

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 047646

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.08.19

(21) Номер заявки
202291653

(22) Дата подачи заявки
2020.11.25

(51) Int. Cl. C07D 498/04 (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

(31) 62/939,825; 63/030,979

(32) 2019.11.25; 2020.05.28

(33) US

(43) 2022.08.18

(86) PCT/US2020/062320

(87) WO 2021/108628 2021.06.03

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АЛКЕРМЕС, ИНК. (US)

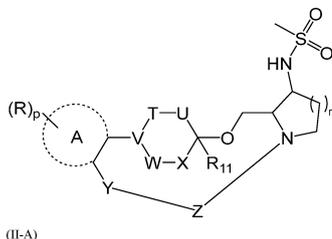
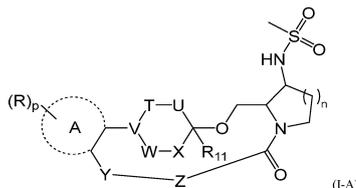
(72) Изобретатель:
Пеннингтон Льюис Д., Чой Юнги,
Хюн Хоан, Аквила Брайан М., Мюгге
Инго, Ху Юань, Вудз Джеймс Р.,
Валюлин Роман А., Рэймер Брайан

Кеннет, Бенцин Йорг Мартин, Хэйл
Майкл Р., Леманн Джонатан Уорд,
Матхару Далжит, Карра Сриниваса
(US)

(74) Представитель:
Гизатуллина Е.М., Угрюмов В.М.,
Строкова О.В., Христофоров А.А.,
Гизатуллин Ш.Ф., Костюшенкова
М.Ю., Парамонова К.В., Прищепный
С.В., Джермакян Р.В. (RU)

(56) WO-A1-2017135306
WO-A1-2019027058

(57) Изобретение относится к соединениям, имеющим структуру формулы (I-A) и формулы (II-A)



пригодным для лечения нарколепсии или катаплексии у нуждающегося в этом субъекта. Также предложены соответствующие фармацевтические композиции и способы.

047646 B1

047646 B1

Родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки США № 62/939825, поданной 25 ноября 2019 г., и предварительной заявки США № 63/030979, поданной 28 мая 2020 г. Все содержание указанных выше заявок включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к замещенным макроциклическим соединениям, в частности к замещенным макроциклическим соединениям, обладающим агонистической активностью.

Предшествующий уровень техники изобретения

Орексин представляет собой нейропептид, синтезируемый и высвобождаемый субпопуляцией нейронов латерального гипоталамуса и окружающих его областей. Он состоит из двух подтипов: орексин А и орексин В. Орексин А и орексин В связываются с рецепторами орексина. Рецепторы орексина представляют собой рецепторы, сопряженные с G-белком, экспрессирующиеся преимущественно в головном мозге. Существует два подтипа (тип 1 и тип 2) рецепторов орексина (Cell, Vol. 92, 573-585, 1998). Известно, что активация рецепторов орексина важна для различных функций центральной нервной системы, таких как поддержание бодрствования, энергетический гомеостаз, система покрепления и мотивация (Saper et al., TRENDS in Neuroscience 2001; Yamanaka et al., Neuron 2003; Sakurai, Nature Reviews Neuroscience 2014).

Нарколепсия - это неврологическое заболевание, которое приводит к чрезмерной дневной сонливости, внезапным приступам мышечного паралича (катаплексии) и нарушению режима сна (Mahoney et al., Nature Reviews Neuroscience, 2019). Известно, что нарколепсия вызывается дегенерацией орексиновых нейронов. Симптомы нарколепсии можно смоделировать у трансгенных мышей с вырожденными орексиновыми нейронами и купировать путем внутрижелудочкового введения орексиновых пептидов (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 101, 4649-4654, 2004). Исследования мышей с нокаутом рецептора орексина-2 показали, что рецептор орексина-2 играет преимущественную роль в поддержании бодрствования (Cell, Vol. 98, 437-451, 1999, Neuron, Vol. 38, 715-730, 2003). Как таковые, агонисты рецепторов орексина-2 могут быть терапевтическими агентами для лечения нарколепсии или других расстройств, проявляющихся чрезмерной дневной сонливостью, таких как болезнь Паркинсона (CNS Drugs, Vol. 27, 83-90, 2013; Brain, Vol. 130, 2007, 1586-1595).

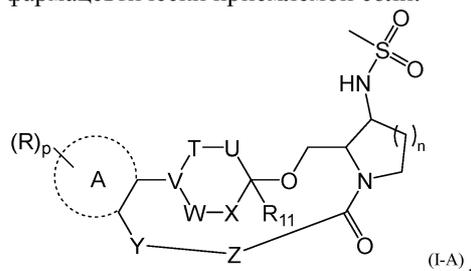
Предполагается, что соединение, обладающее агонистической активностью в отношении рецептора орексина-2, может быть полезным в качестве нового терапевтического средства для лечения нарколепсии, идиопатической гиперсомнии, гиперсомнии, синдрома апноэ во сне, нарушений сознания, таких как кома и подобных, синдрома нарколепсии, синдрома гиперсомлентности, характеризующегося гиперсомнией (например, при болезни Паркинсона, синдроме Гийена-Барре или синдроме Клейна-Левина), болезни Альцгеймера, ожирении, синдроме резистентности к инсулину, сердечной недостаточности, заболеваниях, связанных с потерей костной массы, сепсисе и т.п. (Cell Metabolism, Vol. 9, 64-76, 2009; Neuroscience, Vol. 121, 855-863, 2003; Respiration, Vol. 71, 575-579, 2004; Peptides, Vol. 23, 1683-1688, 2002; WO 2015/073707; Journal of the American College of Cardiology, Vol. 66, 2015, стр. 2522-2533; WO 2015/048091; WO 2015/147240).

Сообщалось о некоторых соединениях, обладающих активностью агониста рецептора орексина-2 (патент США № 8258163; WO 2015/088000; WO 2014/198880; Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 58, стр. 7931-7937; US 20190040010; US 20190031611; US 20170226137). Однако считается, что эти соединения не являются удовлетворительными, например, с точки зрения активности, фармакокинетики, проникновения в мозг/центральную нервную систему или безопасности, и желательна разработка улучшенных соединений, обладающих активностью агониста рецептора орексина-2.

Краткое раскрытие изобретения

Изобретение направлено на получение замещенных макроциклических соединений, обладающих активностью агониста рецептора орексина-2.

Соответственно, в начальном аспекте настоящее изобретение относится к соединению, представленному Формулой I-A, или его фармацевтически приемлемой соли:

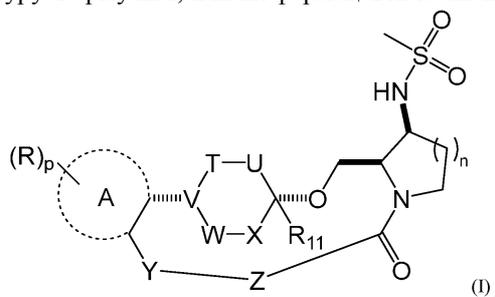


где кольцо А выбрано из группы, состоящей из фенила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиазинила и триазинила;

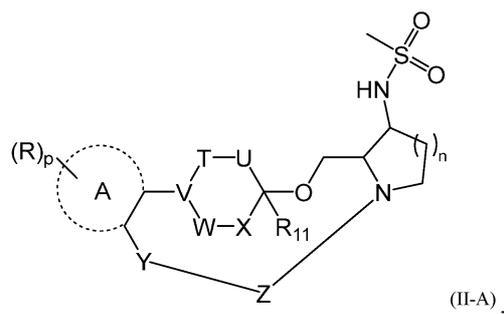
n равно 1, 2 или 3;

Т представляет собой CR₁R₂ или О;

W представляет собой CR_4R_5 или O;
 U представляет собой CR_6R_7 ;
 X представляет собой CR_8R_9 ;
 V представляет собой CR_3 или N;
 Y представляет собой NR_{10} , O или отсутствует; Z представляет собой $(CR_{12}R_{13})_m$;
 R представляет собой галоген или дейтерий; и
 r равно 0, 1, 2, 3 или 4; и при этом
 m равно 1, 2, 3 или 4;
 каждый из R_1, R_2, R_4 и R_5 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена и дейтерия;
 или, альтернативно, R_2 и R_5 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют простую связь;
 R_3 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, галогена, гидроксила и циано;
 или, альтернативно, R_3 и R_1 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_5 циклоалкил;
 или, альтернативно, R_3 и R_4 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_5 циклоалкил;
 каждый из R_6, R_7, R_8, R_9 и R_{11} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена и дейтерия;
 R_{10} выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена; и
 каждый R_{12} и R_{13} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, дейтерия, незамещенного C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена.
 В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлены соединения Формулы I-A, имеющие структуру Формулы I, или их фармацевтически приемлемые соли



где кольцо A выбрано из группы, состоящей из фенила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиазинила и триазинила;
 n равно 1, 2 или 3;
 T представляет собой CR_1R_2 или O;
 W представляет собой CR_4R_5 или O;
 U представляет собой CR_6R_7 ;
 X представляет собой CR_8R_9 ;
 V представляет собой CR_3 или N;
 Y представляет собой NR_{10} , O или отсутствует; Z представляет собой $(CR_{12}R_{13})_m$;
 R представляет собой галоген или дейтерий; и
 r равно 0, 1, 2, 3 или 4; и при этом
 m равно 1, 2, 3 или 4;
 каждый из R_1, R_2, R_4 и R_5 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена и дейтерия;
 или, альтернативно, R_2 и R_5 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют простую связь;
 R_3 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, галогена, гидроксила и циано;
 или, альтернативно, R_3 и R_1 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_5 циклоалкил;
 или, альтернативно, R_3 и R_4 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_5 циклоалкил;
 каждый из R_6, R_7, R_8, R_9 и R_{11} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена и дейтерия;
 R_{10} выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена; и
 каждый из R_{12} и R_{13} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, дейтерия, незамещенного C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена.
 Также в настоящем документе предложено соединение, имеющее структуру Формулы II-A, или его фармацевтически приемлемая соль



где кольцо А выбрано из группы, состоящей из фенила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиазинила и триазинила;

n равно 1, 2 или 3;

Т представляет собой CR₁R₂ или О;

W представляет собой CR₄R₅ или О;

U представляет собой CR₆R₇;

X представляет собой CR₈R₉;

V представляет собой CR₃ или N;

Y представляет собой NR₁₀, О или отсутствует;

Z представляет собой (CR₁₂R₁₃)_m;

R представляет собой галоген или дейтерий; и

r равно 0, 1, 2, 3 или 4; и при этом:

m равно 2, 3, 4 или 5, если Y отсутствует; или

m равно 1, 2, 3 или 4, если Y представляет собой NR₁₀ или О;

каждый из R₁, R₂, R₄ и R₅ независимо выбран из группы, состоящей из Н, галогена и дейтерия;

или, альтернативно, R₂ и R₅ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют простую связь;

R₃ выбран из группы, состоящей из Н, дейтерия, галогена, гидроксила и циано;

или, альтернативно, R₃ и R₁ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₅ циклоалкил;

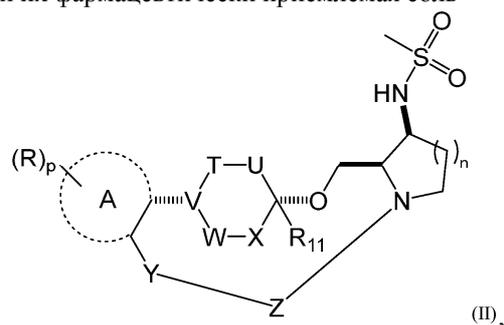
или, альтернативно, R₃ и R₄ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₅ циклоалкил;

каждый из R₆, R₇, R₈, R₉ и R₁₁ независимо выбран из группы, состоящей из Н, галогена и дейтерия;

R₁₀ выбран из группы, состоящей из Н, незамещенного C₁-C₃ алкила и C₁-C₃ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена; и

каждый из R₁₂ и R₁₃ независимо выбран из группы, состоящей из Н, галогена, дейтерия, незамещенного C₁-C₃ алкила и C₁-C₃ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена.

В одном из вариантов осуществления изобретения предложены соединения Формулы II-A, имеющие структуру Формулы II, или их фармацевтически приемлемая соль



где кольцо А выбрано из группы, состоящей из фенила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиазинила и триазинила;

n равно 1, 2 или 3;

Т представляет собой CR₁R₂ или О;

W представляет собой CR₄R₅ или О;

U представляет собой CR₆R₇;

X представляет собой CR₈R₉;

V представляет собой CR₃ или N;

Y представляет собой NR₁₀, О или отсутствует;

Z представляет собой (CR₁₂R₁₃)_m;

R представляет собой галоген или дейтерий; и

r равно 0, 1, 2, 3 или 4; и при этом

m равно 2, 3, 4 или 5, если Y отсутствует; или
 m равно 1, 2, 3 или 4, если Y представляет собой NR_{10} или O ;
 каждый из R_1 , R_2 , R_4 и R_5 независимо выбран из группы, состоящей из H , галогена и дейтерия;
 или, альтернативно, R_2 и R_5 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют простую связь;

R_3 выбран из группы, состоящей из H , дейтерия, галогена, гидроксила и циано;
 или, альтернативно, R_3 и R_1 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_5 циклоалкил;

или, альтернативно, R_3 и R_4 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_5 циклоалкил;

каждый из R_6 , R_7 , R_8 , R_9 и R_{11} независимо выбран из группы, состоящей из H , галогена и дейтерия;

R_{10} выбран из группы, состоящей из H , незамещенного C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена; и

каждый из R_{12} и R_{13} независимо выбран из группы, состоящей из H , галогена, дейтерия, незамещенного C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена.

Также в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы I-A, I, II-A или II или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения нарколепсии у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту соединения Формулы I-A, I, II-A или II или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения катаплексии у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту соединения Формулы I-A, I, II-A или II или его фармацевтически приемлемой соли.

Подробное раскрытие изобретения

В настоящем документе предложены соединения, например соединения Формулы I-A, I, II-A или II, или их фармацевтически приемлемые соли, которые пригодны для лечения нарколепсии или катаплексии у субъекта.

В неограничивающем аспекте эти соединения могут модулировать рецептор орексина-2. В конкретном варианте осуществления изобретения соединения, предложенные в настоящем документе, считаются агонистами орексина-2. Соответственно, в одном из аспектов, соединения, представленные в настоящем документе, полезны для лечения нарколепсии у субъекта, поскольку они действуют в качестве агониста рецептора орексина-2.

Определения

Ниже приведены определения различных терминов, используемых для описания данного изобретения. Эти определения либо по отдельности, либо в рамках более крупной группы применяются к терминам в том виде, в каком они используются в данном описании и формуле изобретения, если их значение специально не ограничено.

Если не указано иное, все используемые здесь технические и научные термины обычно имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится данное изобретение. Как правило, используемая здесь номенклатура и лабораторные методики в области клеточных культур, молекулярной генетики, органической химии и химии пептидов хорошо известны и обычно используются в данной области.

Используемый здесь термин "около" будет понятен специалистам в данной области техники и будет в некоторой степени варьироваться в зависимости от контекста, в котором он используется. Используемый в настоящем документе термин "около" применительно к измеряемой величине, такой как количество, продолжительность времени и т.п., охватывает интервал $\pm 20\%$ или $\pm 10\%$, включая $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, и $\pm 0,1\%$ от указанного значения, поскольку такие отклонения свойственны раскрытым здесь способам.

Используемый здесь термин " EC_{50} " относится к концентрации соединения, необходимой для достижения эффекта, составляющего 50% от максимального наблюдаемого эффекта соединения.

Используемый здесь термин "агонист" относится к соединению, которое при контакте с интересующей мишенью (например, рецептором орексина-2) вызывает увеличение значения определенной активности или функции мишени по сравнению со значением активности или функции, наблюдаемой в отсутствие агониста.

Термин "лечить", "леченный" или "лечение" включает ослабление или облегчение по меньшей мере одного симптома, связанного или вызванного состоянием, нарушением или заболеванием, которое лечится. В некоторых вариантах осуществления изобретения лечение при состояниях, связанных с нарколепсией или катаплексией, включает приведение в контакт с рецептором орексина-2 эффективного количества соединения по изобретению.

Используемый здесь термин "предотвращать" или "профилактика" означает отсутствие развития расстройства или заболевания, если оно не наблюдалось, или отсутствие дальнейшего развития рас-

стройства или заболевания, если расстройство или заболевание уже развились. Также рассматривается способность индивида предотвращать некоторые или все симптомы, связанные с расстройством или заболеванием.

Используемый здесь термин "пациент", "индивидуум" или "субъект" относится к человеку или млекопитающему, отличному от человека. Отличные от человека млекопитающие включают, например, домашний скот и домашних животных, относящихся к таким млекопитающим, как овцы, быки, свиньи, собаки, кошки и мыши. Предпочтительно пациент, субъект или индивидуум представляет собой человека.

Используемые здесь термины "эффективное количество", "фармацевтически эффективное количество" и "терапевтически эффективное количество" относятся к нетоксичному, но достаточному количеству средства для обеспечения желаемого биологического эффекта. Этим эффектом может быть уменьшение или облегчение признаков, симптомов или причин болезни или любое другое желаемое изменение биологической системы. Подходящее терапевтическое количество в каждом отдельном случае может быть определено специалистом в данной области с помощью стандартных экспериментов.

Используемый здесь термин "фармацевтически приемлемый" относится к материалу, такому как носитель или разбавитель, который не влияет на биологическую активность или свойства соединения и является относительно нетоксичным, т.е. материал можно вводить индивидууму, не вызывая нежелательных биологических эффектов или опасного взаимодействия с любым из компонентов композиции, в которой он содержится.

Используемый здесь термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем превращения существующей кислотной или основной группы в форму ее соли. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются следующими: соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и аналогичные. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению включают обычные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, нетоксичными неорганическими или органическими кислотами. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную группу, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены реакцией этих соединений в форме свободной кислоты или основания со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси; как правило, предпочтительны неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Словосочетание "фармацевтически приемлемая соль" не ограничивается моно- или солью 1:1. Например, "фармацевтически приемлемая соль" также включает бис-соли, такие как бис-гидрохлорид. Перечни подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17-е изд., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

Используемый здесь термин "композиция" или "фармацевтическая композиция" относится к смеси по меньшей мере одного соединения, применимого в рамках изобретения, с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения пациенту или субъекту. В данной области техники существует множество способов введения соединения, включая, но не ограничиваясь внутривенным, пероральным, аэрозольным, парентеральным, офтальмологическим, ингаляционным и местным введением.

Используемый здесь термин "фармацевтически приемлемый носитель" означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, стабилизатор, диспергирующий агент, суспендирующий агент, разбавитель, вспомогательное вещество, загуститель, растворитель или инкапсулирующий материал, вовлеченный в перенос или транспорт соединения, используемого в рамках изобретения, внутри пациента или пациенту, так что оно может выполнять функцию, для которой оно предназначено. Обычно такие конструкции переносятся или транспортируются из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами композиции, включая соединение по изобретению, и не должен причинять вред пациенту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и воск для суппозиторий; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; поверхностно-активные вещества; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы; и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических композициях.

Используемый здесь термин "фармацевтически приемлемый носитель" также включает любые и все покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, средства, замедляющие всасывание, и прочие вещества, которые совместимы с активностью соединения по изобретению и являются физиологически приемлемыми для пациента. В композиции также могут быть включены дополнительные активные соединения. "Фармацевтически приемлемый носитель" может дополнительно включать фармацевтически приемлемую соль соединения по изобретению. Другие дополнительные ингредиенты, которые могут быть включены в фармацевтические композиции, используемые при практическом осуществлении изобретения, известны в данной области и описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA), который включен в настоящее описание посредством ссылки.

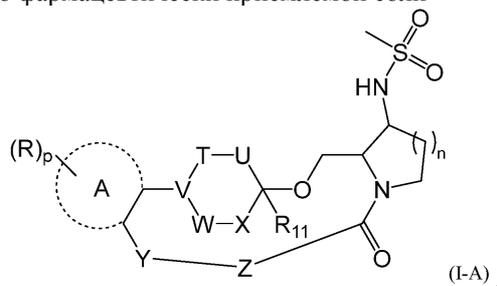
Используемый здесь термин "алкил" сам по себе или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий указанное число атомов углерода (например, C₁₋₆ алкил означает алкил, содержащий от одного до шести атомов углерода), и включает прямые и разветвленные цепи. Примеры включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, неопентил и гексил. Другие примеры C₁-C₆-алкилов включают этил, метил, изопропил, изобутил, н-пентил и н-гексил.

Используемый здесь термин "галоген" или "галоген" сам по себе или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, атом фтора, хлора, брома или йода, предпочтительно фтор, хлор или бром, более предпочтительно, фтор или хлор.

Используемый здесь термин "замещенный" означает, что у атома или группы атомов водород заменен другой группой, присоединенной в качестве заместителя.

Соединения по изобретению.

Соответственно, в начальном аспекте настоящее изобретение относится к соединению, представленному Формулой I-A, или его фармацевтически приемлемой соли



где кольцо А выбрано из группы, состоящей из фенила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиазинила и триазинила;

n равно 1, 2 или 3;

T представляет собой CR₁R₂ или O;

W представляет собой CR₄R₅ или O;

U представляет собой CR₆R₇;

X представляет собой CR₈R₉;

V представляет собой CR₃ или N;

Y представляет собой NR₁₀, O или отсутствует;

Z представляет собой (CR₁₂R₁₃)_m;

R представляет собой галоген или дейтерий; и

r равно 0, 1, 2, 3 или 4; и при этом:

m равно 1, 2, 3 или 4;

каждый из R₁, R₂, R₄ и R₅ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена и дейтерия; или, альтернативно, R₂ и R₅ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют простую связь;

R₃ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, галогена, гидроксила и циано;

или, альтернативно, R₃ и R₁ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₅ циклоалкил;

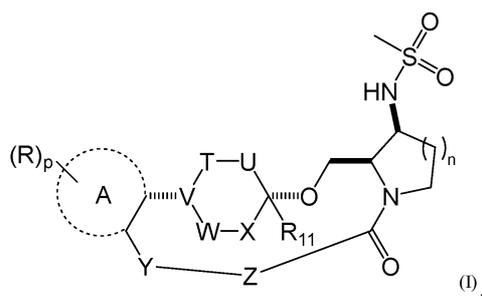
или, альтернативно, R₃ и R₄ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₅ циклоалкил;

каждый из R₆, R₇, R₈, R₉ и R₁₁ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена и дейтерия;

R₁₀ выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C₁-C₃ алкила и C₁-C₃ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена; и

каждый из R₁₂ и R₁₃ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, дейтерия, незамещенного C₁-C₃ алкила и C₁-C₃ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена.

В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе представлены соединения Формулы I-A, имеющие структуру Формулы I, или их фармацевтически приемлемые соли



где кольцо А выбрано из группы, состоящей из фенила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила и триазинила;

n равно 1, 2 или 3;

T представляет собой CR_1R_2 или O;

W представляет собой CR_4R_5 или O;

U представляет собой CR_6R_7 ;

X представляет собой CR_8R_9 ;

V представляет собой CR_3 или N;

Y представляет собой NR_{10} , O или отсутствует;

Z представляет собой $(CR_{12}R_{13})_m$;

R представляет собой галоген или дейтерий; и

p равно 0, 1, 2, 3 или 4; и при этом:

m равно 1, 2, 3 или 4;

каждый из R_1 , R_2 , R_4 и R_5 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена и дейтерия;

или, альтернативно, R_2 и R_5 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют простую связь;

R_3 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, галогена, гидроксила и циано;

или, альтернативно, R_3 и R_1 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_5 циклоалкил;

или, альтернативно, R_3 и R_4 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_5 циклоалкил;

каждый из R_6 , R_7 , R_8 , R_9 и R_{11} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена и дейтерия;

R_{10} выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена; и

каждый из R_{12} и R_{13} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, дейтерия, незамещенного C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена.

В одном из вариантов Формулы (I) n равно 1. В другом варианте Формулы (I) n равно 2. В еще одном варианте Формулы (I) n равно 3.

В другом варианте Формулы (I) кольцо А представляет собой фенил. В другом варианте Формулы (I) кольцо А представляет собой пиридинил. В другом варианте Формулы (I) кольцо А представляет собой пиридазинил. В другом варианте Формулы (I) кольцо А представляет собой пиримидинил. В другом варианте Формулы (I) кольцо А представляет собой пиразинил. В другом варианте Формулы (I) кольцо А представляет собой триазинил.

В другом варианте Формулы (I) Y представляет собой NR_{10} . В другом варианте Формулы (I) Y представляет собой O. В еще одном варианте Формулы (I) Y отсутствует. В другом варианте Формулы (I) кольцо А представляет собой фенил, а Y представляет собой NR_{10} . В еще одном варианте Формулы (I) кольцо А представляет собой фенил, а Y представляет собой O. В другом варианте Формулы (I) кольцо А представляет собой фенил, а Y отсутствует. В еще одном варианте Формулы (I) кольцо А представляет собой пиридинил, а Y представляет собой NR_{10} . В еще одном варианте Формулы (I) кольцо А представляет собой пиридинил, а Y отсутствует. В другом варианте Формулы (I) кольцо А представляет собой пиридазинил, а Y представляет собой NR_{10} . В еще одном варианте Формулы (I) кольцо А представляет собой пиридазинил, а Y отсутствует. В другом варианте Формулы (I) кольцо А представляет собой пиримидинил, а Y представляет собой NR_{10} . В еще одном варианте Формулы (I) кольцо А представляет собой пиримидинил, а Y отсутствует. В другом варианте Формулы (I) кольцо А представляет собой пиразинил, а Y представляет собой NR_{10} . В другом варианте Формулы (I) кольцо А представляет собой пиразинил, а Y отсутствует. В еще одном варианте Формулы (I) кольцо А представляет собой пиразинил, а Y отсутствует. В другом варианте Формулы (I) кольцо А представляет собой триазинил, а Y представляет собой NR_{10} . В еще одном варианте Формулы (I) кольцо А представляет собой триазинил, а Y отсутствует. В другом варианте Формулы (I) кольцо А представляет собой триазинил, а Y отсутствует.

Формулы (I) кольцо А представляет собой фенил, p равно 0, Т представляет собой CR_1R_2 , W представляет собой CR_4R_5 , V представляет собой CR_3 , Y представляет собой O, n равно 1, и m равно 3 или 4. В другом варианте Формулы (I) кольцо А представляет собой фенил, p равно 0, Т представляет собой CR_1R_2 , W представляет собой CR_4R_5 , V представляет собой CR_3 , Y представляет собой O, n равно 2, и m равно 3 или 4. В другом варианте Формулы (I) кольцо А представляет собой фенил, p равно 0, Т представляет собой CR_1R_2 , W представляет собой CR_4R_5 , V представляет собой CR_3 , Y представляет собой O, n равно 3, а m равно 3 или 4.

В еще одном варианте Формулы (I) p равно 0, и каждый из R_1, R_2, R_4 и R_5 представляет собой H. В другом варианте Формулы (I) p равен 0; каждый из R_1, R_2, R_4 и R_5 представляет собой H; и R_3 представляет собой H. В другом варианте Формулы (I) p равно 0; каждый из R_1, R_2, R_4 и R_5 представляет собой H; R_3 представляет собой H; и каждый из R_6, R_7, R_8, R_9 и R_{11} представляет собой H. В другом варианте Формулы (I) p равно 0; каждый из R_1, R_2, R_4 и R_5 представляет собой H; R_3 представляет собой H; каждый из R_6, R_7, R_8, R_9 и R_{11} представляет собой H; и каждый из R_{12} и R_{13} представляет собой H.

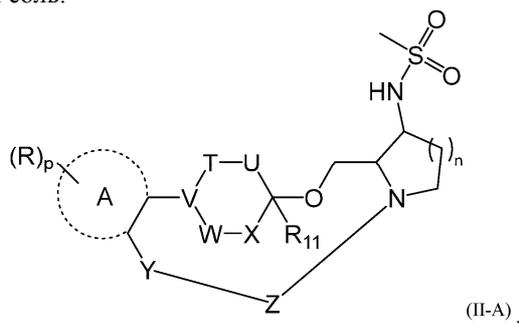
В еще одном варианте Формулы (I) p равно 1, и каждый из R_1, R_2, R_4 и R_5 представляет собой H. В другом варианте Формулы (I) p равен 1; каждый из R_1, R_2, R_4 и R_5 представляет собой H; и R_3 представляет собой H. В другом варианте Формулы (I) p равно 1; каждый из R_1, R_2, R_4 и R_5 представляет собой H; R_3 представляет собой H; и каждый из R_6, R_7, R_8, R_9 и R_{11} представляет собой H. В другом варианте Формулы (I) p равно 1; каждый из R_1, R_2, R_4 и R_5 представляет собой H; R_3 представляет собой H; каждый из R_6, R_7, R_8, R_9 и R_{11} представляет собой H; и каждый из R_{12} и R_{13} представляет собой H.

В еще одном варианте Формулы (I) p равно 2, и каждый из R_1, R_2, R_4 и R_5 представляет собой H. В другом варианте Формулы (I) p равно 2; каждый из R_1, R_2, R_4 и R_5 представляет собой H; и R_3 представляет собой H. В другом варианте Формулы (I) p равно 2; каждый из R_1, R_2, R_4 и R_5 представляет собой H; R_3 представляет собой H; и каждый из R_6, R_7, R_8, R_9 и R_{11} представляет собой H. В другом варианте Формулы (I) p равно 2; каждый из R_1, R_2, R_4 и R_5 представляет собой H; R_3 представляет собой H; каждый из R_6, R_7, R_8, R_9 и R_{11} представляет собой H; и каждый из R_{12} и R_{13} представляет собой H.

В другом варианте Формулы (I) p равно 1, 2, 3 или 4, и R представляет собой фтор. В другом варианте Формулы (I) p равно 1, 2, 3 или 4, а R представляет собой дейтерий. В другом варианте Формулы (I) один или несколько из R_1, R_2, R_4 и R_5 представляют собой фтор. В другом варианте Формулы (I) один или несколько из R_1, R_2, R_4 и R_5 представляют собой дейтерий. В другом варианте Формулы (I) один или несколько из R_6, R_7, R_8, R_9 и R_{11} представляют собой фтор. В другом варианте Формулы (I) один или несколько из R_6, R_7, R_8, R_9 и R_{11} представляют собой дейтерий. В другом варианте Формулы (I) один или несколько из R_{12} и R_{13} представляют собой фтор. В другом варианте Формулы (I) один или несколько из R_{12} и R_{13} представляют собой дейтерий.

Каждый из вариантов осуществления изобретения, описанных в настоящем документе в отношении соединений Формулы I, также применим к соединениям Формулы II-A.

Также в настоящем документе предложено соединение, имеющее структуру Формулы II-A, или его фармацевтически приемлемая соль:



где кольцо А выбрано из группы, состоящей из фенила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиазинила и триазинила;

n равно 1, 2 или 3;

Т представляет собой CR_1R_2 или O;

W представляет собой CR_4R_5 или O;

U представляет собой CR_6R_7 ;

X представляет собой CR_8R_9 ;

V представляет собой CR_3 или N;

Y представляет собой NR_{10} , O или отсутствует; Z представляет собой $(CR_{12}R_{13})_m$;

R представляет собой галоген или дейтерий; и

p равно 0, 1, 2, 3 или 4; и при этом:

m равно 2, 3, 4 или 5, если Y отсутствует; или

m равно 1, 2, 3 или 4, если Y представляет собой NR_{10} или O;

каждый из R_1, R_2, R_4 и R_5 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена и дейтерия;

или, альтернативно, R_2 и R_5 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют простую связь;

R_3 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, галогена, гидроксила и циано;

или, альтернативно, R_3 и R_1 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_5 циклоалкил;

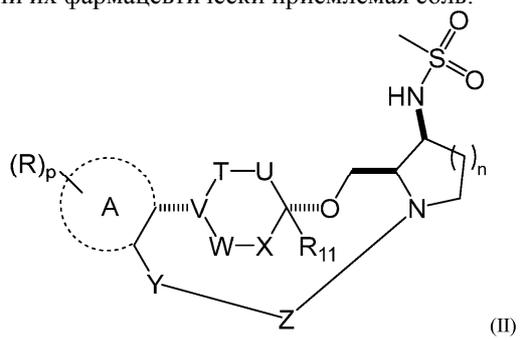
или, альтернативно, R_3 и R_4 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_5 циклоалкил;

каждый из R_6 , R_7 , R_8 , R_9 и R_{11} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена и дейтерия;

R_{10} выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена; и

каждый из R_{12} и R_{13} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, дейтерия, незамещенного C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена.

В одном из вариантов осуществления изобретения предложены соединения Формулы II-A, имеющие структуру Формулы II, или их фармацевтически приемлемая соль:



где кольцо A выбрано из группы, состоящей из фенила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиазинила и триазинила;

n равно 1, 2 или 3;

T представляет собой CR_1R_2 или O;

W представляет собой CR_4R_5 или O;

U представляет собой CR_6R_7 ;

X представляет собой CR_8R_9 ;

V представляет собой CR_3 или N;

Y представляет собой NR_{10} , O или отсутствует; Z представляет собой $(CR_{12}R_{13})_m$;

R представляет собой галоген или дейтерий; и p равно 0, 1, 2, 3 или 4; и при этом:

m равно 2, 3, 4 или 5, если Y отсутствует; или

m равно 1, 2, 3 или 4, если Y представляет собой NR_{10} или O;

каждый из R_1 , R_2 , R_4 и R_5 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена и дейтерия;

или, альтернативно, R_2 и R_5 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют простую связь;

R_3 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, галогена, гидроксила и циано;

или, альтернативно, R_3 и R_1 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_5 циклоалкил;

или, альтернативно, R_3 и R_4 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_5 циклоалкил;

каждый из R_6 , R_7 , R_8 , R_9 и R_{11} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена и дейтерия;

R_{10} выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена; и

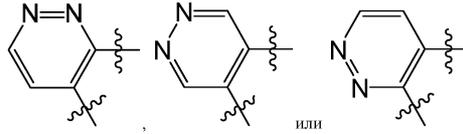
каждый из R_{12} и R_{13} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, дейтерия, незамещенного C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена.

В одном варианте Формулы (II) n равно 1. В другом варианте Формулы (II) n равно 2. В другом варианте Формулы (II) n равно 3.

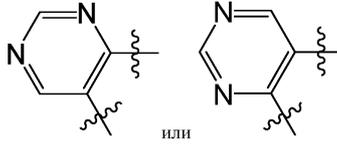
В еще одном варианте Формулы (II) кольцо A представляет собой фенил. В другом варианте Формулы (II) кольцо A представляет собой пиридинил. В другом варианте Формулы (II) кольцо A представляет собой пиридазинил. В другом варианте Формулы (II) кольцо A представляет собой пиримидинил. В другом варианте Формулы (II) кольцо A представляет собой пиазинил. В другом варианте Формулы (II) кольцо A представляет собой триазинил.

