоты (1,0 л) продували азотом и помещали в атмосферу H₂ под давлением. Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 24 ч. После завершения реакции раствор реакционной смеси фильтровали и растворитель из фильтра удаляли при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли метил-трет-бутиловый эфир (1 л) и перемешивали при комнатной температуре. Полученные твердые вещества промывали метил-трет-бутиловым эфиром (2×500 мл), собирали и

сушили в вакууме и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (101,70 г).

LCMS (ESI, m/z): 158 [M+H]⁺.

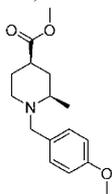
Стадия 2. Метил-1-(4-метоксибензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



Раствор метил-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (99,62 г, 514,379 ммоль), карбоната калия (284,360 г, 2,058 моль) в ACN (1,2 л) кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. К полученному раствору по каплям добавляли 4-метоксибензилхлорид (80,556 г, 514,379 ммоль) и перемешивали в течение ночи. После завершения реакции смесь фильтровали и растворитель из фильтрата удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc и добавляли 4н. водный раствор HCl для установления pH, равного 1. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H₂O/ACN и получали метил-1-[(4-метоксифенил)метил]-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (113,09 г) в виде желтого масла.

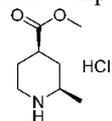
LCMS (ESI, m/z): 278 [M+H]⁺.

Стадия 3. Метил-(2R,4R)-1-(4-метоксибензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



Два энантиомера метил-1-(4-метоксибензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (36,67 г) разделяли с помощью хиральной хроматографии. Стационарная фаза: CHIRALPAK IA, Размер колонки: 0,46 см внутренний диаметр×5 см длина, подвижная фаза: н-гексан/EtOH 0,1% DIEA=75/25(об./об.), скорость потока: 1,0 мл/мин, длина волны: UV 210 нм, температура: 25°C. Первый элюирующийся энантиомер собирали как искомое соединение (20,01 г, 54,67% выход, R_t=2,615 мин; LCMS (ESI, m/z): 278 [M+H]⁺), второй элюирующийся энантиомер собирали и получали 15,88 г, R_t =4,449 мин; LCMS (ESI, m/z): 278 [M+H]⁺.

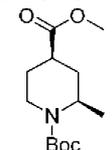
Стадия 4. Метил-(2R,4R)-2-метилпиперидин-4-карбоксилатгидрохлорид



К раствору метил-(2R,4R)-1-(4-метоксибензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (50,75 г, 182,977 ммоль) в метаноле (500 мл) добавляли Pd/C (10,44 г, 98,102 ммоль), продували азотом и помещали в атмосферу H₂ под давлением. Смесь нагревали при 45°C и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали метанолом (3×200 мл). Фильтрат собирали и удаляли при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли 4 М HCl/этилацетат и перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Твердое вещество собирали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом и сушили в вакууме и получали метил-(2R,4R)-2-метилпиперидин-4-карбоксилатгидрохлорид (32,97 г, Y=93%) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 158 [M+H]⁺.

Стадия 5. 1-(трет-Бутил)-4-метил-(2R,4R)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат

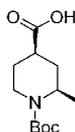


Раствор (2R,4R)-2-метилпиперидин-4-карбоксилатгидрохлорида (32,87 г, 169,721 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (102,58 г, 793,702 ммоль), N-(4-пиридил)диметиламина (3,14 г, 25,703 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (56,31 г, 258,011 ммоль) в DCM (500 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученный раствор разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали

при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 0-100% гексан/DCM) и получали 1-(трет-бутил)-4-метил-(2R,4R)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (37,11 г, Y=84,97%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 258 [M+H]⁺.

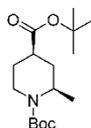
Стадия 6. (2R,4R)-1-(трет-Бутоксикарбонил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



К смеси 1-(трет-бутил)-4-метил-(2R,4R)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (37,11 г, 144,214 ммоль) в THF (260 мл) и воде (130 мл) добавляли гидроксид лития (16,95 г, 707,775 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К полученному раствору добавляли 1н. водный раствор HCl для установления pH, равного 3-4, и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и получали (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-метилпиперидин-4-карбоновую кислоту (39,5 г, неочищенную) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 244 [M+H]⁺.

Стадия 7. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



Раствор (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (39,5 г, неочищенной), N-(4-пиридил)диметиламина (4,84 г, 39,618 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (63,94 г, 292,972 ммоль) в трет-бутаноле (400 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. После завершения реакции полученный раствор разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 0-10% этилацетат/гексан) и получали ди-трет-бутил-(2R,4R)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (35,7 г, Y=73%) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 300 [M+H]⁺.

Следующие соединения синтезировали по указанной выше методике с использованием соответствующих исходных веществ.

INT B3	
INT B4	

INT B5: Метил-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этилпиперидин-4-карбоксилат.

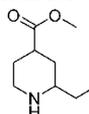
Стадия 1. Метил-2-винилизоникотинат



К раствору метил-2-броимзоникотината (3,05 г, 14,12 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) добавляли три-бутил(винил)станнан (7,44 г, 23,46 ммоль), тетракис-(трифенилфосфин)палладий (1,72 г, 1,49 ммоль) и фторид цезия (4,37 г, 28,77 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью этилацетат/гексан (10-30% и получали метил-2-винилизоникотинат (1,65 г) в виде светло-желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 164 [M+H]⁺.

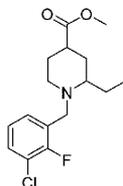
Стадия 2. Метил-2-этилпиперидин-4-карбоксилат



К раствору метил-2-винилизоникотината (1,65 г, 10,11 ммоль) в HOAc (30 мл) добавляли PtO₂ (0,48 г, 2,11 ммоль). Смесь продували азотом и помещали в атмосферу H₂ под давлением. Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью HOAc (3×50 мл) и фильтрат концентрировали в вакууме и получали неочищенный метил-2-этилпиперидин-4-карбоксилат (1,83 г) в виде светло-желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 172 [M+H]⁺.

Стадия 3. Метил-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этилпиперидин-4-карбоксилат

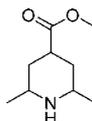


К раствору метил-2-этилпиперидин-4-карбоксилата (1,83 г, 10,50 ммоль) в ACN (30 мл) добавляли K₂CO₃ (4,65 г, 33,65 ммоль) и 1-(бромметил)-3-хлор-2-фторбензол (3,05 г, 13,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (3×50 мл) и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью этилацетат/гексан (0-30%) и получали метил-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этилпиперидин-4-карбоксилат (2,36 г) в виде бесцветного масла.

LCMS (ESI, m/z): 314 [M+H]⁺.

INT B6: Метил-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2,6-диметилпиперидин-4-карбоксилат.

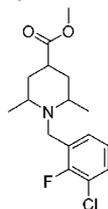
Стадия 1. Метил-2,6-диметилпиперидин-4-карбоксилат



Раствор метил-2,6-диметилизоникотината (1,92 г, 11,623 ммоль), диоксида платины (236 мг, 1,039 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл) продували азотом и помещали в атмосферу H₂ под давлением. Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 24 ч. После завершения реакции полученную смесь фильтровали и растворитель из фильтрата удаляли при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли метил-трет-бутиловый эфир (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Твердые вещества собирали и сушили в вакууме и получали метил-2,6-диметилпиперидин-4-карбоксилат (1,72 г, Y=94%) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 172 [M+H]⁺.

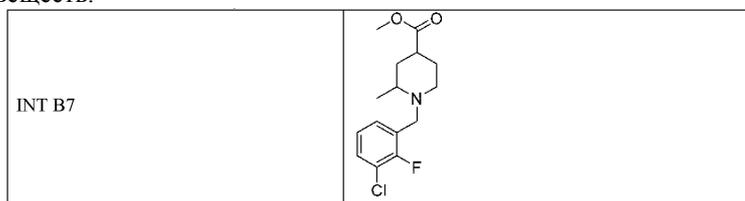
Стадия 2. Метил-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2,6-диметилпиперидин-4-карбоксилат



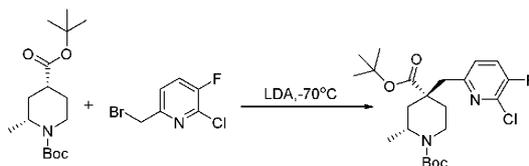
К раствору метил-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (520 мг, 3,037 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли 1-(бромметил)-3-хлор-2-фторбензол (830 мг, 3,714 ммоль) и K₂CO₃ (1,26 г, 9,117 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и затем фильтровали. Растворитель из фильтрата удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H₂O/ACN и получали метил-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2,6-диметилпиперидин-4-карбоксилат (500 мг, Y=52%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 314 [M+H]⁺.

Следующие соединения синтезировали по указанной выше методике с использованием соответствующих исходных веществ.



INT C1: Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



Раствор диизопропиламина (928 мг, 9,171 ммоль) в THF (2 мл) охлаждали до $-(70-80)^{\circ}\text{C}$ в атмосфере азота. Добавляли н-бутиллитий 2,5 М в THF (4,0 мл, 10 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем медленно добавляли раствор INT B2 (1,28 г, 4,275 ммоль) в THF (4 мл) и реакционную смесь перемешивали при $-(50-70)^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч. Раствор INT A2 (1094 мг, 4,874 ммоль) добавляли к указанному выше раствору и раствор реакционной смеси перемешивали при $-(70-80)^{\circ}\text{C}$ в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью C18 хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ и получали 879 мг искомого соединения.

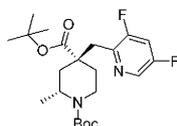
LCMS (ESI, m/z): 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие соединения синтезировали по указанной выше методике с использованием соответствующих исходных веществ.

INT C2	
INT C3	
INT C4	
INT C5	

INT C6: Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3,5-дифторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат.

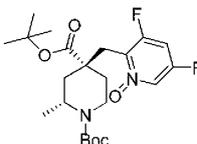
Стадия 1. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



По методике, аналогичной описанной в синтезе INT C1, INT A18 (5,62 г, 27,019 ммоль) и INT B2 (5,98 г, 19,973 ммоль) превращали в искомое соединение (7,47 г, $Y=88\%$) в виде желтого масла.

MS: 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. 2-(((2R,4R)-1,4-бис-(трет-Бутоксикарбонил)-2-метилпиперидин-4-ил)метил)-3,5-дифторпиридин-1-оксид

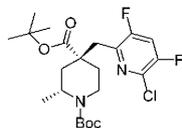


К раствору ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (7,47 г, 17,515 ммоль) в DCM (60 мл) добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (6,12 г, 35,465 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили

над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью С18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ и получали 2-(((2R,4R)-1,4-бис-(трет-бутоксикарбонил)-2-метилпиперидин-4-ил)метил)-3,5-дифторпиридин-1-оксид (2,06 г, $Y=27\%$) в виде желтого масла.

MS: 443 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 3. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-(((6-хлор-3,5-дифторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



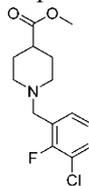
К раствору 2-(((2R,4R)-1,4-бис-(трет-бутоксикарбонил)-2-метилпиперидин-4-ил)метил)-3,5-дифторпиридин-1-оксида (2,06 г, 4,656 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли оксихлорид фосфора (6,41 г, 41,805 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью С18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ и получали ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-(((6-хлор-3,5-дифторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (1,23 г, $Y=57\%$) в виде желтого масла.

MS: 461 $[\text{M}+1]^+$.

Пример 1.

1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-(((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновая кислота.

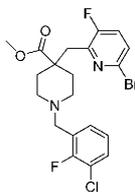
Стадия 1. Метил-1-(3-хлор-2-фторбензил)пиперидин-4-карбоксилат



К раствору метилпиперидин-4-карбоксилата (1,04 г, 7,26 ммоль) в ACN (10 мл) добавляли K_2CO_3 (3,15 г, 22,79 ммоль) и 1-(бромметил)-3-хлор-2-фторбензол (1,91 г, 8,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (3×50 мл) и фильтраты объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью (этилацетат/гексан, 0-30%) и получали метил-1-(3-хлор-2-фторбензил) пиперидин-4-карбоксилат (1,69 г) в виде бесцветного масла.

LCMS (ESI, m/z): 286 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

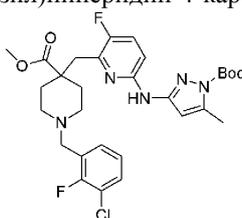
Стадия 2. Метил-4-(((6-бром-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)пиперидин-4-карбоксилат



Раствор метил-1-(3-хлор-2-фторбензил)пиперидин-4-карбоксилата (1,18 г, 4,13 ммоль) в THF (15 мл) охлаждали до -70°C в атмосфере азота, затем по каплям добавляли LDA в гексане (2 M, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 30 мин. Добавляли раствор INT A1 (1,43 г, 5,32 ммоль) в THF (5 мл). Смесь перемешивали при -70°C в течение 90 мин и затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью этилацетат/гексан (0-30) и получали метил-4-(((6-бром-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-пиперидин-4-карбоксилат (480 мг) в виде светло-желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

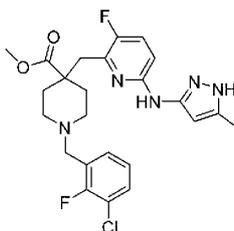
Стадия 3. Метил-4-((6-((1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)пиперидин-4-карбоксилат



К раствору метил-4-((6-бром-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)пиперидин-4-карбоксилата (201 мг, 0,42 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл), добавляли трет-бутил-3-амино-5-метил-1Н-пиразол-1-карбоксилат (95 мг, 0,48 ммоль), Xphos.Pd.G2 (39 мг, 0,05 ммоль), Xphos (25 мг, 0,057 ммоль) и Cs₂CO₃ (282 мг, 0,87 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (50 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью (этилацетат/гексан=10-50%) и получали метил-4-((6-((1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)пиперидин-4-карбоксилат (79 мг) в виде почти белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 590 [M+H]⁺.

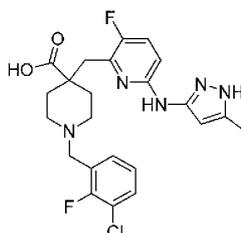
Стадия 4. Метил-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



К раствору метил-4-((6-((1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)пиперидин-4-карбоксилата (79 мг, 0,13 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали метил-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат (68 мг) в виде светлого желтого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 490 [M+H]⁺.

Стадия 5. 1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



К раствору метил-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (68 мг, 0,13 ммоль) в MeOH (3 мл) и воде (1 мл) добавляли гидроксид натрия (46 мг, 1,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли водный раствор хлористоводородной кислоты для установления pH 6-7. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью rper-HPLC и получали 1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту (38 мг) в виде почти белого твердого вещества.

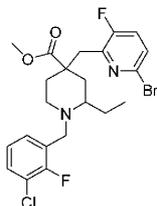
LCMS (ESI, m/z): 476 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,72 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,53 (t, J=6,4 Гц, 1H), 7,46 (t, J=9,2 Гц, 1H), 7,32 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,11 (d, J=6,4 Гц, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,41 (d, J=11,6 Гц, 2H), 2,97-2,89 (m, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,30-2,11 (m, 5H), 1,79 (t, J=12,5 Гц, 2H).

Пример 2.

1-(3-Хлор-2-фторбензил)-2-этил-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

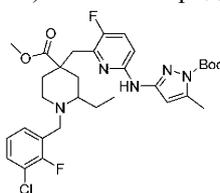
Стадия 1. Метил-4-((6-бром-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 2 синтеза в примере 1, INT B5 (1,10 г, 3,51 ммоль) и INT A1 (1,19 г, 4,43 ммоль) превращали в искомое соединение (1,07 г) в виде светло-желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 501 [M+H]⁺.

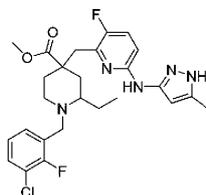
Стадия 2. Метил-4-((6-((1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 3 синтеза в примере 1, метил-4-((6-бром-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этилпиперидин-4-карбоксилат (208 мг, 0,41 ммоль) превращали в искомое соединение (201 мг) в виде бесцветного масла.

LCMS (ESI, m/z): 618 [M+H]⁺.

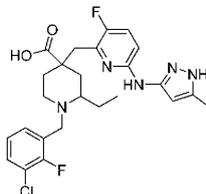
Стадия 3. Метил-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этил-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 4 синтеза в примере 1, метил-4-((6-((1(трет-бутоксикарбонил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этилпиперидин-4-карбоксилат (201 мг, 0,33 ммоль) превращали в искомое соединение (170 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 518 [M+H]⁺.

Стадия 4. 1-(3-Хлор-2-фторбензил)-2-этил-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



По методике, аналогичной описанной на стадии 5 синтеза в примере 1, метил-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этил-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат (170 мг, 0,33 ммоль) превращали в искомое соединение (23 мг) в виде почти белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 504 [M+H]⁺.

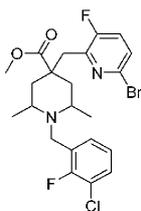
¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,73-7,67 (m, 1H), 7,64-7,47 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 1H), 6,92-6,88 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,53-3,36 (m, 3H), 3,27-3,04 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,31-2,05 (m, 3H), 1,91-1,77 (m, 2H), 1,09 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 3.

1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2,6-диметилпиперидин-4-карбоновая кислота.

Стадия 1. Метил-4-((6-бром-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2,6-диметил-

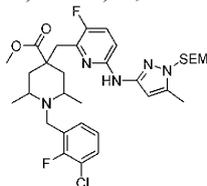
пиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 2 синтеза в примере 1, INT В6 (604 мг, 1,929 ммоль) превращали в искомое соединение (443 мг, Y=46%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 503 [M+H]⁺.

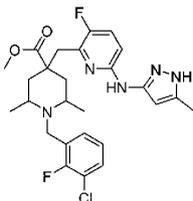
Стадия 2. Метил-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2,6-диметилпиперидин-4-карбоксилат



К раствору метил-4-((6-бром-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2,6-диметилпиперидин-4-карбоксилата (391 мг, 0,779 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли 5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-амин (328 мг, 1,443 ммоль), XPhos.Pd.G2 (98 мг, 0,125 ммоль), Xphos (121 мг, 0,254 ммоль) и Cs₂CO₃ (570 мг, 1,749 ммоль) в атмосфере азота. Смесь нагревали при 110°C и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H₂O/ACN и получали метил-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2,6-диметилпиперидин-4-карбоксилат (295 мг, Y=58%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 648 [M+H]⁺.

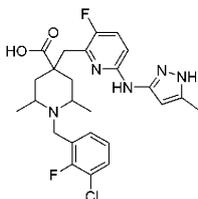
Стадия 3. Метил-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2,6-диметилпиперидин-4-карбоксилат



К раствору метил-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2,6-диметилпиперидин-4-карбоксилата (295 мг, 0,455 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем реакцию останавливали насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл). Затем полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (50 мл). Органический слой промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H₂O/ACN и получали метил-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2,6-диметилпиперидин-4-карбоксилат (171 мг, Y= 73%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 518 [M+H]⁺.

Стадия 4. 1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2,6-диметилпиперидин-4-карбоновая кислота



По методике, аналогичной описанной на стадии 5 синтеза в примере 1, метил-1-(3-хлор-2-

фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2,6-диметилпиперидин-4-карбоксилат (97 мг, 0,187 ммоль) превращали в искомое соединение (15 мг) в виде белого твердого вещества.

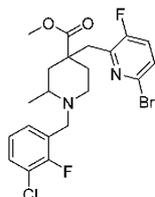
LCMS (ESI, m/z): 504 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,07 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,78 (s, 1H), 2,67 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,05 (d, J=12,7 Гц, 2H), 1,24 (s, 3H), 0,86 (d, J=5,7 Гц, 3H).

Пример 4.

1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-(тиазол-2-иламино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота

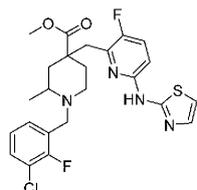
Стадия 1. Метил-4-((6-бром-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 2 синтеза в примере 1, INT B7 (2,12 г, 4,963 ммоль) и INT A1 (1,52 г, 6,802 ммоль) превращали в искомое соединение (904 мг) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 467, 469 [M+H]⁺.

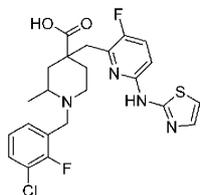
Стадия 2. Метил-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-(тиазол-2-иламино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



К раствору метил-4-((6-бром-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (151 мг, 0,31 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли тиазол-2-амин (53 мг, 0,53 ммоль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладий (157 мг, 0,17 ммоль), brettphos (99 мг, 0,18 ммоль) и CS₂CO₃ (346 мг, 1,06 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью (этилацетат/гексан = 20-100%) и получали метил-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-(тиазол-2-иламино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (130 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 507 [M+H]⁺.

Стадия 3. 1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-(тиазол-2-иламино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



По методике, аналогичной описанной на стадии 5 синтеза в примере 1, метил-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-(тиазол-2-иламино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (130 мг, 0,26 ммоль) превращали в искомое соединение (14 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 493 [M+H]⁺.

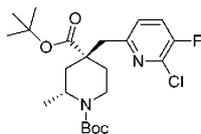
¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,75-7,67 (m, 1H), 7,63-7,53 (m, 2H), 7,46 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,41-7,30 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 2H), 4,40 (d, J=12,4 Гц, 2H), 4,04-3,90 (m, 1H), 3,66-3,36 (m, 4H), 2,43-2,19 (m, 2H), 2,11-1,9,2 (m, 2H), 1,63 (s, 3H).

Пример 5.

(2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-6-((3-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота.

Стадия 1. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-

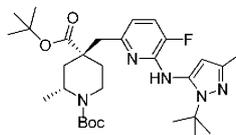
дикарбоксилат



Раствор диизопропиламина (928 мг, 9,171 ммоль) в THF (2 мл) охлаждали до $-(70-80)^{\circ}\text{C}$ в атмосфере азота. По каплям добавляли *n*-бутиллитий 2,5 М в THF (4,0 мл, 10 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 0°C . Затем медленно добавляли раствор INT B2 (1,28 г, 4,275 ммоль) в THF (4 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре $-(50-70)^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч. Добавляли раствор INT A2 (1094 мг, 4,874 ммоль) в THF (4 мл) и раствор реакционной смеси перемешивали при температуре от -70 до -80°C в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл). Полученный раствор разбавляли с помощью EtOAc (3×100 мл). Органические слои концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ и получали 879 мг искомого соединения.

LCMS (ESI, m/z): 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

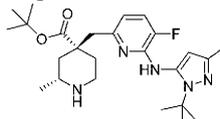
Стадия 2. Ди-*tert*-бутил-(2*R*,4*R*)-4-((6-((1-(*tert*-бутил)-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



Смесь ди-*tert*-бутил-(2*R*,4*R*)-4-((6-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (1071 мг, 2,418 ммоль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладия (553 мг, 603,899 мкмоль), диметил-бис-дифенилфосфиноксанта (413 мг, 713,771 мкмоль), 1-*tert*-бутил-3-метил-1*H*-пиразол-5-амина (398 мг, 2,598 ммоль) и K_3PO_4 (1442 мг, 6,793 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) перемешивали при 110°C в течение 5 ч в атмосфере азота. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли рассолом и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью C18 хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ и получали 0,83 г искомого соединения в виде желтого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 560 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

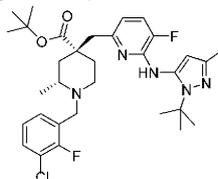
Стадия 3. *tert*-Бутил-(2*R*,4*R*)-4-((6-((1-(*tert*-бутил)-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



К раствору ди-*tert*-бутил-(2*R*,4*R*)-4-((6-((1-(*tert*-бутил)-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (1,98 г, 3,538 ммоль) в дихлорметане (24 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью C18 хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}/0,03$ муравьиная кислота и получали 1,24 г искомого соединения в виде желтого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. *tert*-Бутил-(2*R*,4*R*)-4-((6-((1-(*tert*-бутил)-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат

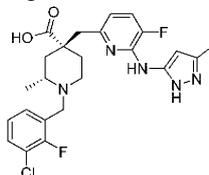


Смесь *tert*-бутил-(2*R*,4*R*)-4-((6-((1-(*tert*-бутил)-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (1,19 г, 2,589 ммоль), карбоната калия (1,65 г, 11,939 ммоль) и 6-хлорпиридин-3-карбонитрила (1,38 г, 9,96 ммоль) в ACN (30 мл) перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. После завершения реакции полученную смесь фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью EtOAc/гексан (0-30%) и получали 1,309 г искомого соединения в виде желтого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 602 [M+H]⁺.

Стадия 5. (2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-6-((3-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)-пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



Раствор трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (1,28 г, 2,126 ммоль) в муравьиной кислоте (20 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 4 ч. После завершения реакции полученный раствор концентрировали. Полученный остаток растворяли в воде (40 мл) при 0°C и устанавливали pH 6-7 водным раствором гидроксида натрия (5 М). Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (3×100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью С18 хроматографии с обратной фазой при элюировании смесью MeOH/вода и получали 658 мг искомого соединения в виде белого твердого вещества.

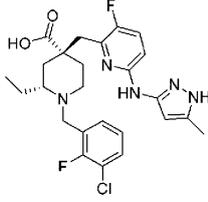
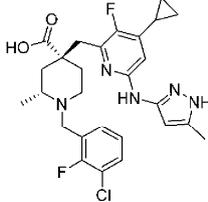
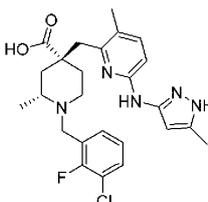
LCMS (ESI, m/z): 490 [M+H]⁺.

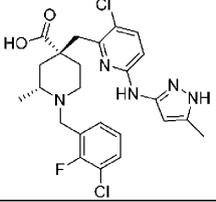
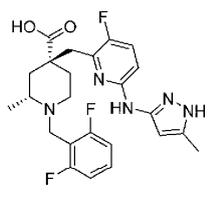
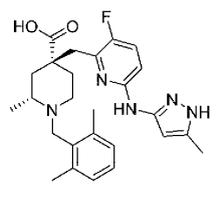
¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,56-7,42 (m, 2H), 7,29 (dd, J= 11,1,8,0 Гц, 1H), 7,23 (t, 1H), 6,68 (dd, J=8,0, 3,1 Гц, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,41 (d, J=13,4 Гц, 1H), 3,78 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,28-3,16 (m, 2H), 3,12 (d, J=13,4 Гц, 1H), 2,97 (d, J=12,2 Гц, 1H), 2,86 (t, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,92 (t, 2H), 1,84 (dd, J=14,2, 10,6 Гц, 2H), 1,32 (d, J=6,2 Гц, 3H).

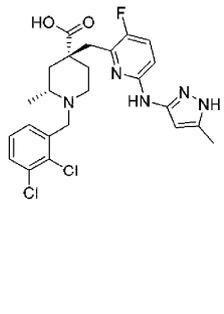
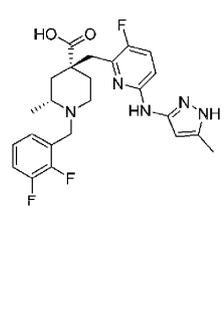
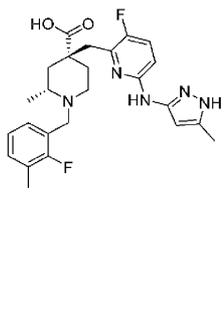
Соединение следующего примера в табл. 1 синтезировали по указанной выше методике с использованием соответствующих исходных веществ и промежуточных продуктов.