В еще одном варианте Формулы (II) Y представляет собой NR_{10} . В другом варианте Формулы (II) Y представляет собой O. В другом варианте Формулы (II) Y отсутствует. В другом варианте Формулы (II) кольцо A представляет собой фенил, а Y представляет собой NR_{10} . В другом варианте Формулы (II) кольцо A представляет собой фенил, а Y представляет собой O. В другом варианте Формулы (II) кольцо A представляет собой фенил, а Y отсутствует. В другом варианте Формулы (II) кольцо A представляет

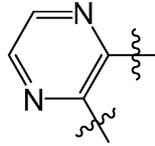
показано ниже:



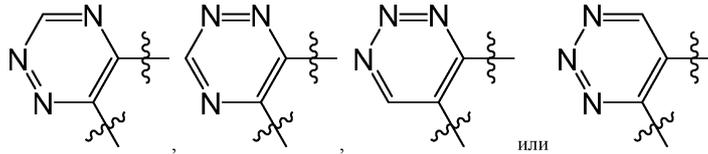
Далее, в соответствии с Формулами I-A, I, II-A или II, приведенными в данном документе, когда кольцо А представляет собой пиримидинил, положения атомов N пиримидинила могут быть такими, как показано ниже:



Далее, в соответствии с Формулами I-A, I, II-A или II, приведенными в данном документе, когда кольцо А представляет собой пиазинил, положения атомов N пиазинила могут быть такими, как показано ниже:

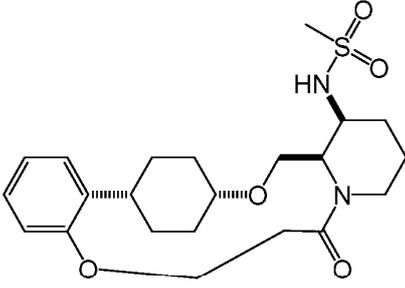
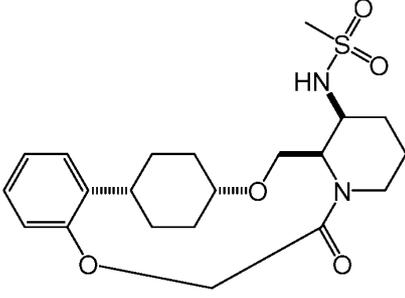
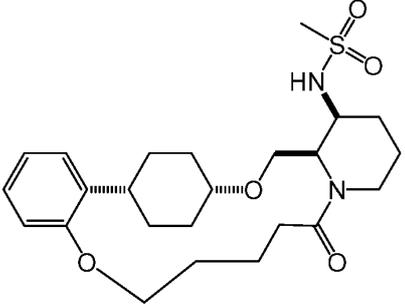


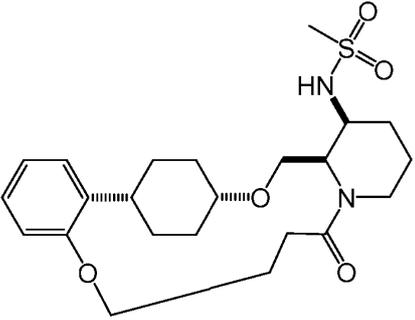
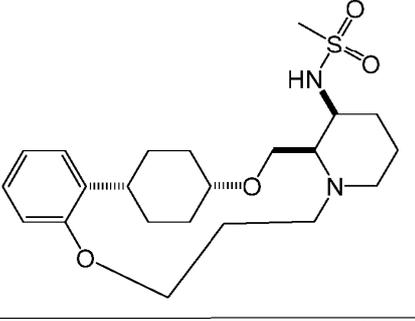
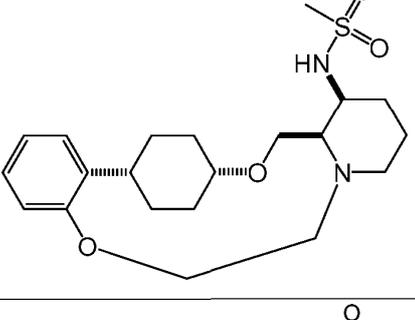
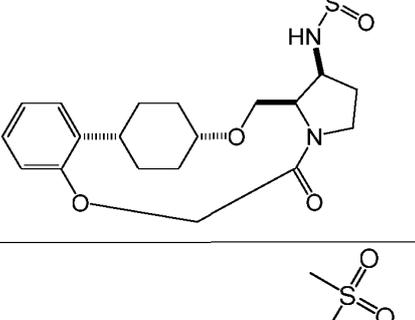
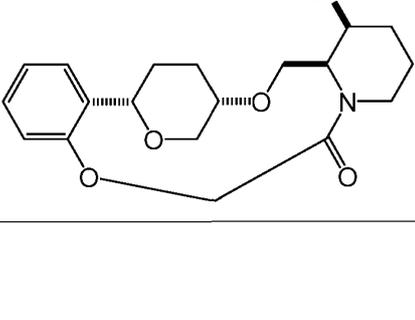
Далее, согласно Формулам I-A, I, II-A или II, приведенными в данном документе, когда кольцо А представляет собой триазинил, положения атомов N триазинила могут быть такими, как показано ниже:

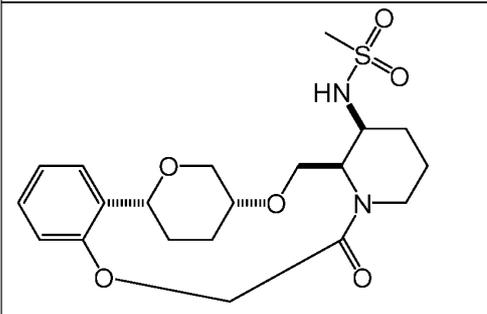
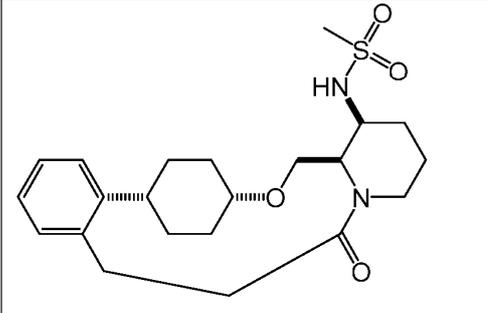
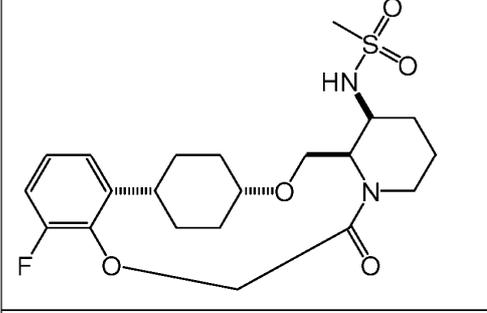
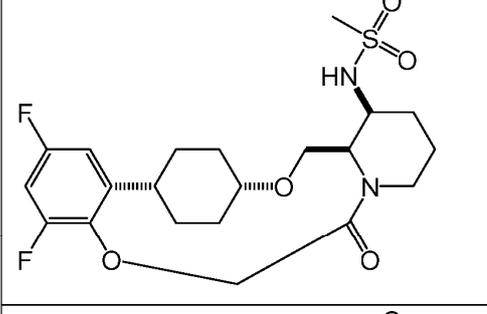
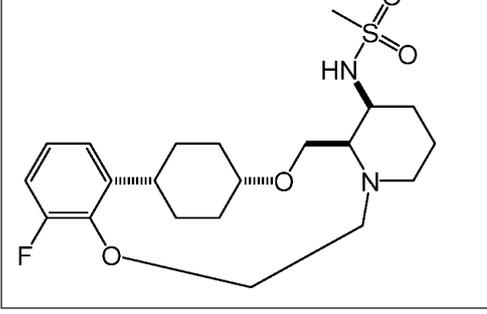


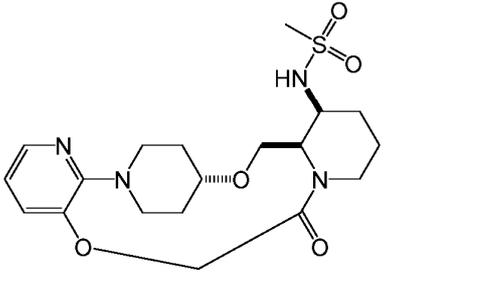
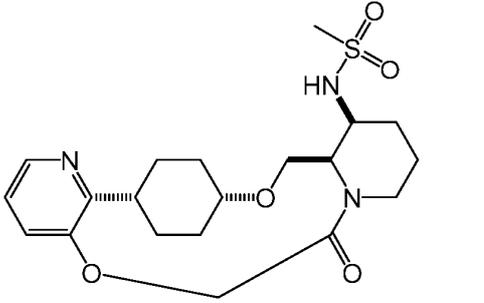
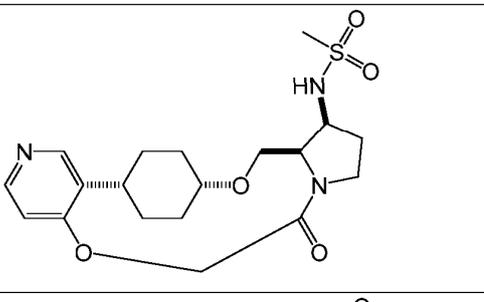
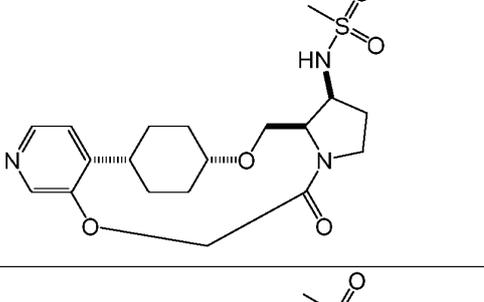
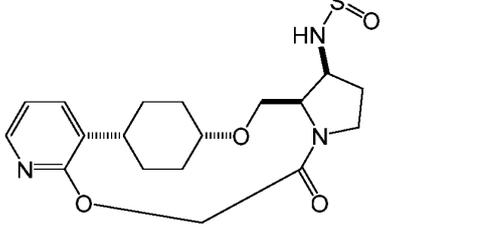
Все другие переменные, описанные в Формулах I-A, I, II-A или II, имеют те значения, которые определены выше.

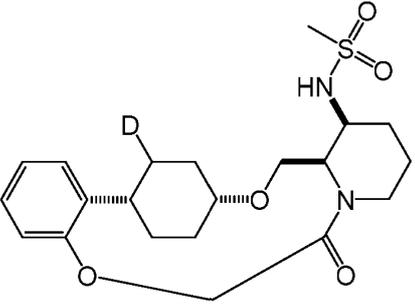
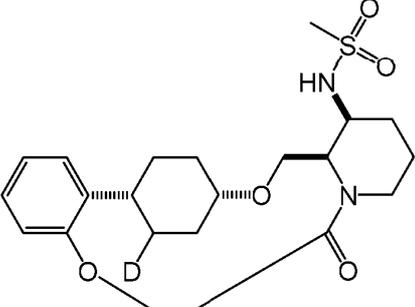
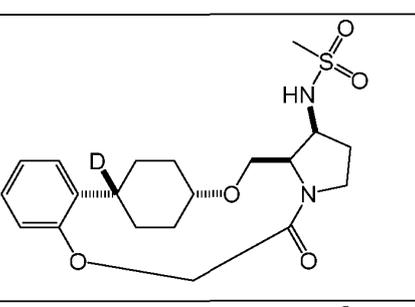
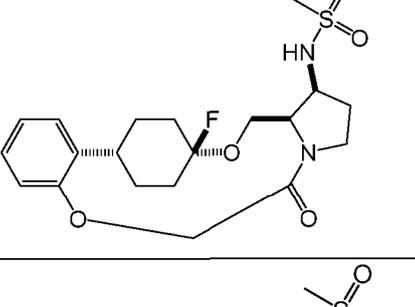
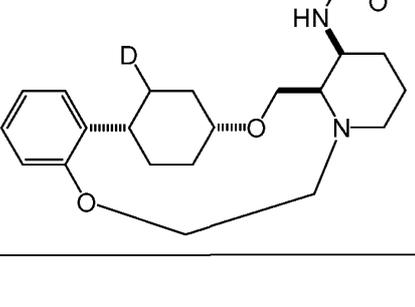
Некоторые варианты соединений Формул I-A, I, II-A, II или их фармацевтически приемлемых солей показаны в табл. 1, приведенной ниже. Соединения Формул I-A, I, II-A, II или их фармацевтически приемлемые соли и соединения табл. 1, или их фармацевтически приемлемые соли вместе или по отдельности иногда упоминаются здесь как "соединения по изобретению" или "соединения, приведенные в настоящем документе".

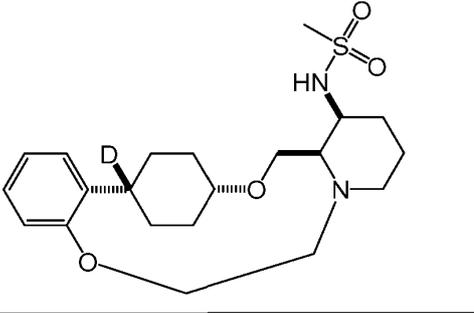
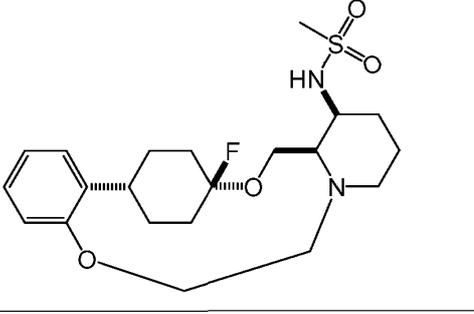
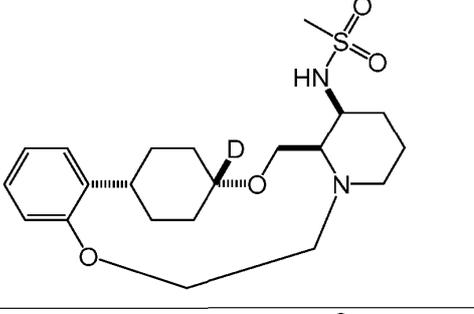
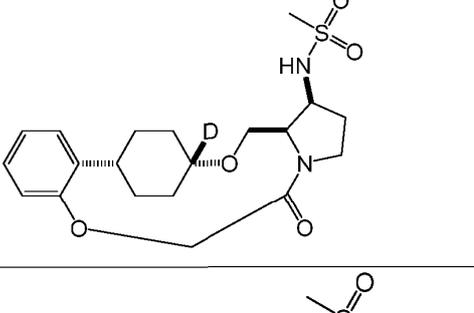
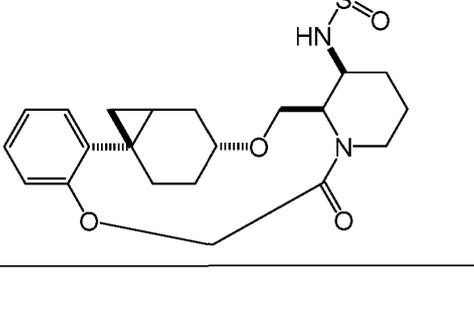
Структура	№ Соединения
	1
	2
	3

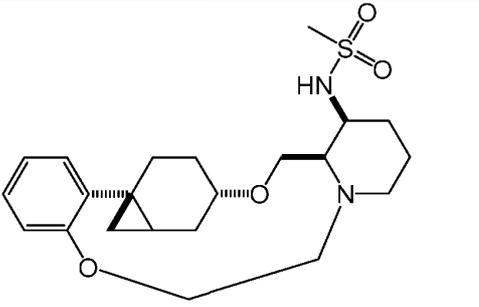
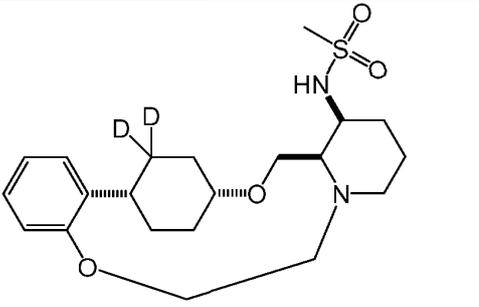
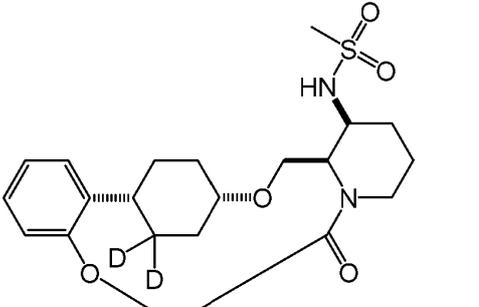
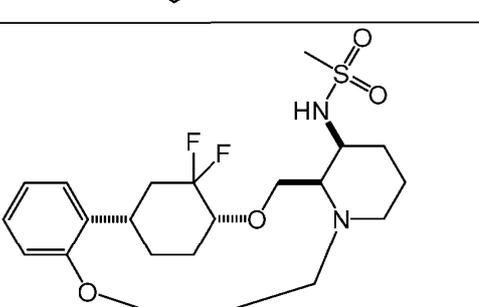
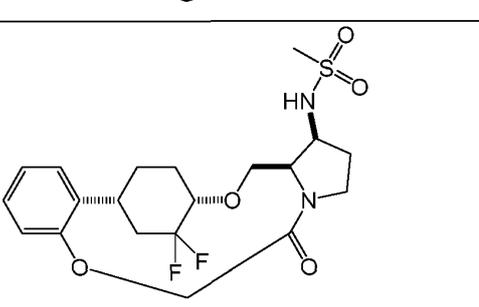
	4
	5
	6
	7
	8

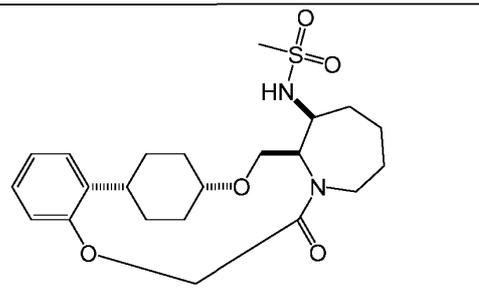
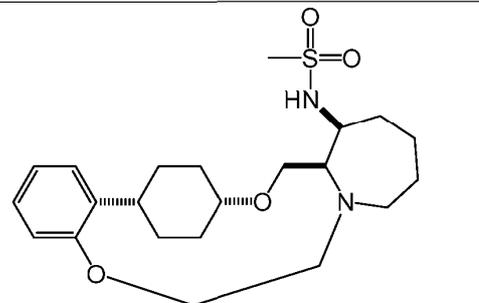
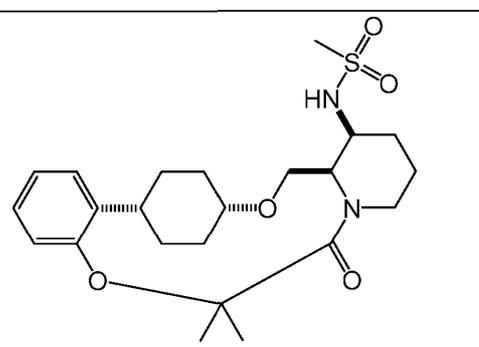
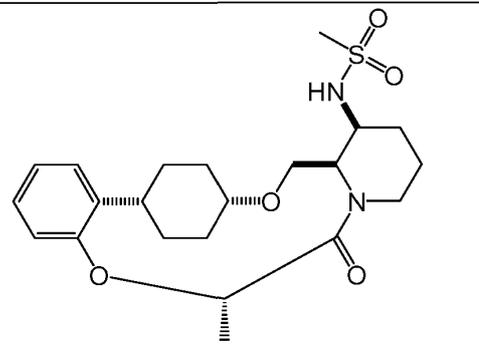
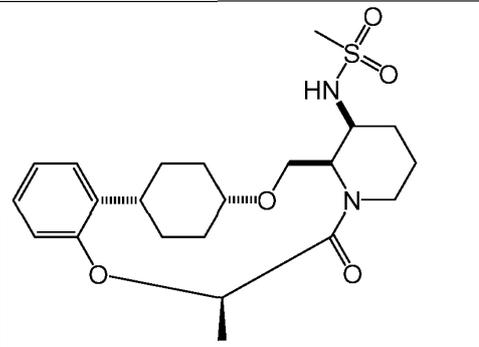
	9
	10
	11
	12
	13

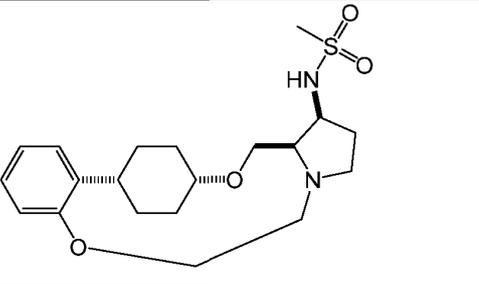
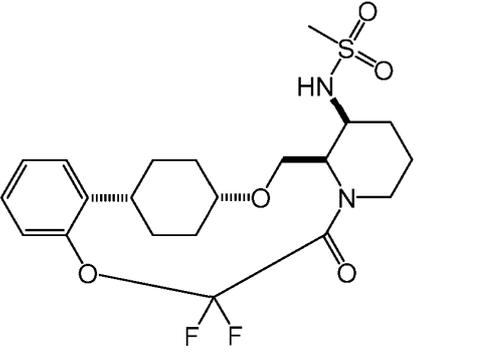
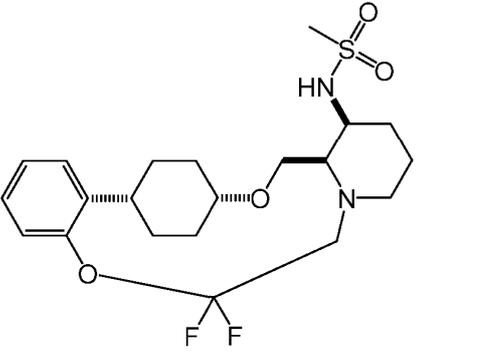
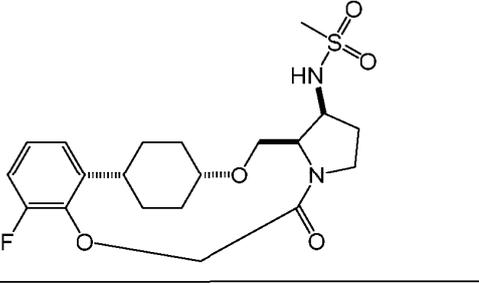
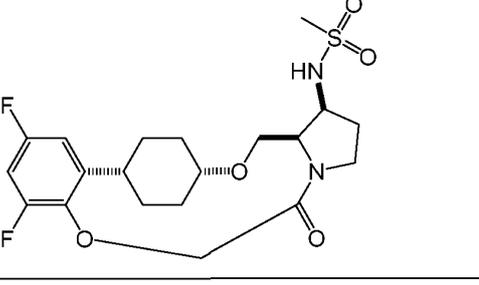
	14
	15
	16
	17
	18

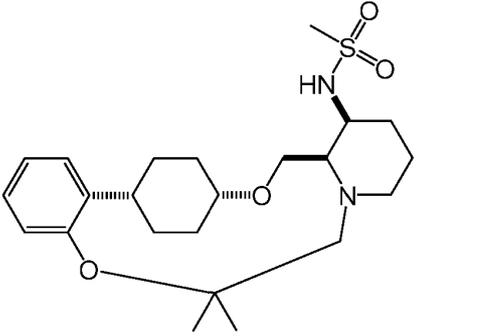
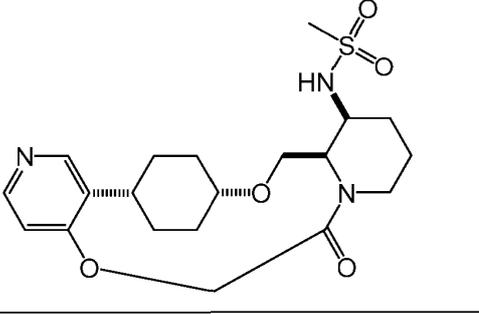
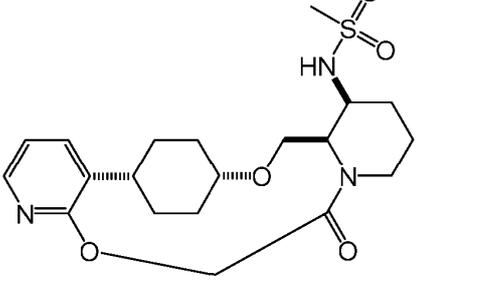
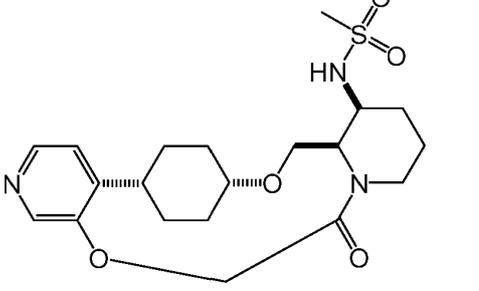
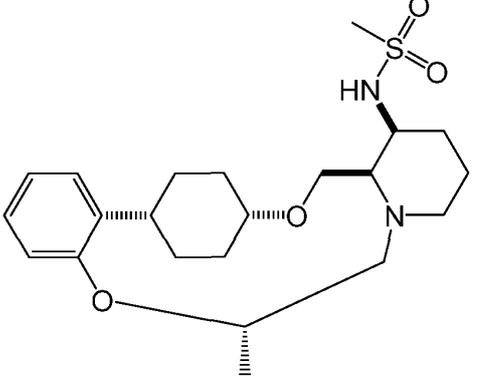
	19
	20
	21
	22
	23

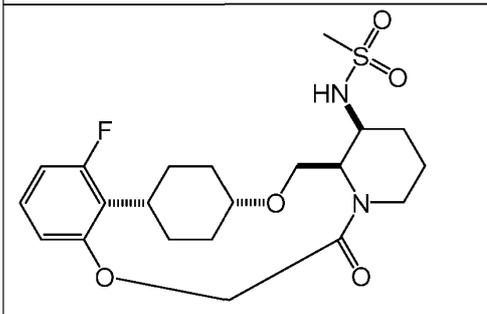
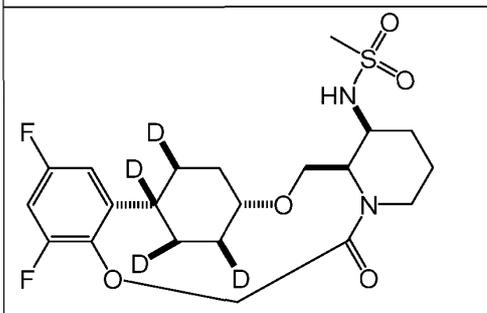
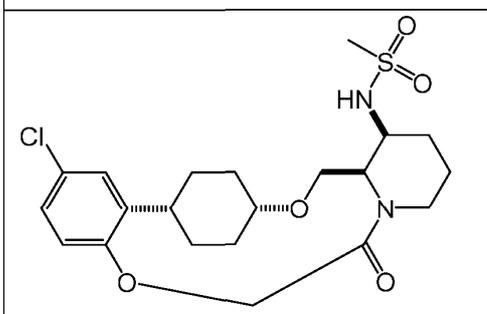
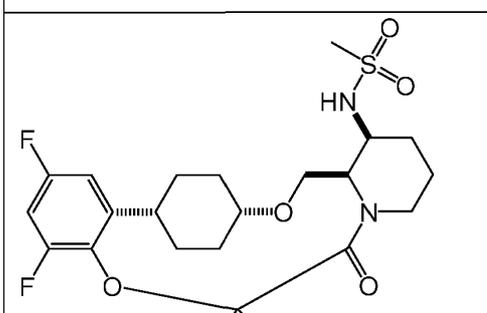
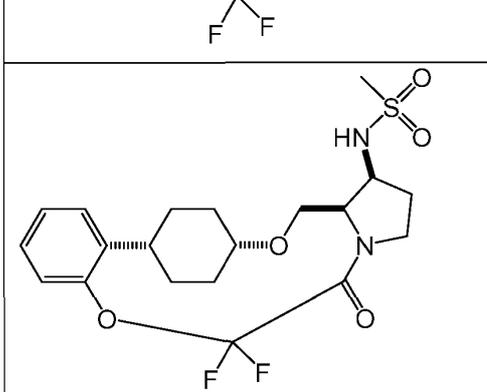
	24
	25
	26
	27
	28

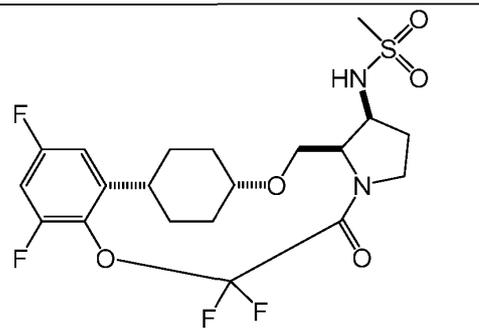
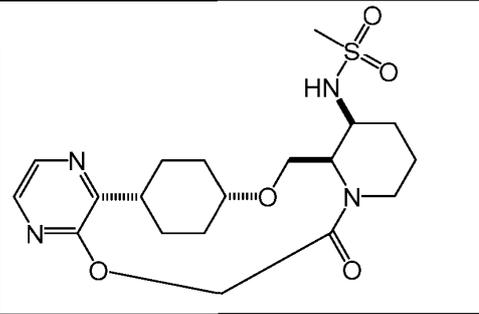
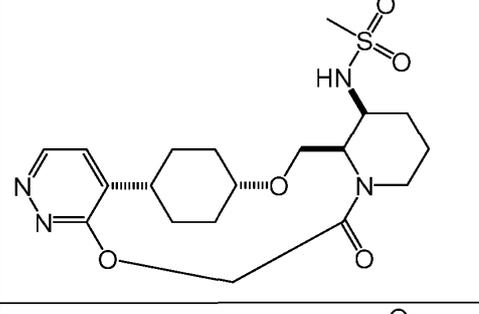
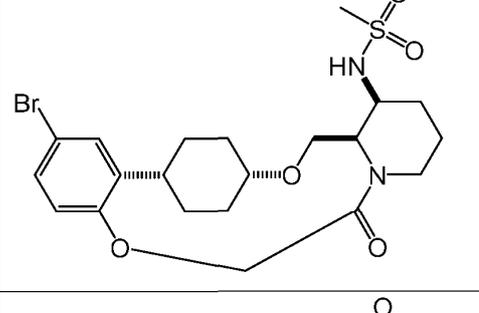
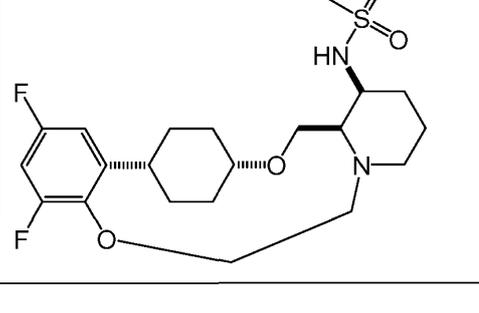
	29
	30
	31
	32
	33

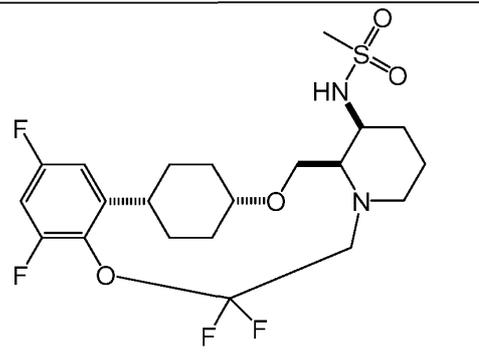
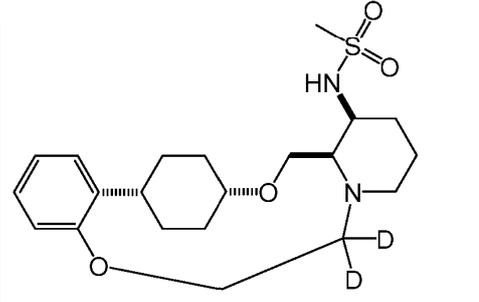
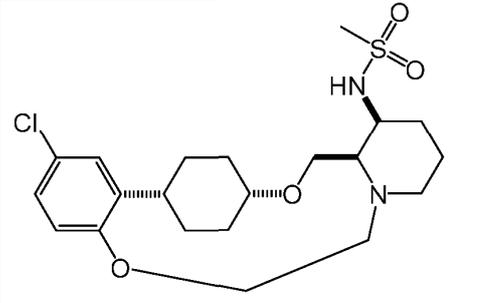
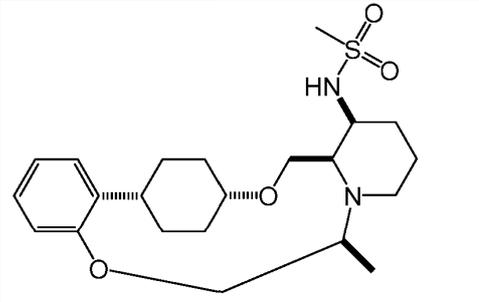
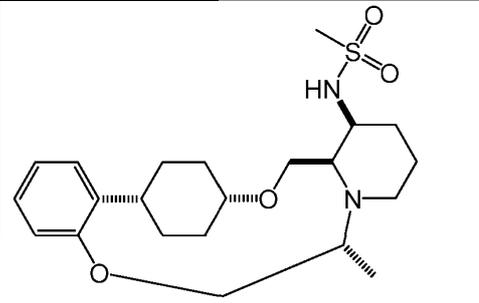
	34
	35
	36
	37
	38

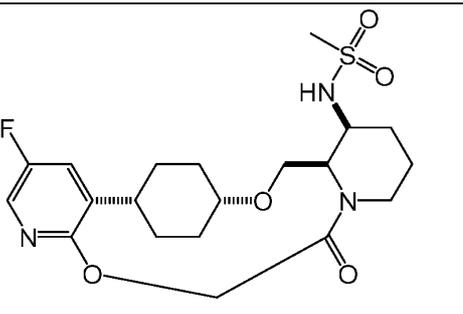
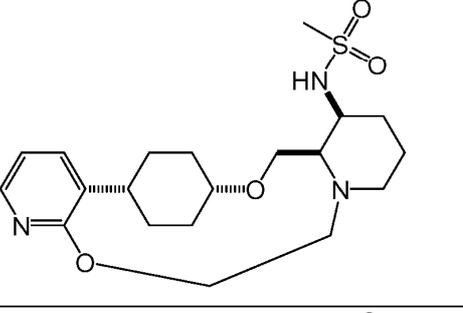
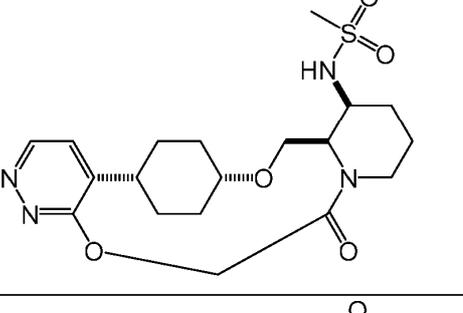
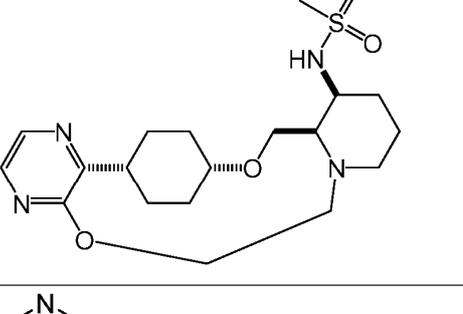
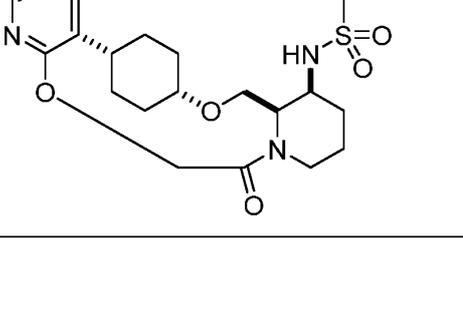
	39
	40
	41
	42
	43

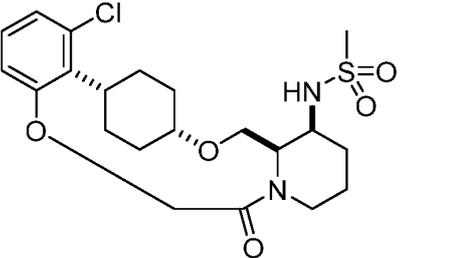
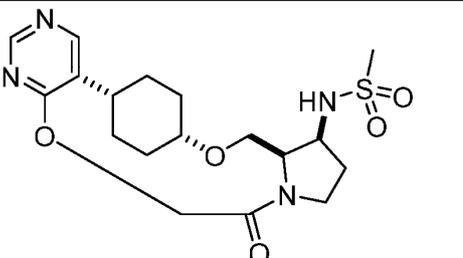
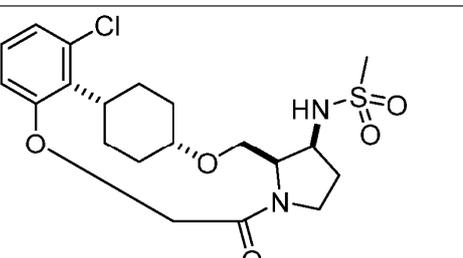
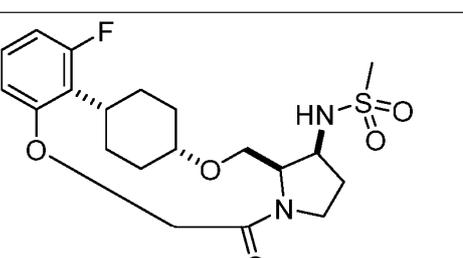
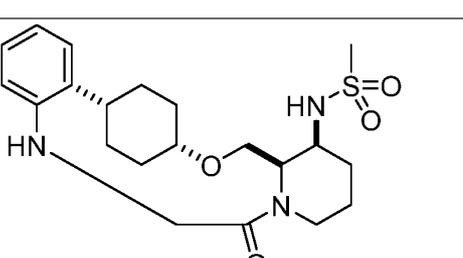
	44
	45
	46
	47
	48

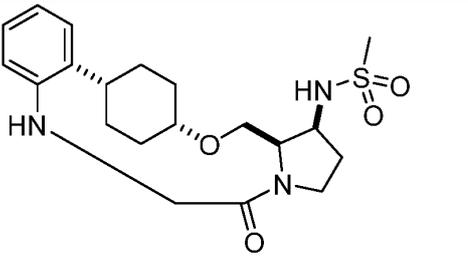
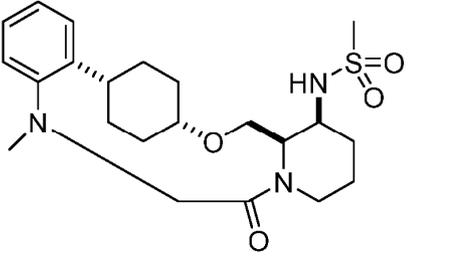
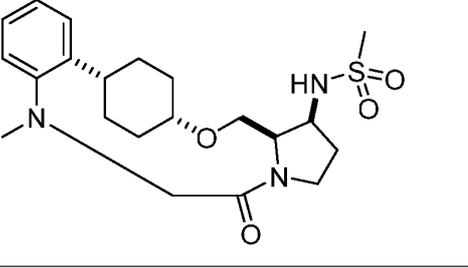
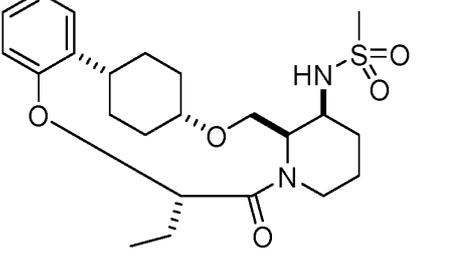
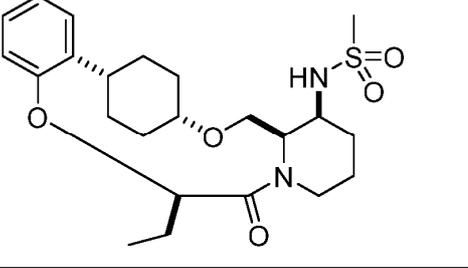
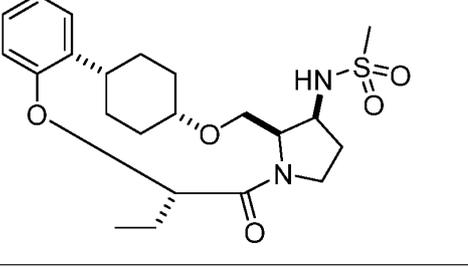
	49
	50
	51
	52
	53

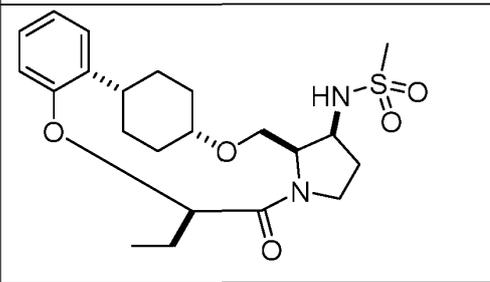
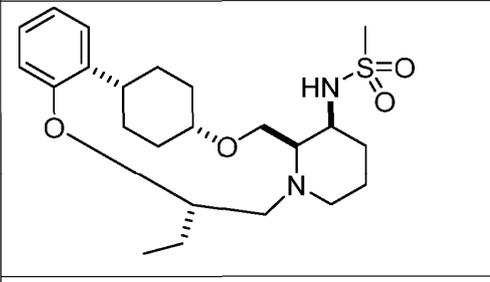
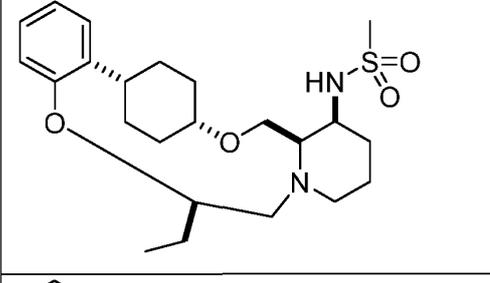
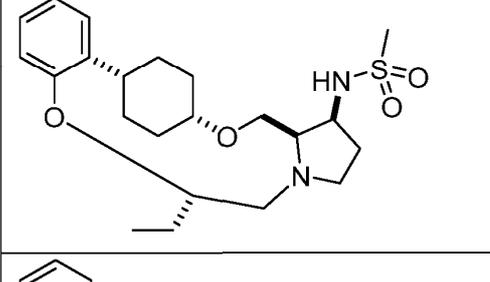
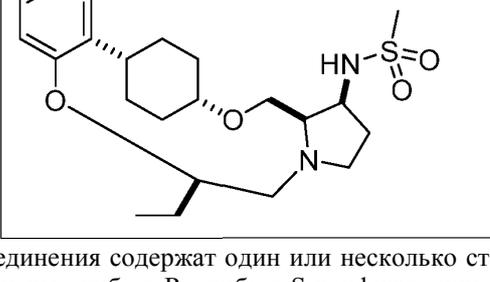
 <chem>CN(C)C(=O)N1CCN(C1)C2OCC3CCCCC3c4cc(F)c(F)cc4OC(F)F</chem>	54
 <chem>CN(C)C(=O)N1CCN(C1)C2OCC3CCCCC3c4ncnc5c4OC</chem>	55
 <chem>CN(C)C(=O)N1CCN(C1)C2OCC3CCCCC3c4ncnc5c4OC</chem>	56
 <chem>CN(C)C(=O)N1CCN(C1)C2OCC3CCCCC3c4cc(Br)ccc4OC</chem>	57
 <chem>CN(C)C(=O)N1CCN(C1)C2OCC3CCCCC3c4cc(F)c(F)cc4OC(F)F</chem>	58

 <p>59</p>	
 <p>60</p>	
 <p>61</p>	
 <p>62</p>	
 <p>63</p>	

	64
	65
	66
	67
	68

 <p>69</p>
 <p>70</p>
 <p>71</p>
 <p>72</p>
 <p>73</p>

	74
	75
	76
	77
	78
	79

	80
	81
	82
	83
	84

Раскрытые соединения содержат один или несколько стереоцентров, и каждый стереоцентр может существовать независимо либо в R-, либо в S-конфигурации. В одном из вариантов осуществления изобретения, соединения, описанные в настоящем документе, присутствуют в оптически активных или рацемических формах. Следует понимать, что описанные здесь соединения включают в себя их рацемические, оптически активные, региоизомерные и стереоизомерные формы или их комбинации, которые обладают описанными здесь терапевтически полезными свойствами.

Получение оптически активных форм достигается любым подходящим способом, в том числе в качестве неограничивающих примеров включая разделение рацемической формы методами перекристаллизации, синтез из оптически активных исходных материалов, хиральный синтез или хроматографическое разделение с использованием хиральной неподвижной фазы. В одном варианте осуществления изобретения в качестве раскрытого соединения, описанного в настоящем документе, используется смесь двух или более изомеров. В другом варианте осуществления изобретения в качестве раскрытого соединения, описанного в настоящем документе, используется чистый изомер. В другом варианте соединения, описанные в настоящем документе, содержат один или несколько хиральных центров. Эти соединения могут быть получены любыми способами, включая стереоселективный синтез, энантиоселективный синтез или разделение смеси энантиомеров или диастереомеров. Разделение соединений и их изомеров осуществляется любыми способами, включая, в качестве неограничивающих примеров химические процес-

сы, ферментативные процессы, фракционную кристаллизацию, дистилляцию и хроматографию.

В одном варианте раскрытые соединения могут существовать в виде таутомеров. Все таутомеры включены в объем представленных здесь соединений.

Соединения, описанные в настоящем документе, также включают изотопно-меченые соединения, в которых один или несколько атомов заменены на атом, имеющий тот же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, подходящих для включения в описанные здесь соединения, включают, но не ограничиваются следующими: ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{36}Cl , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P и ^{35}S . В одном из вариантов осуществления изобретения изотопно-меченые соединения могут применяться в исследованиях распределения лекарственного средства или субстрата в тканях. В другом варианте осуществления изобретения замена на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий, обеспечивает большую метаболическую стабильность (например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение требований к дозировке). В другом варианте осуществления изобретения, соединения, описанные в данном документе, включают изотоп ^2H (т.е. дейтерий).

В еще одном варианте осуществления изобретения замена на позитронно-активные изотопы, такие как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может использоваться в позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для оценки занятости рецептора субстратом. Изотопно-меченые соединения могут быть получены любым подходящим способом или методами с использованием соответствующего изотопно-меченого реагента, вместо обычно используемого немеченого реагента.

Конкретные соединения, описанные в настоящем документе, и другие соединения, охватываемые одной или несколькими формулами, описанными в настоящем документе, содержащие различные заместители, синтезируют с использованием методик и материалов, описанных в настоящем документе и приведенных, например, в Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplemental (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), и Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999) (все они включены в качестве ссылки в случае такого раскрытия). С целью введения различных фрагментов, присутствующих в формулах, представленных в настоящем документе, общие способы получения соединений, описанные в настоящем документе, могут быть модифицированы посредством использования подходящих реагентов и условий.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть синтезированы с использованием любых подходящих способов, исходя из соединений, которые доступны из коммерческих источников, или получены с использованием описанных здесь способов.

Методы лечения.

Соединения по изобретению могут быть использованы в способе лечения заболевания или состояния у субъекта, причем указанный способ включает введение субъекту соединения по изобретению или фармацевтической композиции, содержащей соединение по изобретению. В одном варианте осуществления описанных здесь способов субъектом является человек. В одном из аспектов, соединения, представленные в настоящем документе, могут применяться для лечения заболевания или состояния, действуя в качестве агониста рецептора орексина-2.

Соединения по изобретению могут применяться для лечения заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из нарколепсии, катаплексии или гиперсомнии, у нуждающегося в этом субъекта.

В одном из вариантов осуществления изобретения, соединения по изобретению могут применяться для лечения нарколепсии у субъекта. В одном из вариантов осуществления изобретения соединения по изобретению могут применяться для лечения катаплексии у субъекта. В одном из вариантов осуществления изобретения соединения по изобретению могут применяться для лечения гиперсомнии у субъекта.

Рецепторы орексина-2 важны для широкого спектра биологических функций. Это означает, что рецепторы орексина-2 играют роль в механизмах различных заболеваний у людей или других видов. Соединение по настоящему изобретению может применяться для лечения, предотвращения или уменьшения риска возникновения одного или нескольких симптомов различных неврологических и психических заболеваний, связанных с изменениями функции сна/бодрствования, или самих заболеваний. То есть таких заболеваний, как нарколепсия, нарколепсия с катаплексией, идиопатическая гиперсомния, гиперсомния, синдром апноэ во сне, синдром нарколепсии, синдром гиперсомнолентности, характеризующийся гиперсомнией (например, у субъектов с синдромом Клейна-Левина, глубокой депрессией с гиперсомнией, деменцией с тельцами Леви, болезнью Паркинсона, прогрессирующим надъядерным параличом, синдромом Прадера-Вилли, синдромом Мебиуса, гиповентиляционным синдромом, болезнью Нимана-Пика типа С, ушибом головного мозга, инфарктом головного мозга, опухолью головного мозга, мышечной дистрофией, рассеянным склерозом, множественной системной атрофией, острым диссеминированным энцефаломиелитом, синдромом Гийена-Барре, энцефалитом Расмуссена, энцефалитом Вернике, лимбическим энцефалитом или энцефалопатией Хашимото), кома, потеря сознания, ожирение (например, злокачественный мастоцитоз, экзогенное ожирение, гиперинсулиновое ожирение, гиперплазматическое

ожирение, гипофизарное ожирение, гипоплазматическое ожирение, гипотиреоидное ожирение, гипоталамическое ожирение, симптоматическое ожирение, инфантильное ожирение, ожирение верхней части тела, алиментарное ожирение, гипогонадное ожирение, системный мастоцитоз, простое ожирение или центральное ожирение), синдром инсулинорезистентности, болезнь Альцгеймера, нарушения сознания, такие как кома и подобные, побочные эффекты и осложнения, связанные с анестезией, нарушение сна, чрезмерная дневная сонливость, проблемы со сном, бессонница, прерывистый сон, ночной миоклонус, прерывание быстрого сна, джет лаг, синдром смены часовых поясов, расстройство сна посменного работника, расстройство сна, ночные страхи, депрессия, глубокая депрессия, лунатизм, энурез, нарушение сна, вечернее обострение при болезни Альцгеймера (Alzheimer's dusk), вечерняя спутанность, заболевания, связанные с циркадным ритмом, фибромиалгия, состояние, связанное со снижением качества сна, переизбыток, обсессивно-компульсивное расстройство пищевого поведения, заболевания, связанные с ожирением, гипертония, диабет, повышенная концентрация инсулина в плазме и инсулинорезистентность, гиперлипидемия, гиперлипемия, рак эндометрия, рак молочной железы, рак предстательной железы, колоректальный рак, рак, остеоартрит, синдром обструктивного апноэ во сне, желчекаменная болезнь, камни в желчном пузыре, болезни сердца, нарушение сердечного ритма, аритмия, инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, сердечнососудистые заболевания, поликистоз яичников, краниофарингиома, синдром Прадера-Вилли, синдром Фрелиха, дефицит гормона роста, нормальная мутантная низкорослость, синдром Тернера, дети, страдающие острым лимфобластным лейкозом, синдром X, нарушения половых гормонов, снижение фертильности, бесплодие, снижение функции мужских половых желез, сексуальная и репродуктивная дисфункция, такая как женское оволосение (гирсутизм) по мужскому типу, пороки развития плода, связанные с ожирением беременных, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, такие как гастроэзофагеальный рефлюкс, связанный с ожирением, синдром ожирения-гиповентиляции (синдром Пиквика), респираторные заболевания, такие как одышка, воспаления, такие как системное воспаление сосудистой системы, атеросклероз, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, боль в пояснице, заболевания желчного пузыря, подагра, рак почки, риски вторичного ожирения, такие как снижение риска гипертрофии левого желудочка, мигренозная боль, головная боль, нейропатическая боль, болезнь Паркинсона, психотическое расстройство, аутоиммунный энцефалит, усталость, связанная с раком (такая как чрезмерная дневная сонливость или усталость, связанная с раком и/или химиотерапией), тошнота и рвота, связанные с раком, кортико-базальная дегенерация, болезнь Гентингтона, нейромиелин зрительного нерва, ноцицепция, прогрессирующий надъядерный паралич, шизофрения, системная красная волчанка, черепно-мозговая травма, покраснение лица, ночная потливость, заболевания половых органов/мочевыделительной системы, заболевания, связанные с половой функцией или фертильностью, дистимическое расстройство, биполярное расстройство, биполярное расстройство I, биполярное расстройство II, циклотимическое расстройство, острое стрессовое расстройство, агорафобия, генерализованное тревожное расстройство, обсессивное расстройство, паническая атака, паническое расстройство, пост-травматическое стрессовое расстройство (ПТСР), тревожное расстройство, вызванное разлукой, социофобия, тревожное расстройство, острые неврологические и психические расстройства, такие как коронарное шунтирование и посттрансплантационная церебральная недостаточность, инсульт, ишемический инсульт, церебральная ишемия, травма спинного мозга, травма головы, перинатальная гипоксия, остановка сердца, гипогликемическое повреждение нерва, хорей Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, повреждение глаз, ретинопатия, когнитивные нарушения, мышечный спазм, тремор, эпилепсия, расстройства, связанные с мышечной спастичностью, делирий, амнестическое расстройство, возрастное снижение когнитивных функций, шизоаффективное расстройство, бредовое расстройство, наркомания, дискинезия, синдром хронической усталости, переутомление, лекарственно-индуцированный паркинсонизм, синдром Жиля де Ла Туретта, хорей, миоклонус, тик, синдром беспокойных ног, дистония, дискинезия, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), расстройство поведения, недержание мочи, абстинентный синдром, невралгия тройничного нерва, снижение слуха, шум в ушах, повреждение нервов, ретинопатия, дегенерация желтого пятна, рвота, отек головного мозга, боль, боль в костях, артралгия, зубная боль, катаплексия и черепно-мозговая травма (ЧМТ).

В частности, соединение по настоящему изобретению может применяться в качестве терапевтического или профилактического лекарственного средства при нарколепсии, идиопатической гиперсомнии, гиперсомнии, синдроме апноэ во сне, синдроме нарколепсии, синдроме гиперсомленности, характеризующемся гиперсомнией (например, при болезни Паркинсона, синдроме Гийена-Барре или синдроме Клейна-Левина), болезни Альцгеймера, ожирении, синдроме инсулинорезистентности, сердечной недостаточности, заболеваниях, связанных с потерей костной массы, сепсисе, нарушении сознания, таком как кома и подобные, побочных эффектах и осложнениях вследствие анестезии и т.п., или как антагонист анестетика.

В одном из вариантов осуществления изобретения соединение по настоящему изобретению обладает активностью агониста рецептора орексина-2 и может применяться в качестве профилактического или терапевтического средства при нарколепсии.

В другом варианте осуществления изобретения соединение по настоящему изобретению может

чения чрезмерной дневной сонливости и синдрома обструктивного апноэ во сне у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение субъекту соединения Формулы I-A, I, II-A или II или его фармацевтически приемлемой соли.

В любом из описанных здесь способов субъекту вводят соединение Формулы I. В любом из описанных здесь способов субъекту вводят соединение Формулы II.

Каждый из вариантов осуществления изобретения, описанный в настоящем документе, касающийся применения соединений Формулы I, также применим к соединениям Формулы I-A. Каждый из вариантов осуществления изобретения, описанный в настоящем документе, касающийся применения соединений Формулы II, также применим к соединениям Формулы II-A.

В любой из композиций или способов, описанных в настоящем документе, присутствует и/или вводится соединение Формулы I-A, I, II-A, II или его фармацевтически приемлемая соль в терапевтически эффективном количестве.

Введение/Дозировка/Композиции.

В другом аспекте в настоящем документе предлагается фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях по настоящему изобретению могут варьироваться для получения количества активного ингредиента, эффективного для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, при условии, что они не токсичны для пациента.

В частности, выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, время введения, скорость выведения соединения, продолжительность лечения, другие используемые лекарства, соединения или материалы, применяемые в комбинации с соединением, возраст, пол, вес, состояние, общее состояние здоровья и предшествующую историю болезни пациента, проходящего лечение, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

Врач, например врач или ветеринарный врач, имеющий обычные навыки в данной области, может легко определить и прописать необходимое эффективное количество фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринарный врач может начать введение фармацевтической композиции с более низких уровней доз раскрытого соединения, чем требуется для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозу до тех пор, пока не будет достигнут желаемый эффект.

В конкретных вариантах осуществления изобретения для простоты введения и однородности дозировки особенно предпочтительно представлять соединение в виде единичной дозированной формы. Единичная дозированная форма, в используемом здесь смысле, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для пациентов, которым требуется лечение; каждая единица содержит заранее определенное количество раскрытого соединения, рассчитанное таким образом, чтобы получить желаемый терапевтический эффект, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Единичные дозированные формы по изобретению обусловлены и напрямую зависят от (а) уникальных характеристик раскрытого соединения и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут, и (б) ограничений, связанных с приготовлением/составлением лекарственного средства на основе такого раскрытого соединения для лечения нарколепсии или катаплексии у пациента.

В одном из вариантов осуществления изобретения, соединения по изобретению готовят с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей. В одном из вариантов осуществления изобретения фармацевтические композиции по изобретению содержат терапевтически эффективное количество раскрытого соединения и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления изобретения доза раскрытого соединения составляет от примерно 1 мг до примерно 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения доза раскрытого соединения, используемого в композициях, описанных в настоящем документе, составляет менее, чем примерно 1000 мг, или менее, чем примерно 800 мг, или менее, чем примерно 600 мг, или менее, чем примерно 500 мг, или менее, чем примерно 300 мг, или менее, чем примерно 200 мг, или менее, чем примерно 100 мг, или менее, чем примерно 50 мг, или менее, чем примерно 20 мг, или менее, чем примерно 10 мг. Например, доза может составлять примерно 10, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 350, 400, 450, 500, 550 или примерно 600 мг.

Пути введения любой из композиций по изобретению включает пероральный, назальный, ректальный, интравагинальный, парентеральный, трансбуккальный, подъязычный или местный путь. Соединения для применения по изобретению могут быть приготовлены для введения любым подходящим путем, таким как пероральное или парентеральное, например, трансдермальное, чрезслизистое (например, сублингвальное, лингвальное, (транс)буккальное, (транс)уретральное, вагинальное (например, транс- и певичагинальное), (интра)назальное и (транс)ректальное), внутривезикулярное, внутрилегочное, интрадуоденальное, внутрижелудочное, интратекальное, подкожное, внутримышечное, внутрикожное, внутриартериальное, внутривенное, внутривенное, внутривенное, ингаляционное и местное введение. В одном варианте осуществления изобретения предпочтительным путем введения является пероральный.

Подходящие композиции и лекарственные формы включают, например, таблетки, капсулы, капли, пилюли, желатиновые капсулы, пастилки, дисперсии, суспензии, растворы, сиропы, гранулы, шарики, трансдермальные пластыри, гели, порошки, пеллеты, магмы, леденцы, кремы, пасты, пластыри, лосьоны, диски, суппозитории, жидкие спреи для назального или перорального введения, сухие порошкообразные или аэрозольные составы для ингаляции, композиции и составы для внутрипузырного введения и тому подобное. Следует понимать, что композиции и составы, которые могли бы быть использованы в настоящем изобретении, не ограничены конкретными составами и композициями, описанными здесь.

Для перорального применения особенно подходящими являются таблетки, драже, жидкости, капли, суппозитории или капсулы, капли и желатиновые капсулы. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть приготовлены любым способом, известным в данной области, и такие композиции могут содержать один или несколько агентов, выбранных из группы, состоящей из инертных, нетоксичных фармацевтических вспомогательных веществ, подходящих для изготовления таблеток. Такие вспомогательные вещества включают, например, инертный разбавитель, такой как лактоза; гранулирующие и разрыхляющие агенты, такие как кукурузный крахмал; связующие агенты, такие как крахмал; и смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Таблетки могут быть непокрытыми, или они могут быть покрыты с использованием известных методов для эстетизма или для замедления высвобождения активных ингредиентов. Препараты для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным разбавителем.

Для парентерального введения раскрытые соединения могут быть приготовлены в лекарственных формах, подходящих для инъекции или инфузии, например, внутривенной, внутримышечной или подкожной инъекции или инфузии, или для введения болюсной дозы или непрерывной инфузии. Могут применяться суспензии, растворы или эмульсии в масляном или водном носителе, необязательно содержащие другие входящие в композицию агенты, такие как суспендирующие, стабилизирующие или диспергирующие.

Специалистам в данной области известны или они смогут определить, с использованием не более чем рутинных экспериментов, многочисленные эквиваленты конкретных процедур, вариантов осуществления изобретения, пунктов формулы изобретения и приведенных в настоящем документе примеров. Подразумевается, что такие эквиваленты входят в объем настоящего изобретения и охватываются прилагаемой формулой изобретения. Например, следует понимать, что изменения условий реакции, включая, кроме прочего, время реакции, масштаб/объем реакции и экспериментальные реагенты, такие как растворители, катализаторы, давление, атмосферные условия, например, проведение в атмосфере азота, и восстанавливающие/окисляющие агенты, замененные на признанные в данной области альтернативные, с использованием не более чем рутинных экспериментов, входят в объем настоящего изобретения.

Следует понимать, что везде, где в настоящем документе представлены значения и диапазоны, подразумевается, что все значения и диапазоны, охватываемые этими значениями и диапазонами, входят в объем настоящего изобретения. Более того, все значения, попадающие в эти диапазоны, а также верхние и нижние пределы диапазона значений также рассматриваются в рамках настоящей заявки.

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют аспекты настоящего изобретения. Однако они никоим образом не являются ограничением идей или раскрытия настоящего изобретения, изложенного в данном документе.

Примеры

Изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые не должны рассматриваться как дополнительные ограничения. Если не указано иное, в практике настоящего изобретения будут применяться обычные методы органического синтеза, клеточной биологии, работы с клеточными культурами, молекулярной биологии, трансгенной биологии, микробиологии и иммунологии, которые находятся в пределах компетенции специалистов в данной области.

Общие методики.

Пример 1. Методики синтеза.

Методики синтеза для получения соединений полностью доступны специалисту в области техники. Если не указано иное, исходные вещества в основном получали из коммерческих источников.

В приведенных ниже примерах синтеза использованы следующие сокращения:

AcOH - уксусная кислота;

DCM - дихлорметан;

MsCl - метансульфонилхлорид;

СФХ - сверхкритическая флюидная хроматография;

MeOH - метанол;

DAVCO - 1,4-диазабцикло[2.2.2]октан;

THF - тетрагидрофуран;

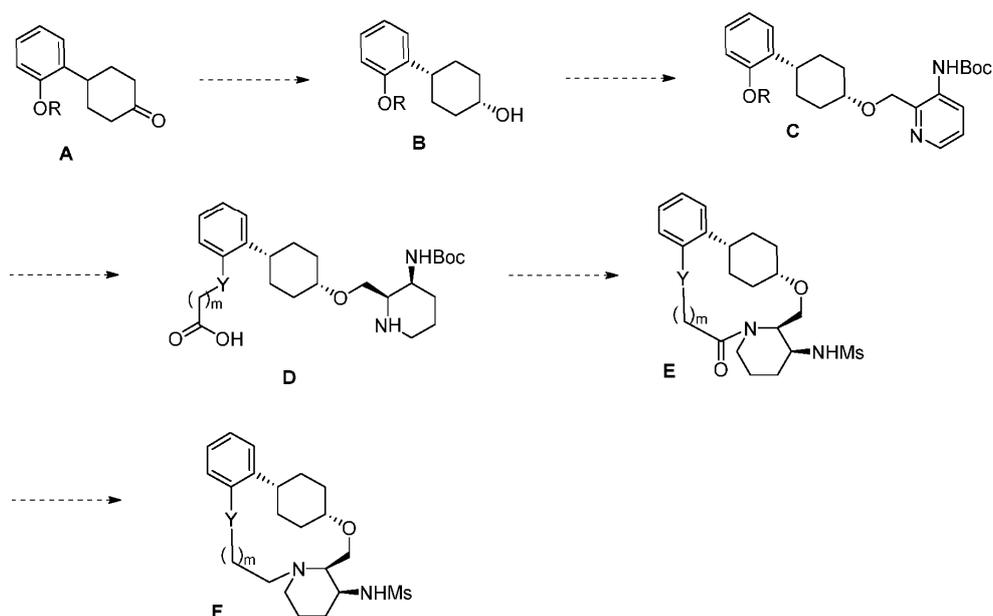
EtOH - этанол;

PtO₂ - диоксид платины;

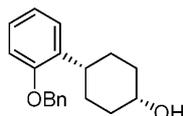
NATU - гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида;

DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин;
 ACN или MeCN - ацетонитрил;
 NEt₃ или TEA - триэтиламин;
 PE - петролейный эфир;
 EtOAc - этилацетат;
 DMF - диметилформаид;
 TFA - трифторуксусная кислота;
 EA - этилацетат;
 LiOH·H₂O - моногидрат гидроксида лития;
 NMO - N-метилморфолин-N-оксид;
 мин - минут;
 ч - часов;
 NaH - гидрид натрия;
 Pd₂(dba)₃ - трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0);
 MeI - метилиодид;
 DMSO - диметилсульфоксид;
 TMSOTf - триметилсилилтрифторметансульфонат;
 i-PrOH - изопропанол;
 PPh₃ - трифенилфосфин;
 DIAD - диизопропилазодикарбоксилат;
 Pd/C - палладий на углероде;
 XantPhos - 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен;
 Boc - трет-бутилоксикарбонил;
 Ms - метансульфонил;
 Bn - бензил;
 Cbz - карбоксибензил;
 TBS - трет-бутилдиметилсилил;
 TfO - трифторметансульфонат;
 KHMDS - раствор бис(триметилсилил)амида калия;
 BH₃Me₂S - борандиметилсульфидный комплекс;
 TMSCl - хлортриметилсилан;
 DMPU - 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинон;
 LDA - диизопропиламид лития;
 DBU - 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен;
 PMB - пара-метоксибензил;
 Et - этил;
 Me - метил;
 CMPI - йодид 2-хлор-1-метилпиридиния;
 IrCl(CO)(PPh₃)₂ - бис(трифенилфосфин)иридия(I)карбонилхлорид.

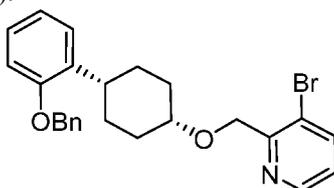
Схема 1



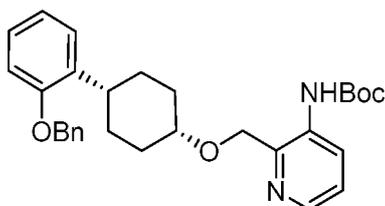
Пример 1.1



В 4-горлую круглодонную колбу емкостью 5 л, продутую и поддерживаемую с инертной атмосферой азота, помещали 4-[2-(бензилокси)фенил]циклогексан-1-он (210 г, 749 ммоль, 1,00 эквив.) в тетрагидрофуране (2,1 л). После этого добавляли L-селектрид (1 моль/л в THF) (1123 мл, 5257 ммоль, 1,50 эквив.) капельно при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакцию затем гасили добавлением воды/льда. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом, и органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем этилацетатом/петролейным эфиром (1:100-1:5) с получением 137 г (64%) (1s,4s)-4-[2-(бензилокси)фенил]циклогексан-1-ола в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,45-7,26 (6H, m), 7,16 (1H, dd), 6,98-6,90 (2H, m), 5,09 (2H, s), 4,13 (1H, s), 3,12-3,02 (1H, m), 1,93-1,82 (4H, m), 1,73-1,41 (4H, m).

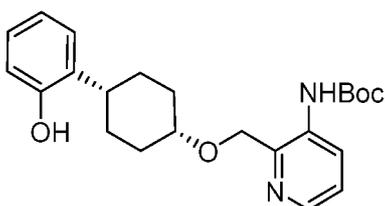


В 4-горлую круглодонную колбу емкостью 2 л, продутую и поддерживаемую с инертной атмосферой азота, помещали NaH (60% масс, 26,9 г, 2,00 эквив.) в тетрагидрофуране (200 мл). После этого добавляли раствор (1s,4s)-4-[2-(бензилокси)фенил]циклогексан-1-ола (95 г, 336 ммоль, 1,00 эквив.) в THF (200 мл) капельно при перемешивании при 50-55°C. После перемешивания в течение 2 ч, к этому добавляли раствор 3-бром-2-(бромметил)пиридина (143,5 г, 571 ммоль, 1,70 эквив.) в THF (550 мл) капельно при перемешивании при 50-55°C. Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч при 50-55°C. Реакционную смесь охлаждали. Реакцию затем гасили добавлением воды. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом и органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем этилацетатом/петролейным эфиром (1:100-1:2) с получением 94 г (62%) 3-бром-2-(((1s,4s)-4-[2-(бензилокси)фенил]циклогексил)окси)метилпиридина в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,57 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 7,48-7,26 (6H, m), 7,18-7,14 (2H, m), 6,98-6,91 (2H, m), 5,12 (2H, s), 4,77 (2H, s), 3,86 (1H, s), 3,17-3,10 (1H, m), 2,20-2,15 (2H, m), 1,98-1,88 (2H, m), 1,69-1,57 (4H, m).



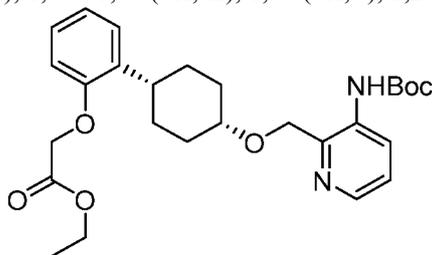
В 4-горлую круглодонную колбу емкостью 2 л, продутую и поддерживаемую с инертной атмосферой азота, помещали Xantphos (10,7 г, 18 ммоль, 0,10 эквив.), Cs₂CO₃ (84 г, 258 ммоль, 1,39 эквив.), 3-бром-2-(((1s,4s)-4-[2-(бензилокси)фенил]циклогексил)окси)метилпиридин (84 г, 185 ммоль, 1,00 эквив.), Pd₂(dba)₃ (8,5 г, 9 ммоль, 0,05 эквив.) и трет-бутилкарбамат (26 г, 222 ммоль, 1,20 эквив.) в диоксане (840 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при 100 градусах C.

Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем этилацетатом/петролейным эфиром (1:100-1:4) с получением 74 г (82%) трет-бутил-N-[2-(((1s,4s)-4-[2-(бензилокси)фенил]циклогексил)окси)метил]пиридин-3-ил]карбамата в виде твердого вещества.

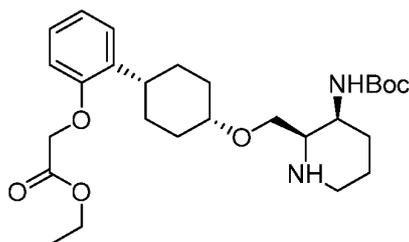


В 3-горлую круглодонную колбу емкостью 2 л помещали трет-бутил-N-[2-(((1s,4s)-4-[2-(бензилокси)фенил]циклогексил)окси)метил]пиридин-3-ил]карбамат (74 г, 151 ммоль, 1,00 эквив.) и Pd/C

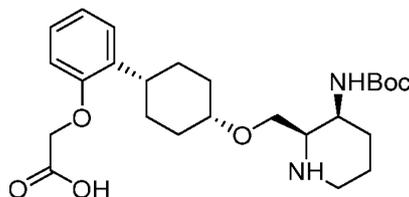
(7,4 г, 10% масс.) в этиловом спирте (740 мл), затем пропускали газообразный водород. Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем этилацетатом/петролейным эфиром (1:100-1:2) с получением 51,36 г (85%) трет-бутил-N-[2-(((1s,4s)-4-(2-гидроксифенил)циклогексил)окси)метил]пиридин-3-ил]карбамата в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+$ = 399,1; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 8,65 (1H, s), 8,47 (1H, d), 8,19 (1H, q), 7,26-7,21 (1H, m), 7,09-7,03 (1H, m), 6,92-6,86 (1H, m), 6,75 (1H, q), 5,77 (1H, s), 4,84 (1H, s), 3,80 (1H, s), 2,94-2,93 (1H, m), 2,15-2,06 (2H, m), 1,88 - 1,47 (7H, m), 1,45 (9H, s), 1,26 (1H, d).



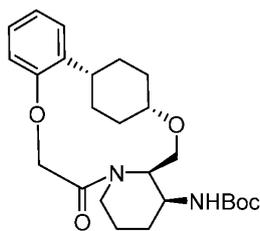
В круглодонную колбу емкостью 250 мл, продуваемую и поддерживаемую с инертной атмосферой азота, помещали трет-бутил-N-[2-(((1s,4s)-4-(2-гидроксифенил)циклогексил)окси)метил]пиридин-3-ил]карбамат (8 г, 20,075 ммоль, 1 эквив.), K_2CO_3 (13,97 г, 100,35 ммоль, 5 эквив.), ацетон (120 мл) и этилбромацетат (5,03 г, 30,119 ммоль, 1,5 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение 24 ч при 50°C. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем этилацетатом/петролейным эфиром (1:2) с получением этил-2-[2-(((1s,4s)-4-((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)метокси)циклогексил)фенокси)ацетата (8,7 г, 89,43%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+$ = 485.



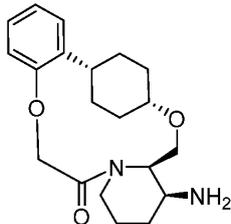
К перемешиваемой смеси этил-2-[2-(((1s,4s)-4-((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)метокси)циклогексил)фенокси)ацетата (7,89 г, 16,268 ммоль, 1 эквив.) в MeOH (142 мл) и AcOH (15,8 мл) добавляли PtO_2 (1,85 г, 8,142 ммоль, 0,50 эквив.) при комнатной температуре в атмосфере водорода. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали, фильтровальный осадок концентрировали в условиях пониженного давления. Реакцию гасили добавлением насыщ. $NaHCO_3$ (вод.) при 0°C. Полученную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3×200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением смеси цис- и транс-диастереомеров (7 г, 88,7%) в виде твердого вещества. Неочищенный продукт очищали методом преп. ТСХ (DCM/MeOH = 20:1) с получением цис-рацемической смеси этил-2-(2-(((1S,4S)-4-((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)циклогексил)фенокси)ацетата (4,1 г) и транс-рацемической смеси (1,7 г). ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+$ = 491.



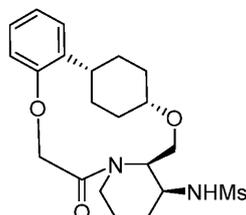
В круглодонную колбу емкостью 500 мл, продуваемую и поддерживаемую с инертной атмосферой азота, помещали цис-рацемическую смесь этил-2-(2-(((1S,4S)-4-((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)циклогексил)фенокси)ацетата (4,1 г, 8,356 ммоль, 1 эквив.), MeOH (30 мл), THF (60 мл), H_2O (30 мл) и гидроксида лития (83 мг, 3,465 ммоль, 5 эквив.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии, затем лиофилизировали с получением 2-(2-(((1S,4S)-4-((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)циклогексил)фенокси)уксусной кислоты (2,35 г, 60,8%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+$ = 463.



В круглодонную колбу емкостью 2000 мл добавляли 2-(2-((1*s*,4*s*)-4-((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)циклогексил)фенокси)уксусную кислоту (100 мг, 0,216 ммоль, 1 эквив.), MeCN (36 мл), DMF (9 мл), HATU (124 мг, 0,326 ммоль, 1,51 эквив.) и DIPEA (56 мг, 0,436 ммоль, 2,02 эквив.) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. ЖХМС свидетельствовала о полном превращении. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт трет-бутил-((2¹*S*,2⁴*S*,5²*R*,5³*S*)-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)карбамат использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+ = 445$.



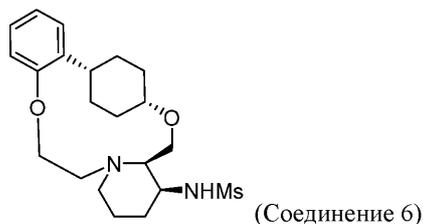
В круглодонную колбу емкостью 500 мл, продукту и поддерживаемую с инертной атмосферой азота, помещали неочищенную смесь трет-бутил-((2¹*S*,2⁴*S*,5²*R*,5³*S*)-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)карбамата (2 г, 4,499 ммоль, 1 эквив.), DCM (120 мл), TFA (40 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 25°C. ЖХМС свидетельствовала о полном превращении. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением (2¹*S*,2⁴*S*,5²*R*,5³*S*)-5³-амино-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-6-она 32,1 г (800 мг, 51,6%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+ = 345$.



(Соединение 2)

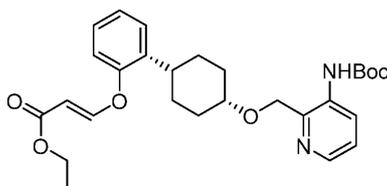
К (2¹*S*,2⁴*S*,5²*R*,5³*S*)-5³-амино-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-6-ону 32,1 г (900 мг, 2,613 ммоль, 1 эквив.) и DIPEA (1,69 г, 13,064 ммоль, 5 эквив.) в DCM (148 мл) добавляли MsCl (900 мг, 7,858 ммоль, 3 эквив.) капельно при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакцию затем гасили добавлением 50 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×200 мл дихлорметана, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением рацемического неочищенного продукта (800 мг, 72,46%) в виде твердого вещества. Неочищенный продукт очищали методом преп. СФХ с получением *N*-((2¹*S*,2⁴*S*,5²*R*,5³*S*)-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (270,6 мг, 27,1%) в виде твердого вещества и его энантиомера, *N*-((2¹*R*,2⁴*R*,5²*S*,5³*R*)-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (361,4 мг, 36,1%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z рассчитано для C₂₁H₃₀N₂O₅S $[M+H]^+ = 423,19$, обнаружено $[M+H]^+ = 423,15$; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,19 (td, *J* = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,11 (dd, *J* = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 6,96 - 6,86 (m, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,0, 1,1 Гц, 1H), 5,24 (dd, *J* = 9,8, 4,9 Гц, 1H), 5,14 (d, *J* = 10,5 Гц, 1H), 4,34 (dd, *J* = 14,1, 9,4 Гц, 2H), 3,84 (t, *J* = 9,2 Гц, 1H), 3,73 (d, *J* = 14,9 Гц, 3H), 3,60-3,46 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,77-2,49 (m, 2H), 2,33-2,16 (m, 1H), 2,06 (d, *J* = 12,8 Гц, 2H), 2,00-1,82 (m, 2H), 1,68 (d, *J* = 11,5 Гц, 2H), 1,10-1,45 (m, 4H).

Пример 1.2

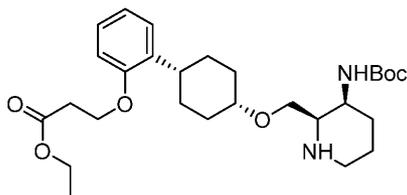


К перемешиваемому раствору N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-3,8-диокса5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (185 мг, 0,438 ммоль, 1 эквив.) в THF (3,56 мл) добавляли боранметилсульфидный комплекс (1,095 мл, 2,189 ммоль, 5 эквив.) капельно при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 90 мин. Через 90 мин, MeOH (3,60 мл) добавляли капельно и смеси позволяли перемешиваться в течение еще 30 мин при комнатной температуре. Через 30 мин, растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем этилацетатом/гексаном (0:1-1:0) с получением 123 мг (69%) N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)метансульфонамида в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 409; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,11 (td, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,04 (dd, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 6,93 (dd, J = 8,1, 1,0 Гц 1H), 6,89 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 6,78 (dt, J = 7,4, 1,1 Гц, 1H), 4,04 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 3,80 (td, J = 10,2, 2,3 Гц, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,60-3,53 (m, 2H), 3,48-3,41 (m, 1H), 3,14-2,94 (m, 3H), 2,93 (m, 3H), 2,89-2,83 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,63 (qd, J = 12,7, 4,2 Гц, 1H) 2,48 - 2,37 (m, 1H), 2,00 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 1,81 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 1,68-1,20 (m, 8H), 1,10 (m, 1H).

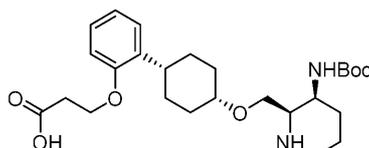
Пример 1.3



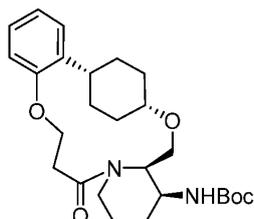
В круглодонную колбу емкостью 100 мл, продуваемую и поддерживаемую с инертной атмосферой азота, помещали раствор этилпропиолята (295,41 мг, 3,011 ммоль, 1,20 эквив.) и DABCO (28,15 мг, 0,251 ммоль, 0,10 эквив.) в THF (11 мл) при 0°C. К этому добавляли раствор трет-бутил-N-[2-(((1S,4S)-4-(2-гидроксифенил)циклогексил)окси)метил]пиридин-3-ил]карбамата (1,00 г, 2,509 ммоль, 1,00 эквив.) в THF (1 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли 20 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×15 мл этилацетата, промывали 1×20 мл насыщенного солевого раствора, сушили безводным Na₂SO₄, затем концентрировали. Полученный остаток наносили на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролейным эфиром (4:1). Это приводило к получению 1,1 г (80,25%) этил-(E)-3-(2-((1S,4S)-4-((3-(tert-бутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)метокси)циклогексил)фенокси)акрилата в виде светло-желтого масла. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 497.



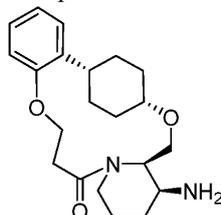
В атмосфере H₂ в круглодонную колбу емкостью 100 мл помещали этил-(E)-3-(2-((1S,4S)-4-((3-(tert-бутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)метокси)циклогексил)фенокси)акрилат (1,05 г, 2,114 ммоль, 1,00 эквив.), EtOH (9,00 мл, 195,358 ммоль, 1,00 эквив.), AcOH (1,00 мл, 17,452 ммоль, 1,00 эквив.) и PtO₂ (240,07 мг, 1,057 ммоль, 0,50 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат собирали и концентрировали. Значение pH полученного остатка доводили до 8 насыщенным раствором NaHCO₃ (100%). Полученный раствор экстрагировали 3×30 мл дихлорметана, сушили над Na₂SO₄, затем концентрировали. Остаток очищали методом преп. флэш-ВЭЖХ. Это приводило к получению 280 мг (18,10%) этил-3-(2-((1S,4S)-4-((2R,3S)-3-((tert-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)циклогексил)фенокси)пропаноата в виде светло-желтого масла. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 505.



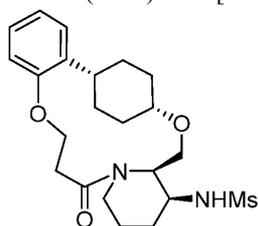
В круглодонную колбу емкостью 10 мл, продуваемую и поддерживаемую с инертной атмосферой азота, помещали этил-3-(2-((1S,4s)-4-(((2R,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)циклогексил)фенокси)пропаноат (200,00 мг, 0,396 ммоль, 1,00 эквив.), THF (1,00 мл), H₂O (1,00 мл) и гидроксид лития (47,46 мг, 1,982 ммоль, 5,00 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Полученный остаток очищали методом преп. флэш-ВЭЖХ с получением 80 мг (42,35%) 3-(2-(1S,4s)-4-(((2R,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)циклогексил)фенокси)пропановой кислоты в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 477.