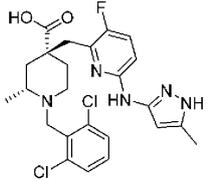
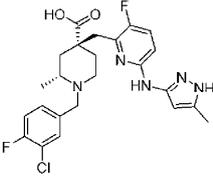
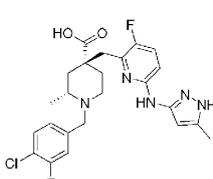
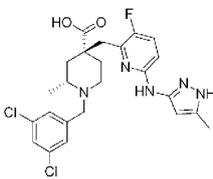
Таблица 1

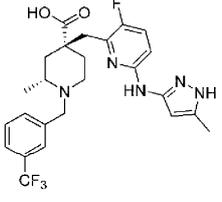
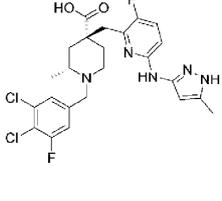
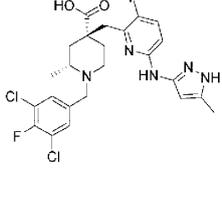
Пример №	Структура	Химическое название	¹ H NMR и MS: (M+H) ⁺
6.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2,6-дифторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,57 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,10 (t, J=8,7 Hz, 1H), 6,75 (d, J=8,6 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,39 (d, J=13,1 Hz, 1H), 3,84 (d, J=12,8 Hz, 1H), 3,16 (d, J=66,6 Hz, 3H), 3,00 (s, 1H), 2,87 (d, J=11,9 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,07-1,66 (m, 4H), 1,34 (t, J=18,2 Hz, 3H). MS: 508(M+H) ⁺
7.		4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метил-1-((1-метил-1Н-индазол-7-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,16 (s, 1H), 7,92 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,47 (t, J=9,0 Hz, 1H), 7,25 (dd, J=10,2, 4,9 Hz, 2H), 6,95 (dd, J=8,8, 2,8 Hz, 1H), 4,36 (s, 3H), 4,29 (s, 2H), 3,52 (d, J=9,5 Hz, 2H), 3,28 (d, J=13,5 Hz, 3H), 3,13 (d, J=12,0 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,07-1,85 (m, 2H), 1,57 (dd, J=14,3, 6,1 Hz, 4H). MS: 492(M+H) ⁺

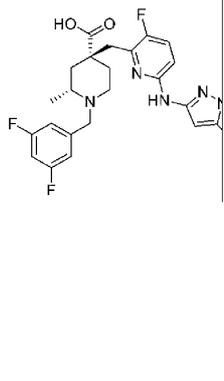
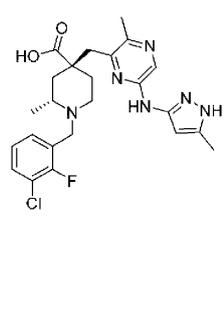
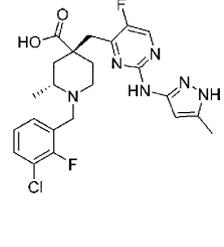
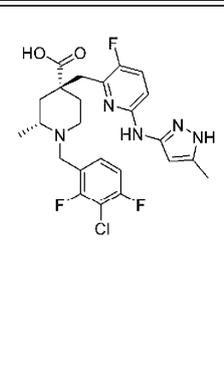
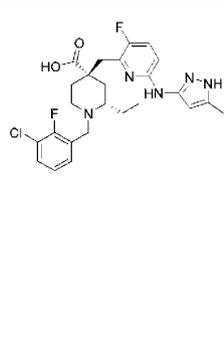
8.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этил-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7,43 (t, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,13 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,34 (d, $J=13,5$ Hz, 1H), 3,82 (d, $J=13,1$ Hz, 1H), 3,18-3,08 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,87 (d, $J=10,7$ Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,89 (dd, $J=37,2, 15,9$ Hz, 6H), 0,85 (dd, $J=18,8, 11,9$ Hz, 3H). MS: 504 (M+H) ⁺
9.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-циклопропил-3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7,68 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,33 (d, $J=4,2$ Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 1H), 2,21 (s, 1H), 2,10 (s, 4H), 1,57 (d, $J=5,8$ Hz, 3H), 1,14 (d, $J=7,5$ Hz, 2H), 0,83 (s, 2H). MS: 530 (M+H) ⁺
10.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метил-4-((3-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,67 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J=10,4, 4,0$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,41 (d, $J=13,4$ Hz, 1H), 3,96 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 3,54-3,35 (m, 3H), 3,31-3,30 (m, 2H), 2,44-2,07 (m, 10H), 1,57 (s, 3H). MS: 486 (M+H) ⁺

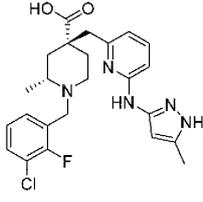
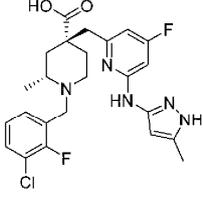
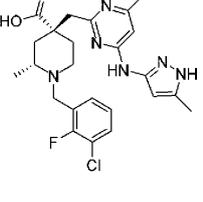
11.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-хлор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ =7,76 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,70 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,57 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,35 (t, J=8,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,39 (d, J=13,2 Hz, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,59-3,37 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,35-2,04 (m, 4H), 1,60 (d, J=6,0, 3H), 1,43-1,35 (m, 1H). MS: 506 (M+H) ⁺
12.		(2R,4R)-1-(2,6-дифторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7,57-7,35 (m, 1H), 7,25 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,01 (t, J=8,1 Hz, 2H), 6,66 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,40 (d, J=13,5 Hz, 1H), 3,91 (d, J=13,3 Hz, 1H), 3,28 (d, J=30,3 Hz, 1H), 3,20-2,86 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,86 (dd, J=31,0, 19,9 Hz, 4H), 1,30 (t, J=19,4 Hz, 3H). MS: 474 (M+H) ⁺
13.		(2R,4R)-1-(2,6-диметилбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7,49 (t, J=8,9 Hz, 1H), 7,41-7,28 (m, 1H), 7,22 (d, J=7,5 Hz, 2H), 6,85 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,42 (d, J=13,7 Hz, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,52 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,29-1,99 (m, 4H), 1,65 (d, J=5,8 Hz, 3H). MS: 466 (M+H) ⁺

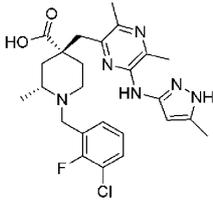
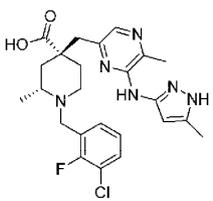
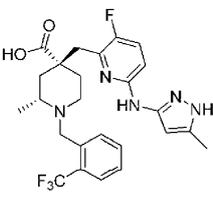
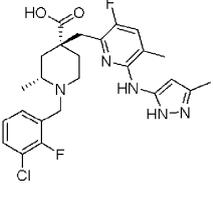
14.		(2R,4R)-1-(2,3-дихлорбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,61 (s, 2H), 7,40 (d, J=6,9 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,59 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,66-3,38 (m, 2H), 3,08 (d, J=45,2 Hz, 3H), 2,18 (d, J=32,8 Hz, 3H), 1,99 (d, J=58,4 Hz, 4H), 1,37 (d, J=35,4 Hz, 3H). MS: 506 (M+H) ⁺
15.		(2R,4R)-1-(2,3-дифторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,35-7,17 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 6,65 (d, J=9,0 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,36 (d, J=13,5 Hz, 1H), 3,82 (d, J=13,2 Hz, 1H), 3,22 (s, 1H), 3,18-3,06 (m, 2H), 2,97 (s, 1H), 2,83 (t, J=11,2 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,89 (dd, J=35,3, 16,3 Hz, 4H), 1,29 (d, J=5,5 Hz, 3H). MS: 474 (M+H) ⁺
16.		(2R,4R)-1-(2-фтор-3-метилбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,37 (d, J=6,8 Hz, 3H), 7,17 (t, J=7,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J=7,7 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,58 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,09 (d, J=13,5 Hz, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,30-3,10 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,09 (dd, J=39,6, 20,0 Hz, 4H), 1,49 (d, J=5,7 Hz, 3H). MS: 470 (M+H) ⁺

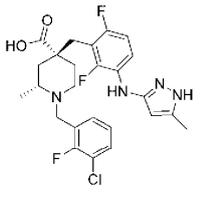
17.		(2R,4R)-1-(2,6-дихлорбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,51 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,42 (dd, J=17,7, 9,9 Hz, 2H), 6,78 (d, J=7,3 Hz, 1H), 5,85 (d, J=34,4 Hz, 1H), 4,63 (d, J=13,1 Hz, 1H), 4,19 (d, J=13,0 Hz, 1H), 3,47 (s, 1H), 3,29 (s, 2H), 3,07 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,87 (d, J=13,8 Hz, 1H), 1,49 (t, J=12,1 Hz, 3H). MS: 506 (M+H) ⁺
18.		(2R,4R)-1-(3-хлор-4-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,64 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,32 (dd, J=17,4, 8,6 Hz, 2H), 6,78 (d, J=8,1 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,48 (d, J=13,3 Hz, 1H), 3,85 (d, J=12,2 Hz, 1H), 3,46-3,35 (m, 1H), 3,24 (t, J=13,1 Hz, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,01 (d, J=46,3 Hz, 4H), 1,41 (d, J=5,1 Hz, 3H). MS: 490 (M+H) ⁺
19.		(2R,4R)-1-(4-хлор-3-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,75 (t, J=7,1 Hz, 2H), 7,65 (t, J=7,4 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,77 (d, J=8,1 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,59 (d, J=13,1 Hz, 1H), 3,95 (d, J=12,7 Hz, 1H), 3,39 (d, J=22,0 Hz, 1H), 3,25 (t, J=14,0 Hz, 2H), 3,01 (d, J=27,8 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,00 (d, J=53,4 Hz, 4H), 1,51-1,35 (m, 3H). MS: 490 (M+H) ⁺
20.		(2R,4R)-1-(3,5-дихлорбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,47 (d, J=5,6 Hz, 3H), 7,42-7,22 (m, 1H), 6,83-6,70 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,40 (d, J=13,5 Hz, 1H), 3,69 (d, J=13,3 Hz, 1H), 3,30-3,14 (m, 3H), 2,96 (s, 1H), 2,85 (t, J=11,0 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,95 (dd, J=39,8, 15,4 Hz, 4H), 1,33 (t, J=8,2 Hz, 3H). MS: 506 (M+H) ⁺

21.		(2R,4R)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метил-1-(3-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,75 (t, J=7,1 Hz, 2H), 7,65 (t, J=7,4 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,77 (d, J=8,1 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,59 (d, J=13,1 Hz, 1H), 3,95 (d, J=12,7 Hz, 1H), 3,39 (d, J=22,0 Hz, 1H), 3,25 (t, J=14,0 Hz, 2H), 3,01 (d, J=27,8 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,00 (d, J=53,4 Hz, 4H), 1,51-1,35 (m, 3H). MS: 506 (M+H) ⁺
22.		(2R,4R)-1-(3,4-дихлор-5-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,53 (s, 1H), 7,39 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,21 (d, J=51,7 Hz, 3H), 2,84 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,02 (s, 4H), 1,33 (s, 3H). MS: 524 (M+H) ⁺
23.		(2R,4R)-1-(3,5-дихлор-4-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,58 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,81-3,62 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,86 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,04 (s, 4H), 1,31 (s, 3H). MS: 524 (M+H) ⁺

24.		(2R,4R)-1-(3,5-дифторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7,36 (s, 1H), 7,12 (d, $J=5,7$ Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,77 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,44 (d, $J=13,3$ Hz, 1H), 3,78 (d, $J=13,3$ Hz, 1H), 3,35 (d, $J=11,6$ Hz, 1H), 3,23 (d, $J=11,2$ Hz, 2H), 3,01 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,98 (d, $J=43,1$ Hz, 4H), 1,36 (d, $J=4,4$ Hz, 3H). MS: 474 (M+H) ⁺
25.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метил-4-((3-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пирозин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8,05 (s, 1H), 7,48 (dt, $J=14,3, 6,7$ Hz, 2H), 7,22 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 3,15 (m, 4H), 2,82 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,14 (d, $J=15,1$ Hz, 1H), 2,03 (d, $J=14,8$ Hz, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,34 (d, $J=6,2$ Hz, 3H). MS: 487 (M+H) ⁺
26.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	MS: 491 (M+H) ⁺
27.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7,50 (dd, $J=14,5, 7,9$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,18 (t, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,38 (d, $J=13,8$ Hz, 1H), 3,81 (d, $J=13,6$ Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,01 (s, 1H), 2,84 (t, $J=11,3$ Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,10-1,77 (m, 4H), 1,35 (d, $J=5,8$ Hz, 3H). MS: 508 (M+H) ⁺
28.		(2S,4S)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этил-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7,38 (ddt, $J=60,4, 51,4, 7,7$ Hz, 4H), 6,75 (d, $J=6,5$ Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,37 (d, $J=13,8$ Hz, 1H), 3,84 (d, $J=13,7$ Hz, 1H), 3,26-3,14 (m, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,88 (t, $J=11,5$ Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,11-1,78 (m, 5H), 1,72-1,48 (m, 1H), 1,04-0,81 (m, 3H). MS: 504 (M+H) ⁺

29.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метил-4-((6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,68-7,53 (m, 2H), 7,24 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J=5,6 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,90-4,78 (m, 2H), 4,38 (d, J=12,8 Hz, 1H), 3,99-3,87 (m, 1H), 3,51-3,40 (m, 2H), 3,29 (d, J=11,6 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,18-1,99 (m, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,25-1,16 (m, 1H). MS: 472 (M+H) ⁺
30.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,74-7,65 (m, 2H), 7,35 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J=9,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J=9,2 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,46 (d, J=12,4 Hz, 1H), 4,08-3,96 (m, 1H), 3,61-3,46 (m, 3H), 3,42-3,36 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,28-1,99 (m, 4H), 1,61 (s, 3H), 1,35-1,26 (m, 1H). MS: 409 (M+H) ⁺
31.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метил-4-((4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	MS: 409 (M+H) ⁺

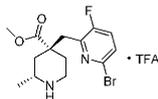
32.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3,5-диметил-6-((5-метил-1H-пирозол-3-ил)амино)пирозин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,75-7,64 (m, 2H), 7,35 (t, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,52 (d, J=13,3 Hz, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,79 (d, J=16,2 Hz, 1H), 3,72-3,48 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,40-2,17 (m, 4H), 1,57 (d, J=5,6 Hz, 3H). MS: 501(M+H) ⁺
33.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метил-4-((5-метил-6-((5-метил-1H-пирозол-3-ил)амино)пирозин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,76 (t, J=7,4 Hz, 1H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,37 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,85 (d, J=12,6 Hz, 1H), 4,33 (d, J=13,5 Hz, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,44-3,40 (s, 1H), 3,08-3,10 (dd, J=31,8, 13,6 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,09-2,08 (d, J=14,8 Hz, 1H), 1,99 (t, J=7,3 Hz, 1H), 1,87-1,85 (t, J=13,2 Hz, 2H), 1,42 (d, J=6,0 Hz, 3H), 1,27 (d, J=22,2 Hz, 1H). MS: 487(M+H) ⁺
34.		(2R,4R)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пирозол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метил-1-(2-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,15 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,79 (d, J=64,3 Hz, 4H), 7,43 (t, J=9,0 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,38-3,33 (m, 1H), 3,22 (s, 2H), 3,04-3,15 (m, 2H), 2,34-2,20 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,96 (d, J=14,0 Hz, 2H), 1,44 (s, 3H). MS: 506(M+H) ⁺
35.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-5-метил-6-((3-метил-1H-пирозол-5-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,71-7,65 (m, 2H), 7,58 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,36 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,45 (d, J=13,2 Hz, 1H), 4,02-3,93 (m, 1H), 3,58-3,35 (m, 4H), 3,32-3,25 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,26-2,11 (m, 2H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,63 (s, 3H). MS: 504(M+H) ⁺

36.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-(2,6-дифтор-3-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)бензил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,94 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,76 (dd, J=15,3, 7,6 Hz, 1H), 7,59 (t, J=7,0 Hz, 1H), 7,44-7,25 (m, 1H), 6,90 (t, J=9,3 Hz, 1H), 4,82 (d, J=13,2 Hz, 1H), 4,38 (dd, J=23,0, 12,8 Hz, 2H), 3,85 (s, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,21 (d, J=12,3 Hz, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,92 (d, J=20,5 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,10-2,07 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,51 (d, J=6,0 Hz, 3H), 1,33 (d, J=6,4 Hz, 1H). MS: 507(M+H) ⁺
-----	---	---	---

Пример 37.

(2R,4R)-4-((3-Фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиперидин-2-ил)метил)-2-метил-1-(2-(трифторметил)бензоил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

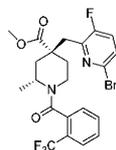
Стадия 1. Метил-(2R,4R)-4-((6-бром-3-фторпиперидин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат-трифторацетат



К раствору INT C5 (310 мг, 0,898 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор удаляли при пониженном давлении и получали метил-(2R,4R)-4-((6-бром-3-фторпиперидин-2-ил)метил)-2-метил-1-(2-(трифторметил)бензоил)пиперидин-4-карбоксилатгидрохлорид (310 мг) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 517 [M+H]⁺.

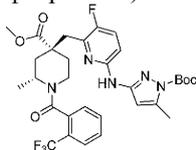
Стадия 2. Метил-(2R,4R)-4-((6-бром-3-фторпиперидин-2-ил)метил)-2-метил-1-(2-(трифторметил)бензоил)пиперидин-4-карбоксилат



К раствору метил-(2R,4R)-4-((6-бром-3-фторпиперидин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилаттрифторацетата (310 мг, 0,898 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли 2-(трифторметил)бензойную кислоту (255 мг, 1,341 ммоль), DIEA (698 мг, 6,911 ммоль) и HATU (689 мг, 1,812 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную смесь фильтровали. Растворитель из фильтрата удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H₂O/ACN и получали метил-(2R,4R)-4-((6-бром-3-фторпиперидин-2-ил)метил)-2-метил-1-(2-(трифторметил)бензоил)пиперидин-4-карбоксилат (451 мг, Y=97%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 517 [M+H]⁺.

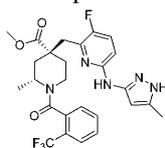
Стадия 3. Метил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фторпиперидин-2-ил)метил)-2-метил-1-(2-(трифторметил)бензоил)пиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 3 синтеза в примере 1, метил-1-(2R,4R)-4-((6-бром-фторпиперидин-2-ил)метил)-2-метил-1-(2-(трифторметил)бензоил)пиперидин-4-карбоксилат (451 мг, 0,872 ммоль) превращали в искомое соединение (450 мг) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 634 [M+H]⁺.

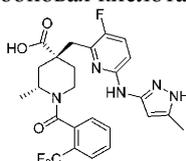
Стадия 4. Метил-(2R,4R)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метил-1-(2-(трифторметил)бензоил)пиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 4 синтеза в примере 1, метил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метил-1-(2-(трифторметил)бензоил)пиперидин-4-карбоксилат (450 мг, 0,699 ммоль) превращали в искомое соединение (391 мг) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 534 [M+H]⁺.

Стадия 5. (2R,4R)-4-((3-Фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метил-1-(2-(трифторметил)бензоил)пиперидин-4-карбоновая кислота



По методике, аналогичной описанной на стадии 5 синтеза в примере 1, метил-(2R,4R)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метил-1-(2-(трифторметил)бензоил)пиперидин-4-карбоксилат (191 мг, 0,367 ммоль) превращали в искомое соединение (11 мг) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 520 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,89-7,26 (m, 5H), 6,89 (dd, J=15,6, 6,3 Гц, 1H), 6,07-5,91 (m, 1H), 3,75-3,34 (m, 2H), 3,25-2,94 (m, 3H), 2,57-2,26 (m, 4H), 2,16-1,77 (m, 2H), 1,52 (dd, J=27,1, 13,7 Гц, 1H), 1,24 (ddd, J=31,3, 22,2, 7,1 Гц, 3H).

Следующие соединения примеров в табл. 2 синтезировали по указанной выше методике с использованием соответствующих исходных веществ и промежуточных продуктов.

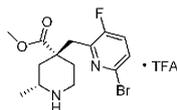
Таблица 2

Пример №	Структура	Химическое название	¹ H NMR и MS: (M+H) ⁺
38		(2R,4R)-1-(2-(3-хлор-2-фторфенил)ацетил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,25 (t, J=7,6 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,99 (t, J=7,7 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,66 (dd, J=34,5, 19,0 Hz, 4H), 2,86 (dd, J=25,6, 8,9 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,06 (dd, J=34,9, 27,2 Hz, 4H), 1,19 (s, 3H). MS: 518 (M+H) ⁺

Пример 39.

(2R,4R)-4-((3-Фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метил-1-(2-(трифторметил)бензоил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

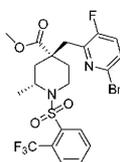
Стадия 1. Метил-(2R,4R)-4-((6-бром-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат-трифторацетат



По методике, аналогичной описанной на стадии 1 синтеза в примере 37, INT C5 (1,54 г, 3,458 ммоль) превращали в искомое соединение (1,33 г) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 345, 347 [M+H]⁺.

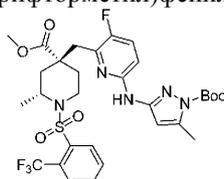
Стадия 2. Метил-(2R,4R)-4-((6-бром-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метил-1-((2-(трифторметил)фенил)сульфонил)пиперидин-4-карбоксилат



К раствору метил-(2R,4R)-4-((6-бром-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилаттрифторацетата (1,33 г, 3,853 ммоль) и K_2CO_3 (1,62 г, 11,721 ммоль) в THF (15 мл) добавляли 2-(трифторметил)бензолсульфонилхлорид (1,42 г, 5,805 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 60°C. Полученную смесь фильтровали и растворитель из фильтрата удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H_2O/ACN и получали метил-(2R,4R)-4-((6-бром-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метил-1-((2-(трифторметил)фенил)сульфонил)пиперидин-4-карбоксилат (1,07 г) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 553,555 $[M+H]^+$.

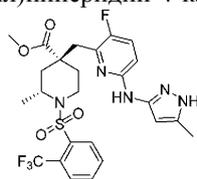
Стадия 3. Метил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метил-1-((2-(трифторметил)фенил)сульфонил)пиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 3 синтеза в примере 1, метил-(2R,4R)-4-((6-бром-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метил-1-((2-(трифторметил)фенил)сульфонил)пиперидин-4-карбоксилат (1,07 г, 1,927 ммоль) превращали в искомое соединение (2,56 г) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 670 $[M+H]^+$.

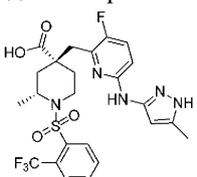
Стадия 4. Метил-(2R,4R)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метил-1-((2-(трифторметил)фенил)сульфонил)пиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 4 синтеза в примере 1, метил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метил-1-((2-(трифторметил)фенил)сульфонил)пиперидин-4-карбоксилат (2,51 г, 3,746 ммоль) превращали в искомое соединение (812 мг) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 570 $[M+H]^+$.

Стадия 5. (2R,4R)-4-((3-Фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метил-1-((2-(трифторметил)фенил)сульфонил)пиперидин-4-карбоновая кислота



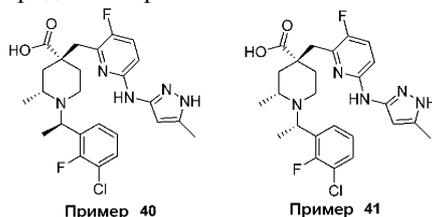
По методике, аналогичной описанной на стадии 5 синтеза в примере 1, метил-(2R,4R)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метил-1-((2-(трифторметил)фенил)сульфонил)пиперидин-4-карбоксилат (812 мг, 1,425 ммоль) превращали в искомое соединение (215 мг) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 556 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,22 (dd, $J=5,6, 3,6$ Гц, 1H), 7,95 (dd, $J=5,6, 3,6$ Гц, 1H), 7,85-7,77 (m, 2H), 7,59 (t, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,88 (dd, $J=9,0, 3,1$ Гц, 1H), 6,01 (d, $J=0,4$ Гц, 1H), 4,35-4,20 (m, 1H), 3,69-3,58 (m, 1H), 3,47-3,35 (m, 1H), 3,15 (dd, $J=13,7, 2,8$ Гц, 1H), 2,99 (dd, $J=13,7, 2,4$ Гц, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,37 (s, 1H), 2,21-2,10 (m, 1H), 1,90 (dd, $J=13,9, 5,7$ Гц, 1H), 1,54-1,41 (m, 1H), 1,14 (d, $J=7,2$ Гц, 3H).

Примеры 40 и 41.

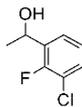
(2R,4R)-1-((S)-1-(3-Хлор-2-фторфенил)этил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



Пример 40

Пример 41

Стадия 1. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)этан-1-ол



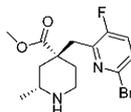
К раствору 1-(3-хлор-2-фторфенил)этан-1-она (2,69 г, 15,587 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли борогидрид натрия (1,24 г, 32,778 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем реакцию останавливали 1н. водным раствором HCl (50 мл). Полученный раствор разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток вносили в колонку с силикагелем и элюировали смесью EtOAc/гексан (0-20%) и получали 2,57 г искомого соединения в виде желтого масла.

Стадия 2. 1-(1-Бромэтил)-3-хлор-2-фторбензол



Раствор 1-(3-хлор-2-фторфенил)этан-1-ола (2,57 г, 14,719 ммоль), трибромид фосфора (4,03 г, 14,888 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (120 мг, 0,982 ммоль) в DCM (20 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток вносили в колонку с силикагелем и элюировали смесью EtOAc/гексан (0-10%) и получали 2,12 г искомого соединения в виде бесцветного масла.

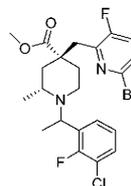
Стадия 3. Метил-(2R,4R)-4-((6-бром-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат-гидрохлорид



По методике, аналогичной описанной на стадии 1 синтеза в примере 37, INT C5 (2,10 г, 4,719 ммоль) превращали в искомое соединение (1,75 г) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 345, 347 [M+H]⁺.

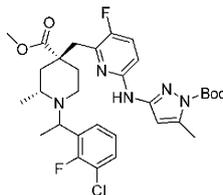
Стадия 4. Метил-(2R,4R)-4-((6-бром-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(1-(3-хлор-2-фторфенил)этил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 1 синтеза в примере 1, метил-(2R,4R)-4-((6-бром-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (1,03 г, 2,984 ммоль) превращали в искомое соединение (756 мг, Y=51%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 501, 503 [M+1]⁺.

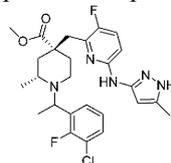
Стадия 5. Метил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(1-(3-хлор-2-фторфенил)этил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 3 синтеза в примере 1, метил-(2R,4R)-4-((6-бром-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(1-(3-хлор-2-фторфенил)этил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (756 мг, 1,509 ммоль) превращали в искомое соединение (953 мг) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 618 [M+H]⁺.

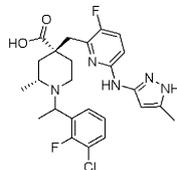
Стадия 6. Метил-(2R,4R)-1-(1-(3-хлор-2-фторфенил)этил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 4 синтеза в примере 1, метил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(1-(3-хлор-2-фторфенил)этил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (953 мг, 1,542 ммоль) превращали в искомое соединение (421 мг) в виде желтого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 518 [M+H]⁺.

Стадия 7. (2R,4R)-1-(1-(3-хлор-2-фторфенил)этил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



По методике, аналогичной описанной на стадии 5 синтеза в примере 1, метил-(2R,4R)-1-(1-(3-хлор-2-фторфенил)этил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (421 мг, 0,813 ммоль) превращали в искомое соединение (224 мг) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 504 [M+H]⁺.

(2R,4R)-1-(1-(3-Хлор-2-фторфенил)этил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновую кислоту дополнительно очищали с помощью rгер-NPLC, и получали соединение примера 40 (121 мг) и соединение примера 41 (87 мг) в виде белых твердых веществ.

Пример 40.

LCMS (ESI, m/z): 504 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,85-7,53 (m, 3H), 7,37 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,91 (dd, J=8,9, 2,8 Гц, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,64-3,42 (m, 2H), 3,40-3,33 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,19 (d, J=37,9 Гц, 4H), 1,80 (d, J=5,3 Гц, 3H), 1,59 (s, 3H).

Пример 41.

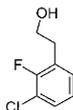
LCMS (ESI, m/z): 504 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,70 (t, J=7,0 Гц, 2H), 7,57 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,39 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,88 (dd, J=8,9, 2,6 Гц, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 3,67 (d, J=35,9 Гц, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,14 (dd, J=20,5, 12,4 Гц, 2H), 2,90 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,26 (d, J=14,5 Гц, 2H), 2,11 (d, J=25,2 Гц, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,61 (s, 1H), 1,45-1,11 (m, 3H).

Пример 42.

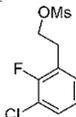
(2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторфенил)этил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота.

Стадия 1. 2-(3-Хлор-2-фторфенил)этан-1-ол



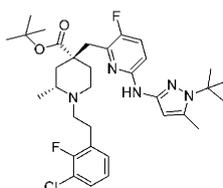
К раствору 2-(3-хлор-2-фторфенил)уксусной кислоты (510 мг, 2,704 ммоль) в THF (5 мл) добавляли комплекс боран-тетрагидрофуран (5,4 мл). Полученный раствор перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч, затем смесь выпаривали для удаления растворителя. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании смесью EtOAc/гексан (0-30%) и получали 2-(3-хлор-2-фторфенил)этан-1-ол (466 мг) в виде масла.

Стадия 2. 3-Хлор-2-фторфенилметансульфонат



К раствору 2-(3-хлор-2-фторфенил)этан-1-ола (107 мг, 0,613 ммоль) и триэтиламина (183 мг, 1,808 ммоль) в дихлорметане (4 мл) по каплям добавляли метансульфонилхлорид (129 мг, 1,126 ммоль) при 0-5°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч и затем реакцию останавливали водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3×30 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме и получали 3-хлор-2-фторфенилметансульфонат (164 мг, 0,649 ммоль) в виде желтого масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без очистки.

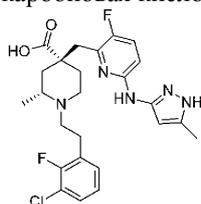
Стадия 3. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



К смеси трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (97 мг, 0,211 ммоль), карбоната калия (138 мг, 0,999 ммоль) в ACN (4 мл) добавляли 3-хлор-2-фторфенетилметансульфонат (164 мг, 0,649 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 15 ч, затем твердые вещества отфильтровывали и полученный раствор концентрировали в вакууме. Полученный остаток вносили в колонку с силикагелем и элюировали смесью EtOAc/гексан (0-70%) и получали искомое соединение (17 мг, 0,130 ммоль) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 616 [M+1]⁺.

Стадия 4. (2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторфенетил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



По методике, аналогичной описанной на стадии 5 примера 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторфенетил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (17 мг, 0,130 ммоль) превращали в искомое соединение (12 мг) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 504 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,57 (t, J=9,0 Гц, 1H), 7,45 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,19 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,88 (dd, J=9,0, 3,1 Гц, 1H), 6,00 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,68-3,33 (m, 5H), 3,20-3,08 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,21 (d, J=11,9 Гц, 2H), 2,05 (s, 2H), 1,44 (s, 3H).

Соединение следующего примера в табл. 3 синтезировали по указанной выше методике с использованием соответствующих исходных веществ и промежуточных продуктов.

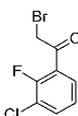
Таблица 3

Пример №	Структура	Химическое название	¹ H NMR и MS: (M+H) ⁺
43		(2R,4R)-1-(2,6-дихлорфенетил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,61 (t, J=9,0 Hz, 1H), 7,53-7,43 (m, 2H), 7,32 (t, J=8,0 Hz, 1H), 6,90 (dd, J=9,0, 3,0 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,68-3,35 (m, 6H), 2,38 (d, J=3,8 Hz, 3H), 2,19 (t, J=30,8 Hz, 4H), 1,50 (d, J=13,7 Hz, 3H), -0,00 (s, 2H). MS: 520 (M+H) ⁺

Пример 44.

(2R,4R)-1-(2-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-оксоэтил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота.

Стадия 1. 2-Бром-1-(3-хлор-2-фторфенил)этан-1-он

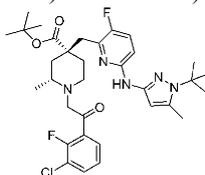


Смесь 1-(3-хлор-2-фторфенил)этан-1-она (1,004 г, 5,817 ммоль), NBS (1,393 г, 7,827 ммоль), дигидрофосфата калия (0,282 г, 2,072 ммоль) и этанола (12 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь выпаривали для удаления растворителя. Полученный остаток очищали с помощью С18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H₂O/ACN и получа-

ли 2-бром-1-(3-хлор-2-фтор фенил)этан-1-он (297 мг, 1,181 ммоль) в виде коричневого масла.

LCMS (ESI, m/z): 251,253 [M+1]⁺.

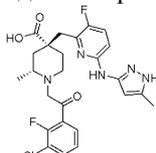
Стадия 2. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(2-(3-хлор-2-фторфенил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



К раствору трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (156 мг, 0,339 ммоль), 2-бром-1-(3-хлор-2-фторфенил)этан-1-она (109 мг, 0,433 ммоль) в THF (8 мл) добавляли триметиламин (362 мг, 3,577 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выпаривали для удаления растворителя. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью EtOAc/гексан (0-30%) и получали трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(2-(3-хлор-2-фторфенил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (68 мг, 0,107 ммоль) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 630 [M+1]⁺.

Стадия 3. (2R,4R)-1-(2-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-оксоэтил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



По методике, аналогичной описанной на стадии 5 примера 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(2-(3-хлор-2-фторфенил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (68 мг, 0,107 ммоль) превращали в искомое соединение (34 мг) в виде белого твердого вещества.

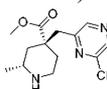
LCMS (ESI, m/z): 518 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,00 (ddd, J=8,0, 6,4, 1,6 Гц, 1H), 7,92-7,83 (m, 1H), 7,62 (t, J=9,0 Гц, 1H), 7,40 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,90 (dd, J=9,0, 3,1 Гц, 1H), 4,86 (d, J=18,0 Гц, 1H), 4,05-3,87 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,56 (t, J=11,1 Гц, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,24 (s, 2H), 2,10 (d, J=14,1 Гц, 2H), 1,42 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Пример 45.

(2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-2-метил-4-((6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота

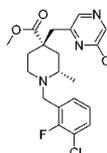
Стадия 1. Метил-(2R,4R)-4-((6-хлорпиразин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 1 синтеза в примере 37, INT C4 (298 мг, 0,776 ммоль) превращали в искомое соединение (210 мг) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 284 [M+H]⁺

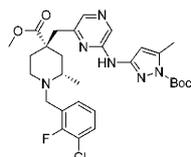
Стадия 2. Метил-(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-хлорпиразин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 1 синтеза в примере 1, метил-(2R,4R)-4-((6-хлорпиразин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (210 мг, 0,0,64 ммоль) превращали в искомое соединение (216 мг, неочищенное) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 426 [M+H]⁺

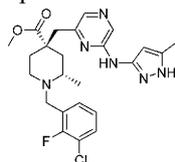
Стадия 3. Метил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-пиразин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 3 синтеза в примере 1, метил-(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-хлорпиазин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (216 мг, неочищенный) превращали в искомое соединение (923 мг) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 587 [M+H]⁺.

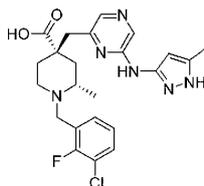
Стадия 4. Метил-(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метил-4-((6-((5-метил-1H-пиазол-3-ил)амино)пиазин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 4 синтеза в примере 1, метил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метил-1H-пиазол-3-ил)амино)пиазин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (923 мг) превращали в искомое соединение (325 мг, неочищенное) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 487 [M+H]⁺.

Стадия 5. (2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-2-метил-4-((6-((5-метил-1H-пиазол-3-ил)амино)-пиазин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



По методике, аналогичной описанной на стадии 5 синтеза в примере 1, метил-(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метил-4-((6-((5-метил-1H-пиазол-3-ил)амино)пиазин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат (325 мг) превращали в искомое соединение 9 мг в виде желтого твердого вещества.

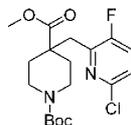
LCMS (ESI, m/z): 487 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DLСMS (ESI, m/z)O) δ 9,61 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,77 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,59 (d, J=6,4 Гц, 2H), 7,38 (t, J=7,9 Гц, 2H), 6,28 (s, 1H), 3,54 (s, 50H), 3,14 (d, J=9,9 Гц, 4H), 2,50 (m, 109H), 2,33 (s, 1H), 2,23 (s, 4H), 2,23 (s, 6H), 2,02 (d, J=13,4 Гц, 3H), 1,88 (m, 4H), 1,48 (d, J=6,1 Гц, 5H).

Пример 46.

1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)-6-((5-метил-1H-пиазол-3-ил)амино)пиазин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

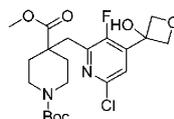
Стадия 1. 1-(трет-Бутил)-4-метил-4-((6-бром-3-фторпиазин-2-ил)метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 1 синтеза в примере 5, 1-(трет-бутил)-4-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (2,47 г, 10,152 ммоль), INT А6 (2,95 г, 13,142 ммоль) превращали в искомое соединение (1808 мг, Y=46%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 387 [M+H]⁺.

Стадия 2. 1-(трет-Бутил)-4-метил-4-((6-хлор-3-фтор-4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)пиазин-2-ил)метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилат

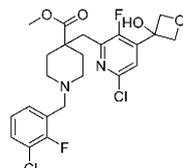


К раствору диизопропиламина (374 мг, 3,696 ммоль) в THF (5 мл), охлажденному до -78°C, в атмосфере азота по каплям добавляли н-бутиллитий (2,5 М) в гексане (1,3 мл, 3,250 ммоль) в течение 10 мин, поддерживая внутреннюю температуру ниже -40°C. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем по каплям добавляли раствор 1-(трет-бутил)-4-метил-4-((6-бром-3-фторпиазин-2-

ил)метил) пиперидин-1,4-дикарбоксилата (777 мг, 2,013 ммоль) в THF (5 мл) при -78°C. Смесь перемешивали при -40°C в течение 1 ч. Добавляли раствор оксетан-3-она (295 мг, 4,094 ммоль) в THF (5 мл). Полученный раствор перемешивали при -60°C в течение 1 ч и затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH₄Cl. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H₂O/ACN и получали 1-(трет-бутил)-4-метил-4-((6-хлор-3-фтор-4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)пиридин-2-ил)метил) пиперидин-1,4-дикарбоксилат (476 мг, Y=52%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 459 [M+H]⁺.

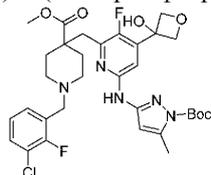
Стадия 3. Метил-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-хлор-3-фтор-4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 3 и 4 синтеза в примере 5, 1-(трет-бутил)-4-метил-4-((6-хлор-3-фтор-4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилат (476 мг, 1,037 ммоль) превращали в искомое соединение (168 мг, Y=32%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 501 [M+H]⁺.

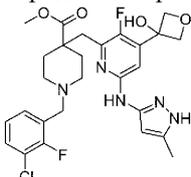
Стадия 4. Метил-4-((6-((1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)пиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 3 синтеза в примере 1, метил-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-хлор-3-фтор-4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат (168 мг, 0,335 ммоль) превращали в искомое соединение (255 мг, неочищенное) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 662 [M+H]⁺.

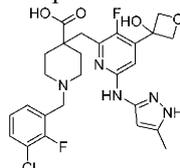
Стадия 5. Метил-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 4 синтеза в примере 1, метил-4-((6-((1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)пиперидин-4-карбоксилат (255 мг, неочищенный) превращали в искомое соединение (65 мг, неочищенное) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 562 [M+H]⁺.

Стадия 6. 1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



По методике, аналогичной описанной на стадии 5 синтеза в примере 1, метил-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил) пиперидин-4-карбоксилат (65 мг) превращали в искомое соединение 10 мг в виде желтого твердого вещества.

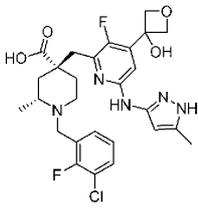
LCMS (ESI, m/z): 548 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,69 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,33 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,96 (d, J=4,7 Гц, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,08 (d, J=7,1 Гц, 2H), 4,80 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,53 (m, 3H), 3,17 (d,

$J=13,1$ Гц, 3H), 2,46 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,93 (s, 2H), 1,31 (s, 2H).

Соединение следующего примера в табл. 4 синтезировали по указанной выше методике с использованием соответствующих исходных веществ и промежуточных продуктов.

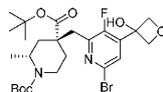
Таблица 4

Пример №	Структура	Химическое название	¹ H NMR и MS: (M+H) ⁺
47		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,68 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,55 (t, J=6,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J=4,7 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,07 (d, J=7,0 Hz, 2H), 4,79 (d, J=7,0 Hz, 2H), 4,33 (d, J=12,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,44 (d, J=29,1 Hz, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,15 (dd, J=73,5, 26,6 Hz, 5H), 1,57 (d, J=6,0 Hz, 3H). MS: 562 (M+H) ⁺

Пример 48.

(2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-(3-фтороксетан-3-ил)-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота.

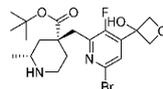
Стадия 1. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-бром-3-фтор-4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 2 синтеза в примере 43, INT C2 (881 мг, 1,808 ммоль) превращали в искомое соединение (826 мг, Y=83%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 559 [M+H]⁺.

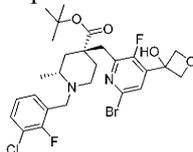
Стадия 2. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-бром-3-фтор-4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 3 синтеза в примере 5, ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-бром-3-фтор-4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (826 мг, 1,476 ммоль) превращали в искомое соединение (669 мг, Y=98%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 459 [M+H]⁺.

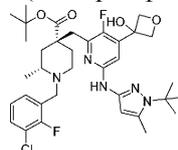
Стадия 3. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-бром-3-фтор-4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 4 синтеза в примере 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-бром-3-фтор-4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (669 мг, 1,456 ммоль) превращали в искомое соединение (577 мг, Y=66%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 601 [M+H]⁺.

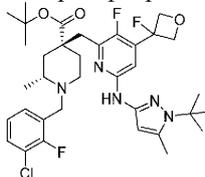
Стадия 4. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 2 синтеза в примере 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-бром-3-фтор-4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (577 мг, 958,62 мкмоль) превращали в искоемое соединение (445 мг, Y=69%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 674 [M+H]⁺.

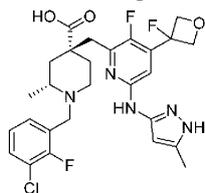
Стадия 5. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-(3-фтороксетан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



К раствору трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (194 мг, 0,288 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли DAST (0,5 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Полученный раствор разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток вносили в колонку с силикагелем и элюировали смесью EtOAc/гексан (0-30%) и получали искоемое соединение (146 мг, Y=75%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 676 [M+H]⁺.

Стадия 6. (2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-(3-фтороксетан-3-ил)-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



По методике, аналогичной описанной на стадии 5 синтеза в примере 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-(3-фтороксетан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (146 мг, 215,909 мкмоль) превращали в искоемое соединение 21 мг в виде белого твердого вещества.

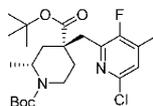
LCMS (ESI, m/z): 564 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,71 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,56 (t, J=6,4 Гц, 1H), 7,36 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,95 (d, J=4,4 Гц, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,07 (m, 4H), 3,97 (d, J=23,5 Гц, 2H), 3,47 (dd, J=24,6, 3,3 Гц, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,10 (m, 5H), 1,60 (m, 3H).

Пример 49.

(2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота.

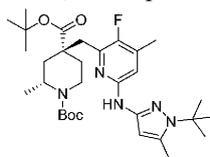
Стадия 1. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-метилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



Раствор диизопропиламина (2,13 г, 21,050 ммоль) в THF (10 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере азота. Добавляли н-бутиллитий (2,5 M) в н-гексане (7,2 мл, 18,286 ммоль). Раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем по каплям в течение 10 мин добавляли раствор INT C2 (4,05 г, 9,143 ммоль) в THF (5 мл), поддерживая внутреннюю температуру ниже -40°C. Полученный раствор перемешивали при -40°C в течение 1 ч. Раствор йодметана (2,22 мг, 15,641 ммоль) в THF (5 мл) по каплям добавляли при температуре ниже -70°C и перемешивали 1 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH₄Cl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H₂O/ACN и получали ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-метилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (3,55 г, Y=85%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 457 [M+H]⁺.

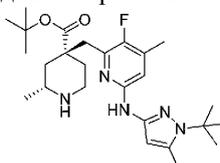
Стадия 2. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-метилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



Смесь ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-метилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (3,54 г, 7,747 ммоль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладия (2,01 г, 2,195 ммоль), диметил-бис-дифенилфосфиноксантина (1,43 г, 2,471 ммоль), 1-трет-бутил-3-метил-1H-пиразол-5-амин (1,56 мг, 10,181 ммоль) и K_3PO_4 (5,30 г, 24,969 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) перемешивали при 110°C в течение 5 ч в атмосфере азота. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и разбавляли рассолом и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью С18 хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H_2O/ACN и получали (4,03 г, 7,024 ммоль, $Y=91\%$) искомого соединения в виде желтого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 574 $[M+H]^+$.

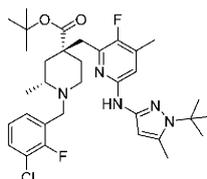
Стадия 3. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-метилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



К раствору ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-метилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (3,95 г, 6,885 ммоль) в дихлорметане (60 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (6 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью С18 хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H_2O/ACN и получали (3,47 г, 7,326 ммоль, $Y=106\%$) искомого соединения в виде желтого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 474 $[M+H]^+$.

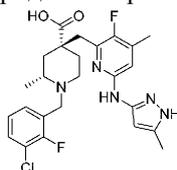
Стадия 4. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-метилпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



Смесь трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-метилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (3,39 г, 7,158 ммоль), карбоната калия (3,49 г, 25,252 ммоль) и 1-(бромметил)-3-хлор-2-фторбензола (1,48 г, 6,623 ммоль) в ACN (10 мл) перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. После завершения реакции полученную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью EtOAc/гексан (0-30%) и получали (3,02 г, 4,410 ммоль, $Y=68\%$) искомого соединения в виде желтого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 616 $[M+H]^+$.

Стадия 5. (2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



Раствор трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-метилпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (1,81 г, 2,937 ммоль) в муравьиной кислоте (10 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 4 ч. После завершения реакции полученный раствор концентрировали при пониженном давлении.

нии. Остаток растворяли в воде (60 мл) при 0°C и устанавливали pH 6-7 водным раствором гидроксида натрия (5 М). Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (3×100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью C18 хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью MeOH/вода и получали (1,25 г, 2,480 ммоль, Y=84%) искомого соединения в виде белого твердого вещества.

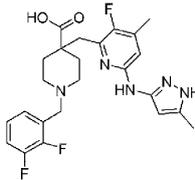
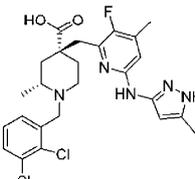
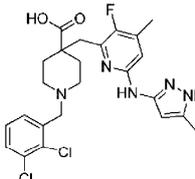
LCMS (ESI, m/z): 504 [M+H]⁺.

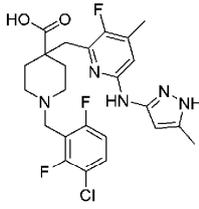
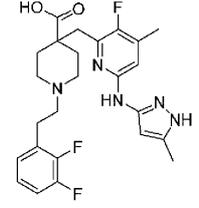
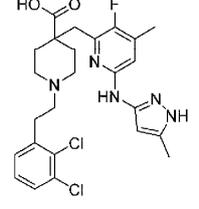
¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,71 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,56 (t, J=6,7 Гц, 1H), 7,36 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,75 (d, J=4,6 Гц, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,36 (d, J=14,0 Гц, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,44 (t, J=19,8 Гц, 8H), 2,40-2,04 (m, 7H), 1,60 (d, J=6,0 Гц, 2H), 1,31 (s, 1H).

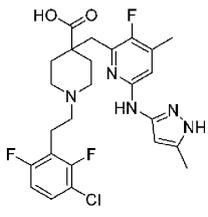
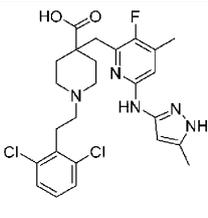
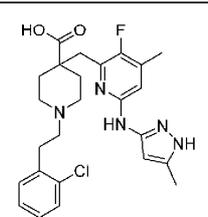
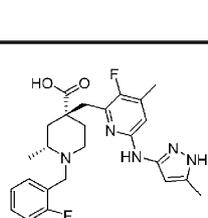
Следующие соединения примеров в табл. 5 синтезировали по указанной выше методике с использованием соответствующих исходных веществ и промежуточных продуктов.

Таблица 5

Пример №	Структура	Химическое название	¹ H NMR и MS: (M+H) ⁺
50		(2R,4R)-1-(3-хлор-2,6-дифторбензил)-4-((3-фтор-4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,60 (dd, J=14,3, 8,6 Hz, 1H), 7,13 (t, J=8,8 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,77 (d, J=17,9 Hz, 1H), 4,41 (d, J=13,4 Hz, 1H), 3,87 (d, J=11,7 Hz, 1H), 3,20 (d, J=38,9 Hz, 3H), 3,03 (s, 1H), 2,88 (d, J=12,7 Hz, 1H), 2,24 (d, J=16,1 Hz, 6H), 1,95 (dd, J=38,0, 18,5 Hz, 4H), 1,43-1,37 (m, 3H). MS: 522(M+H) ⁺
51		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,22 (s, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,28 (t, J=7,7 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,37 (s, 5H), 3,12 (d, J=22,1 Hz, 3H), 2,37 (s, 2H), 2,27 (s, 4H), 1,86 (s, 2H). MS: 490(M+H) ⁺

52		1-(2,3-дифторбензил)-4-((3-фтор-4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,27 (s, 1H), 7,47-7,16 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,40-3,34 (m, 3H), 3,08 (dd, J=73,2, 39,5 Hz, 5H), 2,30 (d, J=35,5 Hz, 6H), 1,82 (s, 2H). MS: 474 (M+H) ⁺
53		(2R,4R)-1-(2,3-дихлорбензил)-4-((3-фтор-4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,47 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,25 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,66 (d, J=17,9 Hz, 1H), 4,39 (d, J=13,6 Hz, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,31 (dd, J=58,4, 5,0 Hz, 1H), 3,15 (s, 2H), 2,90 (s, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,13 (d, J=14,0 Hz, 6H), 1,83 (d, J=55,0 Hz, 4H), 1,25 (d, J=7,2 Hz, 3H). MS: 520 (M+H) ⁺
54		1-(2,3-дихлорбензил)-4-((3-фтор-4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,27 (s, 1H), 7,60 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,11 (t, J=8,6 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,10 (dd, J=16,5, 9,4 Hz, 2H), 3,23-2,66 (m, 6H), 2,27 (s, 4H), 2,19 (s, 2H), 1,78 (t, J=11,1 Hz, 2H), 1,44-1,16 (m, 2H). MS: 506 (M+H) ⁺

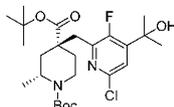
55		1-(3-хлор-2,6-дифторбензил)-4-((3-фтор-4-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,27 (s, 1H), 7,60 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,11 (t, J=8,6 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,10 (dd, J=16,5, 9,4 Hz, 2H), 3,23-2,66 (m, 6H), 2,27 (s, 4H), 2,19 (s, 2H), 1,78 (t, J=11,1 Hz, 2H), 1,49-0,73 (m, 4H). MS: 508 (M+H) ⁺
56		1-(2,3-дифторфенетил)-4-((3-фтор-4-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,18 (dd, J=20,6, 10,0 Hz, 3H), 6,75 (d, J=4,6 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 3,67 (d, J=11,9 Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,23-2,99 (m, 6H), 2,48 (d, J=14,7 Hz, 2H), 2,33 (d, J=15,3 Hz, 6H), 1,95 (s, 2H). MS: 488 (M+H) ⁺
57		1-(2,3-дихлорфенетил)-4-((3-фтор-4-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,49 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,40-7,20 (m, 2H), 6,78 (d, J=4,6 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 3,70 (d, J=12,8 Hz, 2H), 3,45 (d, J=19,0 Hz, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,09 (t, J=12,9 Hz, 2H), 2,50 (t, J=16,2 Hz, 2H), 2,36 (d, J=20,6 Hz, 6H), 2,00 (t, J=13,8 Hz, 2H), 0,00 (d, J=3,1 Hz, 2H). MS: 520 (M+H) ⁺

58		1-(3-хлор-2,6-дифторфенетил)-4-((3-фтор-4-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,48 (dd, J=14,4, 8,6 Hz, 1H), 7,06 (t, J=8,8 Hz, 1H), 6,76 (d, J=4,7 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 3,69 (d, J=10,1 Hz, 2H), 3,15 (d, J=21,2 Hz, 4H), 2,49 (d, J=13,7 Hz, 2H), 2,34 (d, J=17,2 Hz, 6H), 1,95 (s, 2H), 0,01 - -0,01 (m, 4H). MS: 522 (M+H) ⁺
59		1-(2,6-дихлорфенетил)-4-((3-фтор-4-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,43 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,29 (t, J=8,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J=4,7 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,75 (d, J=12,0 Hz, 2H), 3,39 (t, J=19,5 Hz, 3H), 3,28-3,04 (m, 5H), 2,50 (d, J=13,3 Hz, 2H), 2,35 (d, J=18,0 Hz, 6H), 2,01 (d, J=13,7 Hz, 2H). MS: 520 (M+H) ⁺
60		1-(2,4-дихлорфенетил)-4-((3-фтор-4-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,51 (s, 1H), 7,35 (dd, J=15,7, 8,1 Hz, 2H), 6,77 (d, J=4,7 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,69 (d, J=12,3 Hz, 2H), 3,19 (s, 4H), 3,09 (t, J=13,3 Hz, 2H), 2,48 (d, J=14,3 Hz, 2H), 2,35 (d, J=18,3 Hz, 6H), 1,97 (t, J=12,9 Hz, 2H), -0,00 (s, 2H). MS: 520 (M+H) ⁺
61		(2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,60 (dd, J=14,3, 8,6 Hz, 1H), 7,13 (t, J=8,8 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,77 (d, J=17,9 Hz, 1H), 4,41 (d, J=13,4 Hz, 1H), 3,87 (d, J=11,7 Hz, 1H), 3,20 (d, J=38,9 Hz, 3H), 3,03 (s, 1H), 2,88 (d, J=12,7 Hz, 1H), 2,24 (d, J=16,1 Hz, 6H), 1,95 (dd, J=38,0, 18,5 Hz, 4H), 1,43-1,37 (m, 3H). MS: 488 (M+H) ⁺

Пример 62.

(2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота.

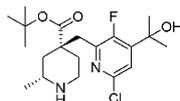
Стадия 1. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



К раствору диизопропиламина (365 мг, 3,607 ммоль) в THF (5 мл) добавляли н-бутиллитий (2,5 М) в гексане (1,2 мл, 3,000 ммоль) при -78°C в атмосфере азота. Раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем по каплям добавляли раствор INT C3 (616 мг, 1,391 ммоль) в THF (5 мл) при -70°C . Полученный раствор перемешивали при -40°C в течение 1 ч. К полученному раствору по каплям добавляли раствор ацетона (1,17 г, 0,202 моль) в THF (5 мл) в течение 10 мин, поддерживая внутреннюю температуру ниже -70°C , и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH_4Cl . Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ и получали ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (519 мг, $Y=74\%$) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 501 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

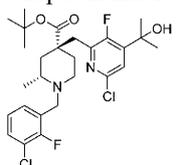
Стадия 2. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 3 синтеза в примере 5, ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (519 мг, 1,036 ммоль) превращали в искомое соединение (326 мг, $Y=79\%$) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

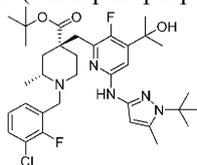
Стадия 3. трет-Бутил-(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-хлор-3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 4 синтеза в примере 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (326 мг, 0,813 ммоль) превращали в искомое соединение (377 мг, $Y=85\%$) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 543 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

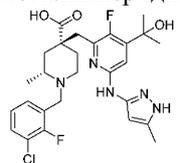
Стадия 4. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 2 синтеза в примере 5, трет-бутил-(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-хлор-3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (243 мг, 0,447 ммоль) превращали в искомое соединение (168 мг, $Y=57\%$) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 660 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5. (2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



По методике, аналогичной описанной на стадии 5 синтеза в примере 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (168 мг, 0,254 ммоль) превращали в искомое соединение (34 мг) в виде белого твердого вещества.

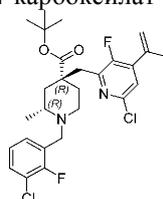
LCMS (ESI, m/z): 548 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,34 (m, 2H), 7,08 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,52 (d, $J=17,6$ Гц, 2H), 3,12 (d, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,76 (s, 2H), 1,69 (s, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,19 (s, 3H).

Пример 63.

(2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-изопропил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота.

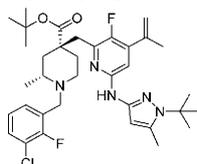
Стадия 1. трет-Бутил-(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-хлор-3-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



К раствору трет-бутил-(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-хлор-3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (185 мг, 0,340 мкмоль) в THF (5 мл) добавляли тионилхлорид (2,5 мл) и пиридин (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью DCM (50 мл). Органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H₂O/ACN и получали трет-бутил-(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-хлор-3-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (118 мг, Y=66%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 525 [M+H]⁺.

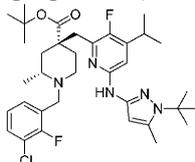
Стадия 2. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 2 синтеза в примере 5, трет-бутил-(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-хлор-3-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (118 мг, 0,225 ммоль) превращали в искомое соединение (111 мг, Y=77%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 642 [M+H]⁺.

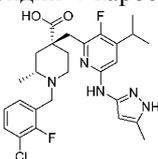
Стадия 3. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-изопропилпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



Раствор трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (111 мг, 0,173 ммоль) и Pd/C (32 мг) в этилацетате (20 мл) продували с помощью H₂ и помещали в атмосферу H₂ под давлением. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции полученную смесь фильтровали. Растворитель из фильтрата удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H₂O/ACN и получали трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-изопропилпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (95 мг, Y=85%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 644 [M+H]⁺.

Стадия 4. (2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-изопропил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



По методике, аналогичной описанной на стадии 5 синтеза в примере 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-изопропилпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (95 мг, 0,147 ммоль) превращали в искомое соединение

(35 мг) в виде белого твердого вещества.

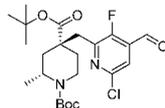
LCMS (ESI, m/z): 532 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,68 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=16,2, 8,7 Гц, 1H), 7,33 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,78 (d, J=4,6 Гц, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,41 (d, J=5,5 Гц, 4H), 3,20 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,13 (m, 6H), 1,59 (d, J=6,0 Гц, 3H), 1,29 (d, J=6,9 Гц, 6H).

Пример 64.

(2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((4-(диформетил)-3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота.

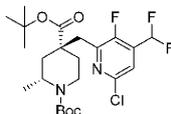
Стадия 1. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-формилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



К раствору диизопропиламина (1,68 г, 16,603 ммоль) в THF (10 мл) добавляли н-бутиллитий (2,5 М) в гексане (4 мл, 10,00 ммоль) при -78°C в атмосфере азота. Раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин. К полученному раствору по каплям добавляли раствор INT C3 (2,16 г, 4,876 ммоль) в THF (15 мл) в течение 10 мин, поддерживая внутреннюю температуру ниже -78°C, и перемешивали при -40°C в течение 1 ч. Раствор DMF (2,19 г, 29,962 ммоль) в THF (5 мл) добавляли к указанному выше раствору при -78°C. Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакцию останавливали насыщенный водным раствором NH₄Cl. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H₂O/ACN и получали ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-формилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (1316 мг, Y=57%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 471 [M+H]⁺.

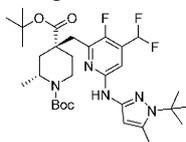
Стадия 2. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-4-(диформетил)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



К раствору ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-формилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (0,189 г, 401,307 мкмоль) в DCM (50 мл) добавляли DAST (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H₂O/ACN и получали ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-4-(диформетил)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (151 мг, Y=76%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 493 [M+H]⁺.

Стадия 3. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-(диформетил)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 2 синтеза в примере 5, ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-4-(диформетил)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (0,151 г, 306,314 мкмоль) превращали в искомое соединение (107 мг, Y=57%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 610 [M+H]⁺.

Стадия 4. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-(диформетил)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат

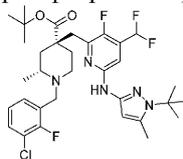


По методике, аналогичной описанной на стадии 3 синтеза в примере 5, ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-(диформетил)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метил-

пиперидин-1,4-дикарбоксилат (0,107 г, 175,490 мкмоль) превращали в искомое соединение (72 мг, Y=80%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 510 [M+H]⁺.

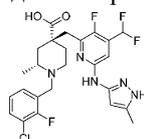
Стадия 5. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пирозол-3-ил)амино)-4-(дифторметил)-3-фторпиперидин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 4 синтеза в примере 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пирозол-3-ил)амино)-4-(дифторметил)-3-фторпиперидин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (72 мг, 141,176 мкмоль) превращали в искомое соединение (68 мг, Y=74%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 652 [M+H]⁺.

Стадия 6. (2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((4-(дифторметил)-3-фтор-6-((5-метил-1H-пирозол-3-ил)амино)пиперидин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



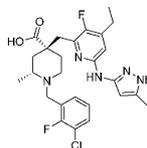
По методике, аналогичной описанной на стадии 5 синтеза в примере 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пирозол-3-ил)амино)-4-(дифторметил)-3-фторпиперидин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (68 мг, 104,294 мкмоль) превращали в искомое соединение (11 мг) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 540 [M+H]⁺.

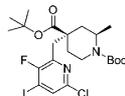
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,77 (t, J=7,1 Гц, 1H), 7,60 (t, J=6,5 Гц, 1H), 7,39 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,30-7,01 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,85 (d, J=13,4 Гц, 1H), 4,36-4,23 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,28-3,12 (m, 3H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,32 (dd, J=11,0, 9,2 Гц, 1H), 2,28-2,13 (m, 3H), 1,97-1,81 (m, 2H), 1,42 (t, J=27,9 Гц, 3H).

Пример 65.

(2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((4-этил-3-фтор-6-((5-метил-1H-пирозол-3-ил)амино)пиперидин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



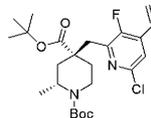
Стадия 1. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-йодпиперидин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



К раствору диизопропиламина (1,380 г, 13,636 ммоль) в THF (15 мл) по каплям добавляли н-бутиллитий (2,5 M) в гексане (2,4 мл, 6,00 ммоль) при -78°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Раствор INT C3 (3,02 г, 6,818 ммоль) в THF (10 мл) добавляли при температуре ниже -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. К полученной смеси по каплям добавляли раствор йод (2,06 г, 8,116 ммоль) в THF (5 мл) при -70°C. Раствор реакционной смеси перемешивали при -60°C в течение 1 ч и затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH₄Cl. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью C18 колоночной хроматографии с обратной фазой при элюировании смесью H₂O/ACN и получали ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-йодпиперидин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (2,8 г, Y=72%) в виде желтого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 569 [M+H]⁺

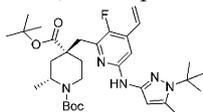
Стадия 2. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-винилпиперидин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



Раствор ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-йодпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (504 мг, 886,003 мкмоль), трибутил(винил)олова (310 мг, 977,619 мкмоль), CsF (180 мг, 1,185 ммоль) и тетракис-(трифенилфосфин)палладия (112 мг, 737,311 мкмоль) в 1,4-диоксане (15 мл) перемешивали при 95°C в течение 4 ч в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор разбавляли с помощью EtOAc (130 мл) и промывали рассолом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью EtOAc/гексан (0-10%) и получали искомое соединение (394 мг, Y=95%) в виде белого масла.