В круглодонную колбу емкостью 40 мл, продуваемую и поддерживаемую с инертной атмосферой азота, помещали 3-(2-(1S,4s)-4-(((2R,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)циклогексил)фенокси)пропановую кислоту (25,00 мг, 0,052 ммоль, 1,00 эквив.), HATU (29,92 мг, 0,079 ммоль, 1,50 эквив.), DIPEA (13,56 мг, 0,105 ммоль, 2,00 эквив.) и ACN (7,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали. Полученный остаток очищали методом преп. флэш-ВЭЖХ с получением 100 мг (80,31%) трет-бутил-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-3,9-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклононафан-5³-ил)карбамата в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 459.



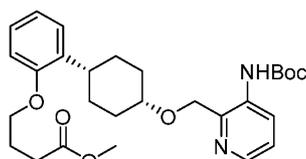
В круглодонную колбу емкостью 25 мл, помещали трет-бутил-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-3,9-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклононафан-5³-ил)карбамат (100,00 мг, 0,218 ммоль, 1,00 эквив.), DCM (7,50 мл) и CF₃COOH (2,50 мл, 33,658 ммоль, 154,35 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом преп. флэш-ВЭЖХ с получением 20 мг (25,59%) рацемата (2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-амино-3,9-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклононафан-6-она в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 359.



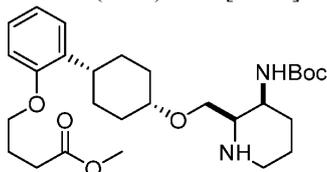
(Соединение 1)

В круглодонную колбу емкостью 10 мл помещали (2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-амино-3,9-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклононафан-6-он (20,00 мг, 0,056 ммоль, 1,00 эквив.), DCM (2,00 мл), NEt₃ (11,29 мг, 0,112 ммоль, 2,00 эквив.) и MsCl (7,67 мг, 0,067 ммоль, 1,20 эквив.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом преп. флэш-ВЭЖХ с получением 5 мг (19,67%) N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-3,9-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклононафан-5³-ил)метансульфонамида. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 437; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,40 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,02 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 6,87-6,70 (m, 2H), 4,57 - 4,11 (m, 3H), 3,96 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 3,71 (dd, J = 28,1, 9,6 Гц, 3H), 3,54 (d, J = 16,8 Гц, 1H), 3,27 (d, J = 12,6 Гц, 2H), 2,97 (d, J = 18,2 Гц, 2H), 2,70-2,54 (m, 1H), 2,45 - 2,17 (m, 3H), 1,92-1,64 (m, 4H), 1,58-0,94 (m, 6H).

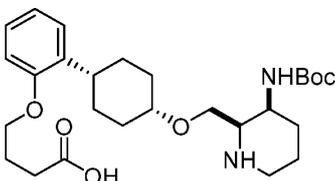
Пример 1.4



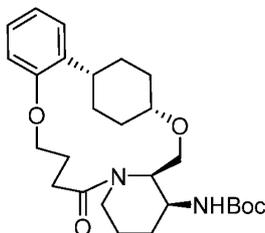
К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-[2-(((1S,4S)-4-(2-гидроксифенил)циклогексил)окси)метил]пиридин-3-ил]карбамата (2,00 г, 5,019 ммоль, 1,00 эквив.) и K_2CO_3 (3,47 г, 25,094 ммоль, 5,00 эквив.) в ацетоне (40,00 мл) добавляли метил-4-бромбутаноат (1,82 г, 10,038 ммоль, 2,00 эквив.) порциями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение в течение ночи при 50°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем, элюировали PE/EtOAc (5:1) с получением метил-4-[2-((1S,4S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)метокси)циклогексил]фенокси]бутаноата (1,65 г, 65,93%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР): $m/z [M+H]^+ = 499$.



К перемешиваемому раствору метил-4-[2-((1S,4S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)метокси)циклогексил]фенокси]бутаноата (1,65 г, 3,309 ммоль, 1,00 эквив.) в AcOH/MeOH (20,00 мл/180,00 мл) добавляли PtO_2 (375,72 мг, 1,655 ммоль, 0,50 эквив.) порциями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали, фильтровальный осадок промывали MeOH (3×100 мл). Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Смесь нейтрализовывали до pH 7 насыщенным раствором $NaHCO_3$ (вод.). Полученную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3 ×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (1×100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дальнейшей очистки. ЖХМС (ИЭР): $m/z [M+H]^+ = 505,3$.

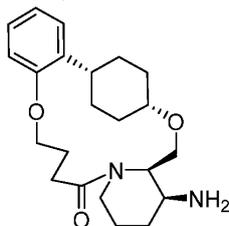


К перемешиваемому раствору метил-4-(2-((1S,4S)-4-((цис-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)циклогексил)фенокси]бутаноата (1,65 г, 3,269 ммоль, 1,00 эквив.) в THF/ H_2O (30,00 мл/30,00 мл) добавляли гидроксид лития (391,52 мг, 16,347 ммоль, 5,00 эквив.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь нейтрализовывали до pH 7 HCl (1н). Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением 4-(2-((1S,4S)-4-((цис-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)циклогексил)фенокси]бутановой кислоты (800 мг, 49,87%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $m/z [M+H]^+ = 491,3$.

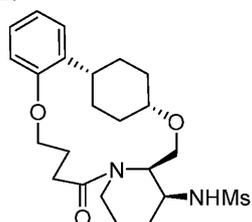


К перемешиваемому раствору 4-(2-((1S,4S)-4-((цис-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)циклогексил)фенокси]бутановой кислоты (800,00 мг, 1,631 ммоль, 1,00 эквив.) и NATU (1239,94 мг, 3,261 ммоль, 2,00 эквив.) в ацетонитриле/DMF (80,00 мл/10,00 мл) добавляли DIPEA (632,20 мг, 4,892 ммоль, 3,00 эквив.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением рацемата трет-бутил-((2^{1S},2^{4S},5^{2R},5^{3S})-6-оксо-3,10-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклодекафан-5³-ил)карбамата (600 мг, 77,86%) в виде твер-

дого вещества. ЖХМС (ИЭР): $m/z [M+H]^+ = 473,4$.



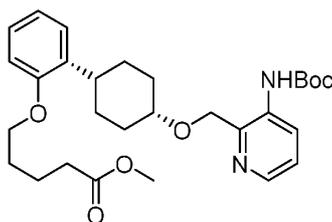
К перемешиваемому раствору трет-бутил-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-3,10-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклодекафан-5³-ил)карбамата (200,00 мг, 0,423 ммоль, 1,00 эквив.) в DCM (6,00 мл) добавляли TFA (2,00 мл) порциями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь нейтрализовывали до pH 7 насыщенным раствором NaHCO₃ (вод.). Полученную смесь экстрагировали CH₂Cl₂ (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3×30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дальнейшей очистки. ЖХМС (ИЭР): $m/z [M+H]^+ = 373,2$.



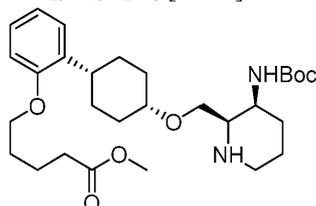
(Соединение 4)

К перемешиваемому раствору (2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-амино-3,10-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклодекафан-6-она (150,00 мг, 0,403 ммоль, 1,00 эквив.) и ТЕА (81,49 мг, 0,805 ммоль, 2,00 эквив.) в DCM (6,00 мл) добавляли MsCl (50,74 мг, 0,443 ммоль, 1,10 эквив.) порциями при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением рацемического продукта (60 мг, 33,07%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $m/z [M+H]^+ = 451,2$. Рацемат (60 мг) очищали методом хиральной ВЭЖХ с получением 10,8 мг N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-3,10-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклодекафан-5³-ил)мегансульфонамида. ЖХМС (ИЭР): $m/z [M+H]^+ = 451,15$; ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄): δ 7,20-6,99 (m, 2H), 6,92-6,88 (m, 1H), 6,85-6,78 (m, 1H), 4,68-4,47 (m, 2H), 4,26-4,13 (m, 1H), 4,07-3,62 (m, 4H), 3,58-3,43 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,84-2,69 (m, 1H), 2,61-2,42 (m, 4H), 2,21-1,97 (m, 3H), 1,94-1,79 (m, 3H), 1,69-1,29 (m, 6H).

Пример 1.5

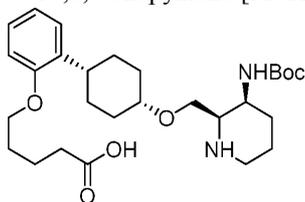


В круглодонную колбу емкостью 40 мл, продутую и поддерживаемую с инертной атмосферой азота, помещали трет-бутил-N-[2-(((1s,4s)-4-(2-гидроксифенил)циклогексил)окси)метил]пиперидин-3-ил]карбамат (200,00 мг, 0,502 ммоль, 1,00 эквив.), метил-5-бромпентаноат (587,37 мг, 3,011 ммоль, 6 эквив.), K₂CO₃ (416,17 мг, 3,011 ммоль, 6 эквив.), ацетон (50,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 (одной) ночи при 50°C. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем с (EtOAc:PE = 4:1) с получением 240 мг (93,28%) метил-5-[2-[(1s,4s)-4-([3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-2-ил]метокси)циклогексил]фенокси]пентаноата в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР): m/z рассчитано для C₂₉H₄₀N₂O₆ $[M+H]^+ = 513,3$, обнаружено $[M+H]^+ = 513,4$.

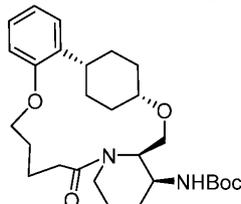


В круглодонную колбу емкостью 100 мл, продутую и поддерживаемую с инертной атмосферой азо-

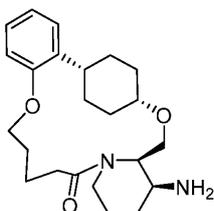
та, помещали метил-5-[2-[(1s,4s)-4-[[3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиридин-2-ил]метокси]циклогексил]фенокси]пентаноат (1,10 г, 2,146 ммоль, 1,00 эквив.), MeOH (50,00 мл), AcOH (5,00 мл), PtO₂ (818,59 мг, 3,605 ммоль, 1,68 эквив.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 25°C. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Значение pH раствора доводили до 8 водным раствором NaHCO₃. Полученный раствор экстрагировали 4×50 мл дихлорметана, сушили над безводным сульфатом натрия. Удаление растворителя позволяло получить 400 мг метил-5-[2-[(1s,4s)-4-[[цис-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-2-ил]метокси]циклогексил]фенокси]пентаноата. Этот неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС (ИЭР): m/z рассчитано для C₂₉H₄₆N₂O₆ [M+H]⁺ = 519,3, обнаружено [M+H]⁺ = 519,4.



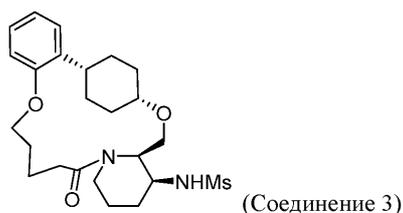
В круглодонную колбу емкостью 100 мл, продуваемую и поддерживаемую с инертной атмосферой азота, помещали метил-5-[2-[(1s,4s)-4-[[цис-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-2-ил]метокси]циклогексил]фенокси]пентаноат (265,00 мг, 0,511 ммоль, 1,00 эквив.), LiOH·H₂O (107,20 мг, 2,554 ммоль, 5,00 эквив.), H₂O (10,00 мл), THF (25,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 25°C. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 260 мг (99,67%) 5-[2-[(1s,4s)-4-[[цис-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-2-ил]метокси]циклогексил]фенокси]пентаноата лития в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z рассчитано для C₂₈H₄₄N₂O₆, [M+H]⁺ = 505,3, обнаружено [M+H]⁺ = 505,4.



В круглодонную колбу емкостью 100 мл, продуваемую и поддерживаемую с инертной атмосферой азота, помещали 5-[2-[(1s,4s)-4-[[цис-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-2-ил]метокси]циклогексил]фенокси]пентаноат лития (250,00 мг, 0,490 ммоль, 1,00 эквив.), NATU (279,25 мг, 0,734 ммоль, 1,50 эквив.), DIPEA (148,63 мг, 1,469 ммоль, 3,00 эквив.), DMF (10 мл), MeCN (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 25°C. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 210 мг (88,13%) трет-бутил-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-3,11-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклоундекафан-5³-ил)карбамата в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z рассчитано для C₂₈H₄₂N₂O₅ [M+H]⁺ = 487,3, обнаружено [M+H]⁺ = 487,3.

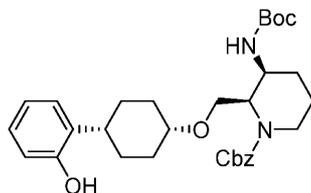


В круглодонную колбу емкостью 100 мл, продуваемую и поддерживаемую с инертной атмосферой азота, помещали трет-бутил-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-3,11-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклоундекафан-5³-ил)карбамат (рацемат, 210,00 мг, 0,432 ммоль, 1,00 эквив.), TFA (10,00 мл), DCM (30 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 25°C. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Значение pH раствора доводили до 8 NaHCO₃ (1 моль/л). Полученный раствор экстрагировали 3×50 мл дихлорметана. Это приводило к получению 165 мг (98,92%) (2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-амино-3,11-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклоундекафан-6-она в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z рассчитано для C₂₃H₃₄N₂O₃ [M+H]⁺ = 387,3, обнаружено [M+H]⁺ = 387,4.

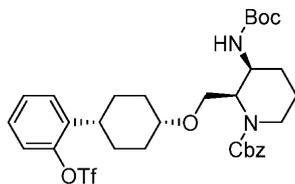


В круглодонную колбу емкостью 50 мл, продуваемую и поддерживаемую с инертной атмосферой азота, помещали (2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-амино-3,11-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклоундекафан-6-он (рацемат, 100,00 мг, 0,259 ммоль, 1,00 эквив.), DIPEA (78,54 мг, 0,776 ммоль, 3 эквив.), MsCl (59,27 мг, 0,517 ммоль, 2 эквив.), DCM (20,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 25°C. Реакцию затем гасили добавлением 50 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×50 мл дихлорметана, затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колонки (MeCN/H₂O = 1:1, 0,05% NH₃·H₂O). Затем рацемический продукт очищали методом хиральной ВЭЖХ с получением 50 мг (41,60%) N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-3,11-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклоундекафан-5³-ил)метансульфонамида в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z рассчитано для C₂₄H₃₆N₂O₅S [M+H]⁺ = 465,2, обнаружено [M+H]⁺ = 465,2; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,17 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,09 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 6,91-6,77 (m, 2H), 4,87 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,57 (d, J = 13,8 Гц, 1H), 4,34 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 4,23-4,11 (m, 1H), 3,89-3,75 (m, 2H), 3,74-3,57 (m, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,80-2,67 (m, 1H), 2,64-2,20 (m, 6H), 2,13-1,91 (m, 4H), 1,90-1,72 (m, 3H), 1,57-1,36 (m, 5H).

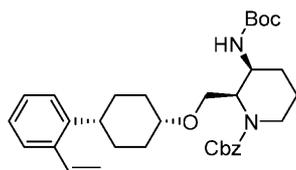
Пример 1.6



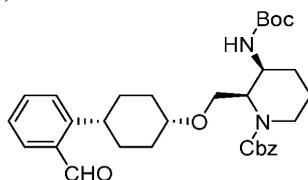
К перемешиваемой суспензии трет-бутил-((2R,3S)-2-(((1s,4S)-4-(2-гидроксифенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-3-ил)карбамата (8,03 г, 19,85 ммоль) и карбоната калия (8,23 г, 59,5 ммоль) в THF (130 мл) при 0°C добавляли бензилхлорформиат (3,40 мл, 23,82 ммоль) и реакционной смеси позволяли медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Дополнительный 1 эквив. бензилхлорформиата добавляли и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 4 ч, после чего ЖХ-МС свидетельствовала о завершении реакции. Смесь разбавляли EtOAc (300 мл), промывали водой (300 мл) и насыщенным солевым раствором (300 мл) и органический слой сушили MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (0-60% EtOAc в гептане) с получением бензил-(2R,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(((1s,4S)-4-(2-гидроксифенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (9,00 г, 16,71 ммоль, 84% выход) в виде твердого вещества. (ИЭР): m/z [M-H]⁻ для C₃₁H₄₂N₂O₆ = 537,4.



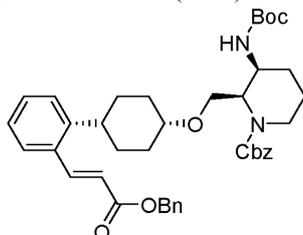
Бензил-(2R,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(((1s,4S)-4-(2-гидроксифенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (8,96 г, 16,63 ммоль) растворяли в DMF (95 мл), и затем 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамид (8,02 г, 22,45 ммоль) и карбонат калия (3,10 г, 22,45 ммоль) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего ЖХ-МС свидетельствовала о завершении реакции. Воду (400 мл) добавляли к реакционной смеси и водный слой экстрагировали EtOAc (3×1200 мл). Объединенные органические фракции сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (0-60% EtOAc в гептане) с получением бензил-(2R,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(((1s,4S)-4-((трифторметил)сульфонил)окси)фенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (8,40 г, 12,52 ммоль, 75% выход) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z [M-H]⁻ для C₃₂H₄₁F₃N₂O₈S = 669,4.



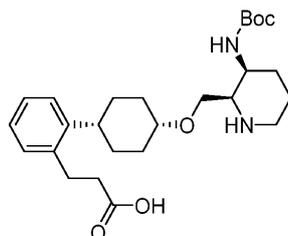
К смеси бензил-(2R,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((((1S,4S)-4-(2-((трифторметил)сульфонил)окси)фенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (1,90 г, 2,83 ммоль), винилтрифторбората калия (0,46 г, 3,40 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий (II)-дихлорметанового комплекса (1,85 г, 2,27 ммоль) в сухом н-пропаноле (35 мл) добавляли триэтиламин (0,40 мл, 2,83 ммоль) и систему помещали в вакуум и продували азотом трижды. Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 90°C в течение 2 ч, после чего ЖХ-МС свидетельствовала о завершении реакции. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (0-60% EtOAc в гептане) с получением бензил-(2R,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((((1S,4S)-4-(2-винилфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (1,08 г, 1,97 ммоль, 70% выход) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z [M-H] для $C_{33}H_{44}N_2O_5 = 547,4$.



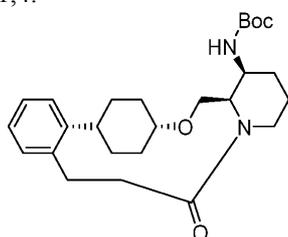
К раствору бензил-(2R,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((((1S,4S)-4-(2-винилфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (0,82 г, 1,50 ммоль) в THF (8 мл), ацетона (8 мл), и воде (1,5 мл) добавляли NMO (0,21 г, 1,80 ммоль) и тетроксид осмия (0,12 мл, 0,015 ммоль). Через 3 ч, ЖХ-МС свидетельствовала о полном превращении в диол. Реакцию гасили добавлением твердого $NaHSO_3$ и разбавляли EtOAc (8 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный диол растворяли в THF (8 мл) и воде (4 мл) и затем непосредственно обрабатывали перйодатом натрия (0,37 г, 1,71 ммоль) и реакционной смеси позволяли перемешиваться в течение 1 ч, после чего ЖХ-МС свидетельствовала о полном превращении в желаемый альдегид. Реакционную смесь разбавляли H_2O (4 мл), экстрагировали EtOAc (3×25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением бензил-(2R,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((((1S,4S)-4-(2-формилфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (0,69 г, 1,25 ммоль, 83% выход) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z [M-H] для $C_{32}H_{42}N_2O_6 = 549,4$.



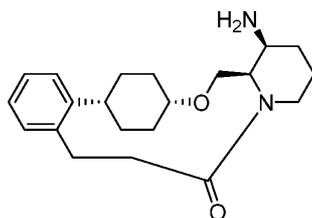
Бензил-(2R,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((((1S,4S)-4-(2-формилфенил)циклогексил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (1,40 г, 2,54 ммоль) и бромид (2-(бензилокси)-2-оксоэтил)трифенилфосфония (2,50 г, 5,08 ммоль) растворяли в DCM (15 мл). 1,1,3,3-Тетраметилгуанидин (0,96 мл, 7,63 ммоль) затем добавляли и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 5 ч при комнатной температуре. ЖХ-МС свидетельствовала о завершении реакции. Реакцию гасили добавлением водного насыщенного раствора NH_4Cl (35 мл) и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (3×45 мл) и объединенные органические фракции сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Очистка методом флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (0-60% EtOAc в гептане) позволяла получить бензил-(2R,3S)-2-((((1S,4S)-4-(2-((E)-3-(бензилокси)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)фенил)циклогексил)окси)метил)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (1,27 г, 1,86 ммоль, 73% выход) в виде твердого вещества. ЖХМС свидетельствовала об отношении изомеров E к Z 98:2. ЖХМС (ИЭР): m/z [M-Boc+2H]⁺ для $C_{41}H_{50}N_2O_7 = 583,4$.



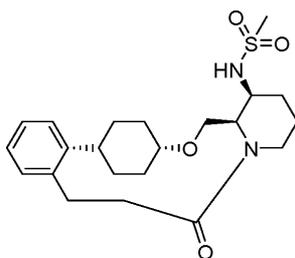
Бензил-(2R,3S)-2-(((1S,4S)-4-(2-((E)-3-(бензилокси)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)фенил)циклогексил)окси)метил)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (1,26 г, 1,85 ммоль) растворяли в этаноле (22 мл). Гидроксид палладия на углеводе (20 масс. %, 0,19 г, 0,28 ммоль) затем добавляли с последующим добавлением формиата аммония (0,58 г, 9,23 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 30 мин, после чего ЖХ-МС свидетельствовала о завершении реакции. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали методом флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (0-40% MeOH в DCM) с получением 3-(2-((1S,4s)-4-(((2R,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)циклогексил)фенил)пропановой кислоты (0,58 г, 1,26 ммоль, 68% выход) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+$ для $C_{26}H_{40}N_2O_5$ = 461,4.



К перемешиваемой смеси 3-(2-((1S,4s)-4-(((2R,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)циклогексил)фенил)пропановой кислоты (0,037 г, 0,08 ммоль) в MeCN (220 мл) добавляли HATU (0,046 г, 0,12 ммоль) и DIPEA (0,028 мл, 0,16 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч, после чего ЖХМС свидетельствовала о ~40% образовании желаемого мономера с остатком, представляющим собой димерный продукт и некоторые следовые загрязнения. Избыток DIPEA гасили добавлением нескольких капель 1M HCl. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления и неочищенное вещество очищали с помощью системы преп. ВЭЖХ Gilson (10-95% ацетонитрил в (0,2% NH_4OH в H_2O)) с получением трет-бутил-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-3-окса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)карбамата (0,0068 г, 0,015 ммоль, 19% выход) в виде твердого вещества после лиофилизации. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,31 (br d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,16 (td, 1H), 7,11-7,02 (m, 2H), 4,52-4,42 (m, 1H), 4,41-4,31 (m, 1H), 4,16 (apparent dd, 1H), 3,92-3,76 (m, 2H), 3,54 (d, 1H), 3,30-3,22 (m, 1H), 2,86-2,68 (m, 3H), 2,66-2,54 (m, 1H), 2,49-2,40 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,96-1,71 (m, 3H), 1,69-1,60 (m, 1H), 1,60-1,44 (m, 4H), 1,43-1,24 (m, 12H); ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+$ для $C_{26}H_{38}N_2O_4$ = 443,4.



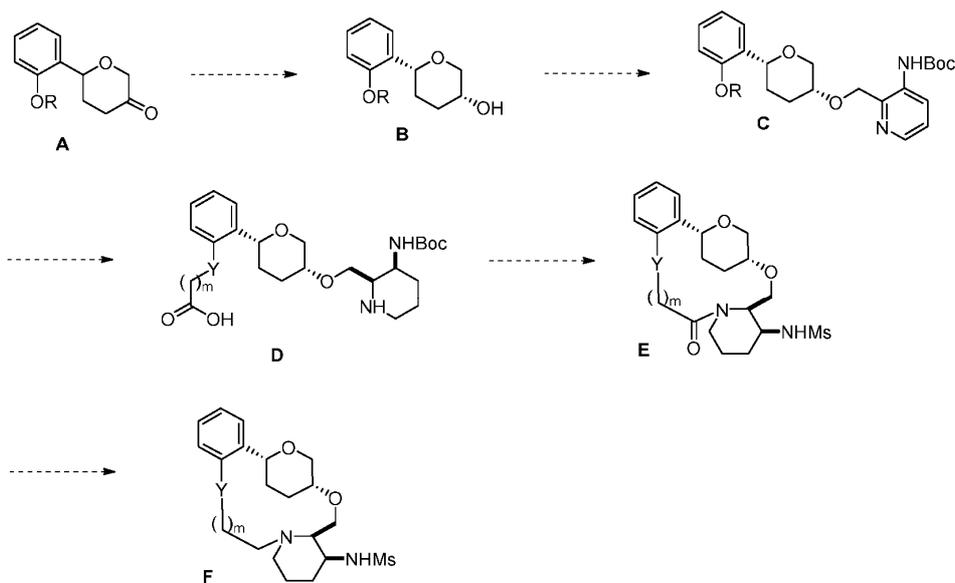
К перемешиваемой смеси трет-бутил-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-3-окса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)карбамата (0,028 г, 0,063 ммоль) в DCM (1,60 мл) добавляли TFA (0,32 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 45 мин, после чего ЖХ-МС свидетельствовала о завершении реакции. Реакцию гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ до достижения нейтрального pH. Водный слой экстрагировали DCM (3×20 мл) и объединенные органические фракции сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением (2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-амино-3-окса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-6-она (0,019 г, 0,055 ммоль, 88% выход) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+$ для $C_{21}H_{30}N_2O_2$ = 343,3.



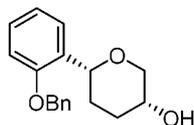
(Соединение 10)

К перемешиваемой смеси ($2^1S,2^4S,5^2R,5^3S$)-5³-амино-3-окса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-6-она (0,016 г, 0,047 ммоль) в DCM (2,6 мл) добавляли DIPEA (0,041 мл, 0,23 ммоль) и метансульфонилхлорид (10,92 мкл, 0,14 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего ЖХ-МС свидетельствовала о завершении реакции. Реакцию гасили водой (1 мл) и водный слой экстрагировали DCM (3×5 мл). Объединенные органические фракции сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью системы преп. ВЭЖХ Gilson (10-95% ацетонитрил в (0,2% NH₄OH в H₂O)) с получением N-(($2^1S,2^4S,5^2R,5^3S$)-6-оксо-3-окса 5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (0,0123 г, 0,029 ммоль, 63% выход) в виде твердого вещества после лиофилизации. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,45 (br d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 2H), 4,41-4,28 (m, 2H), 4,20-4,08 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,87-2,65 (m, 4H), 2,49-2,38 (m, 2H), 2,24-2,13 (m, 1H), 2,12-1,97 (m, 1H), 1,92-1,77 (m, 2H), 1,71-1,60 (m, 2H), 1,59-1,50 (m, 2H), 1,50-1,30 (m, 4H); ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ для C₂₂H₃₂N₂O₄S = 421,3. Оба энантиомера рацемата получали в > 99% э.и. путем разделения методом хиральной СФХ.

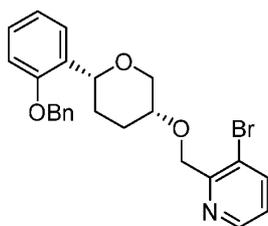
Схема 2



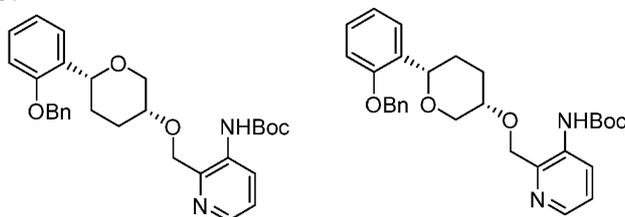
Пример 1.7



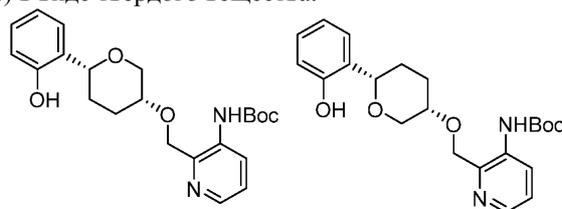
В 3-горлую круглодонную колбу емкостью 100 мл добавляли 6-[2-(бензилокси)фенил]оксан-3-он (1,478 г, 5,235 ммоль, 1 эквив.) и THF (15 мл) и L-селектрид (15,7 мл, 15,700 ммоль, 3 эквив.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. H₂O (9,43 мг, 0,523 ммоль, 0,1 эквив.) и EtOH (4,82 мг, 0,105 ммоль, 0,02 эквив.) добавляли. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре в атмосфере азота, затем добавляли H₂O₂ (30%) (2 мл, 85,845 ммоль, 16,4 эквив.). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь промывали 2×100 мл воды. Остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем, элюировали PE/EtOAc (4:1) с получением 6-[2-(бензилокси)фенил]оксан-3-ола (960 мг, 64,5%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 285,25; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,49-7,28 (m, 6H), 7,27-7,17 (m, 1H), 7,03 (dd, J = 1,1, 8,4 Гц, 1H), 6,99-6,90 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,70-4,53 (m, 2H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,67-3,59 (m, 2H), 1,80-1,59 (m, 4H).



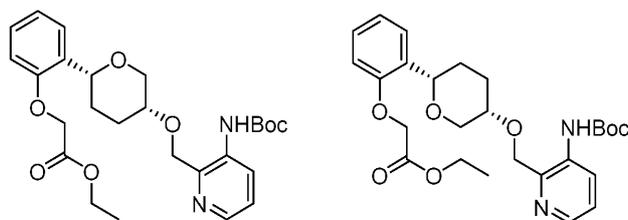
Смесь 6-[2-(бензилокси)фенил]оксан-3-ола (0,96 г, 3,376 ммоль, 1 эквив.) и NaH (0,68 г, 17,002 ммоль, 5,04 эквив., 60%) в THF (15 мл) перемешивали в течение 1 ч при 0°C в атмосфере азота. К указанной выше смеси добавляли 3-бром-2-(бромметил)пиридин (1,03 г, 4,085 ммоль, 1,21 эквив.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение еще 5 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасили добавлением воды (10 мл) при 0°C. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем, элюировали PE/EtOAc (3:1). Полученную смесь концентрировали в вакууме. Продукт очищали методом преп. хиральной ВЭЖХ с получением 2-(((3S,6S)-6-[2-(бензилокси)фенил]оксан-3-ил]окси)метил)-3-бромпиридина (460 мг, 30%) в виде светло-желтого масла, и 2-(((3R,6R)-6-[2-(бензилокси)фенил]оксан-3-ил]окси)метил)-3-бромпиридина (464 мг, 30,3%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 475,3.



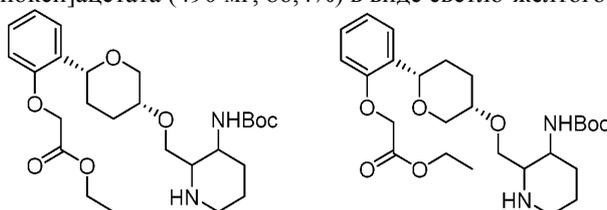
К раствору 2-(((3R,6R)-6-[2-(бензилокси)фенил]оксан-3-ил]окси)метил)-3-бромпиридина (520 мг, 1,144 ммоль, 1,00 эквив.) и трет-бутилкарбамата (268 мг, 2,289 ммоль, 2 эквив.) в диоксане (5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,12 г, 3,433 ммоль, 3 эквив.), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (118 мг, 0,114 ммоль, 0,1 эквив.), и XantPhos (132 мг, 0,229 ммоль, 0,2 эквив.). После перемешивания в течение 1 ч при 100°C в атмосфере азота, полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом преп. ТСХ, элюировали PE/EtOAc (10:1) с получением трет-бутил-N-[2-(((3R,6R)-6-[2-(бензилокси)фенил]оксан-3-ил]окси)метил)пиридин-3-ил]карбамата (500 мг, 89,1%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 491,3. Соответствующий энантиомер получали в соответствии с той же методикой с получением трет-бутил-N-[2-(((3S,6S)-6-[2-(бензилокси)фенил]оксан-3-ил]окси)метил)пиридин-3-ил]карбамата (500 мг, 84,2%) в виде твердого вещества.



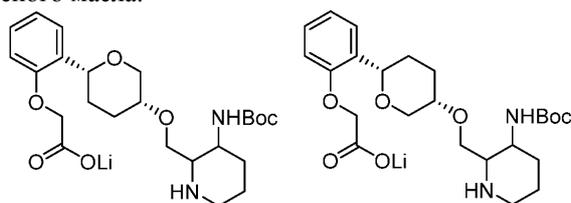
К перемешиваемой смеси трет-бутил-N-[2-(((3R,6R)-6-[2-(бензилокси)фенил]оксан-3-ил]окси)метил)пиридин-3-ил]карбамата (706 мг, 1,439 ммоль, 1 эквив.) и Pd/C (153 мг) в MeOH (10 мл) при комнатной температуре в атмосфере водорода. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Выпавшие в осадок твердые вещества собирали путем фильтрования и промывали MeOH (3×3 мл). Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением трет-бутил-N-[2-(((3R,6R)-6-(2-гидроксифенил)оксан-3-ил]окси)метил)пиридин-3-ил]карбамата (467 мг, 66,2%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,36 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 1,5, 4,7 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,34 (dd, J = 4,7, 8,3 Гц, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,75 (t, J = 7,6, 7,6 Гц, 2H), 4,86-4,74 (m, 2H), 4,60 (dd, J = 2,8, 10,2 Гц, 1H), 4,12-4,05 (m, 1H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,56 (s, 1H), 2,02 (d, J = 13,9 Гц, 1H), 1,81 (t, J = 14,3, 14,3 Гц, 1H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,37 (d, J = 1,0 Гц, 9H). Соответствующий энантиомер получали в соответствии с той же методикой с получением трет-бутил-N-[2-(((3S,6S)-6-(2-гидроксифенил)оксан-3-ил]окси)метил)пиридин-3-ил]карбамата (446 мг, 64,1%) в виде светло-желтого масла.



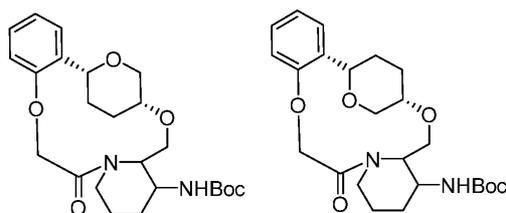
Этилбромацетат (279 мг, 1,671 ммоль, 1,5 эквив.) добавляли капельно в смесь трет-бутил-N-[2-(((3R,6R)-6-(2-гидроксифенил)оксан-3-ил)окси)метил]пиридин-3-ил]карбамата (446 мг, 1,114 ммоль, 1 эквив.) и K_2CO_3 (770 мг, 5,568 ммоль, 5 эквив.) в ацетоне (8 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при 50°C. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп. ТСХ (PE/EtOAc = 3:1) с получением этил-2-[2-[(2R,5R)-5-((3-((tert-бутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)метокси)оксан-2-ил]фенокси]ацетата (461 мг, 85,1%) в виде светло-желтого масла. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 8,63 (s, 1H), 8,21 (dd, $J = 1,5, 4,7$ Гц, 1H), 8,15 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,36 (ddd, $J = 3,2, 7,9, 12,9$ Гц, 2H), 7,23-7,14 (m, 1H), 6,98-6,90 (m, 1H), 6,85 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,88-4,74 (m, 4H), 4,69 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 4,15 (q, $J = 7,1$ Гц, 3H), 3,63 (d, $J = 12,5$ Гц, 1H), 3,57 (s, 1H), 2,03 (d, $J = 13,5$ Гц, 1H), 1,81 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 1,61 (d, $J = 14,7$ Гц, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,20 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+ = 487,3$. Соответствующий энантиомер получали в соответствии с той же методикой с получением этил-2-[2-[(2S,5S)-5-((3-((tert-бутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)метокси)оксан-2-ил]фенокси]ацетата (490 мг, 86,4%) в виде светло-желтого масла.



В круглодонную колбу емкостью 50 мл помещали этил-2-[2-[(2R,5R)-5-((3-((tert-бутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)метокси)оксан-2-ил]фенокси]ацетат (461 мг, 0,947 ммоль, 1 эквив.), $AcOH$ (1 мл), $MeOH$ (9 мл) и PtO_2 (108 мг, 0,474 ммоль, 0,5 эквив.) в атмосфере H_2 . Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли 20 мл насыщенного раствора $NaHCO_3$. Полученный раствор экстрагировали 3×30 мл DCM. Объединенную органическую фазу промывали 30 мл насыщенного солевого раствора. Сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Это приводило к получению этил-2-[2-[(2R,5R)-5-((3-((tert-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)оксан-2-ил]фенокси]ацетата (390 мг, 83,6%) в виде желто-зеленого масла. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+ = 493,4$. Соответствующий энантиомер получали в соответствии с той же методикой с получением этил-2-[2-[(2S,5S)-5-((3-((tert-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)оксан-2-ил]фенокси]ацетата (407 мг, 81,9%) в виде желто-зеленого масла.

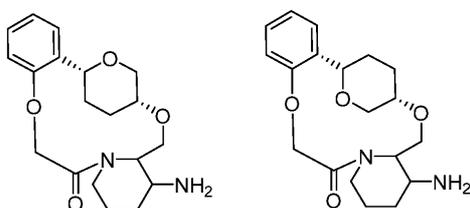


Смесь этил-2-[2-[(2R,5R)-5-((3-((tert-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)оксан-2-ил]фенокси]ацетата (390 мг, 0,792 ммоль, 1 эквив.) и $LiOH \cdot H_2O$ (95 мг, 3,959 ммоль, 5 эквив.) в $MeOH$ (1 мл)/ THF (2 мл)/ H_2O (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в воздушной атмосфере в течение 3 ч. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением 2-(2-((2R,5R)-5-((3-((tert-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)фенокси]ацетата лития (167 мг, 45,4%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+ = 465,1$. Соответствующий энантиомер получали в соответствии с той же методикой с получением 2-(2-((2S,5S)-5-((3-((tert-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)фенокси]ацетата лития (160 мг, 42,4%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+ = 465,2$.

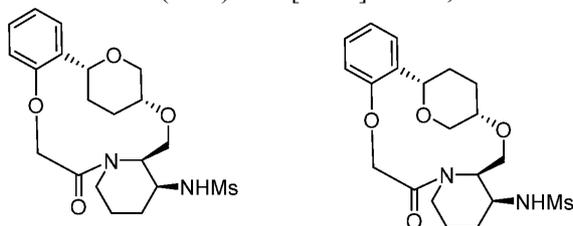


К смеси 2-(2-((2R,5R)-5-((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)фенокси)ацетата лития (31 мг, 0,0668 ммоль, 1 эквив.) и НАТУ (39 мг, 0,100 ммоль, 1,5 эквив.) при комнатной температуре в DMF (3 мл), MeCN (15 мл) добавляли DIEA (17 мг, 0,133 ммоль, 2 эквив.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии непосредственно без дальнейшей очистки.