LCMS (ESI, m/z): 469 [M+H]⁺.

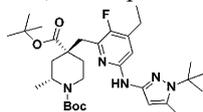
Стадия 3. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-винилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 2 синтеза в примере 5, ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-винилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (394 мг, 840,107 мкмоль) превращали в искомое соединение (110 мг, Y=22%) в виде белого масла.

LCMS (ESI, m/z): 586 [M+H]⁺.

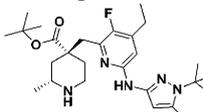
Стадия 4. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-этил-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



Раствор ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-винилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (110 мг, 187,793 мкмоль) и Pd/C (175 мг) в MeOH (10 мл) продували с помощью H₂ и помещали в атмосферу H₂ под давлением. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (110 мг) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 588 [M+H]⁺.

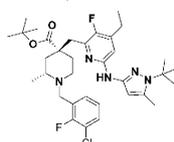
Стадия 5. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-этил-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 3 синтеза в примере 5, ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-этил-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (110 мг, 187,15 мкмоль) превращали в искомое соединение (107 мг) в виде неочищенного желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 488 [M+H]⁺.

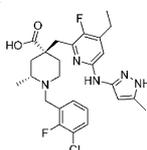
Стадия 6. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-этил-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 4 синтеза в примере 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-этил-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (107 мг) превращали в искомое соединение (70 мг, Y=50%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 616 [M+H]⁺.

Стадия 7. (2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((4-этил-3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



По методике, аналогичной описанной на стадии 5 синтеза в примере 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-этил-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фтор-фенил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (70 мг, 110,074 мкмоль) превращали в искомое соединение (38 мг, Y=71%) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 518 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,69-7,66 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,56-7,54 (t, J=6,7 Гц, 1H), 7,34-7,32 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,77 (d, J=4,3 Гц, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,41 (s, 4H), 2,73 (q, J=7,5 Гц, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,20 (s, 2H), 2,08-2,06 (m, 2H), 1,60-1,57 (s, 3H), 1,29-1,24 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Соединение следующего примера в табл. 6 синтезировали по указанной выше методике с использованием соответствующих исходных веществ и промежуточных продуктов.

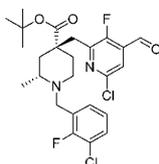
Таблица 6

Пример №	Структура	Химическое название	¹ H NMR и MS: (M+H) ⁺
66		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-этил-3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,66 (t, J=7,3 Hz, 2H), 7,32 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J=4,4 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,61-3,50 (m, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,13 (t, J=12,3 Hz, 2H), 2,73 (q, J=7,5 Hz, 2H), 2,44 (d, J=14,4 Hz, 5H), 2,12 (t, J=13,0 Hz, 2H), 1,25 (dt, J=26,2, 12,3 Hz, 3H). MS: 504 (M+H) ⁺

Пример 67.

(2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((4-циано-3-фтор-6-((3-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота.

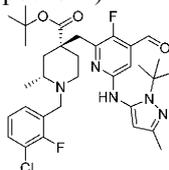
Стадия 1. трет-Бутил-(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-хлор-3-фтор-4-формилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



К раствору трет-бутил-(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (0,258 г, 531,528 мкмоль) в THF (10 мл) добавляли диизопропиламид лития (2,0M) в гексане (2,0 мл, 4,000 ммоль) при -78°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при -40°C в течение 1 ч. Раствор DMF (0,5 мл) в THF (10 мл) по каплям добавляли к указанному выше раствору при -78°C. Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH₄Cl. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H₂O/ACN и получали трет-бутил-(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-хлор-3-фтор-4-формилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (78 мг, Y=29%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 513 [M+H]⁺.

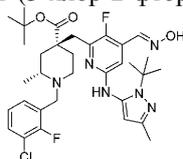
Стадия 2. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)-3-фтор-4-формилпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 2 синтеза в примере 5, трет-бутил-(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-хлор-3-фтор-4-формилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (78 мг, 151,927 мкмоль) превращали в искомое соединение (95 мг, Y=100%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 630 [M+H]⁺.

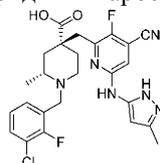
Стадия 3. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)-3-фтор-4-((E)-(гидроксимино)метил)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



Раствор трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)-3-фтор-4-формилпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (96 мг, 152,341 мкмоль), гидроксиламингидрохлорида (27 мг, 388,541 мкмоль) и карбоната калия (75 мг, 542,670 мкмоль) в метаноле (3 мл) перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. К полученному раствору добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H₂O/ACN и получали (6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)метанол (98 мг, Y=100%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 645 [M+H]⁺.

Стадия 4. (2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((4-циано-3-фтор-6-((3-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



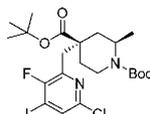
По методике, аналогичной описанной на стадии 5 синтеза в примере 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)-3-фтор-4-((E)-(гидроксимино)метил)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (98 мг, 151,895 мкмоль) превращали в искоемое соединение (7 мг) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 515 [M+H]⁺.

Пример 68.

(2R,4R)-4-((4-Ацетил-3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота.

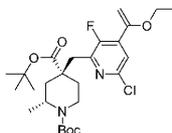
Стадия 1. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-йодпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 1 примера 65, INT C3 (3,02 г, 6,818 ммоль) превращали в искоемое соединение (2,8 г, Y=72%) в виде желтого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 569 [M+H]⁺.

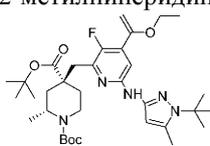
Стадия 2. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-4-(1-этоксивинил)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



К раствору ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-йодпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (1,54 г, 2,707 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (1,11 г, 3,074 ммоль) бис-(трифенилфосфин)хлорид палладия(II) (0,39 г, 552,465 мкмоль) и фторид цезия (0,84 г, 5,530 ммоль) в атмосфере азота. Смесь кипятили с обратным холодильником при 90°C в течение 3 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат разбавляли этилацетатом и промывали рассолом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H₂O/ACN и получали ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-амино-4-(1-этоксивинил)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (960 мг, Y=72%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 494 [M+H]⁺.

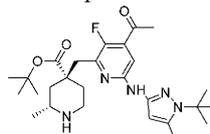
Стадия 3. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-(((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-(1-этоксивинил)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 2 примера 5, ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-(((6-амино-4-(1-этоксивинил)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (960 мг, 1,871 ммоль) превращали в искомое соединение (1,06 г, Y=90%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 630 [M+H]⁺.

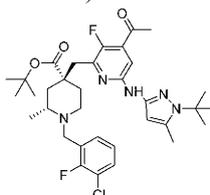
Стадия 4. трет-Бутил-(2R,4R)-4-(((4-ацетил-6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 3 примера 5, ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-(((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-(1-этоксивинил)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (806 мг, 1,280 ммоль) превращали в искомое соединение (766 мг) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 502 [M+H]⁺.

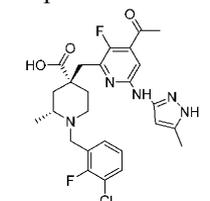
Стадия 5. трет-Бутил-(2R,4R)-4-(((4-ацетил-6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 4 примера 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-(((4-ацетил-6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (766 мг, 1,527 ммоль) превращали в искомое соединение (420 мг) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 644 [M+H]⁺.

Стадия 6. (2R,4R)-4-(((4-Ацетил-3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



По методике, аналогичной описанной на стадии 5 примера 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-(((4-ацетил-6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (74 мг, 114,872 мкмоль) превращали в искомое соединение (21 мг) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 532 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,42 (s, 1H), 7,49 (dt, J=23,1, 7,1 Гц, 2H), 7,23 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,07 (d, J=3,8 Гц, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,44 (d, J=13,4 Гц, 1H), 3,86 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,30-3,29 (m, 2H), 3,25 (s, 1H), 3,05 (d, J=13,1 Гц, 1H), 2,90 (t, J=10,6 Гц, 1H), 2,58 (d, J=3,5 Гц, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,10-1,81 (m, 4H), 1,37 (d, J=6,1 Гц, 3H).

Следующие соединения примеров в табл. 7 синтезировали по указанной выше методике с использованием соответствующих исходных веществ и промежуточных продуктов.

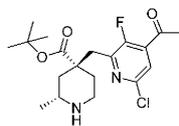
Таблица 7

Пример №	Структура	Химическое название	¹ H NMR и MS: (M+H) ⁺
69		4-((4-ацетил-3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,66 (t, J=7,7 Hz, 2H), 7,32 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J=4,0 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,64-3,49 (m, 4H), 3,12 (t, J=12,6 Hz, 2H), 2,64 (d, J=3,6 Hz, 3H), 2,48-2,43 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,15 (t, J=12,4 Hz, 2H). MS: 518(M+H) ⁺
70		(2R,4R)-4-((4-ацетил-5-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,70 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,62 (t, J=7,0 Hz, 1H), 7,36 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,42 (d, J=59,9 Hz, 5H), 2,68 (d, J=3,5 Hz, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,24-1,94 (m, 4H), 1,59 (s, 3H). MS: 532(M+H) ⁺

Пример 71.

(2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((4-(1,1-дифторэтил)-3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота.

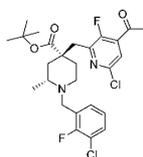
Стадия 1. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((4-ацетил-6-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



К раствору ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-4-(1-этоксивинил)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (346 мг, 674,411 мкмоль) в DCM (15 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч и затем реакцию останавливали раствором бикарбоната натрия при 0°C. Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (100 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали искоемое соединение (340 мг) в виде неочищенного желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 385 [M+H]⁺.

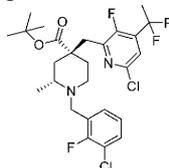
Стадия 2. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((4-ацетил-6-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 4 синтеза в примере 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((4-ацетил-6-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (340 мг) превращали в искоемое соединение (148 мг, Y=32%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 527 [M+H]⁺.

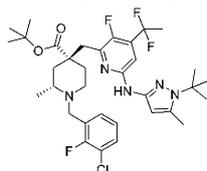
Стадия 3. трет-Бутил-(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-хлор-4-(1,1-дифторэтил)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



К раствору трет-бутил-(2R,4R)-4-((4-ацетил-6-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (133 мг, 345,570 мкмоль) в толуоле (5 мл) добавляли бис-(2-метоксиэтил)аминотрифторид серы (377 мг, 1,704 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 10 ч и затем реакцию останавливали раствором бикарбоната натрия при 0°C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью TLC и получали искомое соединение (82 мг, Y=43%) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 549 [M+H]⁺.

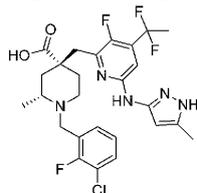
Стадия 4. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-(1,1-дифторэтил)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 2 синтеза в примере 5, трет-бутил-(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-хлор-4-(1,1-дифторэтил)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (82 мг, 149,246 мкмоль) превращали в искомое соединение (72 мг, 73% выход) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 666 [M+H]⁺.

Стадия 5. (2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((4-(1,1-дифторэтил)-3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



По методике, аналогичной описанной на стадии 5 синтеза в примере 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-(1,1-дифторэтил)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (72 мг, 108,077 мкмоль) превращали в искомое соединение (21 мг, Y=70%) в виде белого твердого вещества.

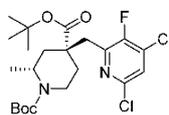
LCMS (ESI, m/z): 554 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,77 (d, J=28,1 Гц, 2H), 7,35 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,80 (d, J=12,7 Гц, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,99-4,01 (s, 1H), 3,39 (d, J=14,4 Гц, 3H), 3,28-3,27 (d, J=13,2 Гц, 1H), 3,13-3,11 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,03-2,02 (d, J=11,1 Гц, 2H), 2,01-1,95 (d, J=19,5 Гц, 2H), 1,44 (d, J=5,3 Гц, 3H), 1,36-1,15 (m, 1H).

Пример 72.

(2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((4-хлор-3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота.

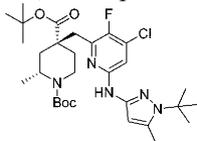
Стадия 1. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((4,6-дихлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



К раствору диизопропиламина (3,37 г, 33,304 ммоль) в THF (15 мл) по каплям добавляли n-бутиллитий (2,5 M) в гексане (11 мл, 27,5 ммоль) при -78°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем добавляли раствор INT C3 (6,30 г, 14,223 ммоль) в THF (15 мл) при -78°C. Полученный раствор перемешивали при -40°C в течение 1 ч. Раствор гексахлорэтана (2,38 г, 10,053 ммоль) в THF (15 мл) по каплям добавляли к указанному выше раствору при -78°C. Полученный раствор перемешивали при -40°C в течение 1 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH₄Cl. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H₂O/ACN и получали ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((4,6-дихлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (2,30 г, Y=34%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 477 [M+H]⁺.

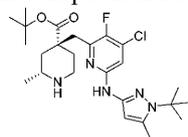
Стадия 2. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



Смесь ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((4,6-дихлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (2,3 г, 4,818 ммоль), трис-(добензилиденацетон)дипалладия (437 мг, 477,233 мкмоль), диметил-бис-дифенилфосфиноксанта (198 мг, 953,955 мкмоль), 1-трет-бутил-3-метил-1H-пиразол-5-амин (797 мг, 5,202 ммоль) и Cs₂CO₃ (3137 мг, 9,628 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (180 мл) перемешивали при 110°C в течение 5 ч в атмосфере азота. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли рассолом и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C18 хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H₂O/ACN и получали искомое соединение (1,38 г, Y=48%) в виде желтого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 594 [M+H]⁺.

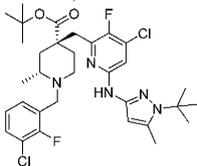
Стадия 3. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



К раствору ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (1,38 г, 2,323 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли трифторуксуную кислоту (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью C18 хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H₂O/CH₃CN/0,03 муравьиная кислота и получали (1,24 г, Y=69%) искомого соединения в виде желтого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 494 [M+H]⁺.

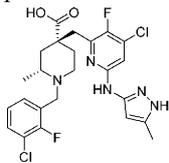
Стадия 4. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



Смесь трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (792 мг, 1,603 ммоль), карбоната калия (0,69 г, 4,993 ммоль) и 1-(бромметил)-3-хлор-2-фторбензола (0,4 г, 1,790 ммоль) в ACN (20 мл) перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. После завершения реакции полученную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью EtOAc/гексан (0-30%) и получали (910 г, Y=89%) искомого соединения в виде желтого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 636 [M+H]⁺.

Стадия 5. (2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-хлор-3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



Раствор трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (910 мг, 1,429 ммоль) в муравьиной кислоте (10 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 4 ч. После завершения реакции полученный раствор концентрировали. Остаток растворяли в воде (40 мл) при 0°C и устанавливали pH 6-7 водным раствором гидроксида натрия (5 M). Полученную смесь экстра-

гировали с помощью DCM (3×100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью C18 хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью MeOH/вода и получали (612 мг, 1,167 ммоль, Y=82%) искомого соединения в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 524 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,50 (dt, J=18,9, 7,1 Гц, 2H), 7,23 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,40 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,79 (t, J=18,0 Гц, 1H), 3,23 (s, 2H), 3,23-3,02 (m, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,08-1,86 (m, 4H), 1,37 (d, J=6,0 Гц, 3H).

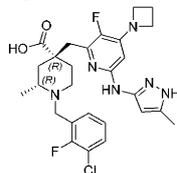
Следующие соединения примеров в табл. 8 синтезировали по указанной выше методике с использованием соответствующих исходных веществ и промежуточных продуктов.

Таблица 8

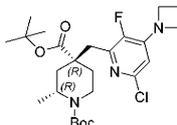
Пример №	Структура	Химическое название	¹ H NMR и MS: (M+H) ⁺
73		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-хлор-5-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,67 (t, J=7,6 Hz, 2H), 7,33 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,14 (t, J=18,3 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,94 (d, J=11,1 Hz, 2H), 4,46 (t, J=21,8 Hz, 1H), 4,08 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,69-3,38 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,21-1,92 (m, 4H), 1,58 (d, J=6,0 Hz, 3H). MS: 524(M+H) ⁺
74		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-хлор-3,5-дифтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,67 (dt, J=19,3, 7,0 Hz, 2H), 7,36 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,45 (d, J=13,0 Hz, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,51 (dd, J=53,6, 35,6 Hz, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,26 (d, J=12,9 Hz, 2H), 2,08 (d, J=25,5 Hz, 3H), 1,59 (s, 3H). MS: 542(M+H) ⁺

Пример 75.

(2R,4R)-4-((4-(Азетидин-1-ил)-3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



Стадия 1. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((4-(азетидин-1-ил)-6-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат

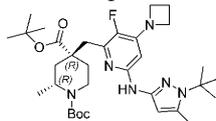


К раствору ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((4,6-дихлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (102 мг, 213,659 мкмоль) в 1-метилпирролидин-3-оне (5 мл) добавляли азетидин (64 мг, 1,121 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (123 мг, 951,700 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. К смеси добавляли рассол (15 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (60 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании сме-

сью EtOAc/гексан (10-20%) и получали искомое соединение (136 мг, неочищенное) в виде белого масла.

LCMS (ESI, m/z): 498 [M+H]⁺.

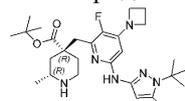
Стадия 2. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((4-(азетидин-1-ил)-6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 2 синтеза в примере 5, ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((4-(азетидин-1-ил)-6-хлор-3-фтор пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (136 мг, 273,076 мкмоль) превращали в искомое соединение (132 мг, Y=78%) в виде белого масла.

LCMS (ESI, m/z): 615 [M+H]⁺.

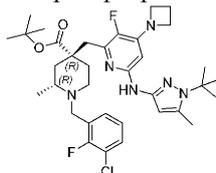
Стадия 3. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((4-(азетидин-1-ил)-6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 3 синтеза в примере 5, ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((4-(азетидин-1-ил)-6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (132 мг, 214,707 мкмоль) превращали в искомое соединение (115 мг) в виде неочищенного желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 515 [M+H]⁺.

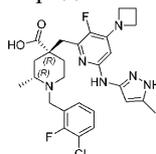
Стадия 4. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((4-(азетидин-1-ил)-6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 4 синтеза в примере 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((4-(азетидин-1-ил)-6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (115 мг, 223,441 мкмоль) превращали в искомое соединение (102 мг, Y=69%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 657 [M+H]⁺.

Стадия 5. (2R,4R)-4-((4-(Азетидин-1-ил)-3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



По методике, аналогичной описанной на стадии 5 синтеза в примере 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((4-(азетидин-1-ил)-6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (102 мг, 155,196 мкмоль) превращали в искомое соединение (21 мг, Y=25%) в виде белого твердого вещества.

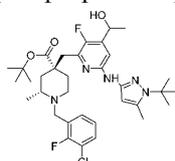
LCMS (ESI, m/z): 545 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,71-7,67 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,56-7,54 (t, J=6,8 Гц, 1H), 7,35-7,33 (t, J=8,0 Гц, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,65-5,63 (d, J=7,3 Гц, 1H), 4,35 (s, 5H), 3,84 (s, 2H), 3,43 (dd, J=29,3, 16,3 Гц, 4H), 2,54 (dd, J=15,3, 7,8 Гц, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,21-2,19 (m, 2H), 2,06-2,05 (m, 1H), 1,60 (s, 3H).

Пример 76.

(2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота.

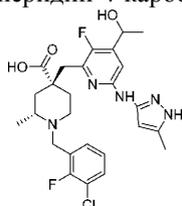
Стадия 1. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



NaBH₄ (25 мг, 660,809 мкмоль) добавляли к смеси трет-бутил-(2R,4R)-4-((4-ацетил-6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (180 мг, 279,419 мкмоль) с метанолом (5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. После завершения реакции полученный раствор разбавляли рассолом (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и получали трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (222 мг) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 647 [M+H]⁺.

Стадия 2. (2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



По методике, аналогичной описанной на стадии 5 примера 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (64 мг, 99,039 мкмоль) превращали в искоемое соединение (46 мг) в виде белого твердого вещества.

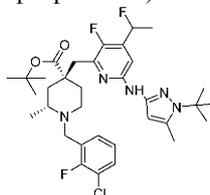
LCMS (ESI, m/z): 571 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,68 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,55 (t, J=7,1 Гц, 1H), 7,33 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,04 (d, J=4,3 Гц, 1H), 5,06 (q, J=6,4 Гц, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,34 (d, J=13,1 Гц, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,16 (t, J=32,8 Гц, 4H), 1,58 (d, J=5,6 Гц, 3H), 1,44 (d, J=6,5 Гц, 3H).

Пример 77.

(2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-(1-фторэтил)-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота.

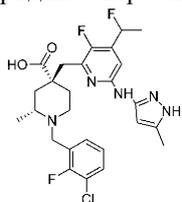
Стадия 1. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-(1-фторэтил)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



DAST (64 мг, 397,050 мкмоль) добавляли к раствору трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (120 мг, 185,699 мкмоль) в DCM (3 мл). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-(1-гидроксиэтил)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (81 мг) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 649 [M+H]⁺.

Стадия 2. (2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-(1-фторэтил)-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



По методике, аналогичной описанной на стадии 5 примера 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-(1-фторэтил)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (81 мг, 124,961 мкмоль) превращали в искоемое соединение (56 мг) в виде белого твердого вещества.

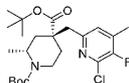
LCMS (ESI, m/z): 573 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,68 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,54 (t, J=6,9 Гц, 1H), 7,33 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,92 (d, J=3,9 Гц, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,88 (dd, J=46,9, 6,5 Гц, 1H), 4,34 (d, J=12,7 Гц, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,36 (d, J=36,1 Гц, 5H), 2,38 (s, 3H), 2,33-1,91 (m, 4H), 1,73-1,47 (m, 6H).

Пример 78.

(2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота.

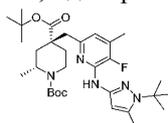
Стадия 1. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-5-фтор-4-метилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



К раствору диизопропиламина (2,46 г, 24,311 ммоль) в THF (10 мл) добавляли н-бутиллитий 2,5 М в THF (8,4 мл, 21086 ммоль) при $-(70-60)^{\circ}\text{C}$ в атмосфере азота. Раствор перемешивали в течение 1 ч при $-10-0^{\circ}\text{C}$. К полученному раствору медленно добавляли INT C1 (4,67 г, 10,543 ммоль) в THF (10 мл). Раствор перемешивали при $-(70-60)^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч. Раствор йодметана (1,82 г, 12,822 ммоль) в THF (2 мл) добавляли к указанному выше раствору. Полученный раствор перемешивали при $-(70-60)^{\circ}\text{C}$ в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью С18 хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ и получали 2,84 г искомого соединения в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

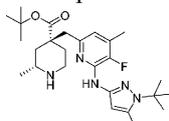
Стадия 2. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-5-фтор-4-метилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



Смесь ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-5-фтор-4-метилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (2,77 г, 6,062 ммоль), трис-(дипалладий)дипалладия (1,63 г, 1,780 ммоль), диметил-бис-дифенилфосфиноксантина (1,06 г, 1,832 ммоль), 1-трет-бутил-3-метил-1H-пиразол-5-амин (1,22 г, 7,962 ммоль) и K_3PO_4 (5,56 г, 26,194 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) перемешивали при 110°C в течение 5 ч в атмосфере азота. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли рассолом и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью С18 хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ и получали (2,92 г, 5,089 ммоль, $\text{Y}=83\%$) искомого соединения в виде желтого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 574 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

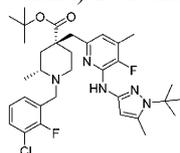
Стадия 3. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-5-фтор-4-метилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



К раствору ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-5-фтор-4-метилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (2,92 г, 5,089 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью С18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью $\text{H}_2\text{O}/\text{CAN}/0,03$ муравьиная кислота и получали (1,71 г, 3,610 ммоль, $\text{Y}=71\%$) искомого соединения в виде желтого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

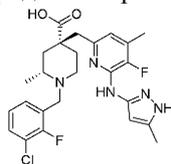
Стадия 4. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-5-фтор-4-метилпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



Смесь трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-5-фтор-4-метил-пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (1,70 г, 3,589 ммоль) и карбоната калия (2,54 г, 18,387 ммоль), 1-(бромметил)-3-хлор-2-фторбензола (0,91 г, 4,072 ммоль) в ACN (20 мл) перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. После завершения реакции полученную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью EtOAc/н-гексан (0-30%) и получали (1,96 г, 3,818 ммоль, Y=89%) искомого соединения в виде желтого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 616 [M+H]⁺.

Стадия 5. (2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



Раствор трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-5-фтор-4-метилпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (1,95 г, 3,165 ммоль) в муравьиной кислоте (15 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1,5 ч. После завершения реакции полученный раствор концентрировали. Остаток растворяли в воде (40 мл) при 0°C и устанавливали pH 6-7 водным раствором гидроксида натрия (5 М). Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью MeOH/вода и получали (1,595 г, 2,937 ммоль, Y=93%) искомого соединения в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 504 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,47-7,33 (m, 2H), 7,12 (t, 1H), 6,47 (d, J=4,5 Гц, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,29 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,68 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,13 (s, 1H), 3,04 (d, J=13,4 Гц, 1H), 2,96 (d, J=13,5 Гц, 1H), 2,87 (d, J=12,3 Гц, 1H), 2,75 (t, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,83 (d, J=11,2 Гц, 2H), 1,75 (t, 2H), 1,22 (d, J=6,0 Гц, 3H).

Следующее соединение примера в табл. 9 синтезировали по указанной выше методике с использованием соответствующих исходных веществ и промежуточных продуктов.

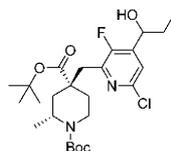
Таблица 9

Пример №	Структура	Химическое название	¹ H NMR и MS: (M+H) ⁺
79		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,73-7,59 (m, 2H), 7,33 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,87 (d, J=4,9 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,56 (d, J=12,7 Hz, 2H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,14 (s, 2H), 3,18-3,09 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,40 (d, J=19,8 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,07 (t, J=12,8 Hz, 2H). MS: 490(M+H) ⁺

Пример 80.

(2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-пропионил-пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота.

Стадия 1. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-(1-гидроксипропил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат

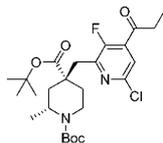


Раствор диизопропиламина (228 мг, 2,253 ммоль) в THF (2 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере азота. Добавляли н-бутиллитий 2,5 М в THF (1,0 мл, 2,500 ммоль). Полученный раствор перемешивали в

течение 1 ч при 0°C и медленно добавляли раствор INT C3 (4,67 г, 10,543 ммоль) в THF (2 мл). Полученный раствор перемешивали при -(30-40)°C в течение 1 ч. Раствор пропионового альдегида (102 мг, 1,756 ммоль) в THF (1 мл) добавляли к указанному выше раствору при -(70-60)°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью C18 хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H₂O/ACN и получали искомое соединение (426 мг, Y=74%) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 501 [M+H]⁺.

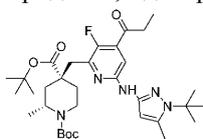
Стадия 2. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-пропионилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



К раствору ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-(1-гидроксипропил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (483 мг, 964,015 мкмоль) в DCM (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (818 мг, 1,929 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К полученной смеси добавляли воду и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H₂O/ACN и получали ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-пропионилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (389 мг, Y=81%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 499 [M+H]⁺.

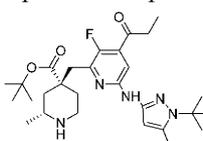
Стадия 3. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-пропионилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 2 синтеза в примере 5, ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-пропионилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (389 мг, 779,538 мкмоль) превращали в искомое соединение (122 мг, Y=25%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 616 [M+H]⁺.

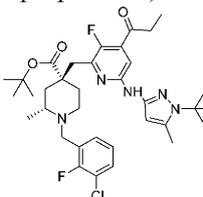
Стадия 4. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-пропионилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 3 синтеза в примере 5, ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-пропионилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (177 мг, 287,442 мкмоль) превращали в искомое соединение (148 мг) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 516 [M+H]⁺.

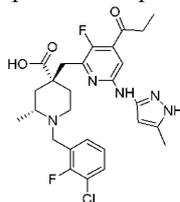
Стадия 5. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-пропионилпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 4 синтеза в примере 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-пропионилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (148 мг, 287,010 мкмоль) превращали в искомое соединение (112 мг, Y=59%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 658 [M+H]⁺.

Стадия 6. (2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-пропионилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



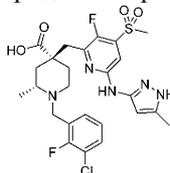
По методике, аналогичной описанной на стадии 5 синтеза в примере 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-пропионилпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (112 мг, 170,156 мкмоль) превращали в искоемое соединение 66 мг в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 546 [M+H]⁺.

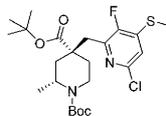
¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,62-7,51 (m, 2H), 7,24 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,04 (t, J=6,7 Гц, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,40-4,28 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,61-3,23 (m, 5H), 2,93 (d, J=7,0 Гц, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,24-1,94 (m, 4H), 1,49 (t, J=21,0 Гц, 3H), 1,09 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 81.

(2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



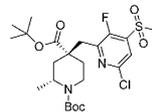
Стадия 1. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-(метилтио)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



К раствору ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-йодпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (457 мг, 803,397 мкмоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли трис-(дибензилиден-ацетон)бис=палладий (153 мг, 167,082 мкмоль), тиометоксид натрия (168 мг, 2,413 ммоль), диизопропилэтиламин (450 мг, 3,482 ммоль), диметил-бис-дифенилфосфиноксантиен (217 мг, 375,032 мкмоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 3 ч при 100°C. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (150 мл). Органический слой промывали раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью EtOAc/гексан (10-20%) и получали искоемое соединение (380 мг, Y=90%) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 489 [M+H]⁺.

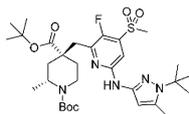
Стадия 2. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



К раствору ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-(метилтио)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (330 мг, 674,789 мкмоль) в DCM (20 мл) добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (733 мг, 4,248 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 10 ч. Реакцию останавливали раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью DCM (100 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью rper-TLC и получали искоемое соединение (207 мг, Y=59%) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 521 [M+H]⁺.

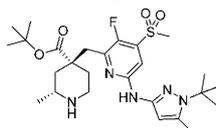
Стадия 3. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 2 синтеза в примере 5, ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (207 мг, 397,282 мкмоль) превращали в искомое соединение (212 мг, 83% выход) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 638 [M+H]⁺.

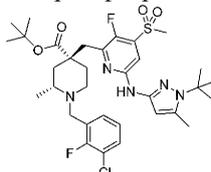
Стадия 4. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 3 синтеза в примере 5, ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (212 мг, 332,391 мкмоль) превращали в искомое соединение (225 мг) в виде неочищенного белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 538 [M+H]⁺.

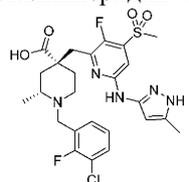
Стадия 5. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 4 синтеза в примере 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (225 мг, 418,458 мкмоль) превращали в искомое соединение (122 мг) в виде белого масла.

LCMS (ESI, m/z): 680 [M+H]⁺.

Стадия 6. (2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



По методике, аналогичной описанной на стадии 5 синтеза в примере 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (122 мг, 418,458 мкмоль) превращали в искомое соединение (92 мг, Y=90%) в виде белого твердого вещества.

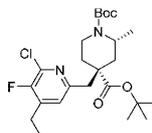
LCMS (ESI, m/z): 568 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DLCSMS (ESI, m/z)O-d₆) δ 9,56 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,76 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=18,3, 11,0 Гц, 2H), 7,38 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,85 (d, J=14,1 Гц, 2H), 4,32 (d, J=14,1 Гц, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,28 (d, J=7,5 Гц, 2H), 3,18 (d, J=12,2 Гц, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,45-1,47(d, J=5,8 Гц, 3H).

Пример 82.

(2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((4-этил-5-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота

Стадия 1. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-4-этил-5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат

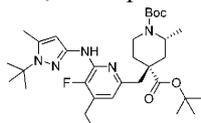


К раствору диизопропиламина (625 мг, 6,177 ммоль) в THF (2 мл) добавляли н-бутиллитий (2,5 М) в

гексане (2,0 мл, 5,00 ммоль) по каплям при температуре ниже -40°C . Раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Раствор INT C3 (831 мг, 1,876 ммоль) в THF (5 мл) добавляли при температуре ниже -70°C . Полученный раствор перемешивали при -40°C в течение 1 ч. Раствор метилйодида (430 мг, 3,029 ммоль) в THF (2 мл) по каплям добавляли к указанному выше раствору при температуре ниже -70°C . Полученный раствор перемешивали при -30°C в течение 1 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH_4Cl . Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ и получали ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-4-этил-5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (249 мг, $\text{Y}=28\%$) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

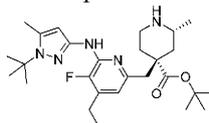
Стадия 2. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-этил-5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 2 синтеза в примере 5, ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-4-этил-5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (249 мг, 528,658 мкмоль) превращали в искомое соединение (153 мг, $\text{Y}=61\%$) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 588 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

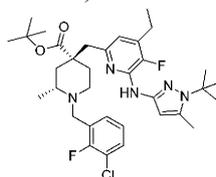
Стадия 3. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-этил-5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 3 синтеза в примере 5, ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-этил-5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (153 мг, 253,502 мкмоль) превращали в искомое соединение (78 мг, $\text{Y}=63\%$) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

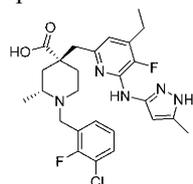
Стадия 4. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-этил-5-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 4 синтеза в примере 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-этил-5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (78 мг, 159,836 мкмоль) превращали в искомое соединение (61 мг, $\text{Y}=61\%$) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 630 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5. (2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((4-этил-5-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



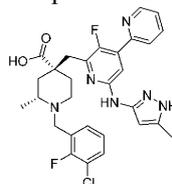
По методике, аналогичной описанной на стадии 5 синтеза в примере 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-этил-5-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (61 мг, 96,793 мкмоль) превращали в искомое соединение 16 мг в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 518 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

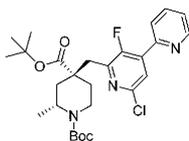
^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,70 (s, 2H), 7,36 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,99 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,78 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,08 (d, $J=77,6$ Гц, 5H), 1,62 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,30 (t, $J=7,5$ Гц, 3H).

Пример 83.

(2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((3'-фтор-6'-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



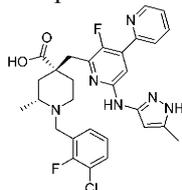
Стадия 1. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6'-хлор-3'-фтор-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



К раствору ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6'-хлор-3'-фтор-4-йодпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (450 мг, 791,074 мкмоль) в THF (12 мл) и воде (4 мл) добавляли 2-пиридинбороновую кислоту (149 мг, 1,212 ммоль), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроценпалладийдихлорид (102 мг, 139,401 мкмоль), K_3PO_4 (914 мг, 4,306 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью TLC и получали искомое соединение (87 мг, 22% выход) в виде белого масла.

LCMS (ESI, m/z): 520 $[M+H]^+$.

Стадия 2. (2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((3'-фтор-6'-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



По методике, аналогичной описанной на стадиях 2-5 синтеза в примере 5, ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6'-хлор-3'-фтор-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (87 мг, 167,296 мкмоль) превращали в искомое соединение (14 мг) в виде белого твердого вещества.

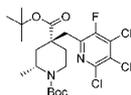
LCMS (ESI, m/z): 567 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, DLCSMS (ESI, m/z)O) δ 7,99-7,96(t, J=7,3 Гц, 1H), 7,78-7,74 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,63-7,60 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,51-7,48 (dd, J=7,2, 5,4 Гц, 2H), 7,40-7,35 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,29-6,98 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,86 (d, J=12,9 Гц, 1H), 4,35 (d, J=7,8 Гц, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,45 (d, J=12,6 Гц, 2H), 3,31 (t, J=16,8 Гц, 2H), 3,19 (d, J=11,9 Гц, 1H), 2,30 (m, 3H), 1,99-1,80 (m, 1H), 1,48-1,50 (t, J=10,6 Гц, 3H), 1,39-1,10 (m, 3H).

Пример 84.

(2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((4,5-дихлор-3-фтор-6'-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота.

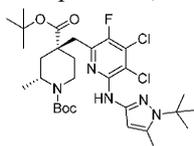
Стадия 1. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-2-метил-4-((4,5,6-трихлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 1 синтеза в примере 72, ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6'-хлор-3'-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (1,50 г, 3,386 ммоль) превращали в искомое соединение (1,38 г, Y=80%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 511 $[M+H]^+$.

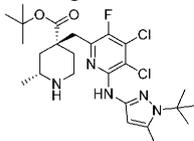
Стадия 2. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6'-((1-(трет-бутил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4,5-дихлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 2 синтеза в примере 5, ди-трет-бутил-(2R,4R)-2-метил-4-((4,5,6-трихлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилат (2,10 г, 4,103 ммоль) превращали в искомое соединение (1,21 г, Y=47%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 628 [M+H]⁺.

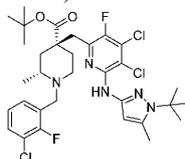
Стадия 3. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4,5-дихлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 3 синтеза в примере 5, ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4,5-дихлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (1,21 г, 1,925 ммоль) превращали в искомое соединение (0,98 г, Y=96%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 528 [M+H]⁺.

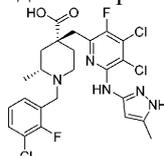
Стадия 4. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4,5-дихлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 4 синтеза в примере 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4,5-дихлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (0,98 г, 1,856 ммоль) превращали в искомое соединение (0,86 г, Y=69%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 671 [M+H]⁺.

Стадия 5. (2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((4,5-дихлор-3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



По методике, аналогичной описанной на стадии 5 синтеза в примере 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4,5-дихлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (0,86 г, 1,282 ммоль) превращали в искомое соединение (589 мг) в виде белого твердого вещества.

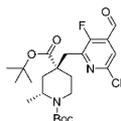
LCMS (ESI, m/z): 558 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,70 (dd, J=14,9, 7,0 Гц, 2H), 7,35 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,53 (d, J=13,5 Гц, 1H), 4,18-3,99 (m, 1H), 3,74-3,50 (m, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,28-2,06 (m, 4H), 1,61 (d, J=6,2 Гц, 3H).

Пример 85.

(2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-изобутирил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота.

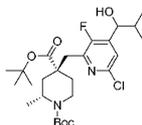
Стадия 1. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-формилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 1 синтеза в примере 64, INT C3 (1,22 г, 2,754 ммоль) превращали в искомое соединение (1,071 г, 2,274 ммоль) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 471 [M+H]⁺.

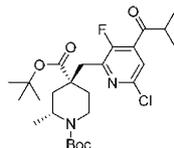
Стадия 2. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-(1-гидрокси-2-метилпропил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



К раствору (2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-формилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (839 мг, 1,781 ммоль) в THF (10 мл) добавляли изопропилмагнийбромид (2,8 мл, 1 моль/л) при 0-5°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью ррег-TLC в градиентном режиме с использованием в качестве растворителя смеси этилацетат/гексан = 1/5 и получали (2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-(1-гидрокси-2-метилпропил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (323 мг, 0,627 ммоль) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 515 [M+H]⁺.

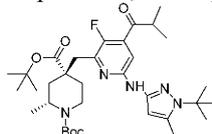
Стадия 3. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-изобутирилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



Раствор (2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-(1-гидрокси-2-метилпропил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (323 мг, 627,116 мкмоль), перйодинана Десса-Мартина (877,753 мг, 2,069 ммоль) в дихлорметане (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью ррег-TLC в градиентном режиме с использованием в качестве растворителя смеси этилацетат/гексан = 1/5 и получали ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-изобутирилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (315 мг) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 513 [M+H]⁺.

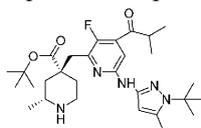
Стадия 4. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-изобутирилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 2 примера 5, ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3-фтор-4-изобутирилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (315 мг, 0,613 ммоль) превращали в искомое соединение (333 мг) в виде желтого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 630 [M+H]⁺.

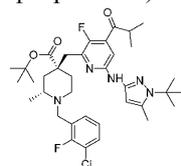
Стадия 5. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-изобутирилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 3 примера 5, ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-изобутирилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (333 мг, 0,529 ммоль) превращали в искомое соединение (233 мг) в виде желтого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 530 [M+H]⁺.

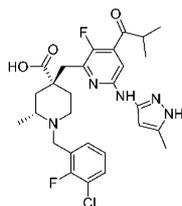
Стадия 6. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-изобутирилпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 4 примера 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-изобутирилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (233 мг, 0,440 ммоль) превращали в искомое соединение (375 мг) в виде желтого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 672 [M+H]⁺.

Стадия 7. (2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-изобутирил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



По методике, аналогичной описанной на стадии 5 примера 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-изобутирилпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (375 мг, 0,558 ммоль) превращали в искомое соединение (94 мг) в виде белого твердого вещества.

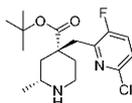
LCMS (ESI, m/z): 560 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,47 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,40 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,24 (d, J=4,5 Гц, 1H), 6,82 (dd, J=16,7, 10,6 Гц, 1H), 6,30 (dd, J=16,7, 1,9 Гц, 1H), 5,81 (dd, J=10,6, 1,9 Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,60-4,37 (m, 2H), 3,83 (t, J=13,6 Гц, 2H), 2,89-2,69 (m, 2H), 2,03 (d, J=10,7 Гц, 3H), 1,51 (d, J=4,1 Гц, 2H), 1,46 (t, J=6,7 Гц, 3H), 1,29 (s, 1H), 1,18 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,00 (dd, J=12,2, 6,8 Гц, 3H).

Пример 86.

2-(((2R,4R)-4-Карбокси-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-ил)метил)-3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)изоникотиновая кислота.

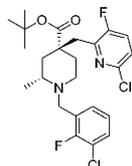
Стадия 1. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 3 синтеза в примере 5, INT C3 (3,79 г, 8,556 ммоль) превращали в искомое соединение (2,63 г, Y=89%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 343 [M+H]⁺.

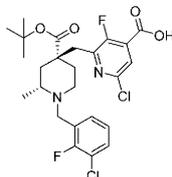
Стадия 2. трет-Бутил-(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 4 синтеза в примере 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (2,63 г, 7,671 ммоль) превращали в искомое соединение (2,09 г, Y=56%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 485 [M+H]⁺.

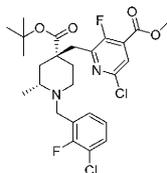
Стадия 3. 2-(((2R,4R)-4-(трет-Бутоксикарбонил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-ил)метил)-6-хлор-3-фторизоникотиновая кислота



К раствору диизопропиламина (1,18 г, 11,661 ммоль) в THF (5 мл) добавляли н-бутиллитий (2,5 M) в гексане (3,5 мл, 8,75 ммоль) при -78°C в атмосфере азота. Раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Раствор трет-бутил-(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (2,09 г, 4,306 ммоль) в THF (5 мл) по каплям добавляли к указанному выше раствору. Полученный раствор перемешивали при -40°C в течение 1 ч. Диоксид углерода пропускали через реакционную смесь и раствор перемешивали при -60°C в течение 1 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH₄Cl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H₂O/ACN и получали 2-(((2R,4R)-4-(трет-бутоксикарбонил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-ил)метил)-6-хлор-3-фторизоникотиновую кислоту (906 мг, Y=40%) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 529 [M+H]⁺.

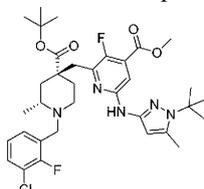
Стадия 4. Метил-2-(((2R,4R)-4-(трет-бутоксикарбонил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-ил)метил)-6-хлор-3-фторизоникотинат



К раствору 2-(((2R,4R)-4-(трет-бутоксикарбонил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-ил)метил)-6-хлор-3-фторизоникотиновой кислоты (906 мг, 1,711 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли метилиодид (408 мг, 2,874 ммоль), K₂CO₃ (489 мг, 3,538 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную смесь фильтровали. Растворитель из фильтрата удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H₂O/ACN и получали метил-2-(((2R,4R)-4-(трет-бутоксикарбонил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-ил)метил)-6-хлор-3-фторизоникотинат (607 мг, Y=65%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 543 [M+H]⁺.

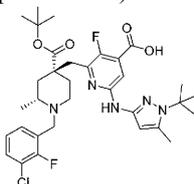
Стадия 5. Метил-2-(((2R,4R)-4-(трет-бутоксикарбонил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-ил)метил)-6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фторизоникотинат



По методике, аналогичной описанной на стадии 2 синтеза в примере 5, метил-2-(((2R,4R)-4-(трет-бутоксикарбонил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-ил)метил)-6-хлор-3-фторизоникотинат (426 мг, 783,911 мкмоль) превращали в искомое соединение (433 мг, Y=84%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 660 [M+H]⁺.

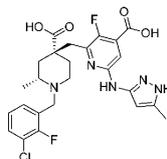
Стадия 6. 2-(((2R,4R)-4-(трет-Бутоксикарбонил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-ил)метил)-6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фторизоникотиновая кислота



Раствор метил-2-(((2R,4R)-4-(трет-бутоксикарбонил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-ил)метил)-6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фторизоникотината (433 мг, 655,870 мкмоль), гидроксида лития (122 мг, 2,907 ммоль) в метаноле (10 мл) и воде (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. К полученному раствору добавляли 1н. водный раствор HCl для установления pH, равного 5, и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали 2-(((2R,4R)-4-(трет-бутоксикарбонил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-ил)метил)-6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фторизоникотиновую кислоту (402 мг, неочищенную) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт не очищали и сразу использовали на следующей стадии.

LCMS (ESI, m/z): 646 [M+H]⁺

Стадия 7. 2-(((2R,4R)-4-Карбокси-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-ил)метил)-3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)изоникотиновая кислота



По методике, аналогичной описанной на стадии 5 синтеза в примере 5, 2-(((2R,4R)-4-(трет-бутоксикарбонил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-ил)метил)-6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фторизоникотиновую кислоту (47 мг, 72,737 мкмоль) превращали в искомое соединение (24 мг) в виде белого твердого вещества.

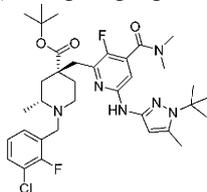
LCMS (ESI, m/z): 534 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,68 (t, J=7,3 Гц, 1H), 7,60 (t, J=7,0 Гц, 1H), 7,32 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,41 (t, J=25,3 Гц, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,21 (m, 5H), 1,61 (s, 3H).

Пример 87.

(2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((4-(диметилкарбамоил)-3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота.

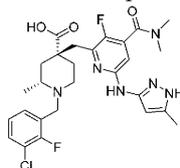
Стадия 1. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-(диметилкарбамоил)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



К раствору 2-(((2R,4R)-4-(трет-бутоксикарбонил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-ил)метил)-6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фторизоникотиновой кислоты (100 мг, 154,759 мкмоль) в ACN (30 мл) добавляли диметиламин (20,931 мг, 464,277 мкмоль), триэтиламин (46,980 мг, 464,277 мкмоль) и NATU (117,688 мг, 309,518 мкмоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную смесь фильтровали. Растворитель из фильтрата удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H₂O/ACN и получали трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-(диметилкарбамоил)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (72 мг, Y=69%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 673 [M+H]⁺.

Стадия 2. (2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((4-(диметилкарбамоил)-3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



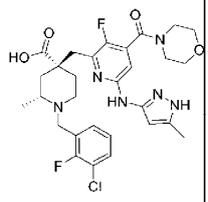
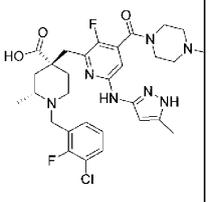
По методике, аналогичной описанной на стадии 5 синтеза в примере 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-(диметилкарбамоил)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (72 мг, 106,984 мкмоль) превращали в искомое соединение (24 мг) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 561 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,64 (dt, J=13,8, 7,1 Гц, 2H), 7,34 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,84 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,10 (s, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,41 (t, J=24,0 Гц, 4H), 3,13 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,26 (d, J=14,0 Гц, 1H), 2,05 (dd, J=67,0, 21,9 Гц, 4H), 1,61 (d, J=5,7 Гц, 3H).

Следующие соединения примеров в табл. 10 синтезировали по указанной выше методике с использованием соответствующих исходных веществ и промежуточных продуктов.

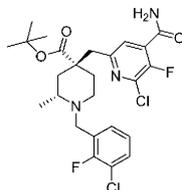
Таблица 10

Пример №	Структура	Химическое название	¹ H NMR и MS: (M+H) ⁺
88		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-(морфолин-4-карбонил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,49 (dd, J=15,1, 7,3 Hz, 2H), 7,22 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,76 (s, 4H), 3,67 (s, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,02 (m, 5H), 1,33 (d, J=4,2 Hz, 3H). MS: 603(M+H) ⁺
89		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,66 (d, J=7,3 Hz, 3H), 7,33 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,75 (d, J=26,1 Hz, 2H), 3,56 (d, J=67,8 Hz, 8H), 3,34 (s, 2H), 3,21 (d, J=6,7 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,14 (t, J=47,8 Hz, 5H), 1,59 (s, 3H). MS: 616(M+H) ⁺

Пример 90.

(2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((4-циано-5-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота.

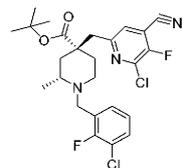
Стадия 1. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((4-карбамоил-6-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



Раствор 6-(((2R,4R)-4-(трет-бутоксикарбонил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-ил)метил)-2-хлор-3-фторизоникотиновой кислоты (699 мг, 1,320 ммоль) в DMF (8 мл), хлорида аммония (204 мг, 3,814 ммоль), безводного 1-гидроксибензотриазола (191 мг, 1,414 ммоль), N-(3-(диметиламино)пропил)пропионимидгидрохлорида (423 мг, 2,207 ммоль), триэтиламина (315 мг, 3,113 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. После завершения реакции раствор реакционной смеси разбавляли рассолом и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H₂O/ACN и получали трет-бутил-(2R,4R)-4-((4-карбамоил-6-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (573 мг) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 530 [M+H]⁺.

Стадия 2. трет-Бутил-(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-хлор-4-циано-5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат

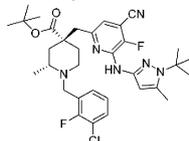


К раствору трет-бутил-(2R,4R)-4-((4-карбамоил-6-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (473 мг, 893,459 мкмоль) и пиридин (298 мг, 3,767 ммоль) в THF (6 мл) добавляли трифторуксусный ангидрид (530 мг, 2,523) при 0-5°C. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакцию останавли-

вали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H₂O/ACN и получали трет-бутил-(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-хлор-4-циано-5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (547 мг).

LCMS (ESI, m/z): 510 [M+H]⁺.

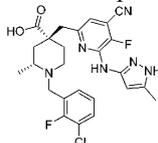
Стадия 3. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-циано-5-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 2 примера 5, трет-бутил-(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-хлор-4-циано-5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (547 мг, 1,072 ммоль) превращали в искомое соединение (87 мг) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 627 [M+H]⁺.

Стадия 4. (2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((4-циано-5-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



По методике, аналогичной описанной на стадии 5 примера 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-циано-5-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (87 мг, 0,139 ммоль) превращали в искомое соединение (47 мг) в виде желтого твердого вещества.

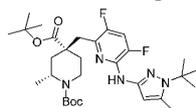
LCMS (ESI, m/z): 515 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,67 (dt, J=14,1, 7,0 Гц, 2H), 7,35 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,44 (d, J=12,2 Гц, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,18 (dd, J=51,9, 37,7 Гц, 4H), 1,56 (s, 3H).

Пример 91.

(2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((3,5-дифтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота.

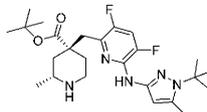
Стадия 1. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3,5-дифторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 2 синтеза в примере 5, INT C6 (275 мг, 596,606 мкмоль) превращали в искомое соединение (178 мг, Y=52%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 578 [M+H]⁺.

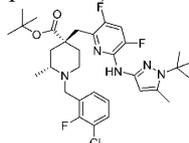
Стадия 2. (2R,4R)-4-((6-((1-(трет-Бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3,5-дифторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 3 синтеза в примере 5, ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3,5-дифторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (178 мг, 308,116 мкмоль) превращали в искомое соединение (131 мг, Y=89%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 478 [M+H]⁺.

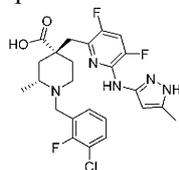
Стадия 3. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3,5-дифторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 4 синтеза в примере 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3,5-дифторпиридин-2-ил)-метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (131 мг, 274,294 мкмоль) превращали в искомое соединение (77 мг, Y=45%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 620 [M+H]⁺.

Стадия 4. (2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((3,5-дифтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



По методике, аналогичной описанной на стадии 5 синтеза в примере 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3,5-дифторпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (77 мг, 124,164 мкмоль) превращали в искомое соединение 48 мг в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 508 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,59 (m, 3H), 7,24 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,10 (s, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,22 (d, J=1,6 Гц, 2H), 3,20 (d, J=1,6 Гц, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,06 (dd, J=30,2, 18,6 Гц, 5H), 1,52 (d, J=6,2 Гц, 3H).

Следующее соединение примера в табл. 11 синтезировали по указанной выше методике с использованием соответствующих исходных веществ и промежуточных продуктов.

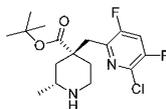
Таблица 11

Пример №	Структура	Химическое название	¹ H NMR и MS: (M+H) ⁺
92		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3,5-дифтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,67 (ddd, J=20,1, 14,1, 8,2 Hz, 3H), 7,32 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,56 (d, J=12,9 Hz, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,11 (t, J=12,8 Hz, 2H), 2,43 (d, J=18,8 Hz, 5H), 2,08 (t, J=12,3 Hz, 2H). MS: 494(M+H) ⁺

Пример 93.

(2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((3,5-дифтор-4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота.

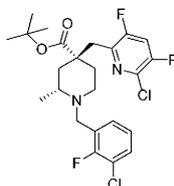
Стадия 1. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3,5-дифторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



К раствору INT C6 (1,23 г, 2,668 ммоль) в дихлорметане (18 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали (0,93 г, 2,577 ммоль, Y=97%) искомого соединения в виде желтого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 361 [M+H]⁺.

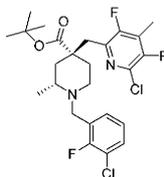
Стадия 2. трет-Бутил-(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-хлор-3,5-дифторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



Смесь трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-хлор-3,5-дифторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (0,93 г, 2,577 ммоль), карбоната калия (0,91 г, 6,584 ммоль) и 1-(бромметил)-3-хлор-2-фторбензола (0,59 г, 2,640 ммоль) в ACN (10 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После завершения реакции полученную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью EtOAc/гексан (0-30%) и получали (0,91 г, Y=70%) искомого соединения в виде желтого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 503 [M+H]⁺.

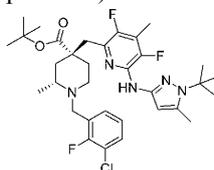
Стадия 3. трет-Бутил-(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-хлор-3,5-дифтор-4-метилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



К раствору диизопропиламина (527 мг, 5,208 ммоль) в THF (3 мл) добавляли н-бутиллитий 2,5 М в THF (1,5 мл, 3,75 ммоль) при -70--60°C в атмосфере азота. Раствор перемешивали в течение 1 ч при -10-0°C. К полученному раствору медленно добавляли трет-бутил-(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-хлор-3,5-дифторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (0,91 г, 1,808 ммоль) в THF (5 мл). Раствор перемешивали при -(70-60)°C в течение 1 ч. Раствор йодметана (450 мг, 3,170 ммоль) в THF (3 мл) добавляли к указанному выше раствору. Полученный раствор перемешивали при -(70-60)°C в течение 2 ч. После завершения реакции останавливали насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью C18 хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H₂O/ACN и получали (0,92 г, 1,778 ммоль, Y=98%) искомого соединения в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 517 [M+H]⁺.

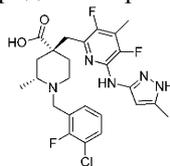
Стадия 4. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3,5-дифтор-4-метилпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



Смесь трет-бутил-(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-хлор-3,5-дифтор-4-метилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (0,92 г, 1,778 ммоль), трис-(добензилиден)ацетон-дипалладия (488,467 мг, 533,426 мкмоль), диметил-бис-дифенилфосфиноксанта (411,533 мг, 711,235 мкмоль), 1-трет-бутил-3-метил-1H-пиразол-5-амина (354,180 мг, 2,312 ммоль) и K₃PO₄ (754,856 мг, 3,556 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) перемешивали при 110°C в течение 5 ч в атмосфере азота. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и разбавляли рассолом и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C18 хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H₂O/CH₃CN и получали (714 мг, 1,126 ммоль, Y=63%) искомого соединения в виде желтого твердого вещества.

LCMS (ESI, m/z): 634 [M+H]⁺.

Стадия 5. (2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((3,5-дифтор-4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



Раствор трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3,5-дифтор-4-метилпиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (714 мг, 1,126 ммоль) в муравьиной кислоте (15 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 4 ч. После завершения реакции полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (40 мл) при 0°C и устанавливали pH 6-7 водным раствором гидроксида натрия (5 М). Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный

продукт очищали с помощью C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью MeOH/вода и получали (349 мг, 668,632 мкмоль, Y=59%) искомого соединения в виде белого твердого вещества.

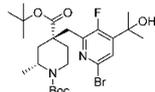
LCMS (ESI, m/z): 522 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,35 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,18 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,06 (s, 2H), 2,95 (s, 1H), 2,80 (d, J=12,4 Гц, 1H), 2,59 (t, J=11,2 Гц, 1H), 2,13 (s, 6H), 1,83 (t, J=11,1 Гц, 2H), 1,73 (s, 2H), 1,19 (d, J=6,1 Гц, 3H).

Пример 94.

(2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-(2-фторпропан-2-ил)-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота.

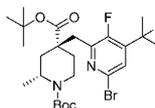
Стадия 1. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-бром-3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 1 синтеза в примере 62, INT C2 (635 мг, 1,303 ммоль) превращали в искомое соединение (431 мг, Y=61%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 545 [M+H]⁺.

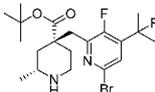
Стадия 2. Ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-бром-3-фтор-4-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



К раствору ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-бром-3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (431 мг, 790,128 мкмоль) в DCM (20 мл) добавляли DAST (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученный раствор нейтрализовывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью DCM (50 мл). Органический слой промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью C18 колоночной хроматографии с обращенной фазой при элюировании смесью H₂O/ACN и получали ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-бром-3-фтор-4-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (387 мг, Y=89%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 547 [M+H]⁺.

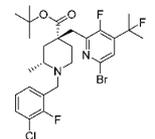
Стадия 3. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-бром-3-фтор-4-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 3 синтеза в примере 5, ди-трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-бром-3-фтор-4-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (387 мг, 706,885 мкмоль) превращали в искомое соединение (268 мг, Y=85%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 447 [M+H]⁺.

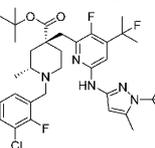
Стадия 4. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-бром-3-фтор-4-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 4 синтеза в примере 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-бром-3-фтор-4-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (268 мг, 599,075 мкмоль) превращали в искомое соединение (167 мг, Y=47%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 589 [M+H]⁺.

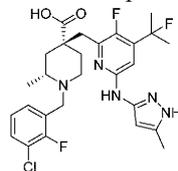
Стадия 5. трет-Бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат



По методике, аналогичной описанной на стадии 2 синтеза в примере 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-бром-3-фтор-4-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (167 мг, 283,092 мкмоль) превращали в искомое соединение (168 мг, Y=89%) в виде желтого масла.

LCMS (ESI, m/z): 662 [M+H]⁺.

Стадия 6. (2R,4R)-1-(3-Хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-(2-фторпропан-2-ил)-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



По методике, аналогичной описанной на стадии 5 синтеза в примере 5, трет-бутил-(2R,4R)-4-((6-((1-(трет-бутил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фтор-4-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат (168 мг, 253,690 мкмоль) превращали в искомое соединение (27 мг) в виде белого твердого вещества.

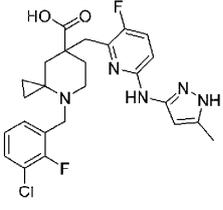
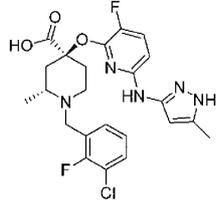
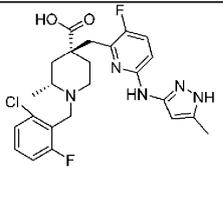
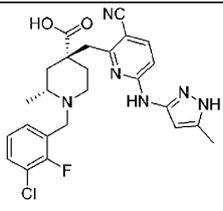
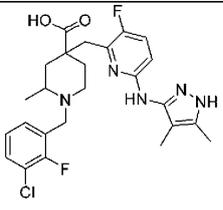
LCMS (ESI, m/z): 550 [M+H]⁺.