Соответствующий энантиомер получали в соответствии с той же методикой с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии непосредственно без дальнейшей очистки.



К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-[(1R,19R)-10-оксо-8,18,21-триокса-11-азатетрацикло[17.2.2.0^{2,7},0^{11,16}]]трикоза-2,4,6-триен-15-ил]карбамата в DCM (1 мл) добавляли TFA (0,30 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт (мг) очищали методом преп. ВЭЖХ с получением (1R,19R)-15-амино-8,18,21-триокса-11-азатетрацикло[17.2.2.0^{2,7},0^{11,16}]]трикоза-2,4,6-триен-10-она (60 мг, 44,2%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 347,1. Соответствующий энантиомер получали в соответствии с той же методикой с получением (1S,19S)-15-амино-8,18,21-триокса-11-азатетрацикло[17.2.2.0^{2,7},0^{11,16}]]трикоза-2,4,6-триен-10-она (54,5 мг, 43,9%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 347,1.

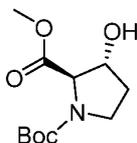


(Соединение 9)

(Соединение 8)

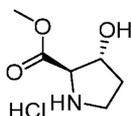
MsCl (60 мг, 0,520 ммоль, 3 эквив.) добавляли в раствор (1R,19R)-15-амино-8,18,21-триокса-11-азатетрацикло[17.2.2.0^{2,7},0^{11,16}]]трикоза-2,4,6-триен-10-она (60 мг, 0,173 ммоль, 1 эквив.) и DIPEA (112 мг, 0,866 ммоль, 5 эквив.) в DCM (10 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали до остатка с получением 65 мг неочищенного продукта, который очищали методом хиральной преп. ВЭЖХ с получением 10,2 мг N-((2²R,2⁵R,5²R,5³S)-6-оксо-2³,2⁴,2⁵,2⁶-тетрагидро-2²H-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-2(2,5)-пиран-1(1,2)-бензолциклооктафан-5³-ил)метансульфонамида в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 425,1. Соответствующий энантиомер получали в соответствии с той же методикой с получением 6,8 мг N-((2²S,2⁵S,5²R,5³S)-6-оксо-2³,2⁴,2⁵,2⁶-тетрагидро-2²H-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-2(2,5)-пиран-1(1,2)-бензолциклооктафан-5³-ил)метансульфонамида в виде твердого вещества.

Пример 1.8

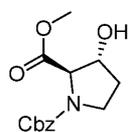


К перемешиваемой смеси (2R,3R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-гидрокси-пирролидин-2-карбоновой кислоты (20,0 г, 86,487 ммоль, 1,00 эквив.) и K₂CO₃ (19,12 г, 138,380 ммоль, 1,6 эквив.) в DMF (300 мл) добавляли MeI (14,85 г, 104,65 ммоль, 1,21 эквив.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при

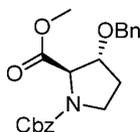
90°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Полученную смесь разбавляли водой и затем экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором и сушили над безводным MgSO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Это приводило к получению 1-(трет-бутил)-2-метил-(2R,3R)-3-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (21 г, 99,00%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 246; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,45 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 4,25 (d, J = 47,6 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,71-3,46 (m, 2H), 2,14 (ddd, J = 13,7, 9,0, 4,9 Гц, 1H), 1,92 (d, J = 14,1 Гц, 1H), 1,46 (d, J = 22,4 Гц, 9H).



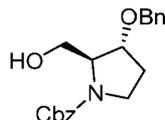
Смесь 1-(трет-бутил)-2-метил-(2R,3R)-3-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (21 г, 85,618 ммоль, 1,00 эквив.) и HCl (газообразного) (4н.) в 1,4-диоксане (300,0 мл) перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Выпавшие в осадок твердые вещества собирали путем фильтрования и промывали этиловым эфиром. Это приводило к получению метил-(2R,3R)-3-гидроксипирролидин-2-карбоксилатгидрохлорида (14,4 г, 92,60%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 146.



К перемешиваемому раствору метил-(2R,3R)-3-гидроксипирролидин-2-карбоксилатгидрохлорида (14,40 г, 79,286 ммоль, 1,00 эквив.) и DIEA (25,62 г, 198,216 ммоль, 2,50 эквив.) в DCM (300,00 мл) добавляли бензил-2,5-диоксопирролидин-1-илкарбонат (19,76 г, 79,286 ммоль, 1,00 эквив.) порциями при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли дихлорметаном (300 мл). Полученную смесь промывали 2н HCl (водным) (500 мл × 3). Полученные органические слои промывали насыщенным соевым раствором и сушили над безводным MgSO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем, элюировали PE/EtOAc (2:3) с получением 1-бензил-2-метил-(2R,3R)-3-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (18 г, 81,29%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 280; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,45-7,21 (m, 5H), 5,31-4,96 (m, 2H), 4,54-4,24 (m, 2H), 3,88-3,53 (m, 5H), 2,66 (s, 1H), 2,11 (dd, J = 13,8, 4,6 Гц, 1H), 1,95 (dt, J = 13,7, 6,7, 3,6 Гц, 1H).

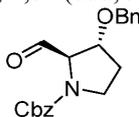


К перемешиваемому раствору 1-бензил-2-метил-(2R,3R)-3-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (18,00 г, 64,449 ммоль, 1,00 эквив.) и бензилбромида (16,53 г, 96,673 ммоль, 1,5 эквив.) в DCM (360,00 мл) добавляли Ag₂O (44,81 г, 193,346 ммоль, 3 эквив.) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 суток в оловянной фольге для защиты от света. Полученную смесь фильтровали, фильтровальный осадок промывали DCM. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем, элюировали PE/EtOAc (5:1) с получением 1-бензил-2-метил-(2R,3R)-3-(бензилокси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (17,2 г, 72,24%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 370; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,36 (dq, J = 16,0, 8,4, 7,1 Гц, 10H), 5,36-4,95 (m, 2H), 4,83 -4,42 (m, 3H), 4,18 (q, J = 3,9 Гц, 1H), 3,89-3,56 (m, 5H), 2,10 (dq, J = 8,1, 4,1 Гц, 2H).

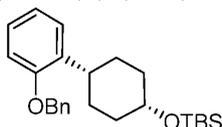


К перемешиваемому раствору 1-бензил-2-метил-(2R,3R)-3-(бензилокси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (17,20 г, 46,560 ммоль, 1,00 эквив.) в THF (400,00 мл) добавляли NaBH₄ (17,61 г, 465,598 ммоль, 10,00 эквив.) и LiCl (19,74 г, 465,598 ммоль, 10,00 эквив.) порциями при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 суток при комнатной температуре в атмосфере азота. Смеси позволяли охладиться до 0°C. Реакцию гасили добавлением насыщенного раствора NH₄Cl (вод.) при 0°C. Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором и сушили над безводным MgSO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем, элюировали PE/EtOAc (1:2) с получением бензил-(2S,3R)-3-(бензилокси)-2-(гидросиметил)пирролидин-

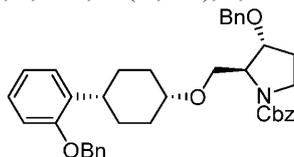
1-карбоксилата (15 г, 94,36%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+ = 342$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,36 (dd, $J = 13,7, 6,5$ Гц, 10H), 5,28-5,04 (m, 2H), 4,71-4,41 (m, 2H), 4,13 (q, $J = 6,4, 5,8$ Гц, 1H), 3,95 (d, $J = 27,1$ Гц, 1H), 3,80-3,43 (m, 5H), 2,04 (ddd, $J = 11,3, 7,1, 3,5$ Гц, 2H).



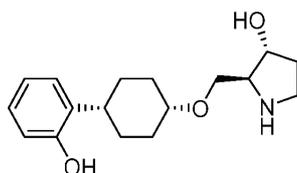
К перемешиваемому раствору $(COCl)_2$ (6,69 г, 52,723 ммоль, 1,20 эквив.) в DCM (300,00 мл) добавляли раствор DMSO (8,24 г, 105,446 ммоль, 2,40 эквив.) в DCM (50,00 мл) капельно при $-78^\circ C$ в атмосфере азота. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 1,5 ч. Раствор бензил-(2S,3R)-3-(бензилокси)-2-(гидроксиформил)пирролидин-1-карбоксилата (15,00 г, 43,936 ммоль, 1,00 эквив.) в DCM (50,00 мл) добавляли капельно. Смесь перемешивали при $-78^\circ C$ в течение 1 ч, затем TEA (22,23 г, 219,679 ммоль, 5,00 эквив.) добавляли капельно. Смесь перемешивали при $-78^\circ C$ в течение 1 ч и реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры. Реакцию гасили добавлением воды. Полученную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$. После фильтрования фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем, элюировали гексаном/ $EtOAc$ (3:1) с получением бензил-(2R,3R)-3-(бензилокси)-2-формилпирролидин-1-карбоксилата (13,8 г, 80,71%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+ = 340$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,60 (d, $J = 41,5$ Гц, 1H), 7,45-7,29 (m, 10H), 5,26-5,06 (m, 2H), 4,71-4,33 (m, 3H), 4,23 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 3,71 (ddt, $J = 14,9, 10,1, 5,4$ Гц, 2H), 2,14 (dt, $J = 12,7, 4,4$ Гц, 1H), 1,91 (dq, $J = 13,6, 8,8, 4,7$ Гц, 1H).



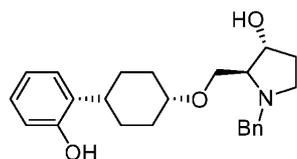
К перемешиваемому раствору (1s,4s)-4-[2-(бензилокси)фенил]циклогексан-1-ола (8,00 г, 28,330 ммоль, 1,00 эквив.) в DCM (150,00 мл) добавляли трет-бутилдиметилхлорсилан (4,70 г, 31,163 ммоль, 1,1 эквив.) и имидазол (3,86 г, 56,661 ммоль, 2,00 эквив.). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. Полученную смесь разбавляли водой (100 мл). Полученную смесь экстрагировали $EtOAc$ (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2×100 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем, элюировали PE до (((1s,4s)-4-(2-(бензилокси)фенил)циклогексил)окси)(трет-бутил)диметилсилана (10 г, 88,99%) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,51-7,39 (m, 4H), 7,39-7,29 (m, 2H), 7,22-7,13 (m, 1H), 7,00 (tq, $J = 7,5, 1,2$ Гц, 1H), 6,94 (dq, $J = 8,1, 1,2$ Гц, 1H), 5,13 (d, $J = 2,1$ Гц, 2H), 4,10 (q, $J = 3,0$ Гц, 1H), 3,11 (tt, $J = 12,1, 3,3$ Гц, 1H), 1,95 (qd, $J = 12,8, 6,0$ Гц, 2H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,69-1,57 (m, 4H), 1,00-0,93 (m, 9H), 0,11-0,08 (m, 6H).



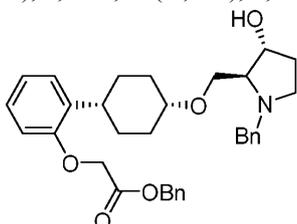
К бензил-(2R,3R)-3-(бензилокси)-2-формилпирролидин-1-карбоксилату (14,00 г, 41,236 ммоль, 1,20 эквив.), высушенному в глубоком вакууме в течение часа, затем добавляли раствор (((1s,4s)-4-(2-(бензилокси)фенил)циклогексил)окси)(трет-бутил)диметилсилана (13,63 г, 34,363 ммоль, 1,00 эквив.) в сухом DCM (200,00 мл) в атмосфере азота. Смесь затем охлаждали до $-78^\circ C$ при перемешивании в атмосфере азота. Раствор $TMSOTf$ (7,64 г, 34,363 ммоль, 1,00 эквив.) в сухом DCM (20,00 мл) добавляли капельно при $-78^\circ C$ и далее раствор Et_3SiH (7,19 г, 61,854 ммоль, 1,80 эквив.) в DCM (1,00 мл) добавляли капельно. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 0,5 ч при $-78^\circ C$ и еще 0,5 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ (вод.), полученную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$. После фильтрования фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем, элюировали PE/ $EtOAc$ (8:1) с получением бензил-(2S,3R)-3-(бензилокси)-2-(((1s,4R)-4-(2-(бензилокси)фенил)циклогексил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (15 г, 72,06%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+ = 606$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,53-7,27 (m, 15H), 7,25-7,15 (m, 2H), 7,05-6,92 (m, 2H), 5,35-5,06 (m, 4H), 4,74-4,50 (m, 2H), 4,26-4,11 (m, 2H), 3,81-3,23 (m, 5H), 3,12 (tdt, $J = 11,3, 7,6, 4,1$ Гц, 1H), 2,32-2,14 (m, 1H), 2,08-1,89 (m, 2H), 1,87-1,35 (m, 7H).



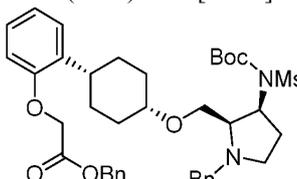
К перемешиваемому раствору бензил-(2S,3R)-3-(бензилокси)-2-(((1S,4R)-4-(2-(бензилокси)фенил)циклогексил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (15,00 г, 24,762 ммоль, 1,00 эквив.) в *i*-PrOH (400,00 мл) добавляли HCl (12,38 мл, 49,524 ммоль, 2,00 эквив., 4N в *i*-PrOH) и Pd(OH)₂/C (3,48 г, 4,952 ммоль, 0,20 эквив., 20%). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали, фильтровальный осадок промывали *i*-PrOH. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Воду (200 мл) добавляли и продукт лиофилизировали с получением (2S,3R)-2-(((1S,4R)-4-(2-гидроксифенил)циклогексил)окси)метил)пирролидин-3-ола (8 г, 98,55%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): *m/z* рассчитано для C₁₇H₂₅NO₃ [M+H]⁺ = 292,19, обнаружено 292,2.



NaBH(OAc)₃ (4,80 г, 22,650 ммоль, 3,00 эквив.) добавляли к смеси (2S,3R)-2-(((1S,4R)-4-(2-гидроксифенил)циклогексил)окси)метил)пирролидин-3-ола (2,20 г, 7,550 ммоль, 1,00 эквив.) и бензальдегида (1,60 г, 15,100 ммоль, 2,00 эквив.) в DCM (30,00 мл), полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили добавлением MeOH при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем, элюировали PE/EtOAc (1:2) с получением (2S,3R)-1-бензил-2-(((1S,4R)-4-(2-гидроксифенил)циклогексил)окси)метил)пирролидин-3-ола (2,4 г, 83,32%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР): *m/z* рассчитано [M+H]⁺ = 382,24, обнаружено = 382,2; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,16 (s, 1H), 7,42-7,16 (m, 5H), 7,01-6,83 (m, 2H), 6,74 (dd, J = 8,0, 1,3 Гц, 1H), 6,61 (td, J = 7,4, 1,3 Гц, 1H), 4,76 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 4,26 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,90 (ddd, J = 6,9, 4,0, 2,1 Гц, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,47 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,39 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 2,88 (t, J = 11,9 Гц, 1H), 2,71 (ddd, J = 9,0, 7,6, 1,8 Гц, 1H), 2,59 (td, J = 5,6, 3,5 Гц, 1H), 2,40 (ddd, J = 10,5, 8,7, 6,8 Гц, 1H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,72-1,37 (m, 7H).

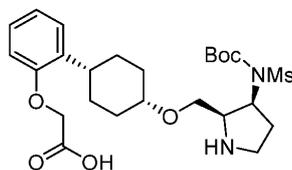


К перемешиваемой смеси (2S,3R)-1-бензил-2-(((1S,4R)-4-(2-гидроксифенил)циклогексил)окси)метил)пирролидин-3-ола (8 г, 20,969 ммоль, 1,00 эквив.) и K₃PO₄ (8,90 г, 41,938 ммоль, 2,00 эквив.) в ACN (200,00 мл) добавляли бензил-2-бромацетат (7,21 г, 31,453 ммоль, 1,50 эквив.). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 50°C. ЖХМС свидетельствовала о превращении более 90%. Твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем, элюировали PE/EtOAc (4:1-3:2) с получением бензил-2-(2-(((1R,4s)-4-(((2S,3R)-1-бензил-3-гидрокси-2-метокси)пирролидин-2-ил)метокси)циклогексил)фенокси)ацетата (7,8 г, 70,23%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР): *m/z* [M+H]⁺ = 530.

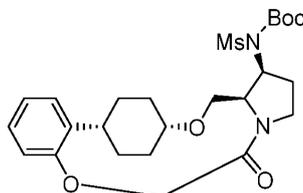


К перемешиваемому раствору бензил-2-(2-(((1R,4s)-4-(((2S,3R)-1-бензил-3-гидрокси-2-метокси)пирролидин-2-ил)метокси)циклогексил)фенокси)ацетата (7,80 г, 14,726 ммоль, 1,00 эквив.) и трет-бутил-N-метансульфонилкарбамата (5,75 г, 29,452 ммоль, 2,00 эквив.) и PPh₃ (7,72 г, 29,452 ммоль, 2,00 эквив.) в THF (40,00 мл) добавляли DIAD (5,96 г, 29,452 ммоль, 2,00 эквив.) капельно при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем, элюировали PE/EtOAc (2:1) с получением бензил-2-(2-(((1S,4s)-4-(((2R,3S)-1-бензил-3-(N-(трет-бутоксикарбонил)метансульфонамидо)пирролидин-2-ил)метокси)циклогексил)фенокси)ацетата

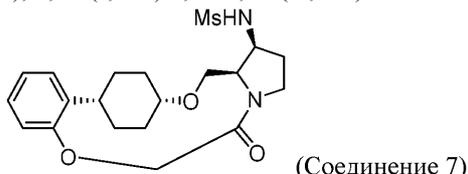
(4,8 г, 46,11%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+ = 707,4$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,43-7,21 (m, 10H), 7,14-7,05 (m, 2H), 6,87 (td, $J = 7,5, 1,1$ Гц, 1H), 6,69 (dd, $J = 8,1, 1,2$ Гц, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,06-4,88 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,40-4,29 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,13-2,97 (m, 4H), 2,55 (dt, $J = 18,1, 9,6$ Гц, 1H), 2,27-2,10 (m, 1H), 2,10-1,91 (m, 3H), 1,81-1,66 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,45-1,49 (m, 2H).



К перемешиваемому раствору бензил-2-(2-((1S,4s)-4-(((2R,3S)-1-бензил-3-(N-(трет-бутоксикарбонил)метансульфонамидо)пирролидин-2-ил)метокси)циклогексил)фенокси)ацетата (1,13 г, 1,599 ммоль, 1,00 эквив.) в *i*-PrOH (150,00 мл) при комнатной температуре добавляли $Pd(OH)_2/C$ (594,88 мг, 0,847 ммоль, 0,53 эквив., 20%). Полученную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали, фильтровальный осадок промывали MeOH (3×0 мл). Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления и после лиофилизации получали 2-(2-((1S,4s)-4-(((2R,3S)-3-(N-(трет-бутоксикарбонил)метансульфонамидо)пирролидин-2-ил)метокси)циклогексил)фенокси)уксусную кислоту (607 мг, 72,10%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+ = 527$.



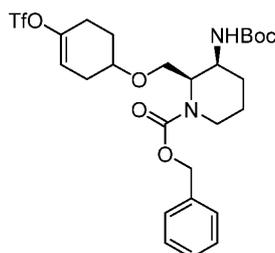
К перемешиваемому раствору 2-(2-((1S,4s)-4-(((2R,3S)-3-(N-(трет-бутоксикарбонил)метансульфонамидо)пирролидин-2-ил)метокси)циклогексил)фенокси)уксусной кислоты (100,00 мг, 0,190 ммоль, 1,00 эквив.) и DIPEA (73,62 мг, 0,570 ммоль, 3 эквив.) в MeCN (80 мл) добавляли HATU (108,30 мг, 0,285 ммоль, 1,5 эквив.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением трет-бутил(метилсульфонил)((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пирролидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)карбамата (29,9 мг, 31,00%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+ = 509$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,19 (dt, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,91 (dt, 1H), 6,79 (dd, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,73-4,59 (m, 2H), 4,40-4,24 (m, 2H), 4,14 (dd, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,58 (dt, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,42-3,28 (m, 4H), 3,21 (dd, 1H), 2,69-2,49 (m, 2H), 2,32 (dt, 1H), 2,21-2,07 (m, 2H), 1,89 (d, 1H), 1,50 (s, 9H) 1,25-1,49 (m, 2H).



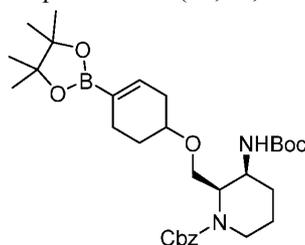
К перемешиваемому раствору трет-бутил(метилсульфонил)((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пирролидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)карбамата (217,00 мг, 0,427 ммоль, 1,00 эквив.) и TFA (2,00 мл, 26,926 ммоль, 63,11 эквив.) в DCM (4 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления.

Неочищенный продукт (150 мг) очищали методом преп. ВЭЖХ с получением N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пирролидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (90 мг, 51,64%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+ = 409$; 1H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄): δ 7,18 (dt, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,93-6,84 (m, 2H), 5,16 (d, 1H), 4,37 (dd, 1H), 4,29 (dt, 1H), 4,23-4,09 (m, 3H), 3,80 (s, 1H), 3,70 (dt, 1H), 3,55-3,48 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,74-2,51 (m, 2H), 2,49-2,34 (m, 1H), 2,34-2,19 (m, 1H), 2,23-2,09 (m, 2H), 1,90 (d, 1H), 1,58-1,42 (m, 2H), 1,42-1,24 (m, 2H).

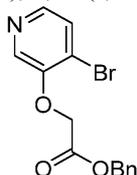
Пример 1.9



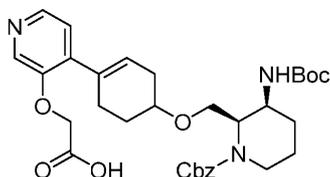
К перемешиваемому раствору бензил-(2R,3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[[4-(оксоциклогексил)окси]метил]пиперидин-1-карбоксилата (30,0 г, 1,0 эквив., 65,1 ммоль) в THF (300 мл) добавляли KHMDS (78,2 мл, 1,2 эквив., 78,2 ммоль) при -78°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при -78°C . С последующим добавлением 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-трифторметансульфонилметансульфонамида (27,9 г, 1,2 эквив., 78,2 ммоль) в THF (100 мл) капельно при -78°C . Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при -78°C . Смесь добавляли капельно к 200 мл насыщ. раствора NH_4Cl (вод.) при 0°C . Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем с получением бензил-(2R,3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[[4-(трифторметансульфонилокси)циклогекс-3-ен-1-ил]окси]метил]пиперидин-1-карбоксилата (41,0 г, неочищенное вещество) в виде масла.



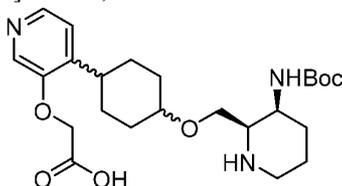
К раствору бензил-(2R,3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[[4-(трифторметансульфонилокси)циклогекс-3-ен-1-ил]окси]метил]пиперидин-1-карбоксилата (350 г, 1,0 эквив., 0,59 моль) и бис(пиноколато)дибора (180 г, 1,2 эквив., 0,71 моль) в 1,4-диоксане (3,5 л) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (24,1 г, 0,05 эквив., 29,5 ммоль) и ацетат калия (116 г, 2,0 эквив., 1,18 моль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением бензил-(2R,3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил]окси]метил]пиперидин-1-карбоксилата (90,8 г, 26,2%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 571$; ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 7,41-7,24 (m, 5H), 6,91 (brs, 1H), 6,30 (brs, 1H), 5,08 (brs, 2H), 4,54 (brs, 1H), 3,85 (d, $J = 13,3$ Гц, 1H), 3,75-3,40 (m, 4H), 2,91-2,70 (s, 1H), 2,40-2,24 (m, 1H), 2,21-2,05 (m, 1H), 2,02-1,85 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,39 (s, 11H), 1,18 (s, 12H).



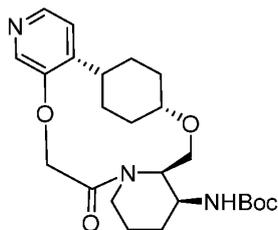
К перемешиваемому раствору/смеси 4-бромпиридин-3-ола (500 мг, 1,0 эквив., 2,87 ммоль) и бензил-2-бромацетата (658 мг, 1,0 эквив., 2,87 ммоль) в ацетонитриле (10,0 мл) добавляли K_3PO_4 (915 мг, 1,5 эквив., 4,31 ммоль) капельно при комнатной температуре в воздушной атмосфере. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом преп. ТСХ с получением бензил-2-[(4-бромпиридин-3-ил)окси]ацетата (60,0 мг, 16,2%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 322,0$; ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 8,36 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,32-7,43 (m, 5H), 7,32 (d, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,50 (s, 1H).



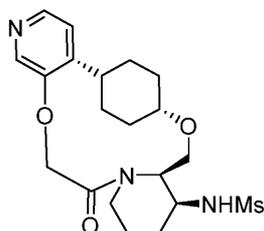
К раствору бензил-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил]окси]метилпиперидин-1-карбоксилата (400,0 мг, 1,0 эквив., 0,701 ммоль) и бензил-2-[[4-бромпиридин-3-ил]окси]ацетата (271,0 мг, 1,0 эквив., 0,841 ммоль) в 1,4-диоксане (4,0 мл) и H₂O (1,0 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (114,5 мг, 0,20 эквив., 0,140 ммоль) и Na₂CO₃ (148,6 мг, 2,0 эквив., 1,40 ммоль). После перемешивания в течение 5 ч при 85°C в атмосфере азота, полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением ([4-[4-([1-[(бензилокси)карбонил]-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-2-ил]метокси]циклогекс-1-ен-1-ил]пиридин-3-ил]окси)уксусной кислоты (300,0 мг, 64,7%) в виде масла. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 596,3.



К перемешиваемому раствору бензил-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[[4-[3-(2-оксо-2-феноксиситоокси)пиридин-4-ил]циклогекс-3-ен-1-ил]окси]метилпиперидин-1-карбоксилата (200,0 мг, 1,0 эквив., 0,298 ммоль) и Pd(OH)₂/C (125,4 мг, 3,0 эквив., 0,893 ммоль) в изобутаноле (10,0 мл) добавляли HCOONH₄ (375,5 мг, 20,0 эквив., 5,95 ммоль) капельно при комнатной температуре в воздушной атмосфере. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали, фильтровальный осадок промывали ацетонитрилом (3×10 мл). Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением ([4-[4-([3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-2-ил]метокси]циклогексил]пиридин-3-ил]окси)уксусной кислоты (80 мг, 52,2%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 464,3.



К перемешиваемому раствору ([4-[4-([3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-2-ил]метокси]циклогексил]пиридин-3-ил]окси)уксусной кислоты (80,0 мг, 1,0 эквив., 0,173 ммоль) и HATU (98,4 мг, 1,5 эквив., 0,259 ммоль) в ацетонитриле (800,0 мл) добавляли диизопропилэтиламин (66,9 мг, 3,0 эквив., 0,518 ммоль) капельно при комнатной температуре в воздушной атмосфере. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в воздушной атмосфере. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой хроматографии с получением трет-бутил-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-3,8-диокса-1(4,3)-пиридин-5(2,1)-пиперидин-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)карбамата (25,0 мг, 23,4%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 445,3.



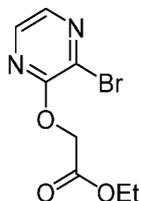
(Соединение 47)

К перемешиваемому раствору трет-бутил-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-3,8-диокса-1(4,3)-пиридин-5(2,1)-пиперидин-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)карбамата (15,0 мг, 1,0 эквив., 0,034 ммоль) в HCl (газообразном) в 1,4-диоксане (5,0 мл) при комнатной температуре в воздушной атмосфере. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в воздушной атмосфере. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 303,2.

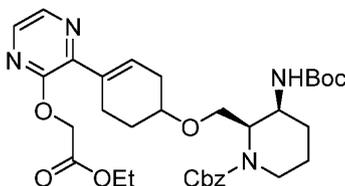
К перемешиваемому раствору неочищенного амина (15,0 мг, 1,0 эквив., 0,043 ммоль) и триэтиламина (22,0 мг, 5,0 эквив., 0,217 ммоль) в дихлорметане (5,0 мл) добавляли MsCl (24,9 мг, 5,0 эквив., 0,217 ммоль) капельно при комнатной температуре в воздушной атмосфере и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом преп. ВЭЖХ с получением N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-3,8-диокса-1(4,3)-пиридин-5(2,1)-пиперидин-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (1,0

мг, 5,0%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+$ = 423,2; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,17-8,07 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 5,49 (d, 1H), 5,27-5,20 (1H, m), 4,24 (d, 1H), 4,00-3,91 (1H, m), 3,85 (d, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,64 (d, 1H), 3,58-3,56 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,70 (s, 2H), 2,28 (s, 1H), 2,20 (d, 2H), 1,90 (s, 4H), 1,74 (d, 2H), 1,50 (s, 2H), 1,31 (s, 1H).

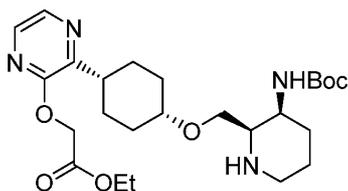
Пример 1.10



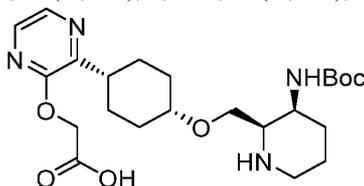
К перемешиваемому раствору 2-бром-3-фторпиразина (2,00 г, 1,0 эквив., 11,3 ммоль), K_2CO_3 (3,12 г, 2,0 эквив., 22,6 ммоль) в DMF (80 мл) добавляли этил-2-гидроксиацетат (0,94 г, 0,8 эквив., 9,04 ммоль) при комнатной температуре в воздушной атмосфере. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 60°C. Полученную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением этил-2-[(3-бромпиразин-2-ил)окси]ацетата (1,70 г, 57,6%) в виде масла. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+$ = 262; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,25 (m, 2H), 1,28 (t, 3H).



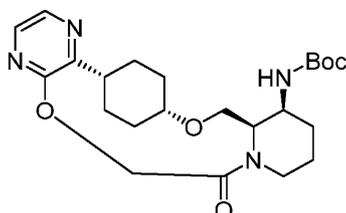
К перемешиваемому раствору этил-2-[(3-бромпиразин-2-ил)окси]ацетата (1,60 г, 1,2 эквив., 6,31 ммоль) и бензил-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил]окси]метилпиперидин-1-карбоксилата (3,00 г, 1,0 эквив., 5,26 ммоль) в диоксане (48 мл) и воде (12 мл) добавляли Na_2CO_3 (1,67 г, 3,0 эквив., 15,8 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (384 мг, 0,1 эквив., 0,526 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C в атмосфере азота. Остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем с получением бензил-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[[4-[3-(2-этокси-2-оксоэтокси)пиразин-2-ил]циклогекс-3-ен-1-ил]окси]метилпиперидин-1-карбоксилата (2,70 г, 82,2%) в виде масла. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+$ = 626; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,16 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,40-7,30 (m, 5H), 6,77 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,26-5,05 (m, 2H), 4,94 (t, 2H), 4,61 (s, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,06 (d, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,96-2,71 (m, 2H), 2,60 (d, 2H), 2,31 (d, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,95 (s, 1H), 1,83 (s, 2H), 1,72 (d, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,42 (d, 9H), 1,32-1,27 (m, 4H).



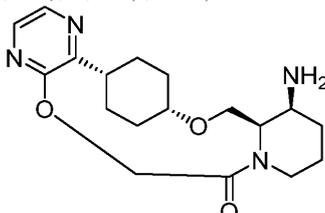
Смесь бензил-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[[4-[3-(2-этокси-2-оксоэтокси)пиразин-2-ил]циклогекс-3-ен-1-ил]окси]метилпиперидин-1-карбоксилата (4,00 г, 1,0 эквив., 6,40 ммоль) и Pd/C (1,36 г, 2,0 эквив., 12,8 ммоль) в *i*-PrOH (300 мл) перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали, фильтровальный осадок промывали *i*-PrOH и концентрировали с получением остатка, который очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением этил-2-((3-((1S,4s)-4-(((2R,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)циклогексил)пиразин-2-ил)окси)ацетата (1,20 г, 38,1%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+$ = 494; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,09 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,21 (q, 2H), 3,81 (q, 1H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,47 (dd, 1H), 3,40 (dd, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,10-2,94 (m, 2H), 2,70 (td, 1H), 2,08 (dd, 2H), 1,97 (td, 2H), 1,85 (dd, 1H), 1,74-1,59 (m, 6H), 1,58-1,50 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,26 (m, 3H).



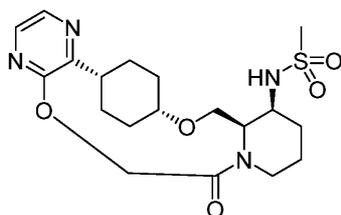
К перемешиваемому раствору этил-2-([3-[4-([3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-2-ил]метокси)циклогексил]пиазин-2-ил]окси)ацетата (900 мг, 1,0 эквив., 1,83 ммоль) в воде (3 мл) и *i*-PrOH (20 мл) добавляли гидроксид лития (87,5 мг, 2,0 эквив., 3,65 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. HCl (3,7 мл, 1M) добавляли к ней и затем концентрировали. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением 2-((3-((1S,4s)-4-(((2R,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)циклогексил)пиазин-2-ил)окси)уксусной кислоты (600 мг, 70,7%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+ = 466$.



К перемешиваемому раствору 2-((3-((1S,4s)-4-(((2R,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)циклогексил)пиазин-2-ил)окси)уксусной кислоты (500 мг, 1,0 эквив., 1,08 ммоль) и NATU (614 мг, 1,5 эквив., 1,61 ммоль) в MeCN (500 мл) добавляли диизопропилэтиламин (417 мг, 3,0 эквив., 3,23 ммоль) капельно при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. После фильтрования фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением трет-бутил-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-3,8-диокса-1(2,3)-пиазин-5(2,1)-пиперидин-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)карбамата (200 мг, 42,1%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+ = 448$; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,06-7,93 (m, 2H), 5,56-5,18 (m, 2H), 5,03-4,59 (m, 2H), 4,43 (s, 1H), 3,87 (d, 2H), 3,78-3,61 (m, 2H), 3,50 (td, 1H), 2,97 (dd, 1H), 2,62 (d, 1H), 2,38-2,05 (m, 3H), 2,03-1,78 (m, 4H), 1,76-1,55 (m, 5H), 1,40 (s, 13H).



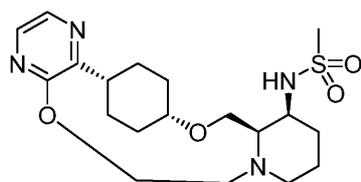
К перемешиваемому раствору трет-бутил-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-3,8-диокса-1(2,3)-пиазин-5(2,1)-пиперидин-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)карбамата (300 мг) в дихлорметане (10 мл) добавляли TFA (2,00 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Удаляли растворитель с получением остатка, который очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением (2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-амино-3,8-диокса-1(2,3)-пиазин-5(2,1)-пиперидин-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-6-она (220 мг, 94,5%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+ = 347$.



(Соединение 55)

К перемешиваемому раствору (2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-амино-3,8-диокса-1(2,3)-пиазин-5(2,1)-пиперидин-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-6-она (260 мг, 1,0 эквив., 0,751 ммоль) и диизопропилэтиламина (484 мг, 5,0 эквив., 3,75 ммоль) в дихлорметане (8 мл) добавляли MsCl (257,9 мг, 3,0 эквив., 2,25 ммоль) капельно при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-3,8-диокса-1(2,3)-пиазин-5(2,1)-пиперидин-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)метансульфонамид (260 мг, 81,6%) в виде масла. Рацемический продукт разделяли методом хиральной преп. ВЭЖХ с получением чистого энантиомера (97,6 мг, 37,5%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+ = 426$; ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,08-7,96 (m, 2H), 5,37 (d, 1H), 5,25 (dt, 1H), 4,82 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,12-3,87 (m, 2H), 3,85-3,73 (m, 1H), 3,71-3,56 (m, 2H), 3,48 (d, 1H), 3,04 (s, 2H), 3,02-2,88 (m, 3H), 2,66 (d, 1H), 2,44-2,17 (m, 2H), 2,01-1,82 (m, 3H), 1,82-1,63 (m, 2H), 1,64-1,48 (m, 2H), 1,48-1,27 (m, 2H).

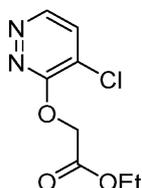
Пример 1.11



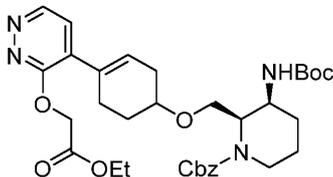
(Соединение 67)

К перемешиваемому раствору N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-3,8-диокса-1(2,3)-пиразин-5(2,1)-пиперидин-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (10,00 мг, 1,0 эквив., 0,024 ммоль) в THF (2 мл) добавляли $\text{NH}_3\text{Me}_2\text{S}$ (8,95 мг, 5,0 эквив., 0,118 ммоль) капельно при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь очищали методом преп. ВЭЖХ с получением N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-3,8-диокса-1(2,3)-пиразин-5(2,1)-пиперидин-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (7,4 мг, 76,5%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 411,5$; ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,01 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,93 (d, 1H), 4,48-4,37 (m, 1H), 4,27 (t, 1H), 3,87 (d, 2H), 3,77-3,63 (m, 2H), 3,28 (d, 1H), 3,00 (s, 7H), 2,96-2,81 (m, 2H), 2,76-2,62 (m, 1H), 2,49 (s, 1H), 2,20-2,05 (m, 2H), 2,04 (d, 1H), 1,90-1,79 (m, 1H), 1,74 (d, 2H), 1,67 (s, 1H), 1,50 (dd, 3H), 1,40-1,30 (m, 1H).

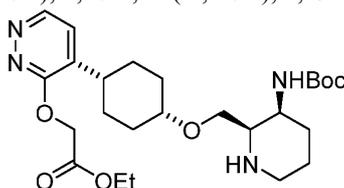
Пример 1.12



К раствору 4-хлорпиридазин-3(2H)-она (5,00 г, 1,0 эквив., 38,3 ммоль) и диацетоксиридия (1,69 г, 0,1 эквив., 3,83 ммоль) в CH_2Cl_2 (25 мл) добавляли этил-2-диацетат (4,37 г, 1,0 эквив., 38,3 ммоль) в CH_2Cl_2 (40 мл) капельно в течение 5 ч при 45°C. Полученную смесь перемешивали в течение еще 6 ч при 45°C. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом преп. ТСХ с получением этил-2-((4-хлорпиридазин-3-ил)окси)ацетата (1 г) в виде масла. ЖХМС (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 217$; ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,78 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,29-4,25 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Гц, 4H).

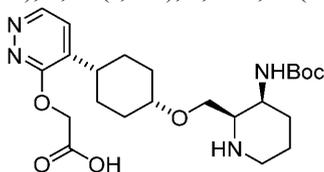


К раствору этил-2-((4-хлорпиридазин-3-ил)окси)ацетата (1,00 г, 1,0 эквив., 4,62 ммоль) и бензил-(2R,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (2,64 г, 1,0 эквив., 4,62 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и воде (10 мл) добавляли карбонат цезия (3,10 г, 1,0 эквив., 9,23 ммоль) и $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (1,10 г, 0,2 эквив., 923,3 мкмоль). После перемешивания в течение 3 ч при 80°C в атмосфере азота, полученную смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением бензил-(2R,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(((4-(3-(2-этокси-2-оксоэтокси)пиридазин-4-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (1,21 г, 38,0%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 625$; ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,79 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,37 (t, J = 2,8 Гц, 5H), 7,23 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,29-4,97 (m, 4H), 4,61 (s, 1H), 4,26 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 4,06 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,85-3,87 (m, 2H), 3,69 (d, J = 12,6 Гц, 2H), 2,86 (s, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,30 (s, 1H), 1,67-2,05 (m, 6H), 1,40-1,42 (m, 10H), 1,29-1,31 (m, 4H).

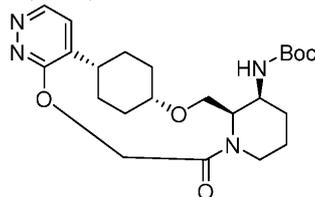


К раствору бензил-(2R,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(((4-(3-(2-этокси-2-оксоэтокси)пиридазин-4-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (1,21 г, 1,0 эквив., 1,94 ммоль) в изопропанол (100 мл) добавляли Pd/C (1,10 г, 10% масс, 0,5 эквив., 968,4 мкмоль) в атмосфере азота. Полученную смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 4 ч в атмосфере водорода с по-

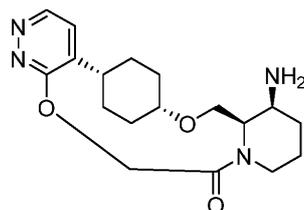
мощью баллона с водородом. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением этил-2-((4-((1R,4r)-4-(((2R,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)циклогексил)пиридазин-3-ил)окси)ацетата (270,0 мг) в виде твердого вещества и этил-2-((4-((1S,4s)-4-(((2R,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)циклогексил)пиридазин-3-ил)окси)ацетата (410,0 мг) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+$ = 493; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,78 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,25 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 3,65 (s, 1H), 3,53 (d, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,92 (d, J = 13,6 Гц, 1H), 1,73 (s, 5H), 1,59-1,61 (m, 10H), 1,45 (s, 9H), 1,29-1,31 (m, 4H).



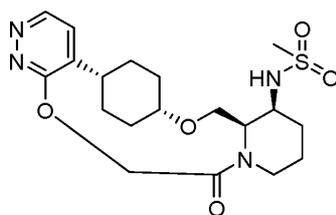
К раствору этил-2-((4-((1S,4s)-4-(((2R,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)циклогексил)пиридазин-3-ил)окси)ацетата (400,0 мг, 1,0 эквив., 812,0 мкмоль) в MeOH (10 мл) добавляли гидроксид лития (59,0 мг, 3,0 эквив., 2,44 ммоль) в воде (3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 25°C. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением 2-((4-((1S,4s)-4-(((2R,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)циклогексил)пиридазин-3-ил)окси)уксусной кислоты (355,0 мг, 85%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+$ = 465; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,54 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,79 (s, 1H), 3,55 (s, 1H), 3,47 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 3,15-3,17 (m, 6H), 2,88 (s, 2H), 2,65 (s, 1H), 1,97-1,99 (m, 2H), 1,86-1,88 (m, 1H), 1,61-1,63 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).



К раствору 2-((4-((1S,4s)-4-(((2R,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)циклогексил)пиридазин-3-ил)окси)уксусной кислоты (350,0 мг, 1,0 эквив., 0,753 ммоль) и HATU (344,0 мг, 1,2 эквив., 0,904 ммоль) в MeCN (800 мл) добавляли диизопропилэтиламин (146 мг, 1,5 эквив., 1,13 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 25°C. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением трет-бутил-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-3,8-диокса-1(4,3)-пиридазин-5(2,1)-пиперидин-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)карбамата (283,0 мг, 76%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+$ = 447.



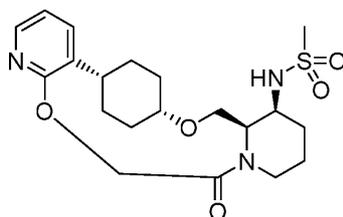
К раствору трет-бутил-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-3,8-диокса-1(4,3)-пиридазин-5(2,1)-пиперидин-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)карбамата (270,0 мг, 1,0 эквив., 0,605 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли TFA (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь подщелачивали до pH 8 насыщенным раствором Na₂CO₃ (вод. 10 мл). Полученную смесь экстрагировали CH₂Cl₂ (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением (2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-амино-3,8-диокса-1(4,3)-пиридазин-5(2,1)-пиперидин-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-6-она (140,0 мг, 60%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+$ = 347.



(Соединение 56)

К раствору (2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-амино-3,8-диокса-1(4,3)-пиридазин-5(2,1)-пиперидин-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-6-она (50,0 мг, 1,0 эквив., 0,14 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли MsCl (25,0 мг, 1,5 эквив., 0,22 ммоль) капельно. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенную смесь очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-3,8-диокса-1(4,3)-пиридазин-5(2,1)-пиперидин-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)метансульфон-амида (44,0 мг, 0,10 ммоль, 72%) в видетвердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 425; рацемическую смесь (44,0 мг) разделяли методом преп. хиральной ВЭЖХ с получением чистых энантимеров в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 425: ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,70 (td, 1H), 7,44 (td, J = 5,0, 1,6 Гц, 1H), 5,52 (dt, J = 12,2, 2,6 Гц, 1H), 5,26 (dt, J = 10,5, 4,7 Гц, 1H), 4,99-4,90 (m, 1H), 4,67-4,39 (m, 1H), 4,09-3,92 (m, 1H), 3,90-3,78 (m, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,66 (dt, J = 6,6, 3,9 Гц, 1H), 3,58 (ddd, J = 9,3, 4,1, 1,5 Гц, 1H), 3,47 (t, J = 12,2 Гц, 1H), 3,00-3,02 (m, 3H), 2,88-2,72 (m, 1H), 2,71-2,53 (m, 1H), 2,42-2,27 (m, 1H), 2,22 (d, 1H), 1,88 (d, J = 12,6 Гц, 3H), 1,80-1,54 (m, 2H), 1,52-1,35 (m, 3H), 1,34-1,25 (m, 1H).

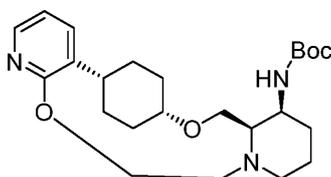
Пример 1.13



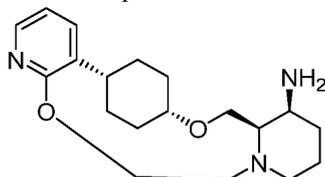
(Соединение 46)

К раствору (2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-амино-3,8-диокса-1(3,2)-пиридин-5(2,1)-пиперидин-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-6-она (338 мг, 1,0 эквив., 0,98 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли ТЕА (297 мг, 1,0 эквив., 2,94 ммоль) и MsCl (561 мг, 5,0 эквив., 4,90 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 25°C. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-3,8-диокса-1(3,2)-пиридин-5(2,1)-пиперидин-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (300 мг, 72,3%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 424: ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,97 (dd, J = 5,0, 2,0 Гц, 1H), 7,49 (ddd, J = 12,6, 7,1, 1,9 Гц, 1H), 6,91 (ddd, J = 13,8, 7,1, 5,1 Гц, 1H), 5,33-5,35 (m, 1H), 5,24 (dt, J = 10,3, 4,7 Гц, 1H), 4,45 (t, J = 10,9 Гц, 1H), 3,97 (t, J = 9,9 Гц, 1H), 3,71-3,91 (m, 2H), 3,65 (dt, J = 11,0, 5,0 Гц, 1H), 3,57 (dd, J = 9,1, 4,0 Гц, 1H), 3,44-3,54 (m, 1H), 3,04 (s, 2H), 2,98 (s, 1H), 2,66 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 2,14-2,42 (m, 2H), 1,80-1,99 (m, 3H), 1,62-1,80 (m, 2H), 1,36-1,60 (m, 3H), 1,22-1,36 (m, 1H).

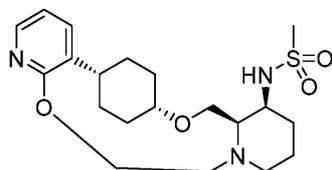
Пример 1.14



К раствору трет-бутил-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-3,8-диокса-1(3,2)-пиридин-5(2,1)-пиперидин-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)карбамата (250 мг, 1,0 эквив., 0,561 ммоль) в THF (10 мл) добавляли ВН₃Ме₂S (213 мг, 5,0 эквив., 2,81 ммоль) при комнатной температуре. Раствор перемешивали в течение 2 ч при 25°C. Реакцию гасили добавлением MeOH. Полученный раствор концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением трет-бутил-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-3,8-диокса-1(3,2)-пиридин-5(2,1)-пиперидин-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)карбамата (160 мг, 66,1%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 432.



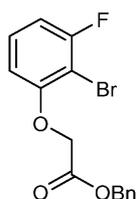
К раствору трет-бутил-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-3,8-диокса-1(3,2)-пиридин-5(2,1)-пиперидин-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)карбамата (160 мг, 1,0 эквив., 0,371 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли TFA (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 25°C. Полученный раствор концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением (2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-3,8-диокса-1(3,2)-пиридин-5(2,1)-пиперидин-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-амина (120 мг, 72,7%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 332.



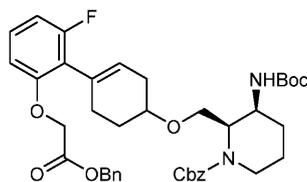
(Соединение 65)

К раствору (2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-3,8-диокса-1(3,2)-пиридин-5(2,1)-пиперидин-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-амина (60 мг, 1,0 эквив., 0,18 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (4 мл) добавляли метансульфонилхлорид (62 мг, 1,0 эквив., 0,54 ммоль) и триэтиламин (92 мг, 5,0 эквив., 0,91 ммоль) капельно. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-3,8-диокса-1(3,2)-пиридин-5(2,1)-пиперидин-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (50 мг, 67%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 410. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,94 (dd, J = 5,1, 1,9 Гц, 1H), 7,47 (dd, J = 7,2, 1,9 Гц, 1H), 6,86 (dd, J = 7,2, 5,1 Гц, 1H), 4,20-4,37 (m, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,05 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,94 (s, 1H), 2,84 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 2,65 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 2,44 (s, 1H), 1,98-2,12 (m, 2H), 1,89 (s, 1H), 1,79 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 1,58-1,73 (m, 2H), 1,43-1,53 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 1,32 (d, J = 7,6 Гц, 1H).

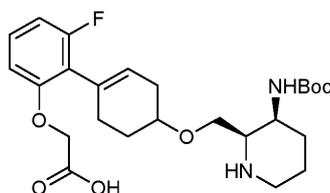
Пример 1.15



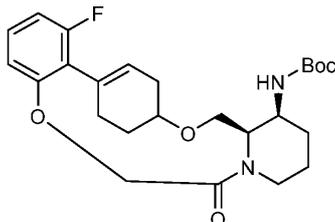
Смесь 2-бром-3-фторфенола (3,00 г, 1,0 эквив., 15,7 ммоль), бензил-2-бромацетата (4,32 г, 1,2 эквив., 18,9 ммоль) и K₃PO₄ (6,67 г, 2,0 эквив., 31,4 ммоль) в ацетонитриле (45,0 мл) перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасили водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением бензил-2-(2-бром-3-фторфенокси)ацетата (5,3 г, 99,5%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 340; ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 7,35-7,40 (5H, m), 7,31-7,35 (1H, m), 7,00 (1H, td), 6,91 (1H, dt), 5,21 (2H, s), 5,06 (2H, s).



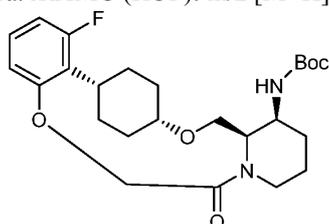
Смесь бензил-(2R,3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил]окси]метил]пиперидин-1-карбоксилата (500,0 мг, 1,0 эквив., 0,876 ммоль), бензил-2-(2-бром-3-фторфенокси)ацетата (386,4 мг, 1,3 эквив., 1,14 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (142,8 мг, 0,2 эквив., 0,175 ммоль) и K₂CO₃ (302,8 мг, 2,5 эквив., 2,19 ммоль) в 1,4-диоксане (8,0 мл) и H₂O (2,0 мл) перемешивали в течение ночи при 80°C в атмосфере азота. Реакцию гасили водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом преп. ТСХ с получением бензил-2-[[[4-[2-[2-(бензилокси)-2-оксоэтокси]-6-фторфенил]циклогекс-3-ен-1-ил]окси]метил]-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (470 мг, 76,3%) в виде масла. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 704.



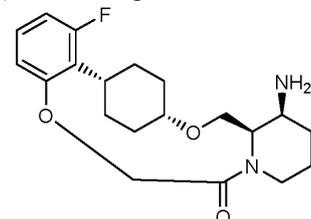
Смесь бензил-2-[[4-[2-[2-(бензилокси)-2-оксоэтокси]-6-фторфенил]циклогекс-3-ен-1-ил]окси]метил]-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (100,0 мг, 1,0 эквив., 0,142 ммоль) и Pd/C (30,3 мг, 2,0 эквив., 0,285 ммоль) в *i*-PrOH (6,0 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали, фильтровальный осадок промывали *i*-PrOH (3×3 мл). Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением 2-[4-[[3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-2-ил]метокси]циклогекс-1-ен-1-ил]-3-фторфеноксиуксусной кислоты (58,0 мг, 85,2%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+ = 480$.



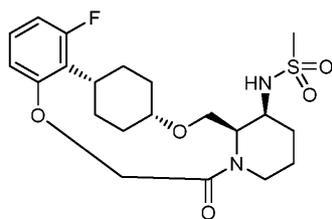
К раствору 2-((4'-(((2R,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)-6-фтор-2',3',4',5'-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-2-ил)окси)уксусной кислоты (53,0 мг, 1,0 эквив., 0,11 ммоль) и диизопропилэтиламина (43 мг, 3,0 эквив., 0,33 ммоль) в ацетонитриле (53 мл) добавляли НАТУ (63,0 мг, 1,5 эквив., 0,17 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота, полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением трет-бутил-((5²R,5³S,E)-1⁶-фтор-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-2¹-ен-5³-ил)карбамата (36,0 мг, 71%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+ = 462$.



К раствору трет-бутил-((5²R,5³S,E)-1⁶-фтор-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-2¹-ен-5³-ил)карбамата (30,0 мг, 1,0 эквив., 65 мкмоль) и Pd/C (6,9 мг, 1 эквив., 65 мкмоль) в MeOH (6 мл). После перемешивания в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода, полученную смесь фильтровали, фильтровальный осадок промывали MeOH (3×3 мл). Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением трет-бутил-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁶-фтор-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)карбамата (28,0 мг, 93%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+ = 463,6$.



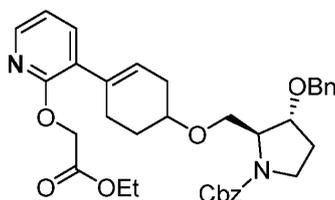
К раствору трет-бутил-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁶-фтор-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)карбамата (28,0 мг, 1,0 эквив., 61 мкмоль) в TFA (1,25 мл) и дихлорметане (5 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением (2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-амино-1⁶-фтор-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-6-она (20,0 мг, 91%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+ = 363,5$.



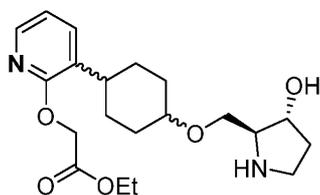
(Соединение 49)

К раствору (2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-амино-1⁶-фтор-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-6-она (15,0 мг, 1,0 эквив., 41 мкмоль) и диизопропилэтиламина (11,0 мг, 2,0 эквив., 83 мкмоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли MsCl (5,7 мг, 1,2 эквив., 50 мкмоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота, полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁶-фтор-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (18,0 мг, 99%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 441,4; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,15 (td, J = 8,2, 6,4 Гц, 1H), 6,71 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 5,33 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 5,23 (dt, J = 10,5, 4,7 Гц, 1H), 4,66-4,89 (m, 1H), 4,14 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 3,95 (dd, J = 11,0, 9,1 Гц, 1H), 3,69-3,84 (m, 2H), 3,64 (dt, J = 11,4, 5,4 Гц, 1H), 3,43-3,59 (m, 2H), 3,16 (tt, J = 12,2, 5,6 Гц, 1H), 3,00-3,03 (m, 3H), 2,61-2,77 (m, 1H), 2,24-2,36 (m, 1H), 2,19-2,21 (m, 1H), 2,05 (s, 1H), 1,81-1,96 (m, 3H), 1,71 (q, J = 9,7, 8,1 Гц, 2H), 1,50 (ddd, J = 14,7, 12,9, 5,2 Гц, 1H), 1,41 (dq, J = 11,4, 6,4, 4,6 Гц, 2H), 1,31 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 1,24 (d, J = 13,4 Гц, 1H).

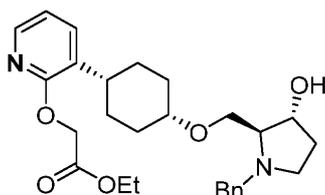
Пример 1.16



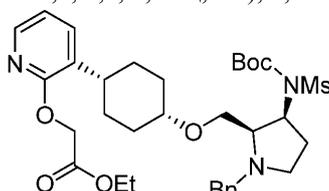
К перемешиваемому раствору бензил-(2S,3R)-3-(бензилокси)-2-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)окси)метилпирролидин-1-карбоксилата (11,2 г, 1,0 эквив., 20,5 ммоль) и Na₂CO₃ (4,34 г, 2,0 эквив., 0,041 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) и H₂O (20,0 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (2,99 г, 0,2 эквив., 0,004 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 100°C. Реакцию гасили водой при комнатной температуре и полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×300 мл). Объединенную органическую смесь сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом преп. ТСХ с получением бензил-(2S,3R)-3-(бензилокси)-2-((4-[2-(2-этокси-2-оксоэтокси)пиридин-3-ил]циклогекс-3-ен-1-ил)окси)метилпирролидин-1-карбоксилата (8,3 г, 67,5%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 601,5; ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,99 (dd, J = 4,9, 2,2 Гц, 1H), 7,44 (dt, J = 7,2, 1,8 Гц, 1H), 7,29-7,41 (m, 10H), 6,88 (dd, J = 7,3, 5,0 Гц, 1H), 5,83 (d, J = 13,8 Гц, 1H), 5,06-5,35 (m, 2H), 4,93 (d, J = 2,2 Гц, 2H), 4,48-4,66 (m, 2H), 4,24 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 4,08-4,11 (m, 2H), 3,61 - 3,83 (m, 2H), 3,28-3,60 (m, 3H), 2,43-2,48 (m, 3H), 1,86-2,25 (m, 4H), 1,62-1,83 (m, 1H), 1,28 (t, J = 7,2 Гц, 3H).



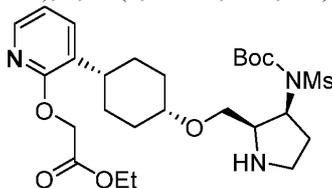
К перемешиваемому раствору бензил-(2S,3R)-3-(бензилокси)-2-((4-[2-(2-этокси-2-оксоэтокси)пиридин-3-ил]циклогекс-3-ен-1-ил)окси)метилпирролидин-1-карбоксилата (8,30 г, 1,0 эквив., 13,8 ммоль) и HCOONH₄ (8,71 г, 10,0 эквив., 138 ммоль) в i-PrOH (200 мл) добавляли Pd(OH)₂/C (1,94 г, 0,014 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение еще 5 ч при 80°C. Полученную смесь фильтровали, фильтровальный осадок промывали i-PrOH (2×100 мл). Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением этил-2-[[3-(4-[[2S,3R)-3-гидрокси-пирролидин-2-ил]метокси]циклогексил)пиридин-2-ил]окси]ацетата (4,2 г, 80,3%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 379,3; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,87-8,00 (m, 1H), 7,58 (ddd, J = 9,7, 7,4, 1,9 Гц, 1H), 6,97 (dt, J = 7,3, 5,1 Гц, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,11 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 3,88-3,92 (m, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,32-3,42 (m, 2H), 3,26 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 2,74-3,00 (m, 4H), 2,04-2,18 (m, 1H), 1,96 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 1,76-1,91 (m, 2H), 1,69 (t, J = 11,6 Гц, 1H), 1,44-1,63 (m, 4H), 1,26 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 1,17 (t, J = 7,1 Гц, 3H).



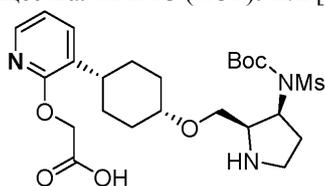
К перемешиваемому раствору этил-2-[[3-(4-[[2S,3R)-3-гидрокси-пирролидин-2-ил]метокси]циклогексил)пиридин-2-ил]окси]ацетата (7,50 г, 1,0 эквив., 19,8 ммоль) и $MgSO_4$ (2,39 г, 1,0 эквив., 0,020 ммоль) в дихлорметане (500 мл) добавляли бенальдегид (3,15 г, 1,5 эквив., 0,030 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (8,40 г, 2,0 эквив., 0,040 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение еще 8 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали методом преп. хиральной ВЭЖХ с получением этил-2-((3-(4-((1R,4s)-4-((2S,3R)-1-бензил-3-гидрокси-пирролидин-2-ил)метокси)циклогексил)пиридин-2-ил)окси)ацетата (3,0 г, 32,3%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+$ = 469,5; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,94 (dd, J = 4,9, 1,8 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 7,3, 2,0 Гц, 1H), 7,30-7,40 (m, 4H), 7,29 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,86 (dd, J = 7,3, 5,0 Гц, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,23 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 4,05 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 3,72-3,84 (m, 2H), 3,65 (dt, J = 11,6, 4,2 Гц, 2H), 3,45 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 2,92-2,97 (m, 2H), 2,77 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 2,62 (q, J = 8,8 Гц, 1H), 1,98-2,12 (m, 2H), 1,84-1,94 (m, 2H), 1,74 (ddd, J = 10,4, 9,9, 3,1 Гц, 4H), 1,53-1,66 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Гц, 3H).



К перемешиваемому раствору этил-2-[[3-(4-[[2S,3R)-1-бензил-3-гидрокси-пирролидин-2-ил]метокси]циклогексил)пиридин-2-ил]окси]ацетата (620,0 мг, 1,0 эквив., 1,32 ммоль) и трет-бутил-N-метансульфонилкарбамата (516,6 мг, 2,0 эквив., 2,65 ммоль) в THF (50,0 мл) добавляли PPh_3 (694,1 мг, 2,0 эквив., 2,65 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилат (535,1 мг, 2,0 эквив., 2,65 ммоль) порциями при 0°C в атмосфере азота в течение 1 ч. Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали $EtOAc$ (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом преп. ТСХ с получением этил-2-((3-[(1s,4s)-4-[[2R,3S)-1-бензил-3-[N-(трет-бутоксикарбонил)метансульфонамидо]пирролидин-2-ил]метокси]циклогексил)пиридин-2-ил]окси)ацетата (420,0 мг, 49,2%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+$ = 646,25; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,94 (dd, J = 5,0, 1,8 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,30-7,39 (m, 4H), 7,27 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 6,87 (dd, J = 7,4, 5,0 Гц, 1H), 4,93 (s, 3H), 4,09-4,30 (m, 3H), 3,71 (q, J = 8,7 Гц, 1H), 3,58 (dd, J = 9,9, 5,2 Гц, 1H), 3,47 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,99 (t, J = 8,3 Гц, 2H), 2,80-2,90 (m, 1H), 2,52 - 2,66 (m, 1H), 2,15 (d, J = 11,9 Гц, 3H), 2,00 (d, J = 12,5 Гц, 3H), 1,28 (d, J = 6,9 Гц, 3H).

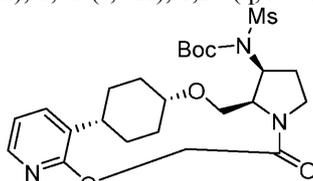


К раствору этил-2-((3-[(1S,4s)-4-[[2R,3S)-1-бензил-3-[N-(трет-бутоксикарбонил)метансульфонамидо]пирролидин-2-ил]метокси]циклогексил)пиридин-2-ил]окси]ацетата (360,8 мг, 1,0 эквив., 0,650 ммоль) в *i*-PrOH (20,0 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (18,3 мг, 0,2 эквив., 0,130 ммоль) в атмосфере азота. Смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 24 ч в атмосфере водорода с помощью баллона с водородом, фильтровали через слой целита и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученную смесь фильтровали, фильтровальный осадок промывали *i*-PrOH (2×20 мл). Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением этил-2-((3-[(1s,4s)-4-[[2R,3S)-3-[N-(трет-бутоксикарбонил)метансульфонамидо]пирролидин-2-ил]метокси]циклогексил)пиридин-2-ил]окси)ацетата (200,0 мг, 55,3%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+$ = 556,5.

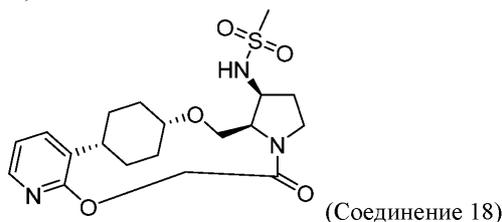


К перемешиваемому раствору этил-2-((3-[(1S,4s)-4-[[2R,3S)-3-[N-(трет-бутоксикарбонил)метан-

сульфонамидо]пирролидин-2-ил]метокси]циклогексил]пиридин-2-ил]окси)ацетата (200,0 мг, 1,0 эквив., 0,360 ммоль) в *i*-PrOH (5,0 мл) добавляли LiOH (10,3 мг, 1,2 эквив., 0,432 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением ([3-[(1S,4s)-4-[[[(2R,3S)-3-[N-(трет-бутоксикарбонил)метансульфонамидо]пирролидин-2-ил]метокси]циклогексил]пиридин-2-ил]окси)уксусной кислоты (100,0 мг, 52,7%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+$ = 528,5; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,89 (dd, $J = 4,9, 1,8$ Гц, 1H), 7,49 (dd, $J = 7,4, 1,9$ Гц, 1H), 6,86 (dd, $J = 7,3, 5,0$ Гц, 2H), 3,86-3,93 (m, 1H), 3,67-3,75 (m, 3H), 3,60 (d, $J = 9,7$ Гц, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,77 (t, $J = 12,1$ Гц, 1H), 1,80-2,20 (m, 6H), 1,41 (s, 9H), 1,27 (q, $J = 11,1, 10,5$ Гц, 2H).

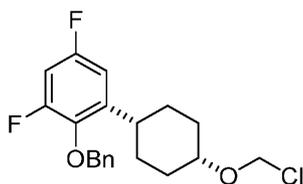


К перемешиваемому раствору ([3-[(1S,4s)-4-[[[(2R,3S)-3-[N-(трет-бутоксикарбонил)метансульфонамидо]пирролидин-2-ил]метокси]циклогексил]пиридин-2-ил]окси)уксусной кислоты (50,0 мг, 1,0 эквив., 0,095 ммоль) и NATU (72,1 мг, 2,0 эквив., 0,190 ммоль) в ацетонитриле (10,0 мл) добавляли диизопропиламин (24,5 мг, 2,0 эквив., 190 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением трет-бутил(метилсульфонил)((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-3,8-диокса-1(3,2)-пиридин-5(2,1)-пирролидин-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)карбамата (20,0 мг, 41,4%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+$ = 510,5.

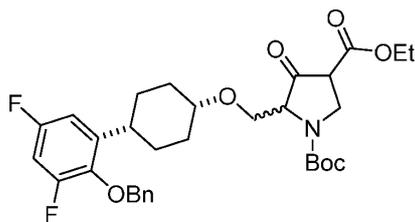


К перемешиваемому раствору трет-бутил(метилсульфонил)((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-3,8-диокса-1(3,2)-пиридин-5(2,1)-пирролидин-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)карбамата (3,40 мг, 1,0 эквив., 0,007 ммоль) в дихлорметане (1,0 мл) добавляли TFA (0,10 мл) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Смесь нейтрализовывали до pH 7 н NH₃ в MeOH. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-3,8-диокса-1(3,2)-пиридин-5(2,1)-пирролидин-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (2,1 мг, 76,1%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+$ = 410,3; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,00 (dd, $J = 5,0, 1,9$ Гц, 1H), 7,53 (dd, $J = 7,2, 1,9$ Гц, 1H), 6,95 (dd, $J = 7,2, 5,0$ Гц, 1H), 5,01 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 4,66 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 4,38 (dd, $J = 7,8, 3,4$ Гц, 1H), 4,06-4,27 (m, 3H), 3,82 (d, $J = 4,2$ Гц, 1H), 3,74 (td, $J = 9,9, 7,9$ Гц, 1H), 3,52 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,58-2,71 (m, 2H), 2,37-2,50 (m, 1H), 2,31 (ddt, $J = 11,6, 7,8, 2,0$ Гц, 1H), 2,09-2,21 (m, 2H), 1,91 (d, $J = 13,2$ Гц, 1H), 1,44-1,60 (m, 2H), 1,38 (td, $J = 14,5, 3,5$ Гц, 1H), 1,24-1,29 (m, 1H).

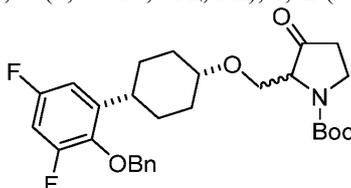
Пример 1.17



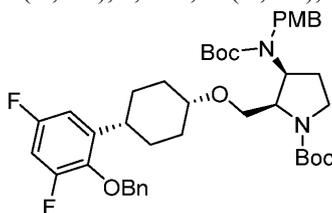
В круглодонную колбу емкостью 100 мл добавляли 4-[2-(бензилокси)-3,5-дифторфенил]циклогексан-1-ол (5,0 г, 1,0 эквив., 15,7 ммоль) и параформальдегид (0,71 г, 0,5 эквив., 7,85 ммоль) в TMSCl (15,0 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением 2-(бензилокси)-1-[4-(хлорметокси)циклогексил]-3,5-дифторбензола (5,5 г, 95,5%) в виде масла.



К перемешиваемому раствору 1-трет-бутил-3-этил-4-оксопирролидин-1,3-дикарбоксилата (6,90 г, 1,0 эквив., 7,66 ммоль) и DMPU (11,8 г, 3,3 эквив., 18,4 ммоль) в THF (140 мл) добавляли LDA (32,0 мл, 2,2 эквив., 47,2 ммоль) капельно в течение 5 мин при -78°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение еще 1,5 ч при 78°C . Растворяли 2-(бензилокси)-1-[4-(хлорметокси)циклогексил]-3,5-дифторбензол (9,84 г, 1,0 эквив., 3,762 ммоль) в THF (20 мл) и раствор фильтровали. К указанной выше смеси добавляли фильтрат капельно в течение 8 минут при -78°C . Итоговую смесь перемешивали в течение еще 30 минут при -78°C , затем полученную смесь перемешивали в течение еще 3 ч при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли водой (250 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (1×250 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением 1-трет-бутил-3-этил-5-[[4-[2-(бензилокси)-3,5-дифторфенил]циклогексил]окси]метил]-4-оксопирролидин-1,3-дикарбоксилата (10,2 г, 63,5%) в виде масла. ЖХМС (ИЭР): m/z [M-100]⁺ = 488,40; ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,31-7,48 (m, 5H), 6,65-6,75 (m, J = 2H), 5,01 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 4,27 (dtd, J = 9,6, 7,1, 6,3, 3,7 Гц, 2H), 4,13 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 4,04 (d, J = 13,9 Гц, 1H), 3,86 - 3,98 (m, 1H), 3,80 (t, J = 10,3 Гц, 1H), 3,64-3,76 (m, 1H), 3,60-3,65 (m, 1H), 3,50-3,55 (m, 1H), 2,87 (s, 1H), 1,89-1,91 (m, 2H), 1,57-1,78 (m, 2H), 1,49 (d, J = 8,2 Гц, 9H), 1,40 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 1,32 (dt, J = 10,2, 7,1 Гц, 6H).

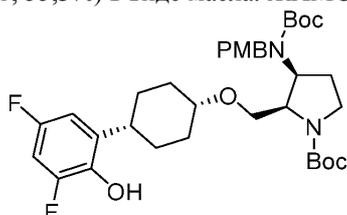


Раствор 1-трет-бутил-3-этил-5-[[4-[2-(бензилокси)-3,5-дифторфенил]циклогексил]окси]метил]-4-оксопирролидин-1,3-дикарбоксилата (2,00 г, 1,0 эквив., 3,40 ммоль) в DMSO (20,0 мл) и H_2O (2,0 мл) перемешивали в течение 3 ч при 125°C в атмосфере азота. Реакцию гасили водой (10 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл), фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением трет-бутил-3-оксо-2-[[[(1s,4s)-4-[2-(бензилокси)-3,5-дифторфенил]циклогексил]окси]метил]пирролидин-1-карбоксилата (1,40 г, 80,0%) в виде масла. ЖХМС (ИЭР): m/z [M-100]⁺ = 416,3; ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,38 (q, J = 7,7, 7,0 Гц, 5H), 6,72 (ddd, J = 11,1, 8,2, 2,9 Гц, 1H), 6,60-6,68 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,84-4,15 (m, 3H), 3,71-3,76 (m, 2H), 3,51 (s, 1H), 2,79-2,94 (m, 1H), 2,53-2,60 (m, 2H), 1,90-1,96 (m, 2H), 1,11-1,41 (m, 6H).

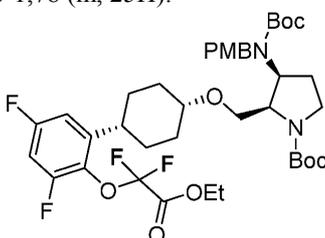


К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-(((1s,4s)-4-(2-(бензилокси)-3,5-дифторфенил)циклогексил)окси)метил]-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (2,50 г, 1,0 эквив., 4,8 ммоль) и MgSO_4 (1,8 г, 3,0 эквив., 15 ммоль) в дихлорметане (50 мл) затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,6 г, 2,5 эквив., 12 ммоль) и (4-метоксифенил)метанамин (2,60 г, 2,5 эквив., 12 ммоль) при 25°C . Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 25°C . Полученную смесь фильтровали, фильтровальный осадок промывали дихлорметан (50 мл). Фильтрат промывали водой и насыщенным соевым раствором затем концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дальнейшей очистки. К перемешиваемому раствору трет-бутил-(2R,3S)-2-(((1S,4S)-4-(2-(бензилокси)-3,5-дифторфенил)циклогексил)окси)метил]-3-((4-метоксибензил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (3,0 г, 1,0 эквив., 5,0 ммоль) и триэтиламин (0,91 г, 2,0 эквив., 9,00 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли Woc_2O (1,31 г, 1,0 эквив., 6,00 ммоль) при 25°C . Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 25°C и концентрировали. Неочищенное вещество продукт очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем с получением трет-бутил-(2R,3S)-2-(((1S,4S)-4-(2-(бензилокси)-3,5-дифторфенил)циклогексил)окси)метил]-3-((трет-бутоксикарбонил)(4-метоксибензил)амино-

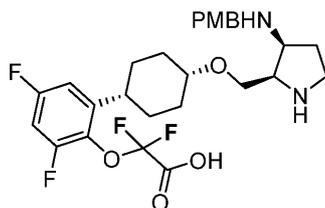
но)пирролидин-1-карбоксилата (1,92 г, 55,3%) в виде масла. ЖХМС (ИЭР): $m/z [M+H]^+ = 637,60$.



К смеси трет-бутил-2-[[4-[2-(бензилокси)-3,5-дифторфенил]циклогексил]оксиметил]-3-[[трет-бутоксикарбонил][(4-метоксифенил)метил]амино]пирролидин-1-карбоксилата (1,40 г, 1,0 эквив., 1,90 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли Pd/C (101,1 мг, 0,5 эквив., 0,950 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали, фильтровальный осадок промывали этанолом (3×20 мл). Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением трет-бутил-3-[[трет-бутоксикарбонил][(4-метоксифенил)метил]амино]-2-[[4-(3,5-дифтор-2-гидроксифенил)циклогексил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилата (1,37 г, 84,1%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $m/z [M+H]^+ = 647,5$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,21-9,37 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 8,3, 5,5 Гц, 2H), 7,00 (t, J = 9,5 Гц, 1H), 6,83-6,92 (m, 2H), 6,66 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,81 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,67 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,31 (s, 1H), 3,16-3,22 (m, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,22 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 1,82-2,05 (m, 2H), 1,26-1,78 (m, 25H).

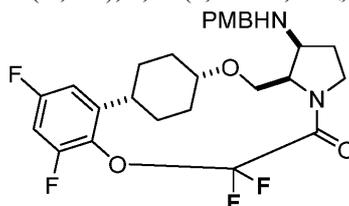


Раствор трет-бутил-3-[[трет-бутоксикарбонил][(4-метоксифенил)метил]амино]-2-[[4-(3,5-дифтор-2-гидроксифенил)циклогексил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилата (900,0 мг, 1,0 эквив., 1,39 ммоль) и DBU (529,6 мг, 2,5 эквив., 3,48 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали в течение 15 мин при 70°C. К указанной выше смеси добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (706,1 мг, 2,5 эквив., 3,48 ммоль) капельно в течение 1 минут при 70°C. Полученную смесь перемешивали в течение еще 6 ч при 70°C и концентрировали. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением трет-бутил-3-[[трет-бутоксикарбонил][(4-метоксифенил)метил]амино]-2-[[4-[2-(2-этокси-1,1-дифтор-2-оксоэтокси)-3,5-дифторфенил]циклогексил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилата (900,0 мг, 84,1%) в виде полутвердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $m/z [M+H]^+ = 769,7$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,38 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,10 (dd, J = 8,4, 4,7 Гц, 2H), 6,75-6,99 (m, 3H), 4,43 (q, J = 7,1 Гц, 4H), 3,95 (s, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,60 (s, 1H), 3,21-3,28 (m, 2H), 2,95 (t, J = 12,1 Гц, 1H), 2,23 (q, J = 11,7 Гц, 1H), 1,94-1,98 (m, 2H), 1,25-1,77 (m, 28H).