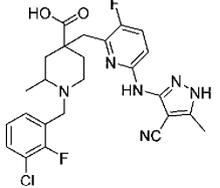
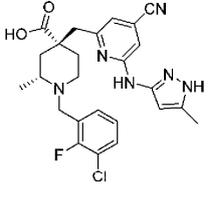
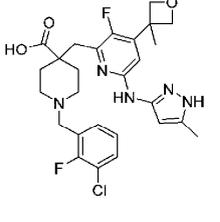
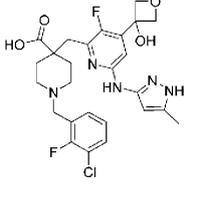
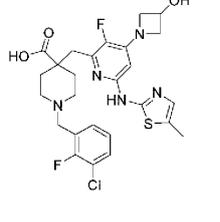
¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,70 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,56 (t, J=6,9 Гц, 1H), 7,36 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,96 (d, J=4,6 Гц, 1H), 5,99 (s, 1H), 3,42 (s, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,19 (dd, J=43,0, 16,1 Гц, 5H), 1,74 (d, J=22,7 Гц, 6H), 1,58 (d, J=6,1 Гц, 3H).

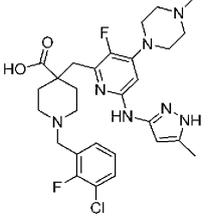
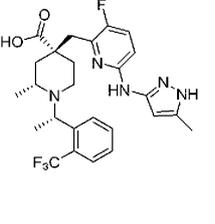
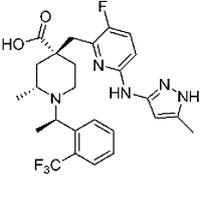
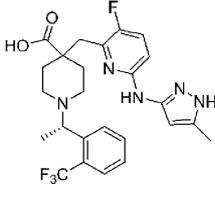
Следующие соединения примеров в табл. 12 синтезировали по указанной выше методике или модифицированной методике с использованием соответствующих исходных веществ.

Таблица 12

Пример №	Структура	Химическое название	MS: (M+H) ⁺
95.		(1R,5S)-8-(3-хлор-2-фторбензил)-3-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота	502
96.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((4-фтор-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	508
97.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-(трифторметил)пиперидин-4-карбоновая кислота	544

98.		4-(3-хлор-2-фторбензил)-7-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-4-азаспиро[2.5]октан-7-карбоновая кислота	502
99.		(2R,4S)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)окси)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	492
100.		(2R,4R)-1-(2-хлор-6-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	490
101.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-циано-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	497
102.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-((4,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	504

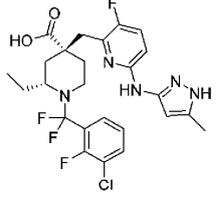
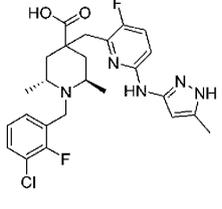
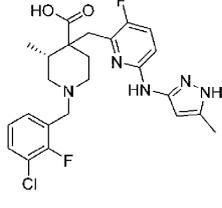
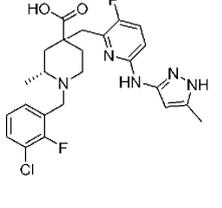
103.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-((4-циано-5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	515
104.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-циано-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	497
105.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-(3-метилоксетан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	546
106.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	548
107.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-6-((5-метилтиазол-2-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	564

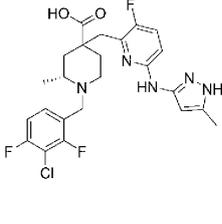
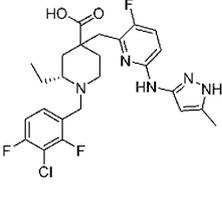
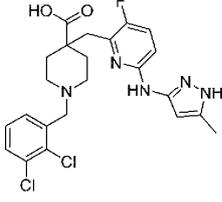
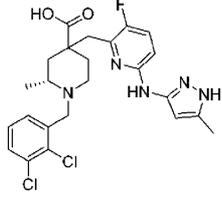
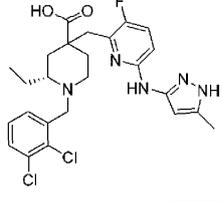
108.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	574
109.		(2R,4R)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метил-1-((S)-1-(2-(трифторметил)фенил)этил)пиперидин-4-карбоновая кислота	520
110.		(2R,4R)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метил-1-((R)-1-(2-(трифторметил)фенил)этил)пиперидин-4-карбоновая кислота	520
111.		(S)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(1-(2-(трифторметил)фенил)этил)пиперидин-4-карбоновая кислота	505

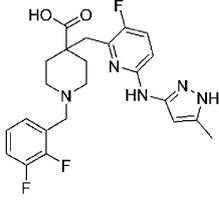
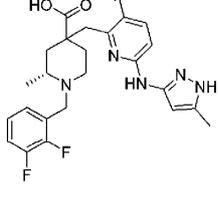
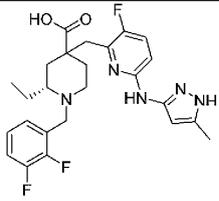
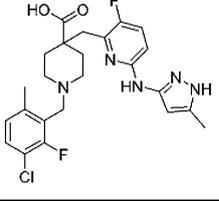
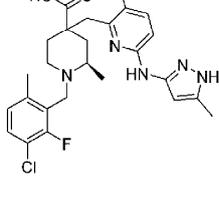
112.		(S)-1-(1-(3-хлор-2-фторфенил)этил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	490
113.		(R)-1-(1-(3-хлор-2-фторфенил)этил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	490
114.		(R)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(1-(2-(трифторметил)фенил)этил)пиперидин-4-карбоновая кислота	506
115.		4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(2-(2-(трифторметил)фенил)пропан-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота	520

120.		(S)-1-(1-(3-хлор-2-фторфенил)-2,2,2-трифторэтил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	544
121.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензоил)-2-этил-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	518
122.		(2R,4R)-2-этил-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(2-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота	520
123.		(2R,4R)-2-этил-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(2-(трифторметил)бензоил)пиперидин-4-карбоновая кислота	534
124.		(2R,4R)-2-этил-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(2-(трифторметил)фенил)сульфонил)пиперидин-4-карбоновая кислота	570

125.		(2R,4R)-2-этил-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-((S)-1-(2-(трифторметил)фенил)этил)пиперидин-4-карбоновая кислота	534
126.		(2R,4R)-2-этил-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-((R)-1-(2-(трифторметил)фенил)этил)пиперидин-4-карбоновая кислота	534
127.		(2R,4R)-1-((3-хлор-2-фторфенил)сульфонил)-2-этил-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	554
128.		(2R,4R)-1-(1-(3-хлор-2-фторфенил)циклопропил)-2-этил-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	530

129.		(2R,4R)-1-((3-хлор-2-фторфенил)дифторметил)-2-этил-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	540
130.		(2R,6R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2,6-диметилпиперидин-4-карбоновая кислота	504
131.		(3R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-3-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	490
132.		(2R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	490

138.		(2R)-1-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	508
139.		(2R)-1-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-2-этил-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	522
140.		1-(2,3-дихлорбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	492
141.		(2R)-1-(2,3-дихлорбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	506
142.		(2R)-1-(2,3-дихлорбензил)-2-этил-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	520

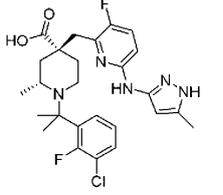
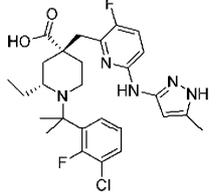
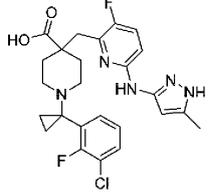
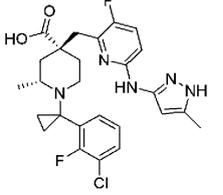
143.		1-(2,3-дифторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пирозол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	460
144.		(2R)-1-(2,3-дифторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пирозол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	474
145.		(2R)-1-(2,3-дифторбензил)-2-этил-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пирозол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	488
146.		1-(3-хлор-2-фтор-6-метилбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пирозол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	490
147.		(2R)-1-(3-хлор-2-фтор-6-метилбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пирозол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	504

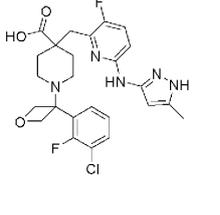
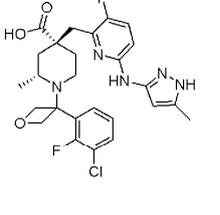
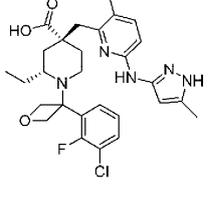
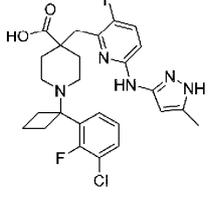
148.		(2R)-1-(3-хлор-2-фтор-6-метилбензил)-2-этил-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	518
149.		1-(3-хлор-2-метилбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	472
150.		(2R)-1-(3-хлор-2-метилбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	486
151.		(2R)-1-(3-хлор-2-метилбензил)-2-этил-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	500
152.		4-((6-((1Н-пиразол-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(2-фтор-3-метилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота	442

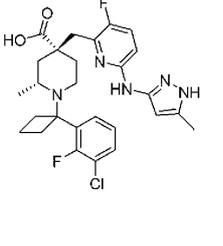
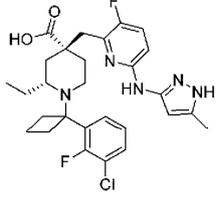
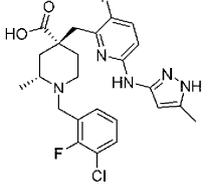
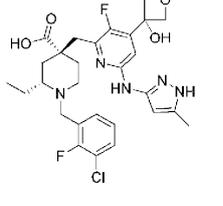
153.		(2R)-4-((6-((1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-1-(2-фтор-3-метилбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	456
154.		(2R)-4-((6-((1H-пиразол-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-этил-1-(2-фтор-3-метилбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота	470
155.		4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(2-фторбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота	442
156.		(2R)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	456
157.		(2R)-2-этил-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(2-фторбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота	470

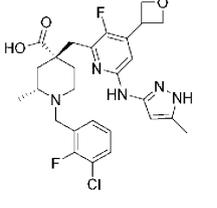
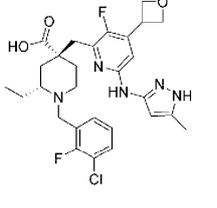
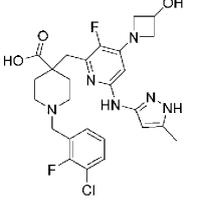
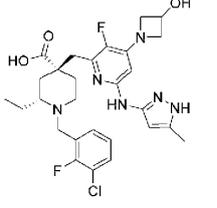
158.		1-(2,6-дихлорбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	492
159.		(2R)-1-(2,6-дихлорбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	506
160.		(2R)-1-(2,6-дихлорбензил)-2-этил-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	520
161.		1-(2,6-дифторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	560
162.		(2R)-1-(2,6-дифторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	474

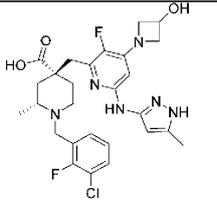
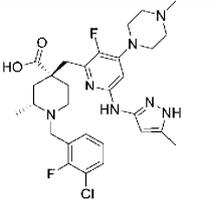
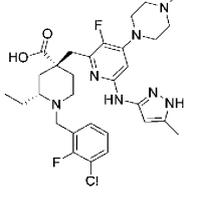
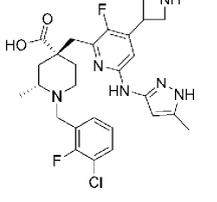
163.		(2R)-1-(2,6-дифторбензил)-2-этил-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	488
164.		1-(3-хлор-2-фтор-4-метилбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	490
165.		(2R)-1-(3-хлор-2-фтор-4-метилбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	504
166.		(2R)-1-(3-хлор-2-фтор-4-метилбензил)-2-этил-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	518
167.		1-(2-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-2-ил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	504

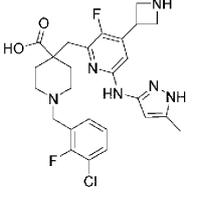
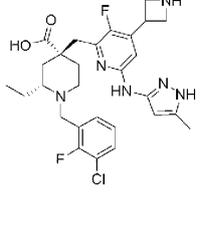
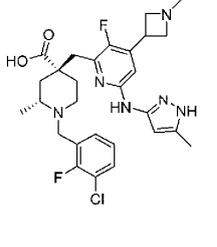
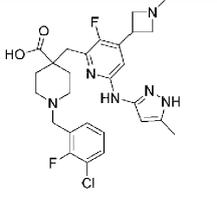
168.		(2R,4R)-1-(2-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-2-ил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	518
169.		(2R,4R)-1-(2-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-2-ил)-2-этил-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	532
170.		1-(1-(3-хлор-2-фторфенил)циклопропил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	502
171.		(2R,4R)-1-(1-(3-хлор-2-фторфенил)циклопропил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	516

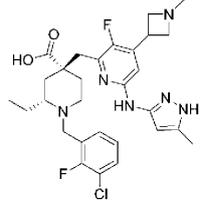
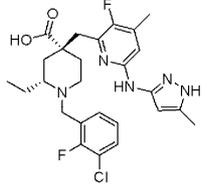
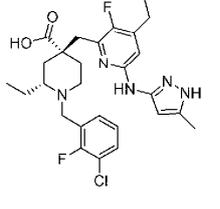
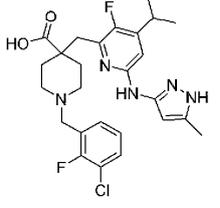
172.		1-(3-(3-хлор-2-фторфенил)оксетан-3-ил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	518
173.		(2R,4R)-1-(3-(3-хлор-2-фторфенил)оксетан-3-ил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	532
174.		(2R,4R)-1-(3-(3-хлор-2-фторфенил)оксетан-3-ил)-2-этил-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	545
175.		1-(1-(3-хлор-2-фторфенил)циклобутил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	516

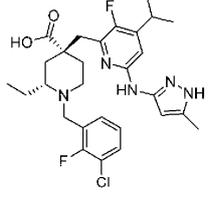
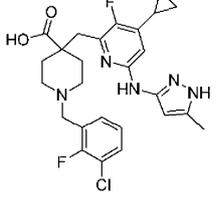
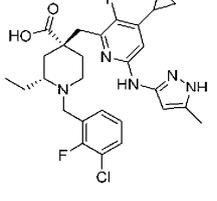
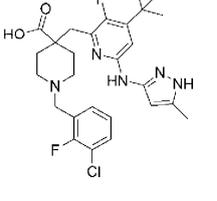
176.		(2R,4R)-1-(1-(3-хлор-2-фторфенил)циклобутил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	530
177.		(2R,4R)-1-(1-(3-хлор-2-фторфенил)циклобутил)-2-этил-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	544
178.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	490
179.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этил-4-((3-фтор-4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	576

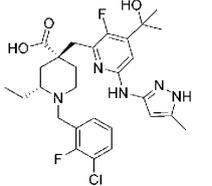
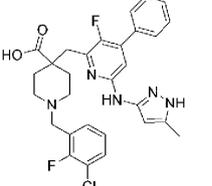
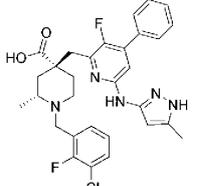
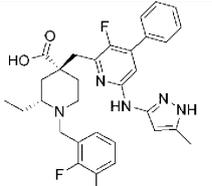
180.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-(оксетан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	546
181.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этил-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-(оксетан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	560
182.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	547
183.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этил-4-((3-фтор-4-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	575

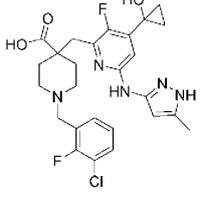
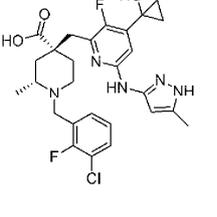
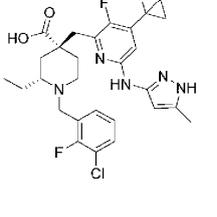
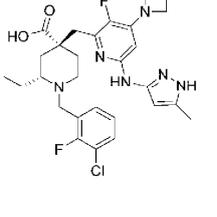
184.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	561
185.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	588
186.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этил-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	602
187.		(2R,4R)-4-((4-(азетидин-3-ил)-3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	545

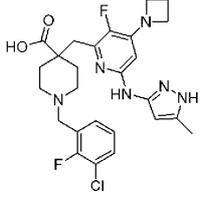
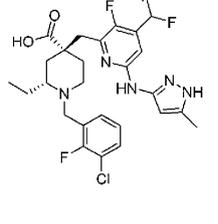
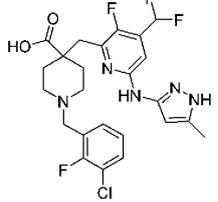
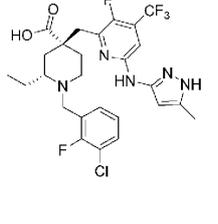
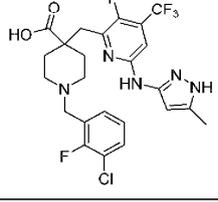
188.		4-((4-(азетидин-3-ил)-3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота	531
189.		(2R,4R)-4-((4-(азетидин-3-ил)-3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этилпиперидин-4-карбоновая кислота	559
190.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-(1-метилазетидин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	559
191.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-(1-метилазетидин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	545

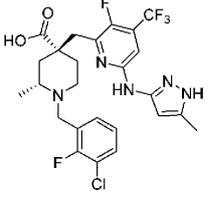
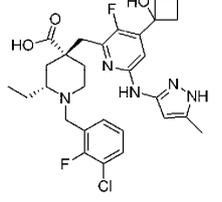
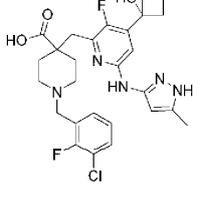
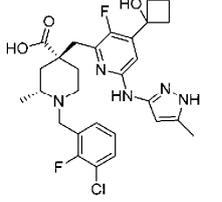
192.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этил-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-(1-метилазетидин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	573
193.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этил-4-((3-фтор-4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	518
194.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этил-4-((4-этил-3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	532
195.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-изопропил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	518

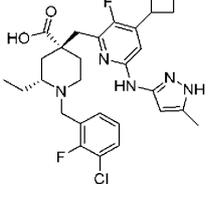
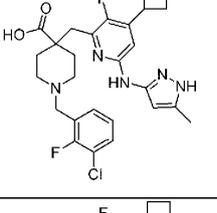
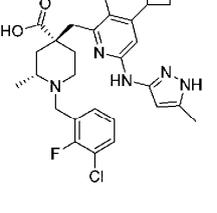
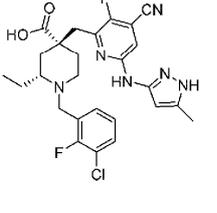
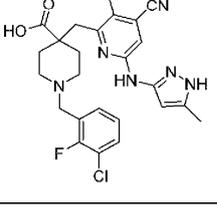
196.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этил-4-((3-фтор-4-изопропил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	546
197.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-циклопропил-3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	516
198.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-циклопропил-3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-этилпиперидин-4-карбоновая кислота	544
199.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	534

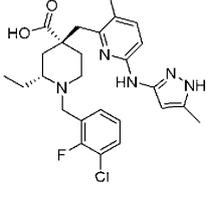
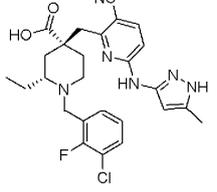
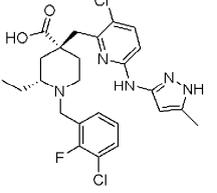
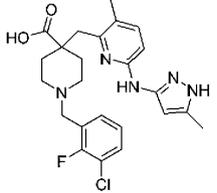
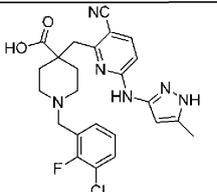
200.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этил-4-((3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	562
201.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	552
202.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-фенилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	566
203.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этил-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-фенилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	580

204.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-(1-гидроксициклопропил)-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	532
205.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-(1-гидроксициклопропил)-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	546
206.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этил-4-((3-фтор-4-(1-гидроксициклопропил)-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	560
207.		(2R,4R)-4-((4-(азетидин-1-ил)-3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этилпиперидин-4-карбоновая кислота	559

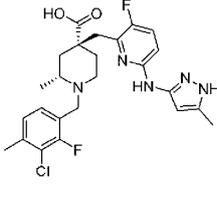
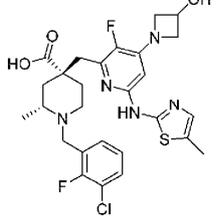
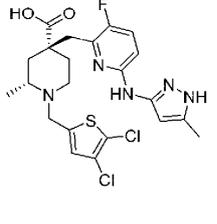
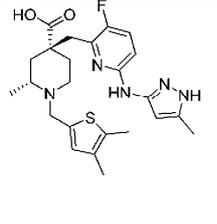
208.		4-((4-(азетидин-1-ил)-3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота	531
209.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-(дифторметил)-3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-этилпиперидин-4-карбоновая кислота	554
210.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-(дифторметил)-3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	526
211.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этил-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	572
212.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	544

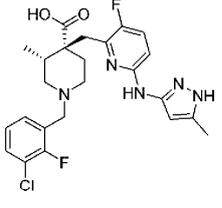
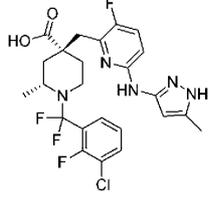
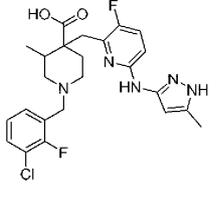
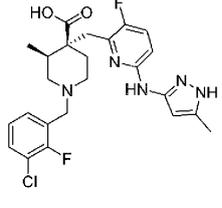
213.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	558
214.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этил-4-((3-фтор-4-(1-гидроксициклобутил)-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	574
215.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-(1-гидроксициклобутил)-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	546
216.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-(1-гидроксициклобутил)-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	560

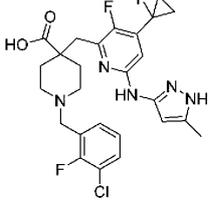
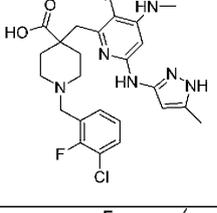
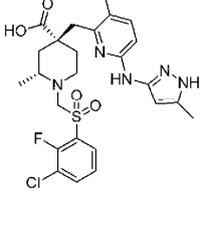
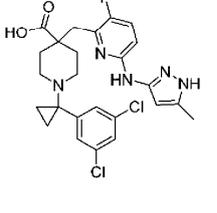
217.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-циклобутил-3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-этилпиперидин-4-карбоновая кислота	558
218.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-циклобутил-3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	530
219.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-циклобутил-3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	544
220.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-циано-3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-этилпиперидин-4-карбоновая кислота	529
221.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-циано-3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	501

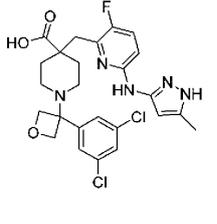
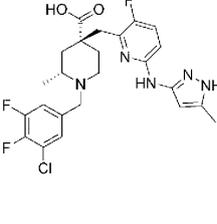
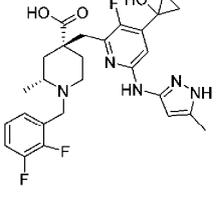
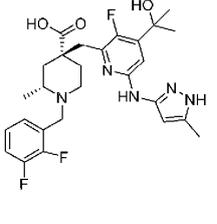
222.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этил-4-((3-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	500
223.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-циано-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-этилпиперидин-4-карбоновая кислота	511
224.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-хлор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-этилпиперидин-4-карбоновая кислота	520
225.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	472
226.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-циано-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	483

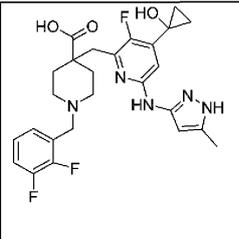
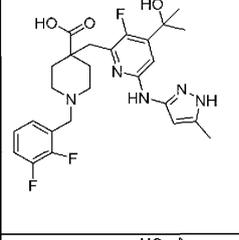
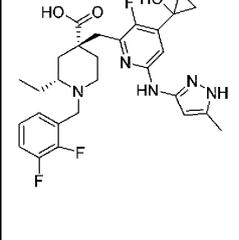
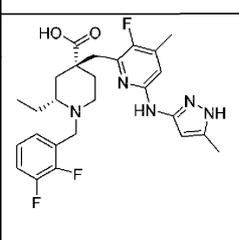
227.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-хлор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	492
228.		(2S)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этил-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	504
229.		1-(1-(3-хлор-2-фторфенил)этил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	490
230.		1-(дифтор(2-(трифторметил)фенил)метил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	527
231.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фтор-6-метилбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	504

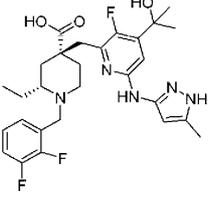
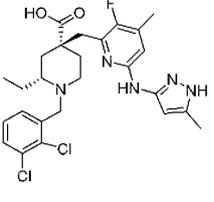
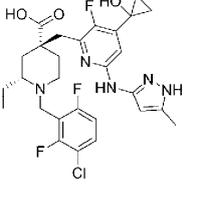
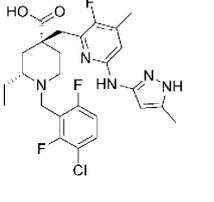
232.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фтор-4-метилбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	504
233.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-6-((5-метилтиазол-2-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	578
234.		(2R,4R)-1-((4,5-дихлортиофен-2-ил)метил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	512
235.		(2R,4R)-1-((4,5-диметилтиофен-2-ил)метил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	472

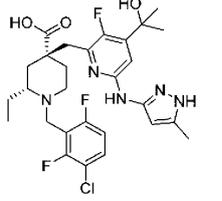
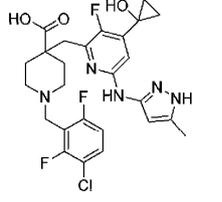
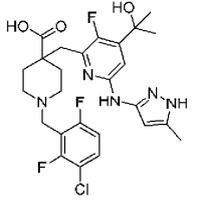
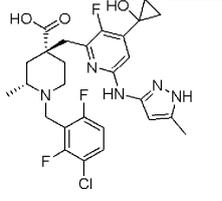
236.		(3R,4S)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-3-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	490
237.		(2R,4R)-1-((3-хлор-2-фторфенил)дифторметил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	526
238.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-3-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	490
239.		(3S,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-3-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	490

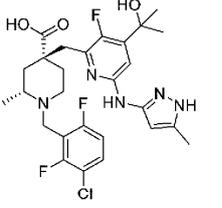
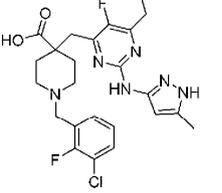
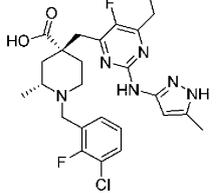
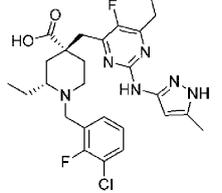
240.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-(1-фторциклопропил)-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	534
241.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-(метиламино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	505
242.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-изопропокси-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	534
243.		(2R,4R)-1-(((3-хлор-2-фторфенил)сульфонил)метил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	554
244.		1-(1-(3,5-дихлорфенил)циклопропил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	518

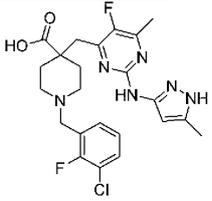
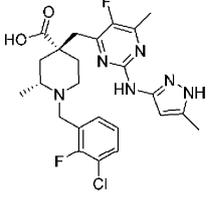
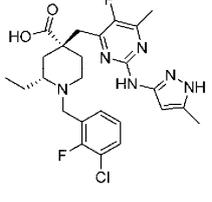
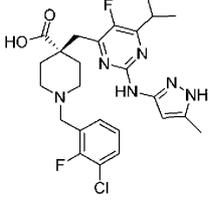
245.		1-(3-(3,5-дихлорфенил)оксетан-3-ил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	534
246.		(2R,4R)-1-(3-хлор-4,5-дифторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	508
247.		(2R,4R)-1-(2,3-дифторбензил)-4-((3-фтор-4-(1-гидроксициклопропил)-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	530
248.		(2R,4R)-1-(2,3-дифторбензил)-4-((3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	532

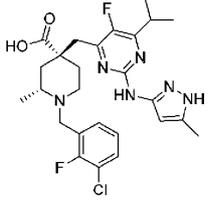
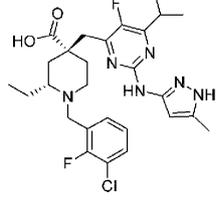
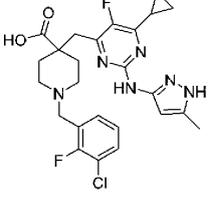
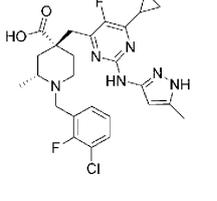
249.		1-(2,3-дифторбензил)-4-((3-фтор-4-(1-гидроксициклопропил)-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	516
250.		1-(2,3-дифторбензил)-4-((3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	518
251.		(2R,4R)-1-(2,3-дифторбензил)-2-этил-4-((3-фтор-4-(1-гидроксициклопропил)-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	544
252.		(2R,4R)-1-(2,3-дифторбензил)-2-этил-4-((3-фтор-4-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	502

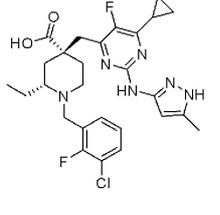
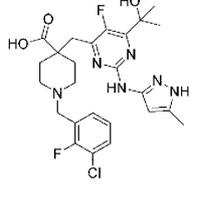
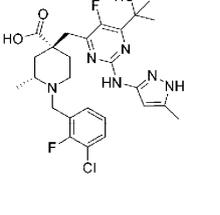
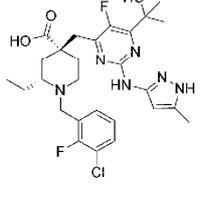
253.		(2R,4R)-1-(2,3-дифторбензил)-2-этил-4-((3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	546
254.		(2R,4R)-1-(2,3-дихлорбензил)-2-этил-4-((3-фтор-4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	534
255.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2,6-дифторбензил)-2-этил-4-((3-фтор-4-(1-гидроксициклопропил)-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	578
256.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2,6-дифторбензил)-2-этил-4-((3-фтор-4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	536

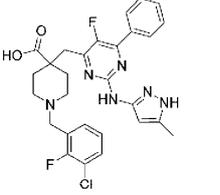
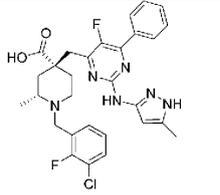
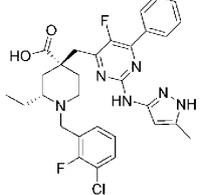
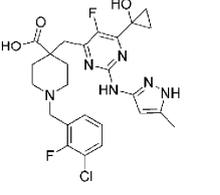
257.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2,6-дифторбензил)-2-этил-4-((3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	580
258.		1-(3-хлор-2,6-дифторбензил)-4-((3-фтор-4-(1-гидроксициклопропил)-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	550
259.		1-(3-хлор-2,6-дифторбензил)-4-((3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	552
260.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2,6-дифторбензил)-4-((3-фтор-4-(1-гидроксициклопропил)-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	564

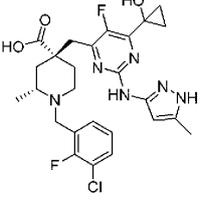
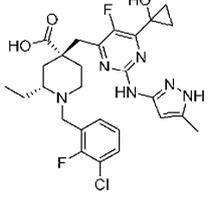
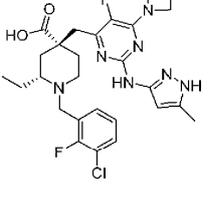
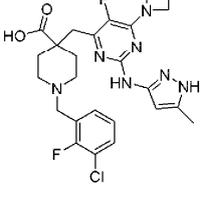
261.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2,6-дифторбензил)-4-((3-фтор-4-(2-гидроксипропан-2-ил)-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	566
262.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-этил-5-фтор-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	505
263.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-этил-5-фтор-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	519
264.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этил-4-((6-этил-5-фтор-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	533

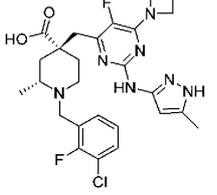
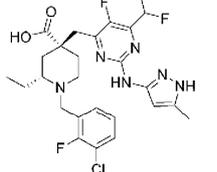
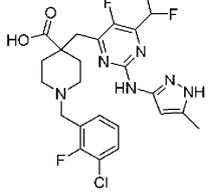
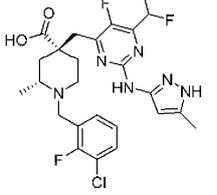
265.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-6-метил-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	491
266.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-6-метил-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	505
267.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этил-4-((5-фтор-6-метил-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	519
268.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-6-изопропил-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	519

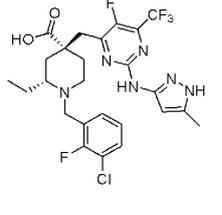
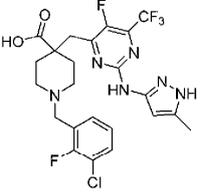
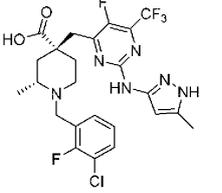
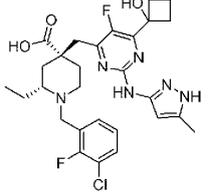
269.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-6-изопропил-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	533
270.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этил-4-((5-фтор-6-изопропил-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	547
271.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-циклопропил-5-фтор-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	517
272.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-циклопропил-5-фтор-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	531

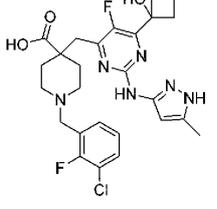
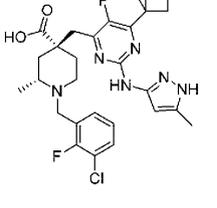
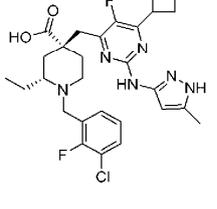
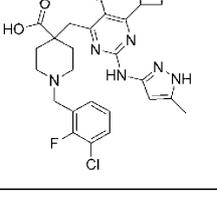
273.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-циклопропил-5-фтор-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)-2-этилпиперидин-4-карбоновая кислота	545
274.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	535
275.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	549
276.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этил-4-((5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	563

277.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-6-фенилпиримидин-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	553
278.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-6-фенилпиримидин-4-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	567
279.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этил-4-((5-фтор-2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-6-фенилпиримидин-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	581
280.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-6-(1-гидроксициклопропил)-2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	533

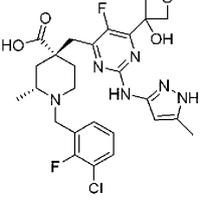
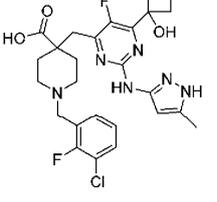
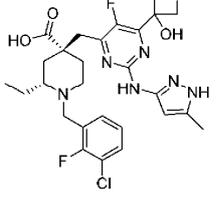
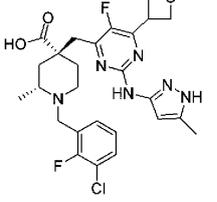
281.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-6-(1-гидроксициклопропил)-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	547
282.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этил-4-((5-фтор-6-(1-гидроксициклопропил)-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	561
283.		(2R,4R)-4-((6-(азетидин-1-ил)-5-фтор-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этилпиперидин-4-карбоновая кислота	560
284.		4-((6-(азетидин-1-ил)-5-фтор-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота	532

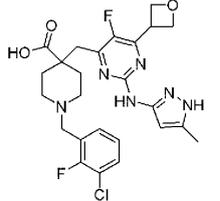
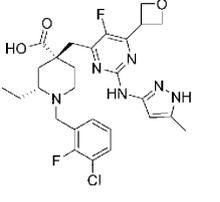
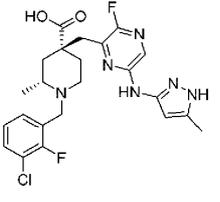
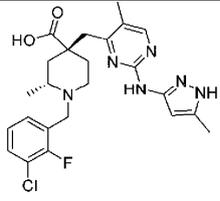
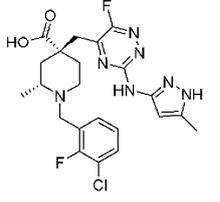
285.		(2R,4R)-4-((6-(азетидин-1-ил)-5-фтор-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	546
286.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-(диформетил)-5-фтор-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)-2-этилпиперидин-4-карбоновая кислота	555
287.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-(диформетил)-5-фтор-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	527
288.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-(диформетил)-5-фтор-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	541

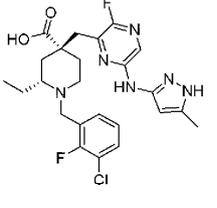
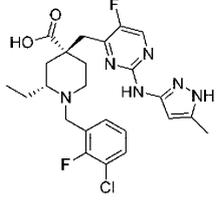
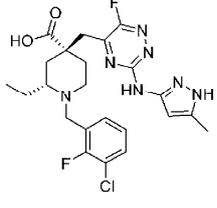
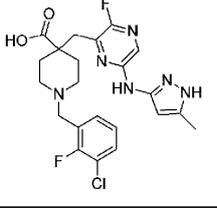
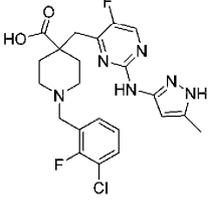
289.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этил-4-((5-фтор-2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	573
290.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	545
291.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	559
292.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этил-4-((5-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	575

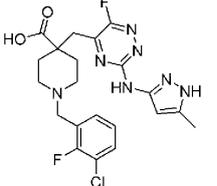
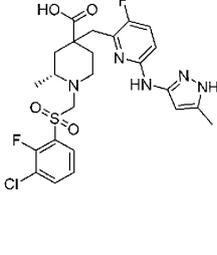
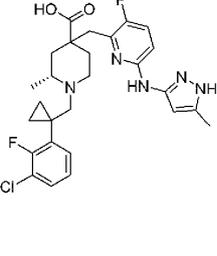
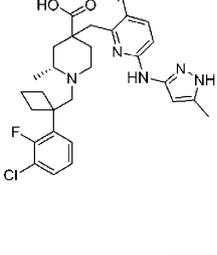
293.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	547
294.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-6-(1-гидроксициклобутил)-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	561
295.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-циклобутил-5-фтор-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)-2-этилпиперидин-4-карбоновая кислота	559
296.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-циклобутил-5-фтор-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	531

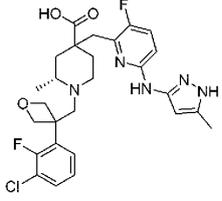
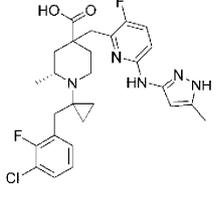
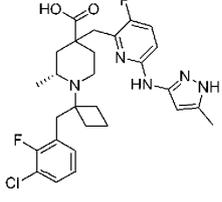
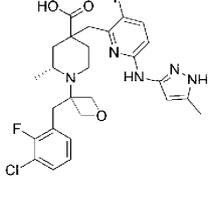
297.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-циклобутил-5-фтор-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	545
298.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-циано-5-фтор-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)-2-этилпиперидин-4-карбоновая кислота	530
299.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-циано-5-фтор-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	502
300.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-циано-5-фтор-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	516

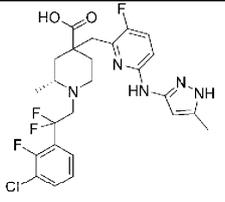
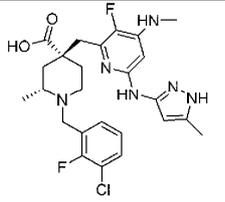
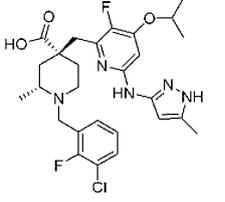
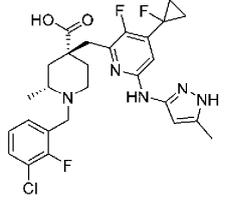
301.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-6-(3-гидроксиоксетан-3-ил)-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	563
302.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-6-(3-гидроксиоксетан-3-ил)-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	549
303.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этил-4-((5-фтор-6-(3-гидроксиоксетан-3-ил)-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	577
304.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-6-(оксетан-3-ил)пиримидин-4-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	547

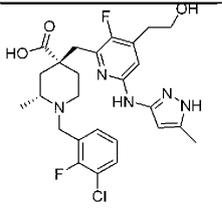
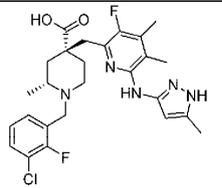
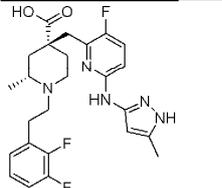
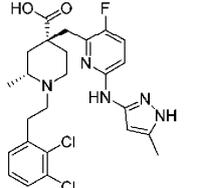
305.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-6-(оксетан-3-ил)пиримидин-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	533
306.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этил-4-((5-фтор-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-6-(оксетан-3-ил)пиримидин-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	561
307.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пирозин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	491
308.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метил-4-((5-метил-2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	487
309.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-фтор-3-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1,2,4-триазин-5-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	492

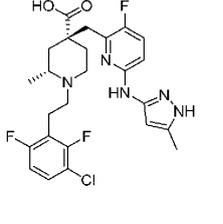
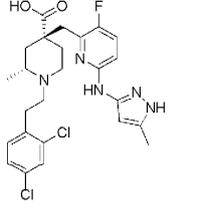
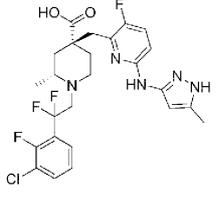
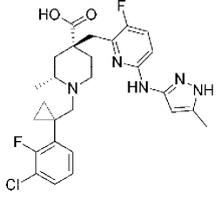
310.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этил-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	505
311.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этил-4-((5-фтор-2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	505
312.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-этил-4-((6-фтор-3-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1,2,4-триазин-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	506
313.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	477
314.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	477

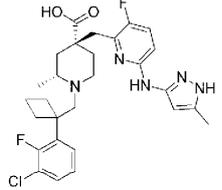
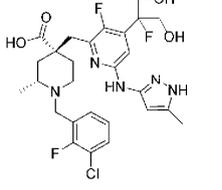
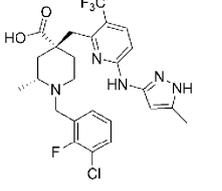
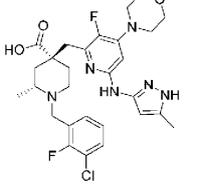
315.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((6-фтор-3-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1,2,4-триазин-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	478
316.		(2R)-1-(((3-хлор-2-фторфенил)сульфонил)метил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	554
317.		(2R)-1-((1-(3-хлор-2-фторфенил)циклопропил)метил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	530
318.		(2R)-1-((1-(3-хлор-2-фторфенил)циклобутил)метил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	544

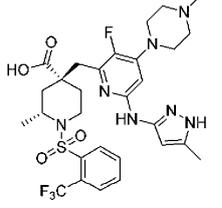
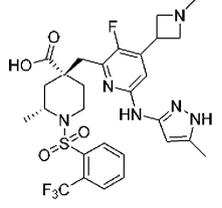
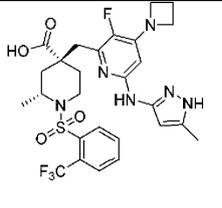
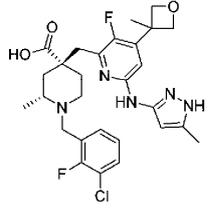
319.		(2R)-1-((3-(3-хлор-2-фторфенил)оксетан-3-ил)метил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	546
320.		(2R)-1-(1-(3-хлор-2-фторбензил)циклопропил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	530
321.		(2R)-1-(1-(3-хлор-2-фторбензил)циклобутил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	544
322.		(2R)-1-(3-(3-хлор-2-фторбензил)оксетан-3-ил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	546

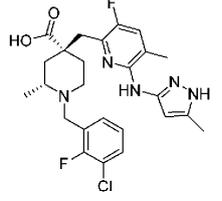
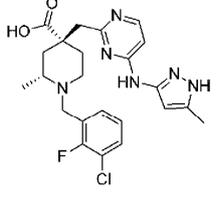
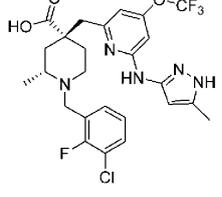
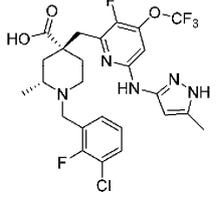
323.		(2R)-1-(2-(3-хлор-2-фторфенил)-2,2-дифторэтил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	540
324.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-(метиламино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	519
325.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-изопропокси-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	548
326.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-(1-фторциклопропил)-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	548

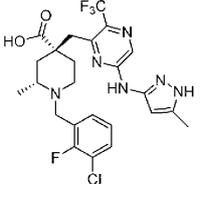
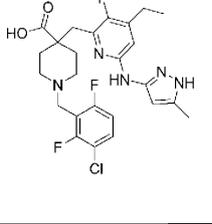
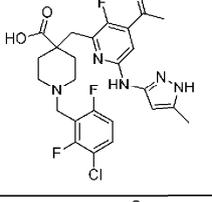
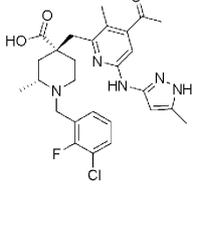
327.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-(2-гидроксиэтил)-6-(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	534
328.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4,5-диметил-6-(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	518
329.		(2R,4R)-1-(2,3-дифторфенетил)-4-((3-фтор-6-(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	487
330.		(2R,4R)-1-(2,3-дихлорфенетил)-4-((3-фтор-6-(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	520

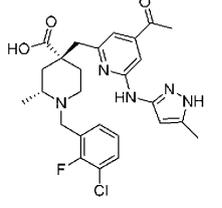
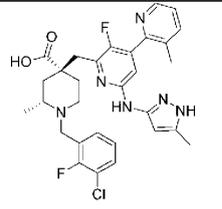
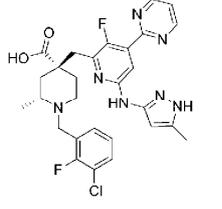
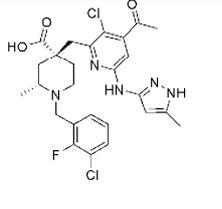
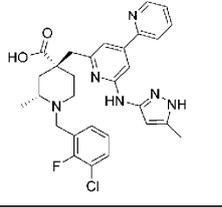
331.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2,6-дифторфенетил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	522
332.		(2R,4R)-1-(2,4-дихлорфенетил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	520
333.		(2R,4R)-1-(2-(3-хлор-2-фторфенетил)-2,2-дифторэтил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	540
334.		(2R,4R)-1-((1-(3-хлор-2-фторфенетил)циклопропил)метил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	530

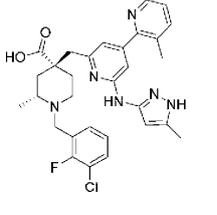
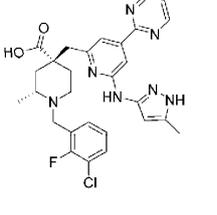
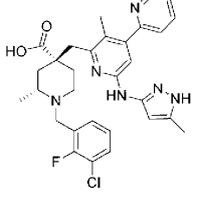
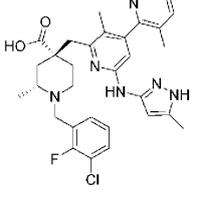
335.		(2R,4R)-1-((1-(3-хлор-2-фторфенил)циклобутил)метил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	544
336.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-(2-фтор-1,3-дигидроксипропан-2-ил)-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	582
337.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метил-4-((6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	540
338.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-морфолинопиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	575

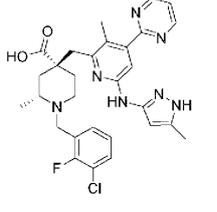
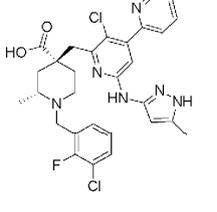
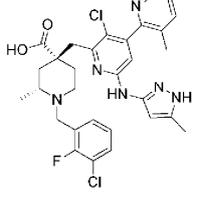
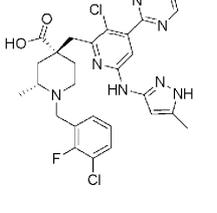
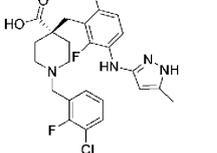
339.		(2R,4R)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метил-1-((2-(трифторметил)фенил)сульфонил)пиперидин-4-карбоновая кислота	654
340.		(2R,4R)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-(1-метилазетидин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метил-1-((2-(трифторметил)фенил)сульфонил)пиперидин-4-карбоновая кислота	625
341.		(2R,4R)-4-((4-(азетидин-1-ил)-3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метил-1-((2-(трифторметил)фенил)сульфонил)пиперидин-4-карбоновая кислота	611
342.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-(3-метилоксетан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	560

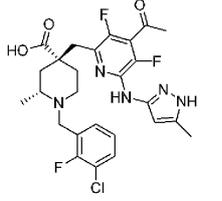
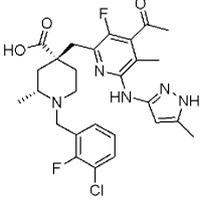
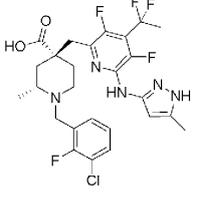
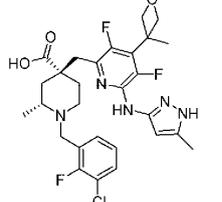
343.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-5-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	504
344.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метил-4-((4-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	473
345.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метил-4-((6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-(трифторметокси)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	556
346.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-(трифторметокси)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	574

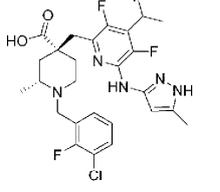
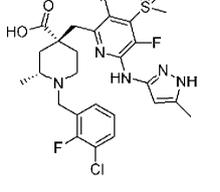
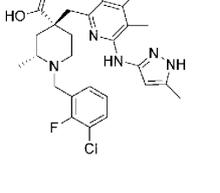
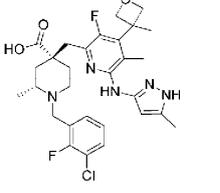
347.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метил-4-((6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-3-(трифторметил)пиразин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	541
348.		1-(3-хлор-2,6-дифторбензил)-4-((4-этил-3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	522
349.		4-((4-ацетил-3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2,6-дифторбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота	536
350.		(2R,4R)-4-((4-ацетил-3-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	528

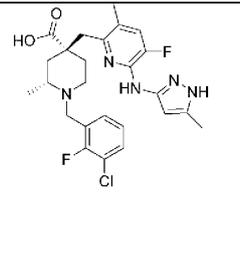
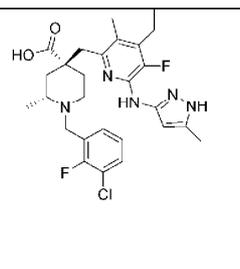
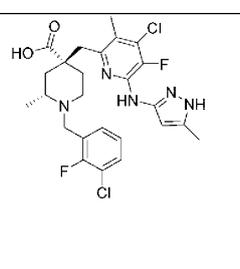
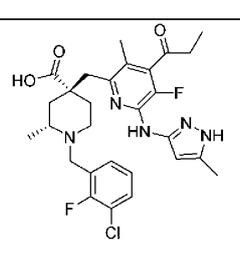
351.		(2R,4R)-4-((4-ацетил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	514
352.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3'-фтор-3-метил-6'-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	581
353.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	568
354.		(2R,4R)-4-((4-ацетил-3-хлор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	548
355.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метил-4-((6'-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	549

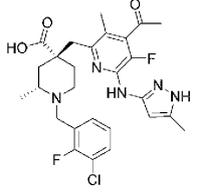
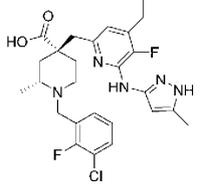
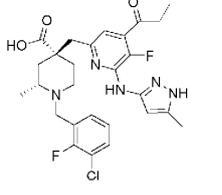
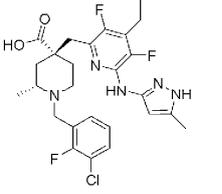
356.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метил-4-((3-метил-6'-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	563
357.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метил-4-((6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	550
358.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метил-4-((3'-метил-6'-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	563
359.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3,3'-диметил-6'-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	577

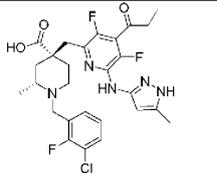
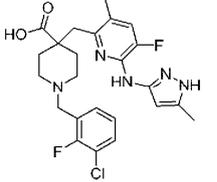
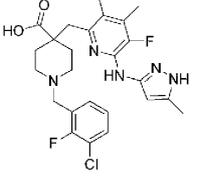
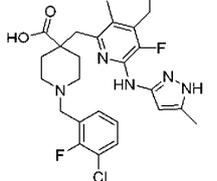
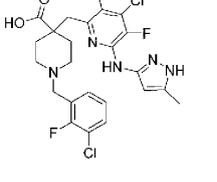
360.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метил-4-((3-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	564
361.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3'-хлор-6'-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	583
362.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3'-хлор-3-метил-6'-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	598
363.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-хлор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	584
364.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-(2,6-дифтор-3-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота	493

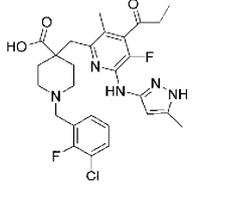
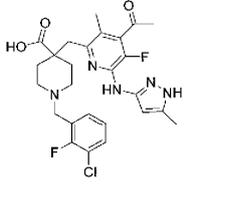
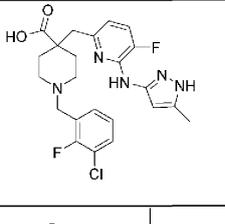
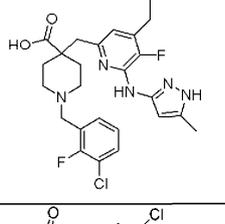
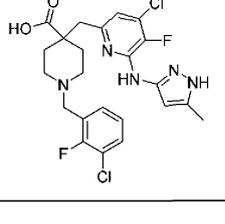
365.		(2R,4R)-4-((4-ацетил-3,5-дифтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	550
366.		(2R,4R)-4-((4-ацетил-3-фтор-5-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	546
367.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-(1,1-дифторэтил)-3,5-дифтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	572
368.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3,5-дифтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-(3-метилоксетан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	578

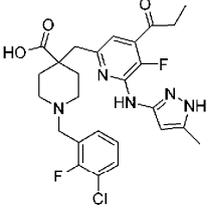
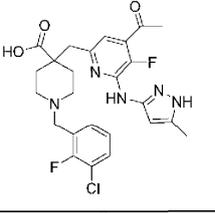
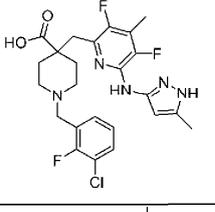
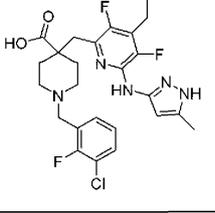
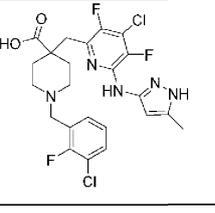
369.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3,5-дифтор-4-(1-фторэтил)-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	554
370.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3,5-дифтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	586
371.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-(1,1-дифторэтил)-3-фтор-5-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	568
372.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-5-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-(3-метилоксетан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	574

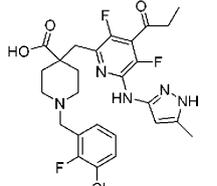
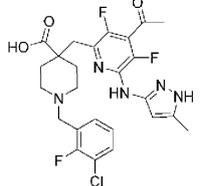
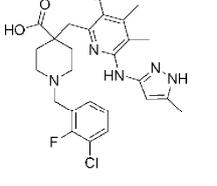
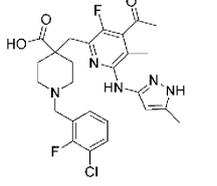
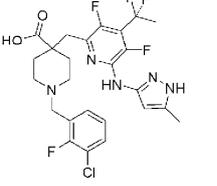
373.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-3-метил-6-((5-метил-1H-пирозол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	504
374.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-этил-5-фтор-3-метил-6-((5-метил-1H-пирозол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	532
375.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-хлор-3-метил-5-фтор-6-((5-метил-1H-пирозол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	538
376.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-3-метил-6-((5-метил-1H-пирозол-3-ил)амино)-4-пропионилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	560

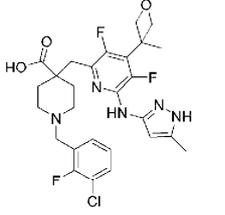
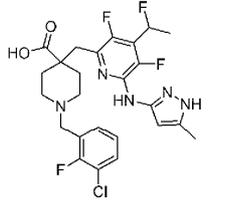
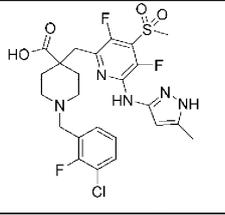
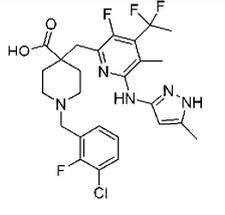
377.		(2R,4R)-4-((4-ацетил-3-метил-5-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	546
378.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-этил-5-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	518
379.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-пропионилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	546
380.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-этил-3,5-дифтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	536

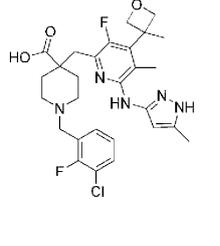
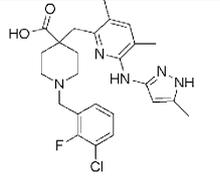
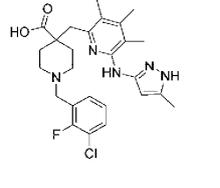
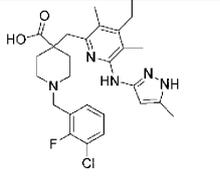
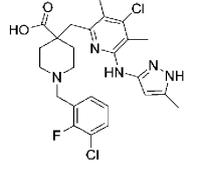
381.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3,5-дифтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-пропионилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	564
382.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-метил-5-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	490
383.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-метил-5-фтор-4-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	504
384.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-этил-5-фтор-3-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	518
385.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-хлор-3-метил-5-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	524

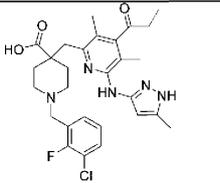
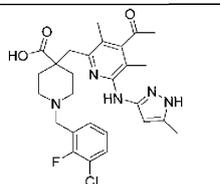
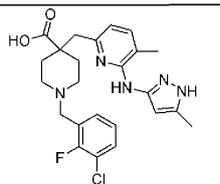
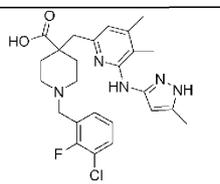
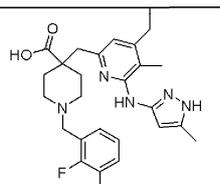
386.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-метил-5-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-пропионилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	546
387.		4-(4-ацетил-3-метил-5-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил-1-(3-хлор-2-фторбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота	532
388.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	476
389.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-этил-5-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	504
390.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-хлор-5-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	510

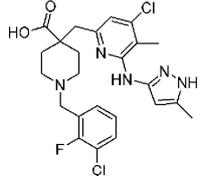
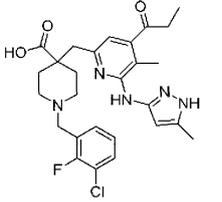
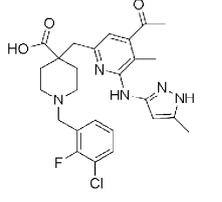
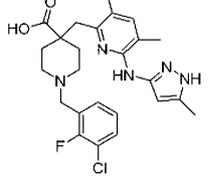
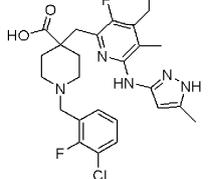
391.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-пропионилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	532
392.		4-((4-ацетил-5-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота	518
393.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3,5-дифтор-4-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	508
394.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-этил-3,5-дифтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	522
395.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-хлор-3,5-дифтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	528