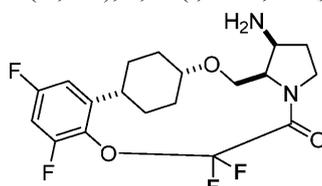


К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-[[трет-бутоксикарбонил][(4-метоксифенил)метил]амино]-2-[[4-[2-(2-этокси-1,1-дифтор-2-оксоэтокси)-3,5-дифторфенил]циклогексил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилата (900,0 мг, 1,0 эквив., 1,17 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли TFA (3,00 мл, 34,5 эквив., 40,4 ммоль) капельно при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дальнейшей очистки. Затем к перемешиваемому раствору этил-2-(2,4-дифтор-6-[4-[[3-[[4-метоксифенил]метил]амино]пирролидин-2-ил]метокси]циклогексил]фенокси)-2,2-дифторацетата (650,0 мг, 1,0 эквив., 1,14 ммоль) в *i*-PrOH (15 мл) и воде (3 мл) добавляли LiOH·H₂O (239,9 мг, 5,0 эквив., 5,72 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь нейтрализовывали до pH 7 HCl (5,7 мл, 1M) и сушили. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением 2,4-дифтор-6-[4-[[3-[[4-метоксифенил]метил]амино]пирролидин-2-ил]метокси]циклогексил]феноксидифторуксусной кислоты (300,0 мг, 48,6%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $m/z [M+H]^+ = 541,4$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,20-7,26 (m, 2H), 7,14 (ddd, J = 11,2, 8,7, 3,0 Гц, 1H), 6,80-6,83 (m, 3H), 3,56-3,64 (m, 2H), 3,54 (dd, J = 9,5, 4,8 Гц, 1H), 3,43 (dd, J = 9,5, 6,0 Гц, 2H), 3,17 (h, J = 6,1 Гц, 2H), 3,01 (ddd, J = 10,2, 8,4, 5,1 Гц, 1H), 2,77 (dt, J = 10,1,

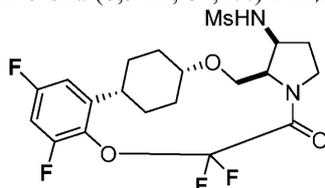
7,8 Гц, 1H), 1,80-2,00 (m, 3H), 1,52-1,71 (m, 3H), 1,42 (d, J = 11,2 Гц, 4H).



Смесь раствора 2,4-дифтор-6-[4-[(3-[[4-метоксифенил]метил]амино]пирролидин-2-ил)метокси]циклогексил]феноксидифторуксусной кислоты (100,0 мг, 1,0 эквив., 0,185 ммоль) и диизопропиламина (47,8 мг, 2,0 эквив., 0,370 ммоль) в дихлорметане (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К указанной выше смеси добавляли раствор HATU (105,5 мг, 1,5 эквив., 0,277 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) капельно при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение еще 3 ч при комнатной температуре и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением (2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1³,1⁵,7,7-тетрафтор-5³-((4-метоксибензил)амино)-3,8-диокса-5(2,1)-пирролидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-6-она (38,0 мг, 39,3%) в виде масла. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 523,4; ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,31 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 6,87-6,94 (m, 2H), 6,82 (ddd, J = 10,7, 8,0, 3,1 Гц, 1H), 6,70 (dt, J = 9,2, 2,3 Гц, 1H), 4,47 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 4,26 (t, J = 9,5 Гц, 1H), 4,19 (dd, J = 9,5, 3,8 Гц, 1H), 3,84 (d, J = 1,9 Гц, 4H), 3,78 (d, J = 4,4 Гц, 2H), 3,60-3,65 (m, 1H), 3,45-3,50 (m, 2H), 2,49-2,63 (m, 1H), 2,31-2,43 (m, 1H), 2,30 (s, 1H), 2,15-2,20 (m, 3H), 1,72-1,77 (m, 2H), 1,25-1,30 (m, 7H), 0,90 (t, J = 6,4 Гц, 1H).



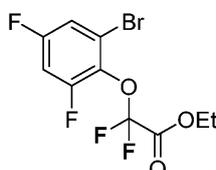
Смесь раствора (2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1³,1⁵,7,7-тетрафтор-5³-((4-метоксибензил)амино)-3,8-диокса-5(2,1)-пирролидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-6-она (10,0 мг, 1,0 эквив., 0,019 ммоль) и Pd/C (50,0 мг, 25 эквив., 0,470 ммоль), HCOONH₄ (75,0 мг, 62 эквив., 1,19 ммоль) и i-PrOH (3,0 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением (2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-амино-13,15,7,7-тетрафтор-3,8-диокса-5(2,1)-пирролидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-6-она (6,5 мг, 84,4%) в виде масла. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 403,2.



(Соединение 54)

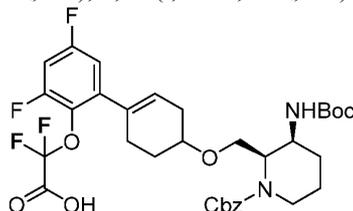
К раствору (2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-амино-13,15,7,7-тетрафтор-3,8-диокса-5(2,1)-пирролидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-6-она (20,0 мг, 1,0 эквив., 0,050 ммоль) в дихлорметане (5,0 мл) добавляли раствор MsCl (113,9 мг, 20 эквив., 0,994 ммоль) и диизопропилэтиламин (160,6 мг, 25 эквив., 1,243 ммоль) капельно при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1³,1⁵,7,7-тетрафтор-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пирролидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (16,0 мг, 67,0%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 481,2; ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,02 (t, J = 9,7 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,25 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 4,16 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 3,68-3,82 (m, 2H), 3,57 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 3,05 (s, 2H), 2,71 (s, 1H), 2,36-2,42 (m, 2H), 2,29 (s, 1H), 2,15-2,19 (m, 1H), 1,90-1,95 (m, 1H), 1,74-1,78 (m, 1H), 1,50-1,54 (m, 2H), 1,29-1,43 (m, 3H).

Пример 1.18

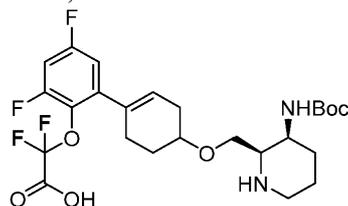


К перемешиваемому раствору 2-бром-4,6-дифторфенола (5,70 г, 1,0 эквив., 27,3 ммоль) и этил-2-бром-2,2-дифторацетата (11,1 г, 2,0 эквив., 54,5 ммоль) в DMF (120,0 мл) добавляли K₂CO₃ (7,54 г, 2,0

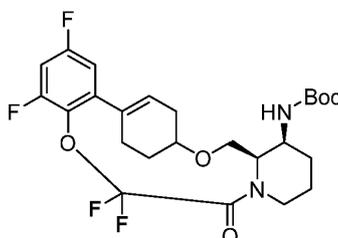
эквив., 54,5 ммоль) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь разбавляли водой (100 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×120 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2×100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением этил-2-(2-бром-4,6-дифторфенокси)-2,2-дифторацетата (4,56 г, 50,5%) в виде масла. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 331,0; ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,20-7,24 (m, 1H), 6,93-6,96 (m, 1H), 4,47 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 1,44 (t, J = 7,2 Гц, 3H).



К перемешиваемому раствору бензил-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил]окси]метилпиперидин-1-карбоксилата (2,00 г, 1,0 эквив., 3,501 ммоль), этил-2-(2-бром-4,6-дифторфенокси)-2,2-дифторацетата (1,50 г, 1,3 эквив., 4,53 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0,26 г, 0,1 эквив., 0,351 ммоль) и Na₂CO₃ (0,74 г, 1,3 эквив., 7,01 ммоль) в 1,4-диоксане (40,0 мл) добавляли H₂O (4 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C в атмосфере азота. Смесь разбавляли водой (50 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×60 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением бензил-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[[4-(2-(2-этокси-1,1-дифтор-2-оксоэтокси)-3,5-дифторфенил)циклогекс-3-ен-1-ил]окси]метилпиперидин-1-карбоксилата (2,25 г, 92,4%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 667,3.

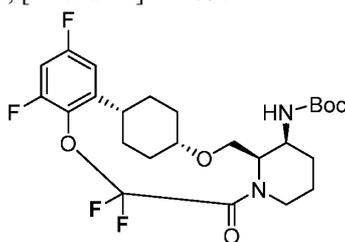


К перемешиваемому раствору 2-[4-([1-[(бензилокси)карбонил]-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-2-ил]метокси)циклогекс-1-ен-1-ил]-4,6-дифторфеноксидифторуксусной кислоты (1,60 г, 1,0 эквив., 2,40 ммоль) в i-PrOH (300,0 мл) добавляли Pd/C (0,54 г, 2,1 эквив., 5,04 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода. Смесь фильтровали и промывали i-PrOH (3×60 мл). Затем полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением 2-[4-([3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-2-ил]метокси)циклогекс-1-ен-1-ил]-4,6-дифторфеноксидифторуксусной кислоты (750,0 мг, 58,7%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 533,2; ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 6,96-6,99 (m, 1H), 6,87-6,90 (m, 1H), 5,79 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,81-3,88 (m, 1H), 3,74 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 3,55-3,71 (m, 1H), 3,03-3,07 (m, 1H), 2,67-2,71 (m, 1H), 2,36-2,42 (m, 2H), 2,18-2,34 (m, 1H), 1,94-2,10 (m, 2H), 1,77-1,93 (m, 4H), 1,48 (d, J = 2,4 Гц, 9H).

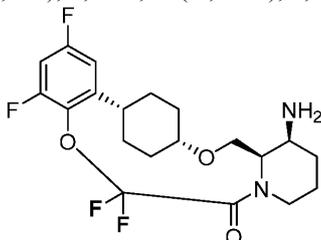


К перемешиваемому раствору 2-[4-([3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-2-ил]метокси)циклогекс-1-ен-1-ил]-4,6-дифторфеноксидифторуксусной кислоты (680,0 мг, 1,0 эквив., 1,28 ммоль) и СМРІ (489,3 мг, 1,5 эквив., 1,92 ммоль) в ацетонитриле добавляли диизопропилэтиламин (330,1 мг, 2,0 эквив., 2,55 ммоль) каплями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением трет-бутил-((2⁴R,5²R,5³S,E)-1³,1⁵,7,7-тетрафтор-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-

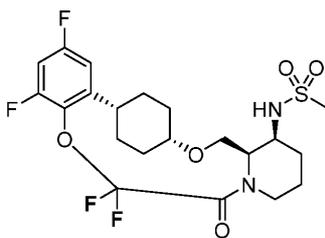
пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-2¹-ен-5³-ил)карбамата (208,0 мг, 31,7%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z , $[M-tBu+H]^+ = 459$.



К раствору трет-бутил-((2⁴R,5²R,5³S,E)-1³,1⁵,7,7-тетрафтор-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-2¹-ен-5³-ил)карбамата (208,0 мг, 1,0 эквив., 0,404 ммоль) в EtOH (200 мл) добавляли Pd/C (430,2 мг, 10 эквив., 4,043 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали, фильтровальный осадок промывали EtOH (3×50 мл). Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением трет-бутил-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1³,1⁵,7,7-тетрафтор-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)карбамата (105,0 мг, 50,3%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M-tBu+H]^+ = 461$; ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,00-7,05 (m, 1H), 6,88 (dt, J = 9,3, 2,4 Гц, 1H), 5,23-5,28 (m, 1H), 4,07-4,12 (m, 1H), 3,87-3,93 (m, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,38-3,52 (m, 2H), 2,65-2,80 (m, 1H), 2,46-2,40 (m, 1H), 2,17-2,28 (m, 1H), 1,93 (dd, J = 9,5, 2,6 Гц, 1H), 1,76-1,89 (m, 3H), 1,60-1,74 (m, 3H), 1,45-1,50 (m, 11H), 1,29-1,44 (m, 4H).



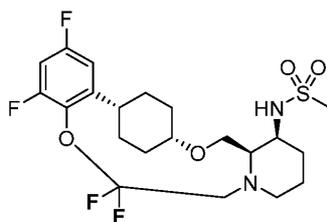
К перемешиваемому раствору трет-бутил-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1³,1⁵,7,7-тетрафтор-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)карбамата (105,0 мг, 1,0 эквив., 0,203 ммоль) в дихлорметане (7,5 мл) добавляли TFA (1,50 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением (2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-амино-1³,1⁵,7,7-тетрафтор-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-6-она (82,0 мг, 96,9%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+ = 417,2$.



(Соединение 52)

К перемешиваемому раствору (2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-амино-1³,1⁵,7,7-тетрафтор-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-6-она (85,0 мг, 1,0 эквив., 0,204 ммоль) и триэтиламина (103,3 мг, 5,0 эквив., 1,021 ммоль) в дихлорметане (5,0 мл) добавляли MsCl (70,2 мг, 3,0 эквив., 0,612 ммоль) капельно при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2,5 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1³,1⁵,7,7-тетрафтор-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (52,0 мг, 51,5%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+ = 495,2$; ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,00-7,05 (m, 1H), 6,85-6,90 (m, 1H), 5,20-5,35 (m, 1H), 4,07-4,12 (m, 1H), 3,90-3,95 (m, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,67-3,73 (m, 1H), 3,60-3,62 (m, 1H), 3,41-3,44 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,70-2,73 (m, 1H), 2,46-2,52 (m, 1H), 2,20-2,25 (m, 1H), 1,90-2,01 (m, 2H), 1,79-1,89 (m, 2H), 1,63-1,78 (m, 2H), 1,46-1,59 (m, 2H), 1,35-1,45 (m, 2H).

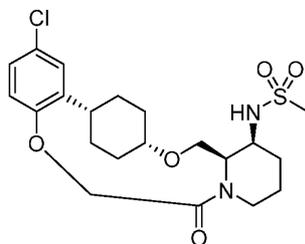
Пример 1.19



(Соединение 59)

К перемешиваемому раствору N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1³,1⁵,7,7-тетрафтор-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (12,0 мг, 1,0 эквив., 0,024 ммоль) в THF (2,0 мл) добавляли $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$ (18,4 мг, 10,0 эквив., 0,24 ммоль) капельно при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (3 мл) при 0°C. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1³,1⁵,7,7-тетрафтор-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (2,8 мг, 24,0%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 481,2$; ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 6,79-6,97 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,69-3,85 (m, 4H), 3,61 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 3,15-3,19 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,95 (s, 1H), 2,68-2,79 (m, 1H), 2,52-2,62 (m, 1H), 2,25-2,30 (m, 1H), 2,14-2,18 (m, 1H), 1,90-1,96 (m, 1H), 1,61-1,83 (m, 4H), 1,35-1,40 (m, 4H).

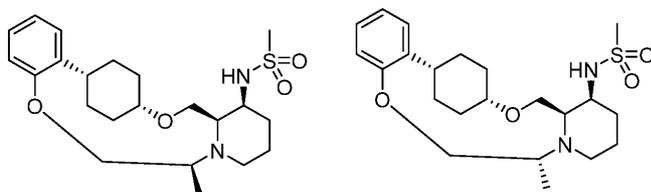
Пример 1.20



(Соединение 51)

К перемешиваемой смеси N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (300,0 мг, 1,0 эквив., 0,710 ммоль) в THF (2,5 мл) и MeCN (2,5 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (104,3 мг, 1,1 эквив., 0,781 ммоль) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии при следующих условиях с получением N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁵-хлор-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (100,0 мг, 30,8%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 457,1$; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,26-7,45 (6H, m), 7,16 (1H, dd), 6,90-6,98 (2H, m), 5,09 (2H, s), 4,13 (1H, s), 3,02-3,12 (1H, m), 1,82-1,93 (4H, m), 1,41-1,73 (4H, m).

Пример 1.21

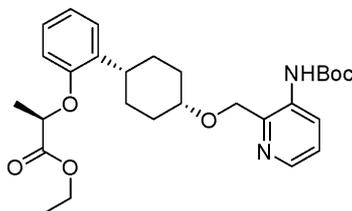


(Соединения 62 и 63)

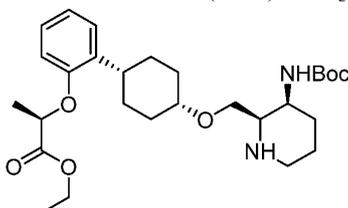
К перемешиваемой смеси N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (100,0 мг, 1,0 эквив., 0,237 ммоль) и тетраметилдисилана (63,0 мг, 2,0 эквив., 0,474 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли $\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ (2,0 мг, 0,01 эквив., 0,002 ммоль) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания в течение 20 минут, MeMgBr (85,0 мг, 3,0 эквив., 0,711 ммоль) добавляли в смесь при -78°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии при следующих условиях с получением N-((2¹S,2⁴R,5²R,5³S,6S)-6-метил-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (28 мг, 28%) и N-((2¹S,2⁴R,5²R,5³S,6R)-6-метил-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (8,0 мг, 8,0%) в виде твердого вещества. Для главного диастереомера: ЖХМС (ИЭР): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 423,3$; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,07-7,14 (m, 1H), 7,05 (dd, J = 7,5, 1,8 Гц, 1H), 6,94-7,00 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,75-6,81 (m, 1H), 4,10 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 3,62-3,67 (m, 3H), 3,51 (s, 1H), 3,37 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 3,21-3,30 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,60-2,87 (m, 3H), 2,57 (s, 1H), 2,47 (s, 1H), 1,96-2,09 (m, 1H), 1,75-1,79 (m, 1H), 1,60 (s,

2H), 1,35-1,51 (m, 3H), 1,26-1,35 (m, 2H), 1,24 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 1,08 (d, J = 6,9 Гц, 1H). Для минорного диастереомера: ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 423,3; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6,99-7,17 (m, 3H), 6,88 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,71-6,81 (m, 1H), 3,81 (dd, J = 9,9, 3,6 Гц, 1H), 3,58-3,73 (m, 3H), 3,41 (dd, J = 11,5, 5,9 Гц, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,00-3,13 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,66-2,91 (m, 3H), 2,55-2,67 (m, 1H), 2,41-2,50 (m, 1H), 2,07-2,11 (m, 1H), 1,66-1,79 (m, 2H), 1,17-1,59 (m, 7H), 1,05-1,09 (m, 4H).

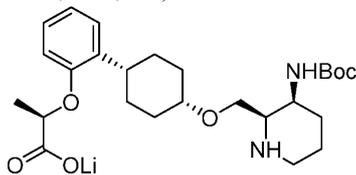
Пример 1.22



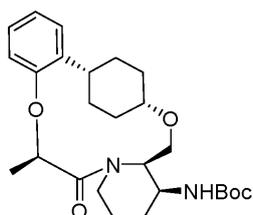
К перемешиваемой смеси трет-бутил-N-[2-[[4-(2-гидроксифенил)циклогексил]окси]метил]пиридин-3-ил]карбамата (2,50 г, 1,0 эквив., 6,27 ммоль), этиллактата (1,48 г, 2,0 эквив., 12,5 ммоль) и PPh₃ (4,11 г, 2,5 эквив., 15,7 ммоль) в THF (60 мл) при комнатной температуре добавляли диизопропилазодикарбоксилат (3,17 г, 2,5 эквив., 15,7 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 2 суток. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ и преп. ТСХ с получением этил-(2R)-2-[2-[4-[[3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]пиридин-2-ил]метокси]циклогексил]фенокси]пропаноата (1,20 г, 38,4%) в виде масла. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 499,4.



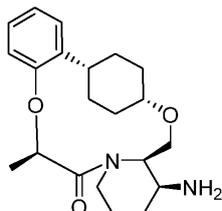
В 3-горлую круглодонную колбу емкостью 100 мл добавляли этил-(2R)-2-[2-[[1s,4s]-4-[[3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]пиридин-2-ил]метокси]циклогексил]фенокси]пропаноат (2,90 г, 1,0 эквив., 5,82 ммоль) и PtO₂ (1,24 г, 0,8 эквив., 85%, 4,65 ммоль) в AcOH (5,8 мл) и MeOH (50 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере водорода. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в дихлорметане (100 мл). Смесь подщелачивали насыщенным раствором Na₂CO₃ (вод.). Полученную смесь экстрагировали CH₂Cl₂ (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом преп. ТСХ с получением цис-смеси (1,80 г) и транс-смеси (0,90 г). Цис: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,19 (t, J = 9,6 Гц, 1H), 7,05-7,13 (m, 1H), 6,90 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,23 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,91 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 4,13 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 3,68 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,09-3,30 (m, 3H), 2,71-3,02 (m, 3H), 1,92 (s, 2H), 1,57-1,79 (m, 4H), 1,41-1,56 (m, 8H), 1,37 (s, 10H), 1,24 (s, 1H), 1,16 (t, J = 7,1 Гц, 3H). Транс: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,21 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 6,91 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 6,70-6,76 (m, 2H), 4,91 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 4,13 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 3,53 (s, 1H), 3,44 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 3,04-3,26 (m, 3H), 2,85-3,00 (m, 2H), 2,31-2,50 (m, 2H), 1,85-2,04 (m, 2H), 1,62-1,85 (m, 3H), 1,44-1,58 (m, 7H), 1,37 (s, 10H), 1,24 (s, 2H), 1,16 (t, J = 7,1 Гц, 3H).



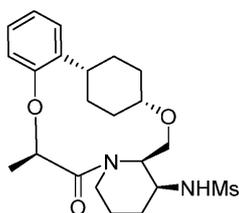
К раствору этил-(2R)-2-[2-[[1s,4s]-4-[[3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]пиперидин-2-ил]метокси]циклогексил]фенокси]пропаноата (2,00 г, 1,0 эквив., 3,96 ммоль) в MeOH (40 мл), THF (80 мл), H₂O (40 мл) добавляли LiOH (831,0 мг, 5,0 эквив., 19,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали методом преп. ВЭЖХ с получением (2R)-2-[2-[[1s,4s]-4-[[3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]пиперидин-2-ил]метокси]циклогексил]фенокси]пропановой кислоты (1,50 г, 79,4%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z [M+H]⁺ = 477,5.



К раствору (2R)-2-[2-[(1S,4S)-4-[[3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-2-ил]метокси]циклогексил]фенокси]пропановой кислоты (200,0 мг, 1,0 эквив., 0,420 ммоль) в DMF (20 мл) и MeCN (180 мл) при комнатной температуре добавляли HATU (241,0 мг, 1,5 эквив., 0,634 ммоль) и DIPEA (110,0 мг, 1,0 эквив., 0,848 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления и использовали на следующей стадии непосредственно без дальнейшей очистки. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+ = 459,3$.



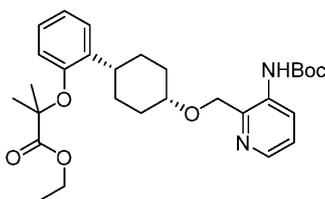
К раствору трет-бутил-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S,7R)-7-метил-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)карбамата (1,00 г, 1,0 эквив., 2,18 ммоль) в дихлорметане (60 мл) при комнатной температуре добавляли TFA (20,0 мл, 123,0 эквив., 269,3 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученную смесь разбавляли CH₂Cl₂ (100 мл). Смесь подщелачивали насыщенным раствором Na₂CO₃ (вод.). Полученную смесь экстрагировали CH₂Cl₂ (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением (2¹S,2⁴S,5²R,5³S,7R)-5³-амино-7-метил-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-6-она (150,0 мг, 19,2%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+ = 359,2$.



(Соединение 38)

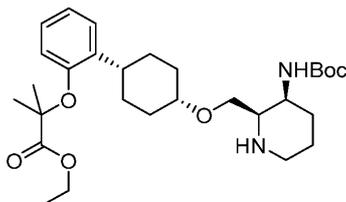
К раствору (2¹S,2⁴S,5²R,5³S,7R)-5³-амино-7-метил-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-6-она (200,0 мг, 1,0 эквив., 0,558 ммоль) и диизопропилэтиламина (361,0 мг, 5,0 эквив., 2,79 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при комнатной температуре добавляли метансульфонилхлорид (192 мг, 3,0 эквив., 1,674 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакцию затем гасили добавлением 50 мл воды. Полученный раствор экстрагировали дихлорметан (3×200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом преп. ВЭЖХ с получением N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S,7R)-7-метил-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (140,0 мг, 57,5%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+ = 437,2$. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,23 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,00-7,19 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,79 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 5,42-5,47 (m, 1H), 5,0-5,18 (m, 1H), 3,70-3,83 (m, 1H), 3,62-3,66 (m, 2H), 3,42 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 3,15-3,19 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,54-2,59 (m, 1H), 2,35-2,49 (m, 1H), 2,20-2,25 (m, 1H), 2,05-2,09 (m, 1H), 1,11-1,86 (m, 13H).

Пример 1.23

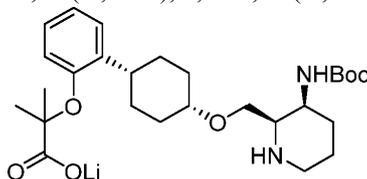


К перемешиваемой смеси трет-бутил-N-[2-[[[(1S,4S)-4-(2-гидроксифенил)циклогексил]окси]ме-

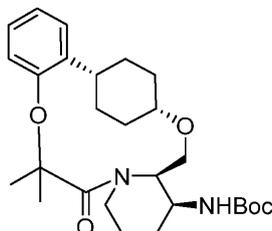
тил)пиридин-3-ил]карбамата (2,00 г, 1,0 эквив., 5,02 ммоль) и K_2CO_3 (3,50 г, 5,0 эквив., 25,1 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли этил-бромизобутират (1,47 г, 1,5 эквив., 7,53 ммоль) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом преп. ТСХ с получением этил-2-метил-2-[2-[(1*s*,4*s*)-4-([3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиридин-2-ил]метокси)циклогексил]фенокси]пропаноата (1,20 г, 46,6%) в виде масла. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+$ = 513,3; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,69 (s, 1H), 8,10-8,28 (m, 2H), 7,32 (dd, J = 8,3, 4,7 Гц, 1H), 7,12-7,21 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 8,5, 6,8 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,59 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,76 (s, 1H), 3,18 (d, J = 3,3 Гц, 2H), 2,90 - 2,96 (m, 1H), 1,95-2,04 (m, 2H), 1,63-1,79 (m, 2H), 1,46-1,63 (m, 10H), 1,41 (s, 9H), 1,14 (t, J = 7,1 Гц, 3H).



К перемешиваемой смеси этил-2-метил-2-[2-[(1*s*,4*s*)-4-([3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиридин-2-ил]метокси)циклогексил]фенокси]пропаноата (1,23 г, 1,0 эквив., 2,40 ммоль) и AcOH (2,46 мл) в *i*-PrOH (22,0 мл) добавляли PtO_2 (0,44 г, 1,0 эквив., 1,919 ммоль) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали, фильтровальный осадок промывали MeOH (3×30 мл). Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом преп. ТСХ с получением этил-2-метил-2-[2-[(1*s*,4*s*)-4-([3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-2-ил]метокси)циклогексил]фенокси]пропаноата (550,0 мг, 44,2%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+$ = 519,4; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,21 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,06 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 6,91 (td, J = 7,5, 1,2 Гц, 1H), 6,58 (dd, J = 8,2, 1,2 Гц, 1H), 6,26 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,16 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 3,69 (dd, J = 8,9, 3,1 Гц, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,23-3,43 (m, 2H), 3,07-3,24 (m, 2H), 2,84-2,90 (m, 2H), 2,67-2,83 (m, 1H), 1,93 (t, J = 10,7 Гц, 2H), 1,57-1,77 (m, 3H), 1,39-1,57 (m, 12H), 1,32-1,37 (m, 10H), 1,15 (t, J = 7,1 Гц, 3H).

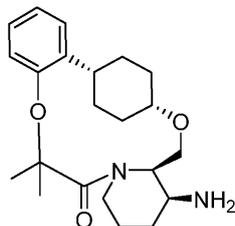


К перемешиваемой смеси этил-2-метил-2-[2-[(1*s*,4*s*)-4-([3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-2-ил]метокси)циклогексил]фенокси]пропаноата (660,0 мг, 1,0 эквив., 1,27 ммоль) в MeOH (10 мл), THF (20 мл) и H_2O (10 мл) добавляли LiOH (267,0 мг, 5,0 эквив., 6,36 ммоль) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления для удаления MeOH и THF. Остаток/неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением 2-метил-2-[2-[(1*s*,4*s*)-4-([3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-2-ил]метокси)циклогексил]фенокси]пропаноата лития (300,0 мг, 47,5%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+$ = 491,4.

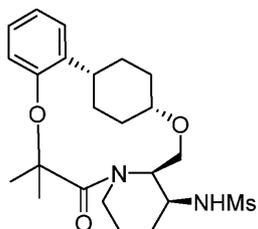


К перемешиваемой смеси 2-метил-2-[2-[(1*s*,4*s*)-4-([3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-2-ил]метокси)циклогексил]фенокси]пропаноата лития (50,0 мг, 1,0 эквив., 0,101 ммоль) и SMP1 (39,0 мг, 1,5 эквив., 0,151 ммоль) в ацетонитриле (750 мл) добавляли диизопропилэтиламин (26,0 мг, 2,0 эквив., 0,201 ммоль) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением трет-бутил-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-7,7-диметил-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)карбамата (440,0 мг, 68,0%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z

$[M+H]^+ = 473,4$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,04-7,14 (m, 3H), 6,96 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,87 (dd, $J = 7,8, 2,4$ Гц, 1H), 5,03-5,23 (m, 1H), 4,21-4,27 (m, 1H), 3,70-3,75 (m, 1H), 3,57-3,63 (m, 2H), 3,11-3,31 (m, 2H), 2,53-2,69 (m, 1H), 1,99-2,19 (m, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,61 (s, 6H), 1,36-1,44 (m, 10H), 1,33 (s, 3H), 1,11-1,29 (m, 3H).



К перемешиваемому раствору трет-бутил-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-7,7-диметил-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)карбамата (430,0 мг, 1,0 эквив., 0,91 ммоль) в дихлорметане (25 мл) добавляли TFA (8,4 мл) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта (2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-амино-7,7-диметил-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-6-она (230,0 мг, 67,9%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+ = 373,3$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,02-7,18 (m, 3H), 6,80-6,90 (m, 1H), 4,95-5,05 (m, 1H), 4,14-4,24 (m, 1H), 3,74 (dd, $J = 11,3, 8,9$ Гц, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,45 (dd, $J = 8,9, 3,8$ Гц, 1H), 3,23 (t, $J = 12,7$ Гц, 1H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,72-2,53 (m, 1H), 2,49 (s, 2H), 2,05-2,20 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,57-1,74 (m, 2H), 1,35 (d, $J = 10,5$ Гц, 7H), 1,11-1,30 (m, 4H).



(Соединение 36)

К перемешиваемой смеси (2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-амино-7,7-диметил-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-6-она (220,0 мг, 1,0 эквив., 0,591 ммоль) и диизопропилэтиламина (382,0 мг, 5,0 эквив., 2,95 ммоль) в дихлорметане (35 мл) добавляли MsCl (203,0 мг, 3,0 эквив., 1,77 ммоль) капельно при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасили водой при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом хиральной ВЭЖХ с получением N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-7,7-диметил-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (72,0 мг, 27,0%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z $[M+H]^+ = 451,3$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,22 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J = 1,5$ Гц, 3H), 6,88 (dd, $J = 6,2, 2,2$ Гц, 1H), 5,13 (t, $J = 4,7$ Гц, 1H), 4,21-4,27 (m, 1H), 3,67-3,76 (m, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,35-3,53 (m, 2H), 3,15-3,33 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,52-2,65 (m, 1H), 2,37-2,50 (m, 1H), 1,97-2,22 (m, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,68-1,82 (m, 2H), 1,41-1,69 (m, 3H), 1,34 (s, 4H), 1,19-1,30 (m, 2H), 1,12-1,20 (m, 1H).

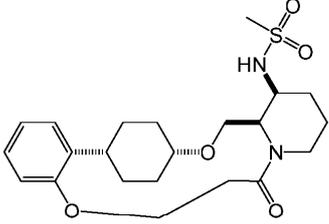
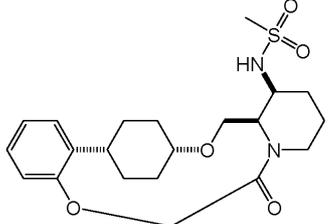
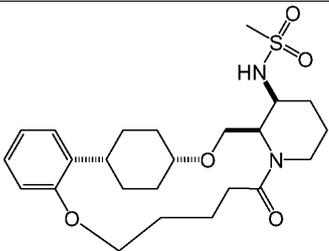
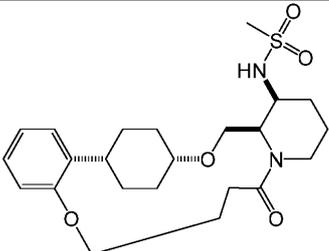
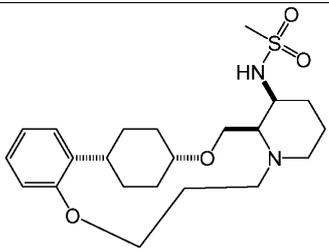
Пример 2. Анализ человеческого OX₂R IP1 T-Rex CHO клетки, стабильно сверхэкспрессирующие человеческий рецептор орексина-2 (OX₂R), индуцировали в течение ночи с помощью 1 мкг/мл доксициклина в колбе T225. Через 24 часа после индукции клетки поднимали с помощью аккумулята и высевали в 384-луночный прокси-планшет по 30000 клеток/луноку. Затем клетки обрабатывали различными тестируемыми соединениями в однократном (1X) стимулирующем буфере, содержащем 10 mM Hepes, 1 mM CaCl₂, 0,5 mM MgCl₂, 4,2 mM KCl, 146 mM NaCl, 5,5 mM глюкозы и 50 mM LiCl, pH 7,4, в течение 1 ч при 37°C. После инкубации реакцию останавливали добавлением смеси для детекции, которая состояла из IP1-d2 и анти-IP1-криптага, разведенных в буфере для лизиса, а также 1X стимулирующего буфера. Планшеты инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре, а затем считывали в многорежимном планшет-ридере EnVision®, измеряющим уровни инозитолфосфата.

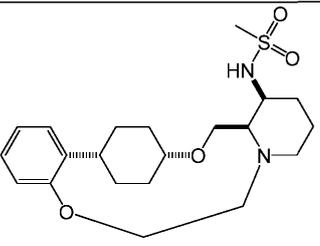
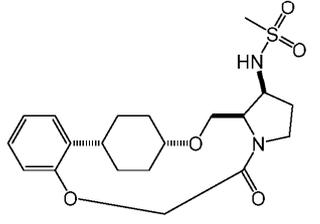
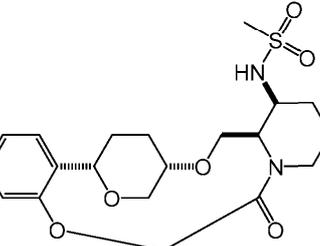
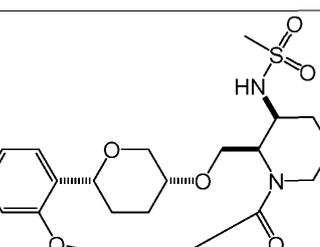
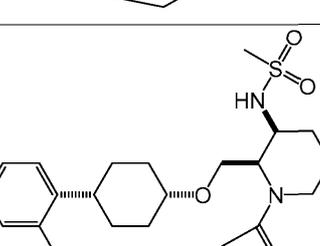
Cisbio IP1 представляет собой клеточный функциональный анализ для количественной оценки накопления инозитолмонофосфата (IP), метаболита, высвобождаемого в результате активации рецептора орексина-2 через сигнальный путь фосфолипазы C-Gq. Это конкурентный иммуноанализ, в котором IP1, продуцируемый клетками при активации рецептора, конкурирует с аналогом IP1, соединенным с флуорофором d2 (акцептор), за связывание с моноклональным антителом против IP1, меченным криптагом Eu (донор). Измеренный сигнал на основе HTRF-FRET обратно пропорционален концентрации производимого IP1.

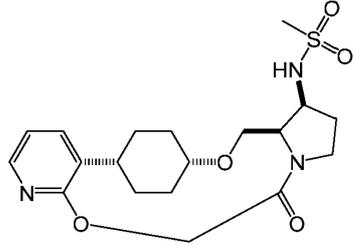
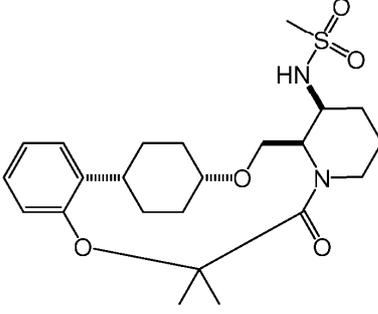
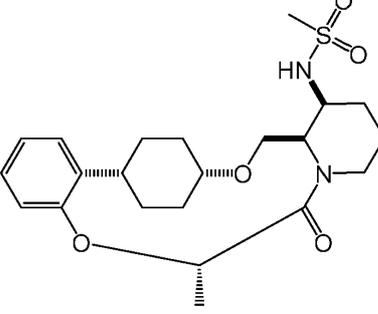
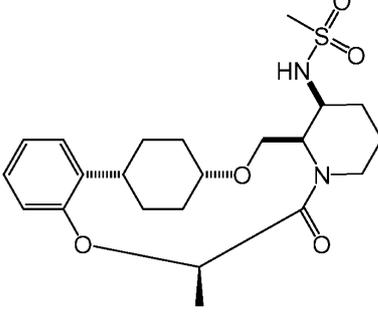
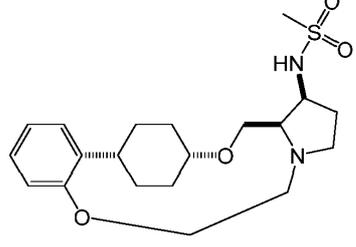
Значения EC₅₀, представленные в табл. 2, были получены в соответствии с анализом человеческого

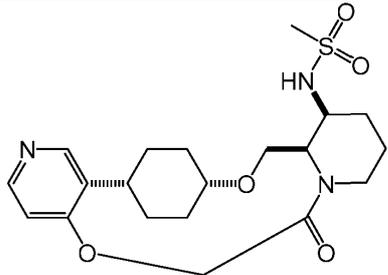
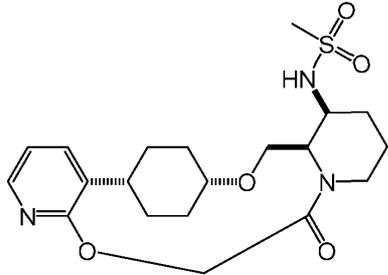
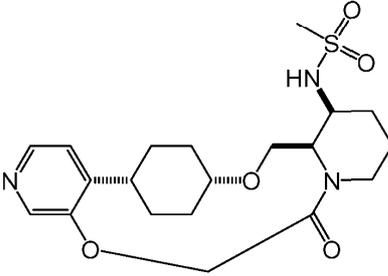
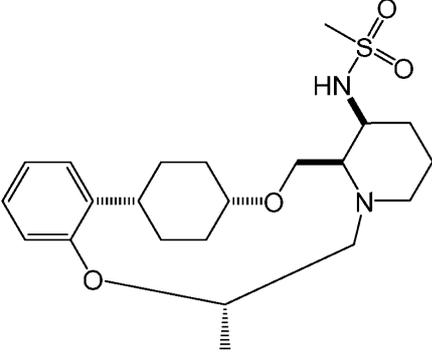
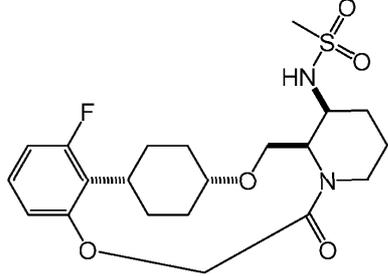
OX₂RIP1, описанным выше. Данные представляют собой средние значения EC₅₀ ± стандартная ошибка среднего. Соединение метил-(2R,3S)-3-((метилсульфонил)амино)-2-(((cis-4-фенилциклогексил)окси)метил)-пиперидин-1-карбоксилат представляет собой эталонное соединение, которое раскрыто в примере 5 публикации PCT WO 2017/135306.