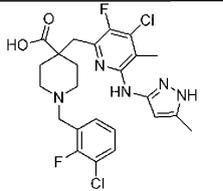
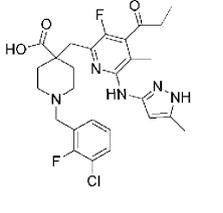
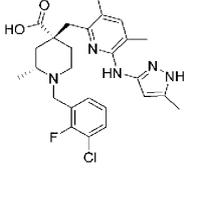
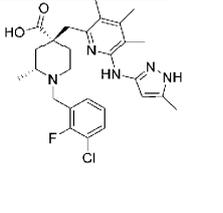
396.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3,5-дифтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-пропионилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	550
397.		4-((4-ацетил-3,5-дифтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота	536
398.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4,5-диметил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	504
399.		4-((4-ацетил-3-фтор-5-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота	532
400.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-(1,1-дифторэтил)-3,5-дифтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	558

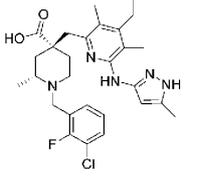
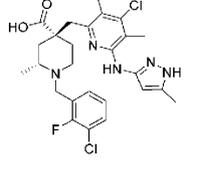
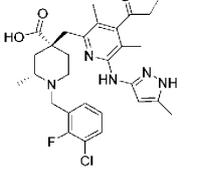
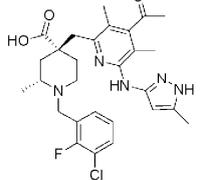
401.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3,5-дифтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-(3-метилоксетан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	564
402.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3,5-дифтор-4-(1-фторэтил)-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	540
403.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3,5-дифтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	572
404.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-(1,1-дифторэтил)-3-фтор-5-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	554

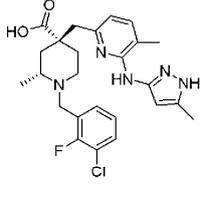
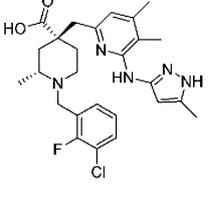
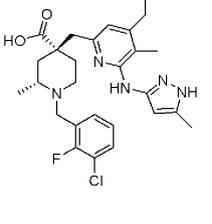
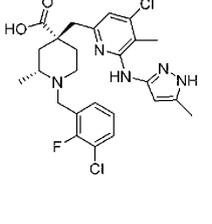
405.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-5-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-(3-метилоксетан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	560
406.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3,5-диметил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	486
407.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3,4,5-триметил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	500
408.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-этил-3,5-диметил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	514
409.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-хлор-3,5-диметил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	520

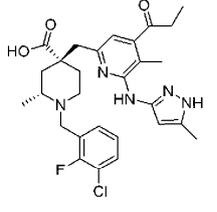
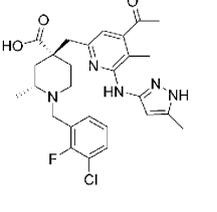
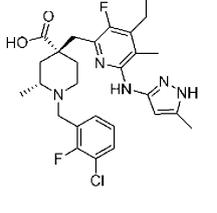
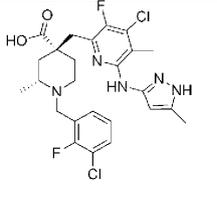
410.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3,5-диметил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-пропионилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	542
411.		4-((4-ацетил-3,5-диметил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота	528
412.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	472
413.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4,5-диметил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	486
414.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-этил-5-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	500

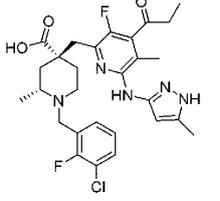
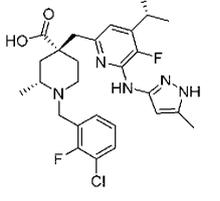
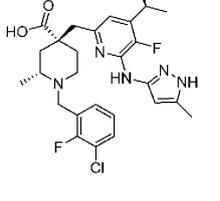
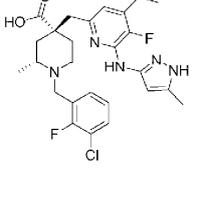
415.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-хлор-5-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	506
416.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-пропионилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	528
417.		4-((4-ацетил-5-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота	514
418.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-5-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	490
419.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-этил-3-фтор-5-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	518

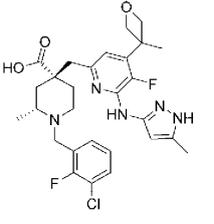
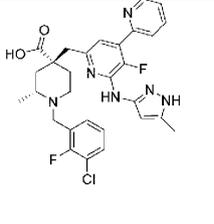
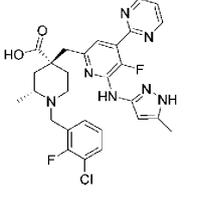
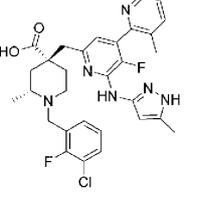
420.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-хлор-3-фтор-5-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	524
421.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-5-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-пропионилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	546
422.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3,5-диметил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	500
423.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метил-4-((3,4,5-триметил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	514

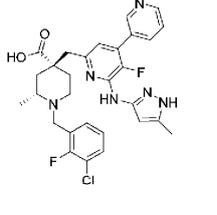
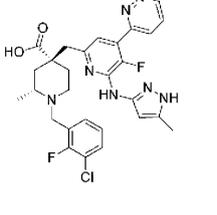
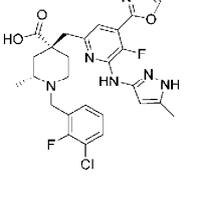
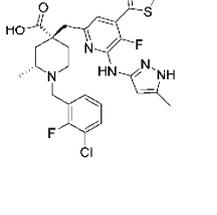
424.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-этил-3,5-диметил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	528
425.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-хлор-3,5-диметил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	534
426.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3,5-диметил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-пропионилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	556
427.		(2R,4R)-4-((4-ацетил-3,5-диметил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	542

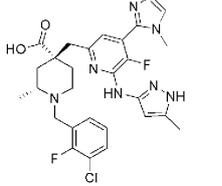
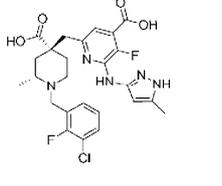
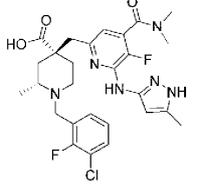
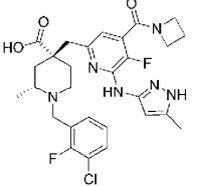
428.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метил-4-((5-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	486
429.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4,5-диметил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	500
430.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-этил-5-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	514
431.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-хлор-5-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	520

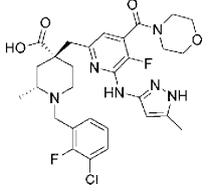
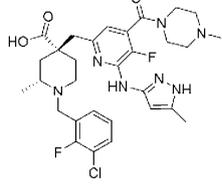
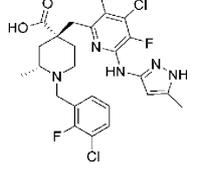
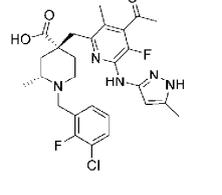
432.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метил-4-((5-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-пропионилпиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	542
433.		(2R,4R)-4-((4-ацетил-5-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	528
434.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-этил-3-фтор-5-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	532
435.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-хлор-3-фтор-5-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	538

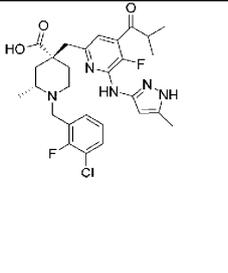
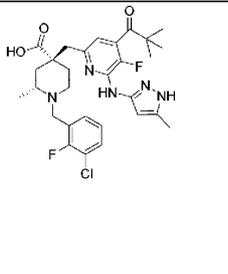
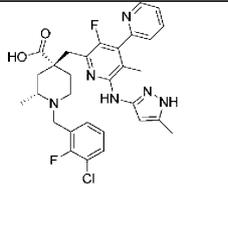
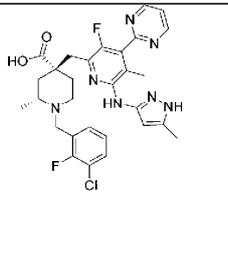
436.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-5-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-пропионилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	560
437.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-4-((R)-1-фторэтил)-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	536
438.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-4-((S)-1-фторэтил)-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	536
439.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-(1,1-дифторэтил)-5-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	554

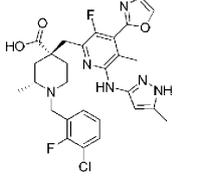
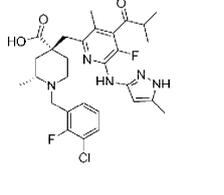
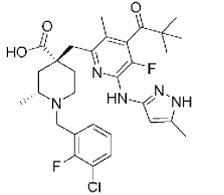
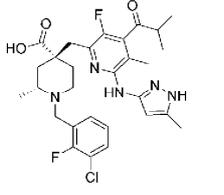
440.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-(3-метилоксетан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	560
441.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5'-фтор-6'-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	567
442.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	568
443.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5'-фтор-3-метил-6'-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	581

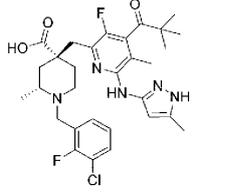
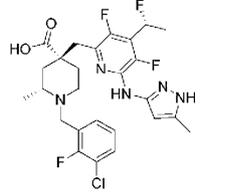
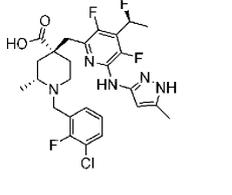
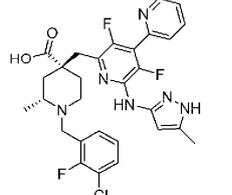
444.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5'-фтор-6'-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-[3,4'-бипиридин]-2'-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	567
445.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-(пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	568
446.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-(оксазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	557
447.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-(тиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	573

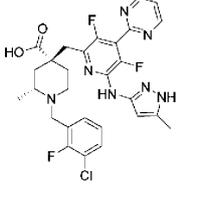
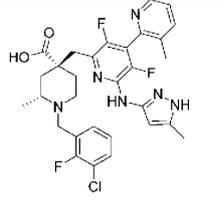
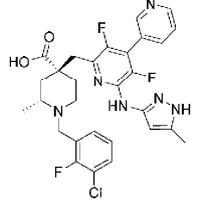
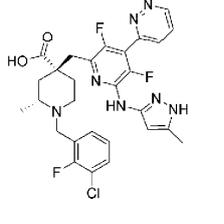
448.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-4-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	570
449.		6-(((2R,4R)-4-карбокси-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-ил)метил)-3-фтор-2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)изоникотиновая кислота	534
450.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-(диметилкарбамоил)-5-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	561
451.		(2R,4R)-4-((4-(азетидин-1-карбонил)-5-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	573

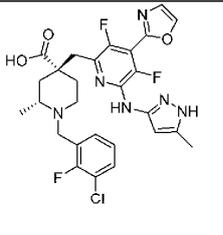
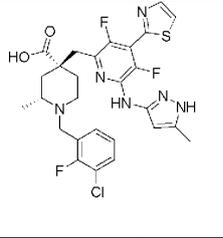
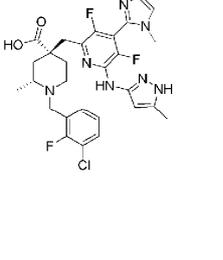
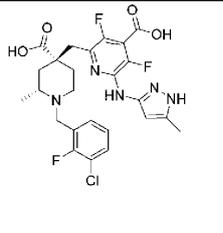
452.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-(морфолин-4-карбонил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	603
453.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	616
454.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-хлор-5-фтор-3-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	538
455.		(2R,4R)-4-((4-ацетил-5-фтор-3-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	546

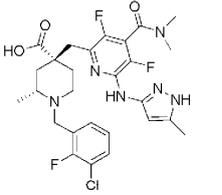
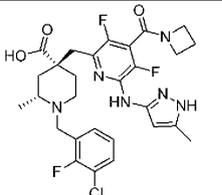
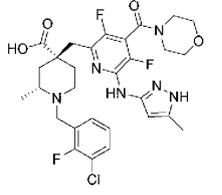
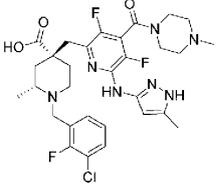
456.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-4-изобутирил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	560
457.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-пивалоилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	574
458.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3'-фтор-5'-метил-6'-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	581
459.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-5-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	582

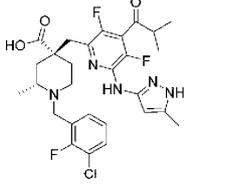
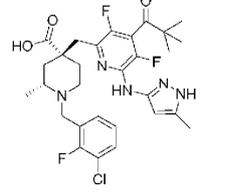
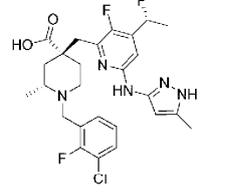
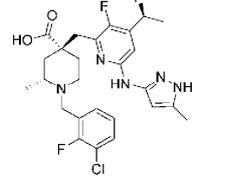
460.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-5-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-(оксазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	571
461.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-4-изобутирил-3-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	574
462.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-3-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-пивалоилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	588
463.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-изобутирил-5-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	574

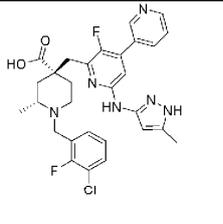
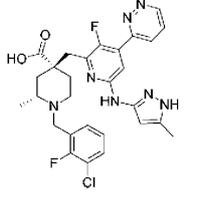
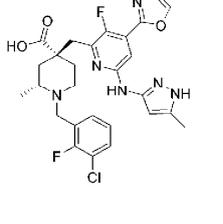
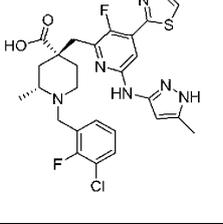
464.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-5-метил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-пивалоилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	588
465.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3,5-дифтор-4-((R)-1-фторэтил)-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	554
466.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3,5-дифтор-4-((S)-1-фторэтил)-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	554
467.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3',5'-дифтор-6'-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	585

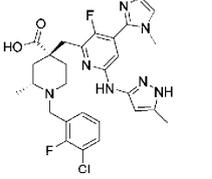
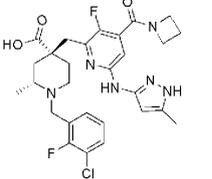
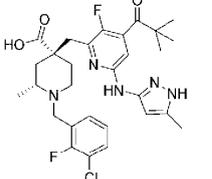
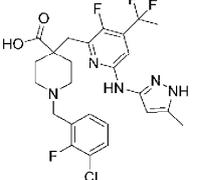
468.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3,5-дифтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	586
469.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3',5'-дифтор-3-метил-6'-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	599
470.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3',5'-дифтор-6'-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-[3,4'-бипиридин]-2'-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	585
471.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3,5-дифтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-(пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	586

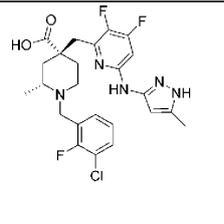
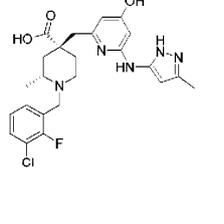
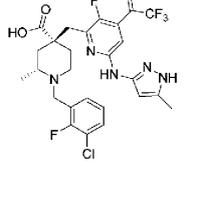
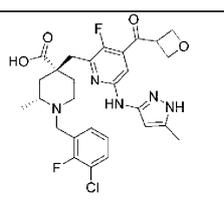
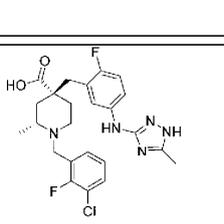
472.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3,5-дифтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-(оксазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	575
473.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3,5-дифтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-(тиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	591
474.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3,5-дифтор-4-(1-метил-1Н-имидазол-2-ил)-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	588
475.		2-(((2R,4R)-4-карбокси-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-ил)метил)-3,5-дифтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)изоникотиновая кислота	552

476.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-(диметилкарбамоил)-3,5-дифтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	579
477.		(2R,4R)-4-((4-(азетидин-1-карбонил)-3,5-дифтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	591
478.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3,5-дифтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-(морфолин-4-карбонил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	621
479.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3,5-дифтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	634

480.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3,5-дифтор-4-изобутирил-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	578
481.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3,5-дифтор-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-пивалоилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	592
482.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-((R)-1-фторэтил)-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	536
483.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-((S)-1-фторэтил)-6-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	536

484.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3'-фтор-6'-(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-[3,4'-бипиридин]-2'-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	567
485.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-(пиридазин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	568
486.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-(оксазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	557
487.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-4-(тиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	573

488.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-4-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	570
489.		(2R,4R)-4-((4-(азетидин-1-карбонил)-3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	573
490.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-пивалоилпиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	574
491.		1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-(1,1-дифторэтил)-3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота	540

492.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3,4-дифтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	508
493.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((4-гидрокси-6-((3-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	508
494.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-(2,2,2-трифторацетил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	586
495.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((3-фтор-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-4-(оксетан-3-карбонил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	574
496.		(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-(2-фтор-5-((5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)амино)бензил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота	490

Фармакологические исследования

Следует отметить, что в качестве контрольного соединения использовали селективный ингибитор Aurora A, LY3295668, в настоящее время находящийся в клинической разработке.

Пример А. Исследование ингибирующего воздействия на Aurora A и Aurora B - анализ киназы.

Ингибирующую активность исследуемого соединения по отношению к Aurora A и Aurora B определяли по следующей методике.

Значение IC₅₀ для киназы Aurora A и Aurora B определяли в Sundia MediTech Co.Ltd. с использованием анализа по сдвигу пятен. Результаты приведены в табл. А.

Экспериментальные методики.

(1) Готовили 1× буфер для киназы [50 мМ 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота (HEPES), pH 7,5, 0,01% Brij-35, 10 мМ MgCl₂, 2 мМ дитиотреитола (DTT)].

(2) Приготовление соединения.

Исследуемое соединение растворяли в DMSO. Исследуемое соединение разводили вплоть до 100× конечной концентрации в 384-луночном планшете. С помощью Echo 550 переносили 250 нл разведения соединения в 384-луночный планшет для анализа. 250 нл 100% DMSO добавляли в лунку с отрицательным контролем и в лунку с положительным контролем.

(3) Готовили 2,5× раствор фермента с использованием указанного выше 1× буфера для киназы.

(4) Добавляли 10 мкл 2,5× раствора фермента в лунку с соединением и в лунку с положительным контролем 384-луночного планшета для анализа. Добавляли 10 мкл 1× буфера для киназы в лунку с отрицательным контролем.

(5) 384-луночный планшет центрифугировали при 1000 об/мин в течение 30 с и инкубировали при

комнатной температуре в течение 10 мин.

(6) Смесь АТФ и субстрата киназы 21 при конечной концентрации, равной 25/15×, готовили с использованием 1× буфера для киназы.

(7) Добавляли 15 мкл смеси 25/15× АТФ и раствора субстрата киназы 21 в исходную реакционную смесь.

(8) 384-луночный планшет центрифугировали при 1000 об/мин в течение 30 с и инкубировали при комнатной температуре.

(9) 30 мкл останавливающего и детектирующего буфера добавляли для остановки реакции киназы и центрифугировали при 1000 об/мин в течение 30 с.

(10) Данные собирали с помощью Caliper EZ ReaderII.

Анализ данных.

$$\text{Ингибирование, \%} = \frac{\text{Степень превращения\%}_{\text{max}} - \text{Степень превращения\%}_{\text{образец}}}{\text{Степень превращения\%}_{\text{max}} - \text{Степень превращения\%}_{\text{min}}} \times 100$$

где Степень превращения%_образец обозначает значение степени превращения для образцов;

Степень превращения%_min обозначает среднее значение для отрицательного контроля (значение степени превращения без активации фермента);

Степень превращения%max обозначает среднее значение для положительного контроля (значение степени превращения без соединения).

Аппроксимация кривой.

log концентрации отложен по оси X, и ингибирование в процентах отложено по оси Y. Для получения значений IC₅₀ аппроксимировали кривые, описывающие количественный эффект с помощью зависимости log (ингибитор) как функция ответа - в режиме переменного наклона в программном обеспечении GraphPad Prism5. Использовали уравнение

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{-(\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}})$$

Таблица А

Пример	Auroга А IC ₅₀ /нМ	Отношение IC ₅₀ Aur В/Aur А
1	1,3	2288
2	2,9	1236
5	0,59	1311
6	0,33	6112
8	1,2	1288
10	1,0	979
11	0,64	2264
12	2,4	2560
15	0,55	1755
16	1,7	1812
17	3,2	2974
21	3,1	1789
23	0,91	613
26	2,9	1499

27	0,81	622
29	1,4	586
30	1,1	782
33	1,5	3757
35	1,9	2403
38	0,85	986
39	0,57	3019
41	2,7	3682
45	0,88	523
49	0,7	443
50	0,52	845
51	0,22	2833
52	1,3	1285
53	0,55	562
54	0,43	2041
55	0,88	3835
66	0,57	716
67	1,6	759
69	0,91	1444
72	0,64	582
73	0,76	779
74	0,67	3358
78	0,37	1219
79	0,61	2036
81	0,77	1353
84	1,4	4026
90	0,54	1479
91	1,1	451
92	0,74	4393
102	0,93	804
LY3295668	1,0	741

В итоге соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, обладает более высокой ингибирующей активностью по отношению к Аугога А и низкой ингибирующей активностью по отношению к Аугога В по сравнению с контрольным соединением, LY3295668. Показано, что соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, обладает селективностью по отношению к Аугога А.

Пример В. Исследование пролиферации клеток.

Анализ пролиферации клеток NCI-H2171 и NCI-H446 проводили с помощью CellTiter-Glo (Promega, Cat # G1111). Клетки собирали в соответствующие периоды логарифмического роста и подсчитывали гемоцитометром. Жизнеспособность клеток составляла более 90% по данным методики исключения трипанового синего. Концентрации клеток NCI-H2171 и NCI-H446 устанавливали равными $1,0 \times 10^5$ клеток/мл с помощью полной среды (среда RPMI-1640 с добавлением 10% (об./об.) фетальной бычьей сыворотки). 100 мкл/ Суспензии клеток добавляли в 96-луночные планшеты и конечные плотности клеток равнялись $1,0 \times 10^4$ клеток/лунка. Планшет культивировали в течение ночи в 5% CO₂ и 95% влажности при 37°C. На следующий день исследуемое соединение растворяли в DMSO для получения исходного раствора. Затем соединения в разных концентрациях добавляли в 96-луночные планшеты. Планшеты культивировали в течение 5 дней, затем исследовали с помощью анализа CellTiter-Glo. 50 мкл реагента для клеток CellTiter-Glo добавляли в 96-луночные планшеты. Проводили шоковую инкубацию в течение 5 мин и затем стандартную инкубацию в течение 10 мин при комнатной температуре. С помощью спектрофотометра для микропланшетов (Spark, Tecan) регистрировали яркость света. Данные аппроксимировали с помощью GraphPad 8.0 и получали значения IC₅₀:

$$\text{Выживаемость (\%)} = (\text{Lum}_{\text{исследуемое соединение}} - \text{Lum}_{\text{контрольная среда}}) / (\text{Lum}_{\text{контрольные клетки}} - \text{Lum}_{\text{контрольная среда}}) \times 100\%$$

Значения IC₅₀ для соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, приведены в табл. В.

Таблица В

Пример	NCI-H2171 IC ₅₀ /нМ	NCI-H446 IC ₅₀ /нМ
5	30	80
6	55	103
8	75	119
30	62	128
49	18	24
50	25	73
53	57	154
69	41	87
72	23	56
73	27	63
78	13	32
Пример	NCI-H2171 IC ₅₀ /нМ	NCI-H446 IC ₅₀ /нМ
LY3295668	47	67

В итоге соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, обладает превосходным ингибирующим воздействием на рост клеток.

Пример С. Исследование *in vivo*.

Это исследование предназначено для изучения противоопухолевой эффективности исследуемых соединений для клеток NCI-H446 и NCI-H69 в модели ксенотрансплантата мелкоклеточного рака легких на голых мышах BALB/c. Каждой мыши для развития опухоли в область правого бока подкожно вводили клетки NCI-H446 (3×10^6) и NCI-H69 (5×10^6) в 0,1 мл PBS и Matrigel (1:1). Мышей рандомизировали по размеру опухоли и масс, лечение начинали, когда средний размер опухоли достигал 100-200 мм³. Противоопухолевую активность оценивали по относительной степени подавления опухоли (TGI).

Размеры опухоли определяли в двух измерениях с помощью штангенциркуля и объем рассчитывали в мм³ по формуле: $V=0,5a \times b^2$, где а и b означают длинный и короткий диаметры опухоли соответственно.

Статистический анализ разностей объемов опухолей в группах проводили с помощью одностороннего ANOVA. Все данные анализировали с использованием программного обеспечения SPSS 22.0. Результаты с $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты приведены в табл. С.

Таблица С

Пример	Доза мг/кг	Введение	Частота введения	Лечение/дни	TV (мм ³) ^a	TGI TV(%)	p ^b
Разбавитель	--	po.	VID×10 дней, QD×19 дней	29	1551±126	-	-
5	15	po.		29	27±5	98	0,000
49	15	po.		29	160±26	90	0,000
72	15	po.		29	176±25	89	0,000
78	15	po.		29	65±14	96	0,000
LY3295668	15	po.		29	245±27	84	0,000

Примечания:

^a среднее значение ± стандартная погрешность среднего;

^b по сравнению с разбавителем.

Пример D. Фармакокинетические параметры для крыс.

Соединения растворяли в 10% DMSO, 30% PEG400 и 60% физиологическом растворе и получали раствор. Самцам крыс SD вводили соединение перорально и внутривенно. Затем образцы плазмы собирали при 0 ч (до введения), через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 7, 24 ч после введения. Концентрацию лекарственного средства в плазме определяли с помощью LC-MS/MS. Фармакокинетические параметры рассчитывали с помощью программного обеспечения WinNonlin's в некомпартментальной модели.

Результаты приведены в табл. D.

Таблица D

Пример	IV: 3 мг/кг		PO: 10 мг/кг			
	CL (мл/мин/кг)	Vss (л/кг)	C _{max} (нг/мл)	AUC _{last} (ч*нг/мл)	F%	t _{1/2} (ч)
5	2,74	0,56	26600	179482	168	4,25
6	0,67	0,18	34900	215445	86	6,3
49	1,05	0,22	21033	201715	127	2,95
50	1,45	0,26	16100	172609	140	3,62
78	0,585	0,22	28900	235572	85,8	4,61
LY3295668	1,52	0,29	15033	91211	81	3,37

На основании приведенного выше предполагается, что соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, применимо в качестве противоопухолевого средства, поскольку оно обладает не только превосходящим ингибирующим воздействием на рост клеток вследствие селективной ингибирующей активности по отношению к Auroga A, но и также обладает высокой противоопухолевой эффективностью в моделях *in vivo*.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, предпочтительно готовят в виде фармацевтических композиций, вводимых разными путями. Такие композиции наиболее предпочтительны для перорального введения. Такие фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области техники. См., например, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, et al., eds., 19th ed., Mack Publishing Co., 1995). Соединения формул I, II, III, IV, V, VI или VII обычно эффективны в широком диапазоне доз.

Например, полная суточная доза обычно находится в диапазоне от примерно 1 до примерно 200 мг, предпочтительно от 0,2 до 50 мг, более предпочтительно от 0,2 до 20 мг. В некоторых случаях могут быть более чем достаточны дозы, меньшие нижнего предельного значения указанного выше диапазона, а в других случаях можно использовать еще более высокие дозы. Указанный выше диапазон доз никоим образом не ограничивает настоящее изобретение. Следует понимать, что количество реально вводимого соединения определяет врач с учетом сопутствующих обстоятельств, включая подвергающееся лечению патологическое состояние, выбранный путь введения, реального вводимого соединения или соединений, возраста, массы тела и реакции отдельного пациента и тяжести симптомов у пациента.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединением является

78.	(2R,4R)-1-(3-хлор-2-фторбензил)-4-((5-фтор-4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота.
-----	---

2. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.1 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

3. Фармацевтическая композиция по п.2, где указанное соединение или его фармацевтически приемлемая соль содержится при отношении его массы к массе указанного инертного наполнителя, находящемся в диапазоне от 0,0001 до 10.

4. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.1 и/или фармацевтической композиции по любому одному из пп.2, 3 для лечения рака или предупреждения метастазирования рака.

5. Применение по п.4, где рак выбран из группы, состоящей из следующих: мелкоклеточный рак легких, колоректальный рак, рак желудка, рак предстательной железы, рак молочной железы, тройной негативный рак молочной железы, рак шейки матки, рак головы и шеи, рак пищевода, рак яичников, немелкоклеточный рак легких, неходжкинская лимфома или любая их комбинация.

6. Применение по п.4 или 5, где рак выбран из группы, состоящей из следующих: мелкоклеточный рак легких, рак предстательной железы, тройной негативный рак молочной железы, рак шейки матки или рак головы и шеи.

7. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.1 и/или фармацевтической композиции по любому одному из пп.2, 3 в качестве селективного ингибитора Auroga A.

8. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.1 и/или фармацевтической композиции по любому одному из пп.2, 3 в качестве лекарственного средства для лечения рака или предупреждения метастазирования рака.

9. Способ лечения пациента, у которого имеется патологическое состояние, которое опосредуется активностью Auroga A, указанный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного

количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.1 и/или фармацевтической композиции по любому одному из пп.2, 3.

10. Способ по п.9, где патологическим состоянием, опосредуемым активностью Аигога А, является рак.

11. Способ по п.9 или 10, где патологическим состоянием, опосредуемым активностью Аигога А, является мелкоклеточный рак легких, колоректальный рак, рак желудка, рак предстательной железы, рак молочной железы, тройной негативный рак молочной железы, рак шейки матки, рак головы и шеи, рак пищевода, рак яичников, немелкоклеточный рак легких, неходжкинская лимфома или любая их комбинация.

12. Способ по п.10, где рак выбран из группы, состоящей из следующих: мелкоклеточный рак легких, рак предстательной железы, тройной негативный рак молочной железы, рак шейки матки или рак головы и шеи.

13. Способ лечения рака, выбранного из группы, состоящей из следующих: мелкоклеточный рак легких, колоректальный рак, рак желудка, рак предстательной железы, рак молочной железы, тройной негативный рак молочной железы, рак шейки матки, рак головы и шеи, рак пищевода, рак яичников, немелкоклеточный рак легких или неходжкинская лимфома, у млекопитающего, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.1 и/или фармацевтической композиции по любому одному из пп.2, 3.