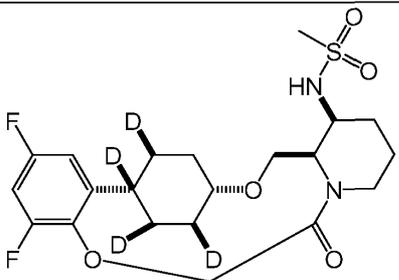
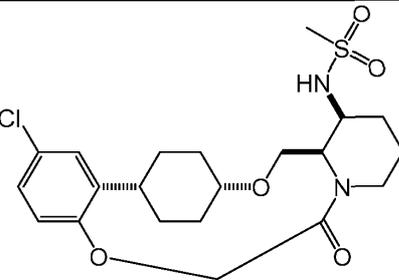
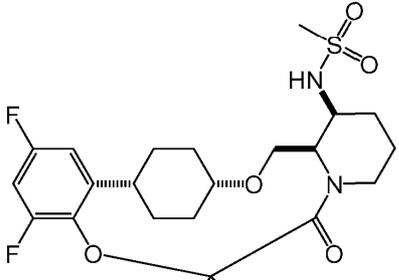
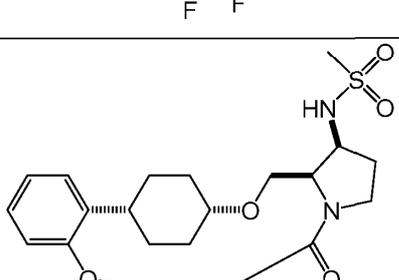
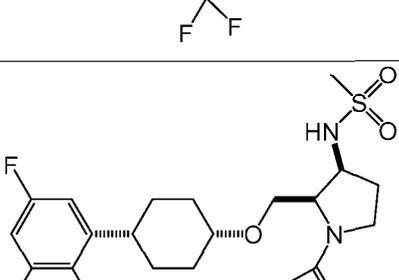
Таблица 2

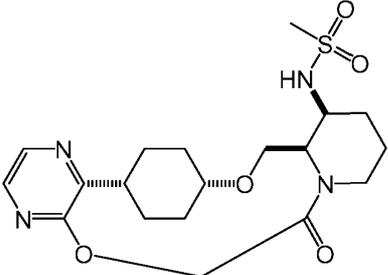
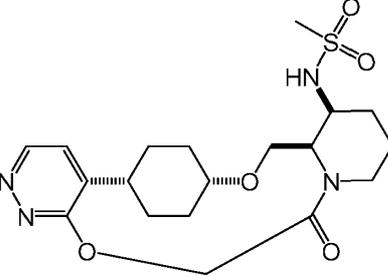
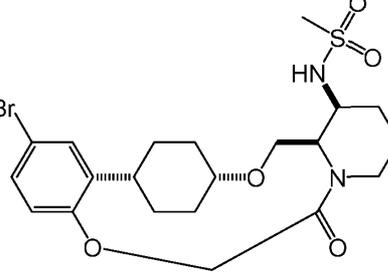
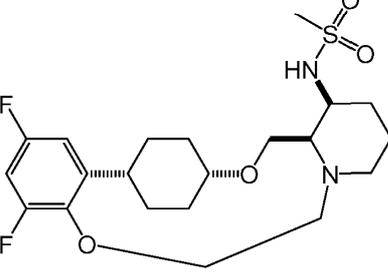
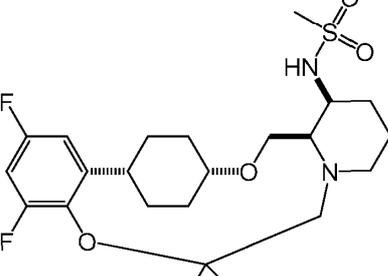
Соединение	№ Соединения	EC ₅₀ (нМ)
	1	***
	2	***
	3	*
	4	***
	5	*

	6	***
	7	***
	8	***
	9	***
	10	**

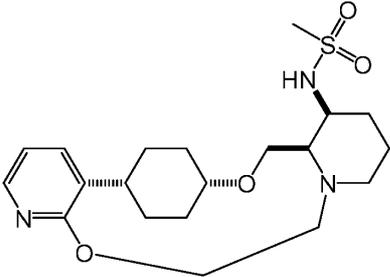
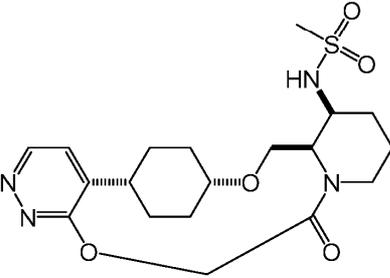
	18	**
	36	***
	37	***
	38	***
	39	*

	45	**^
	46	***
	47	***^
	48	***
	49	***^

	50	***
	51	***
	52	***
	53	***
	54	***

	55	***
	56	**
	57	***
	58	**
	59	**

	60	**
	61	*
	62	*
	63	*
	64	***

	65	**
	66	***
метил(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3- ((метилсульфонил)амино)-2-(((<i>транс</i> -4- фенилциклогексил)- окси)метил)пиперидин-1- карбоксилат	-	***

***EC₅₀ < 100 нМ

**EC₅₀ 100–1000 нМ

*EC₅₀ > 1000 нМ

^ Рацемическая смесь

Пример 3. Анализ проницаемости MDCK-MDR1.

Двунаправленную проницаемость (в направлении из апикальной камеры в базальную и из базальной в апикальную) тестируемых соединений в MDCK-MDR1 клетках оценивали с использованием MDCK-MDR1 клеток, высеянных в 96-луночный планшет Solvo PreadyPort™ MDCK. После того как планшет был получен от ReadyCell (Барселона, Испания), он использовался в соответствии с руководством пользователя PreadyPort™.

Для оценки транспорта из апикальной в базолатеральную камеру (A→B), 80 мкл тестируемого соединения (3 мкМ) вместе с LY (желтый Люцифер) (100 мкМ) в аналитическом HBSS буфере (сбалансированный солевой раствор Хэнкса) добавляли к стороне донора (A), и 250 мкл буфера HBSS добавляли к стороне реципиента (B). Для оценки транспорта из базолатеральной в апикальную камеру (B→A), 255 мкл тестируемого соединения (3 мкМ) в аналитическом буфере HBSS добавляли к стороне донора (B), и 75 мкл буфера HBSS, содержащего LY (100 мкМ), добавляли к стороне реципиента (A).

Планшет помещали в инкубатор, установленный на 37°C. После 10 мин предварительного нагревания из камеры-донора отбирали аликвоту 5 мкл и оставляли в качестве раствора для дозирования. Планшет для инкубации MDCK-MDR1 помещали в обратно в инкубатор, и инкубировали 2 ч при 37°C. Через 2 ч инкубации отбирали аликвоты по 25 мкл и 5 мкл со стороны реципиента и донора, соответственно. К аликвотам по 5 мкл, взятым со стороны донора (до и после 2-часовой инкубации), добавляли 20 мкл буфера HBSS. Ко всем образцам добавляли 150 мкл ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт (IS), и 200 мкл воды, перемешивали и анализировали при помощи LC-MS/MS.

Кажущуюся проницаемость (P_{app}) рассчитывали по следующей формуле:

$$P_{app} = dQ/dt \times 1/A \times C_0$$

где dQ/dt - количество перемещенного вещества за время инкубации (нмоль/с);

A - площадь мембранной вставки (0,14 см² для PreadyPort™ MDR1-96);

C₀ - начальная концентрация продукта, помещенного в апикальную (A→B) или базальную (B→A) камеру (нмоль/мл).

Соотношение эффлюксов (ER) измеряли путем деления P_{app} (в направлении из базолатеральной к апикальной) на P_{app} (в направлении из апикальной в базолатеральную). Это общая мера участия в актив-

ных процессах. При $ER > 2$ можно говорить об активном транспорте.

Процент восстановления измеряли с использованием следующего уравнения:

$$\text{Процент восстановления} = 100 \times \frac{C_R^{\text{final}} \times V_R + C_D^{\text{final}} \times V_D}{V_D \times C_N}$$

где V_R - объем камеры-реципиента (мл);

V_D - объем камеры-донора (мл);

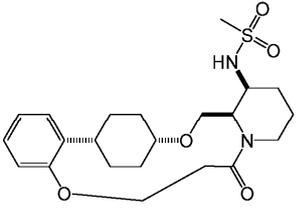
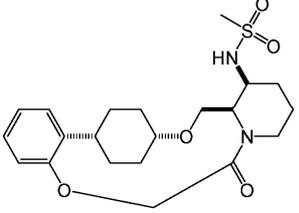
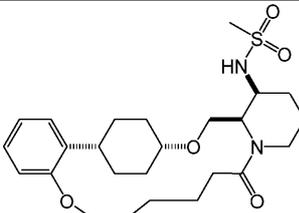
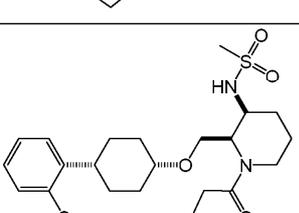
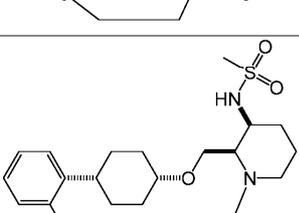
C_N - концентрация дозируемого раствора (мкМ), отобранного после 10 мин инкубации;

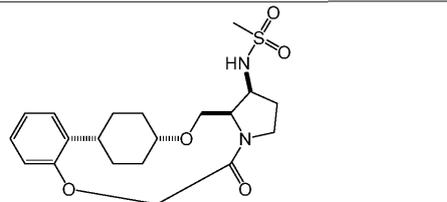
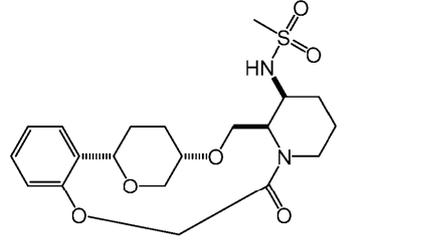
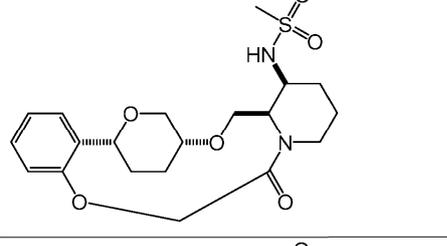
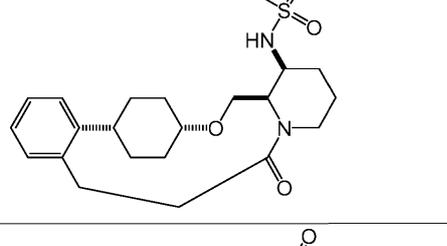
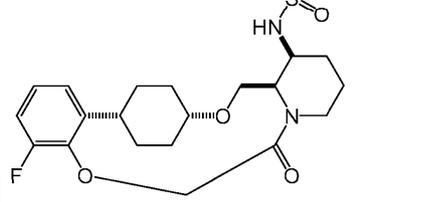
C_R^{final} - концентрация в камере-реципиенте в конце инкубации (мкМ);

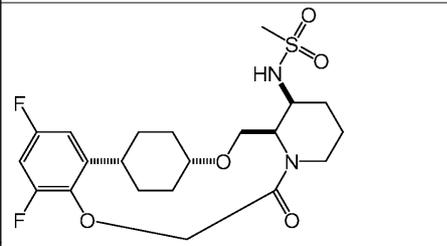
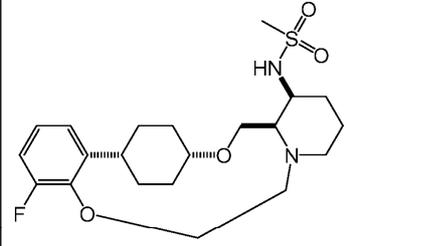
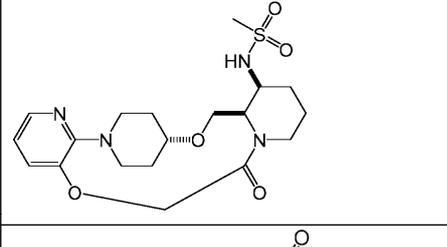
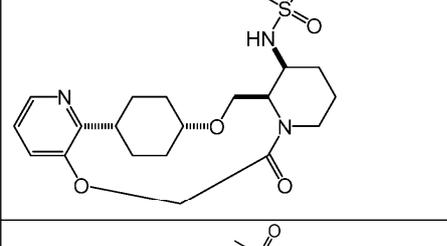
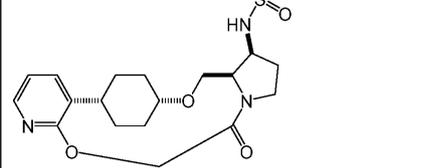
C_D^{final} - концентрация в камере-доноре в конце инкубации (мкМ).

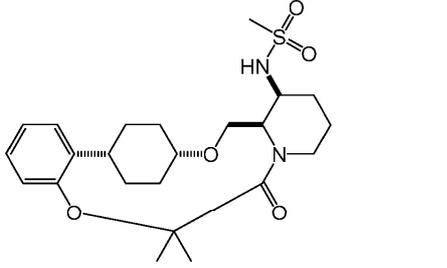
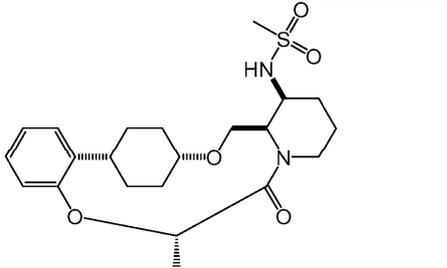
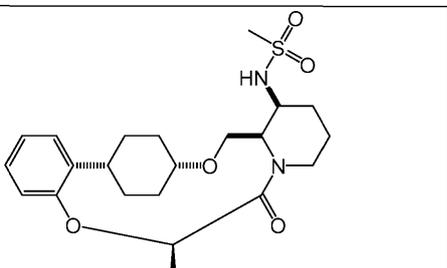
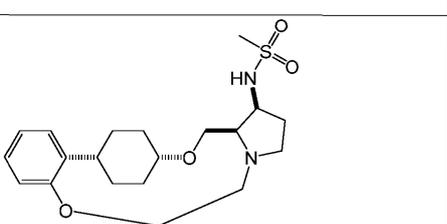
Данные, представленные в табл. 3, были получены в результате анализа проницаемости MDCK-MDR1, описанного выше.

Таблица 3

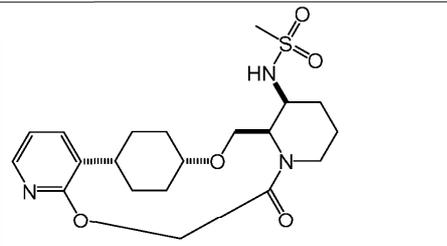
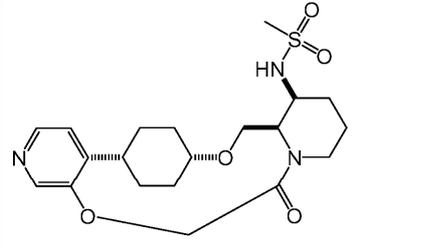
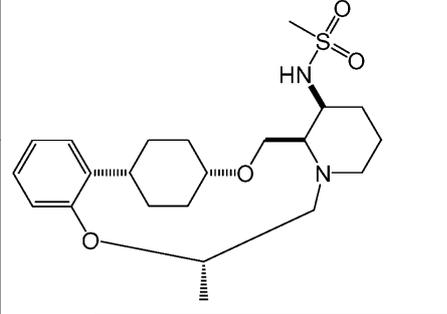
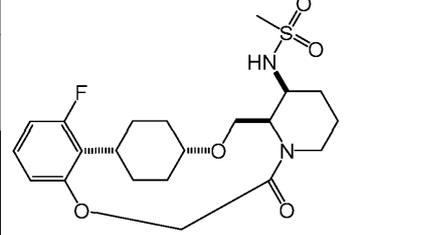
Соединение	№ Соединения	$P_{\text{app A} \rightarrow \text{B}}$ (10^{-6} см/сек)	Клиренс (ER)
	1	0,15	>100
	2	0,89	39
	3	0,80	34
	4	0,47	97
	6	21	0,66

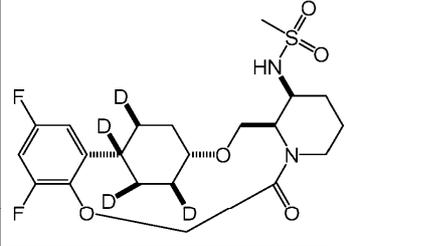
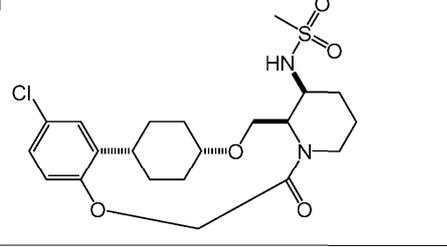
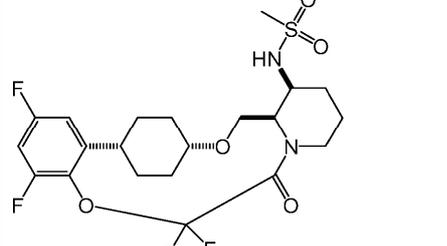
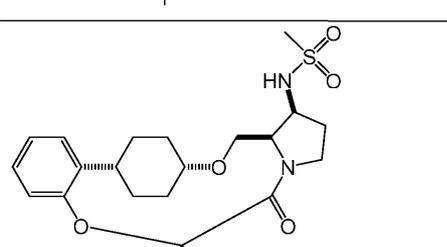
	7	14	2,2
	8	0,48	3,8
	9	0,45	2,6
	10	0,29	15
	11	2,2	5,5

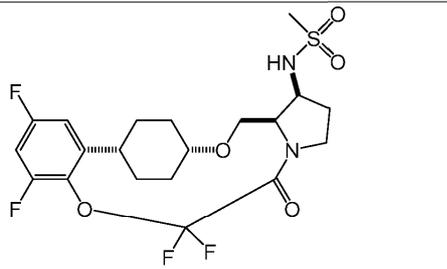
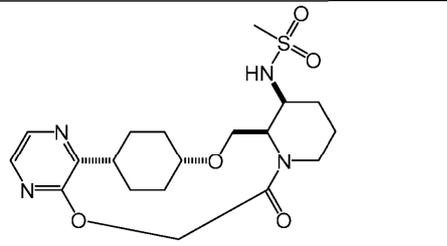
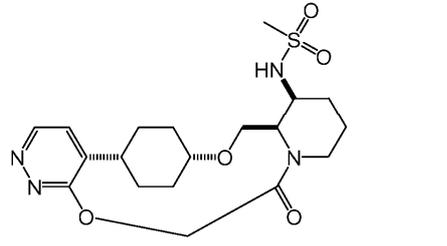
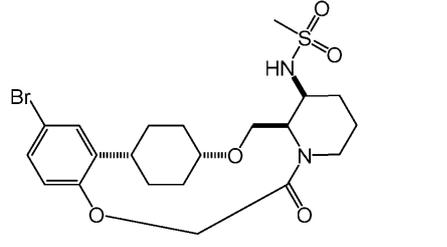
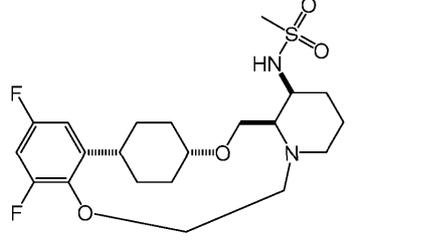
	12	2.3	6.2
	13	26	0,55
	14	0,12	4.4
	15	0,08	22
	18	3,9	2.0

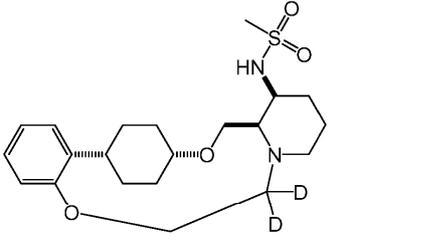
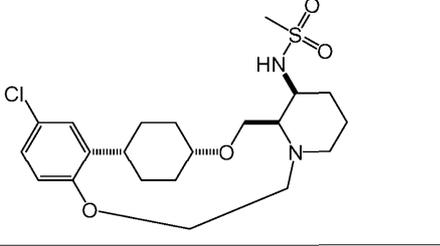
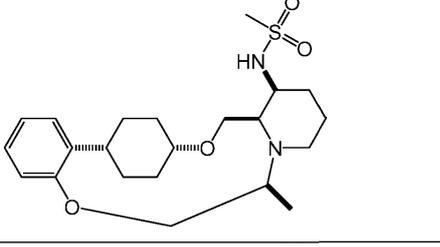
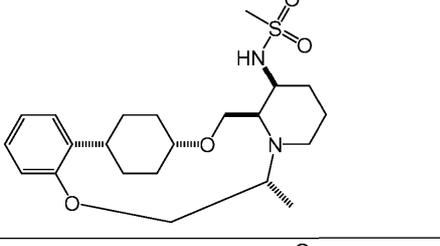
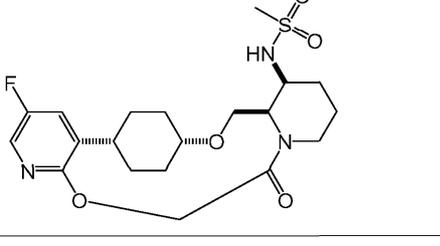
	36	2.0	9,5
	37	0,91	27
	38	0,77	18
	39	24	0,49

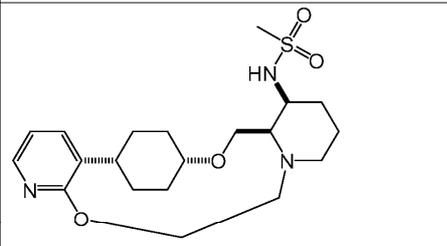
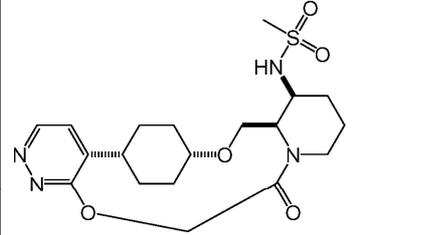
	40	3,6	5.1
	42	11	1,3
	43	12	1.1
	44	6.3	1,9
	45	0,15	12

	46	0,31	58
	47	0,09	49
	48	7.3	1,5
	49	0,72	36

	50	1,2	21
	51	0,59	21
	52	1,2	12
	53	2,8	7,9

	54	2,6	7.3
	55	0,092	77
	56	0,13	5.2
	57	0,16	51
	58	1,5	10

	60	8,8	1,4
	61	2.0	5,5
	62	6,8	2.2
	63	9.1	0,75
	64	0,83	30

	65	15	0,5
	66	<0,047	>9,5
метил (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((метилсульфонил)амино)-2-(((<i>cis</i> -4-фенилциклогексил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат	-	5,9	4,0

Пример 4. Анализ стабильности гепатоцитов.

Метаболическую стабильность *in vitro* оценивали с использованием криоконсервированных гепатоцитов самцов крыс Sprague Dawley и пула 50 людей разного пола (BioIVT, Baltimore, MD). Инкубационные смеси готовили путем смешивания в 48-луночной планшете 250 мкл предварительно нагретого КНВ (буфера Кребса-Хензелейта), содержащего 2×10^6 клеток/мл гепатоцитов, с 250 мкл предварительно нагретого буфера КНВ, содержащего 2 мкМ тестируемых соединений, что приводит к конечным концентрациям 1 мкМ тестируемого соединения (0,1% ДМСО) и 1×10^6 клеток/мл гепатоцитов. Реакционную смесь инкубировали при 37°C. Аликвоту инкубационной смеси объемом 50 мкл отбирали в моменты времени 0, 15, 30, 60, 120 и 240 минут и переносили в 96-луночный планшет, содержащий 300 мкл ледяного ацетонитрила (содержащего 30 нг/мл лабеталола и 10 нг/мл налтрексона-d3 в качестве внутренних стандартов) и немедленно помещали на лед для остановки реакции. Образцы центрифугировали, а супернатанты переносили в 96-луночные планшеты для проведения жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (LC-MS/MS) для оценки уменьшения количества тестируемого соединения.

Данные рассчитывали, как процент оставшегося соединения, приняв за 100% отношение площадей пиков в нулевой момент времени (аналит/IS), и разделив отношение площадей пиков в оставшиеся моменты времени на отношение площадей пиков в нулевой момент времени. Для определения периода полувыведения, данные описывали моделью распада первого порядка. Наклон линии определяли по графику $\log(I_n)$ площади пика в зависимости от времени. Затем период полувыведения ($T_{1/2}$) и собственный клиренс (CL_{int}) рассчитывали с использованием приведенных ниже уравнений:

Константа скорости элиминации (k) = (- наклон);

Период полувыведения ($T_{1/2}$) мин = $0,693/k$;

Собственный клиренс (CL_{int}) (мл/мин/миллион клеток) = $(V \times 0,693)/T_{1/2}$;

V = объем инкубации (мл/количество клеток).

$T_{1/2}$ *in vitro* был преобразован в собственный клиренс *in vitro* ($CL_{int, hep}$) в единицах мл/мин/кг с использованием приведенной ниже формулы:

$$CL_{int, hep} = \frac{0,693}{T_{1/2}} \times \frac{\text{объем инкубации, мл}}{\text{клеток, млн}} \times \frac{120 \text{ млн клеток}}{\text{г печень}} \times \frac{\text{г печень}}{\text{кг тело}}$$

Собственный клиренс *in vitro* ($CL_{int, hep}$) масштабировали до печеночного клиренса *in vivo* ($CL_{, hep}$) с использованием следующего уравнения, которое было получено на основе модели с хорошим перемешиванием (well-stirred model):

$$CL_{, hep} = \frac{Q \times f_u \times CL_{int, hep}}{Q + f_u \times CL_{int, hep}}$$

где Q - кровоток в печени, а f_u - несвязанная фракция (в данном случае предполагается равной единице). Все параметры, использованные в расчете, приведены ниже (табл. 4).

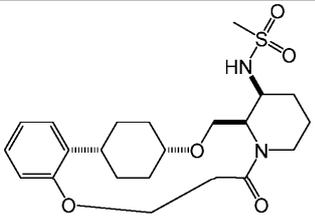
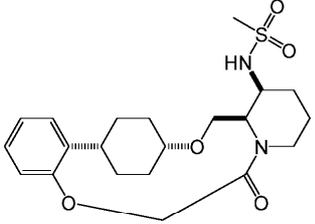
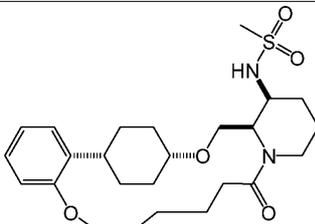
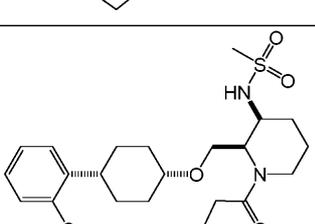
Таблица 4. Физиологические параметры, используемые при *in vitro* и *in vivo* масштабировании

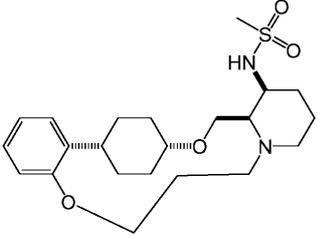
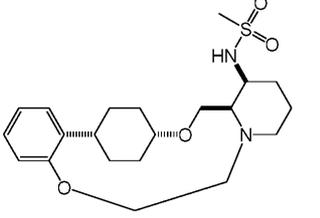
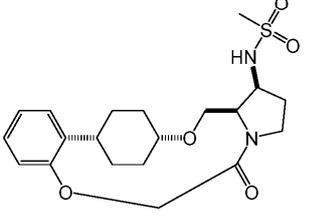
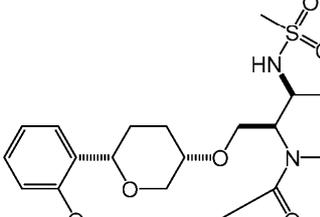
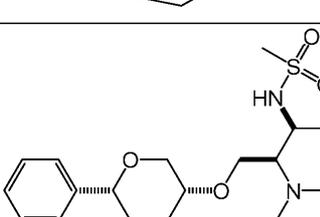
	Мышь	Крыса	Собака	Обезьяна	Человек
Масса тела (кг)	0,02	0,25	10	5	70
Вес печени (г/кг)	87,5	40	32	30	25,7
Кровоток в печени (мл/мин/кг)	90	55,2	30,9	43,6	20,7

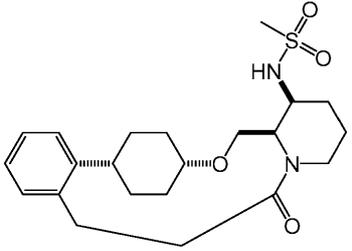
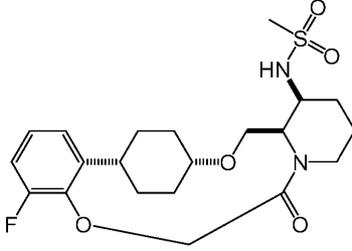
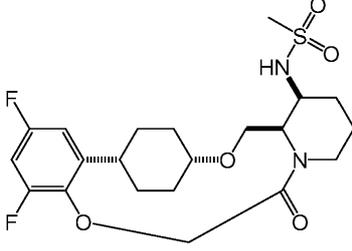
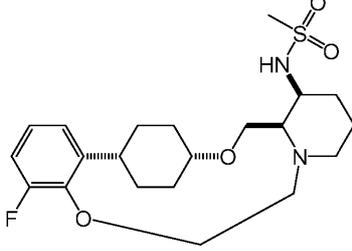
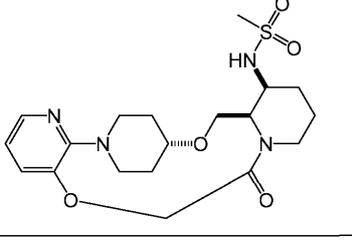
Davies B. and Morris T. (1993) Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans. *Pharma Res.* 10 (7):1093-1095.

Клиренс (ER) рассчитывали путем деления печеночного клиренса соединения на кровоток в печени. Данные, представленные в табл. 5, были получены в соответствии с анализом стабильности человеческих гепатоцитов, описанным выше.

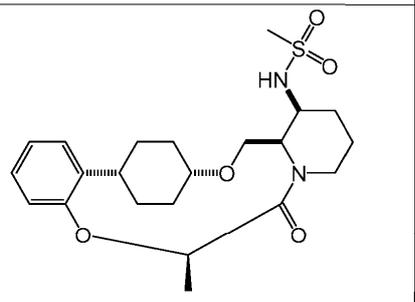
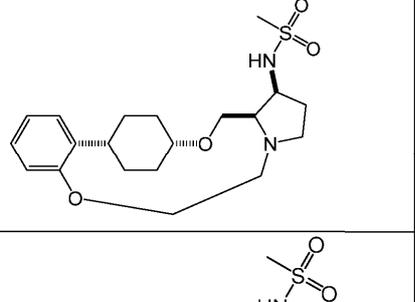
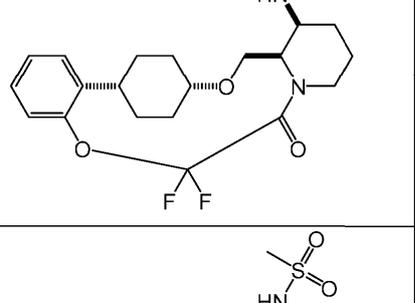
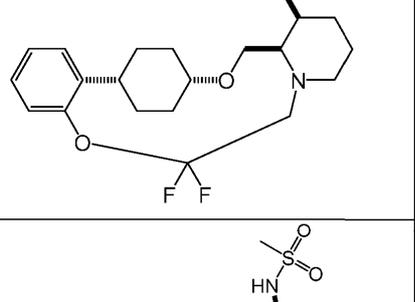
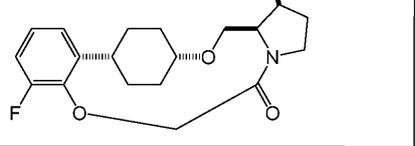
Таблица 5

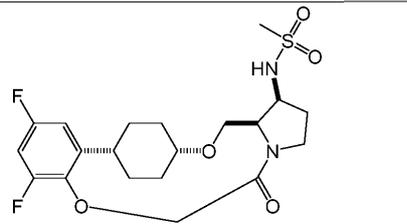
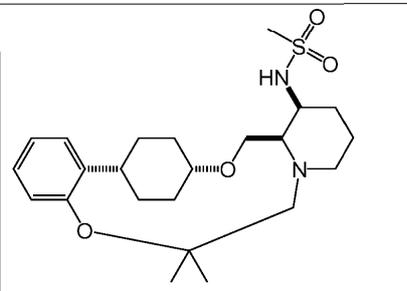
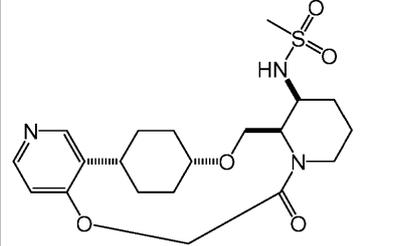
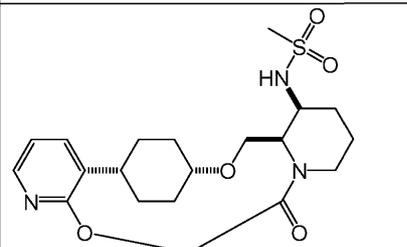
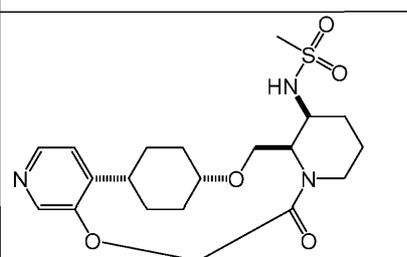
Соединение	№ Соединения	CL _{int} (мкл/мин/млн клеток)	Клиренс (ER)
	1	14	0,67
	2	13	0,67
	3	43	0,87
	4	28	0,81

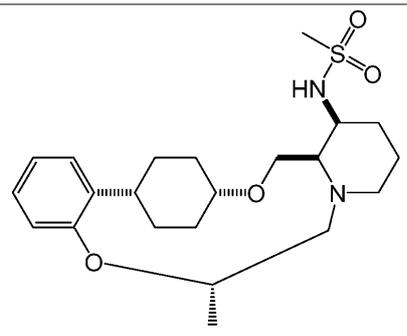
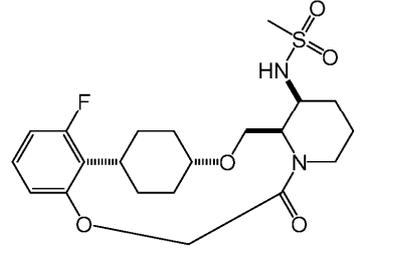
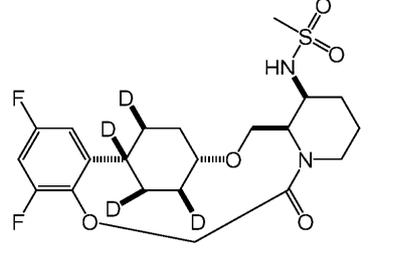
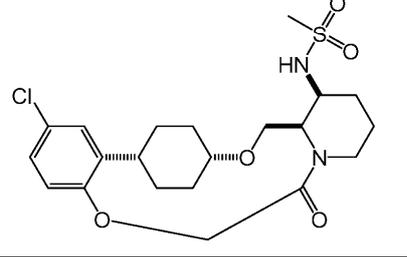
	5	63	0,90
	6	45	0,87
	7	24	0,78
	8	5,8	0,46
	9	6,7	0,50

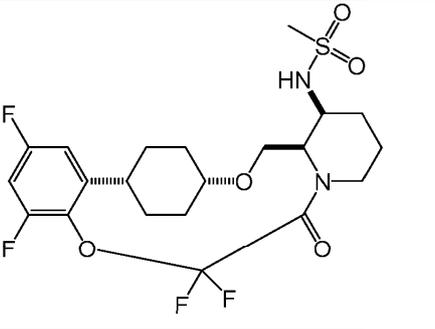
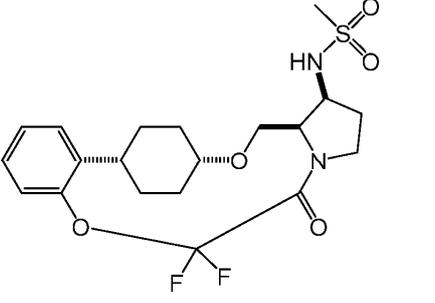
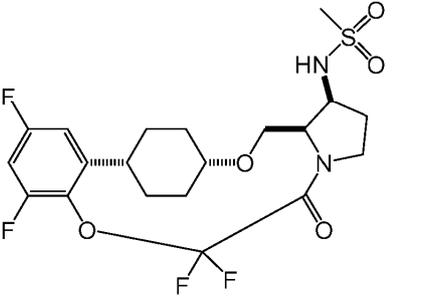
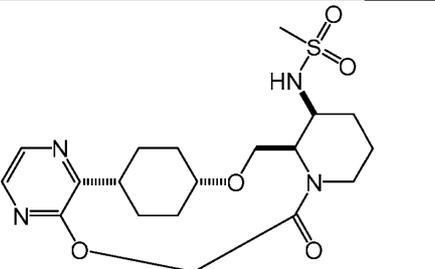
	10	8.3	0,55
	11	33	0,83
	12	13	0,66
	13	47	0,88
	14	<1,9	<0,22

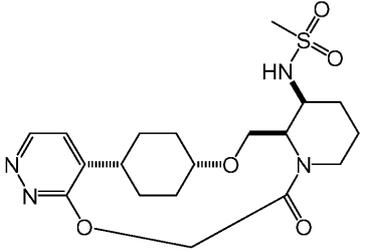
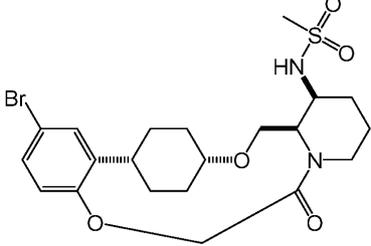
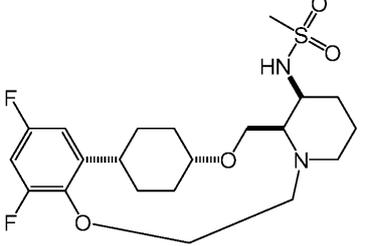
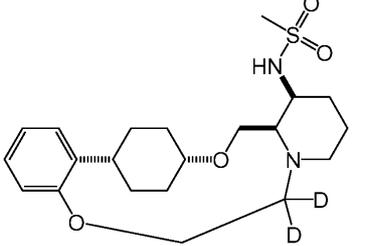
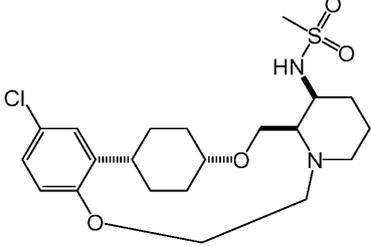
	15	<1,9	<0,22
	18	23	0,77
	36	66	0,91
	37	30	0,82

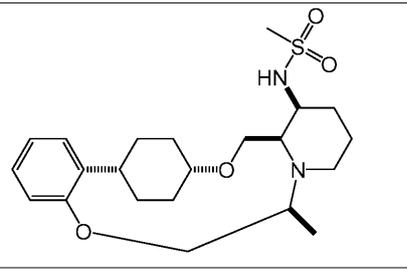
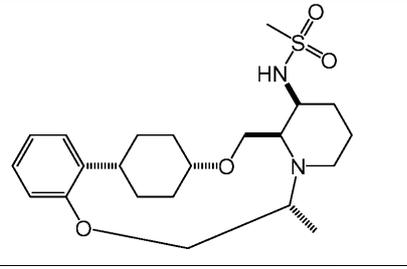
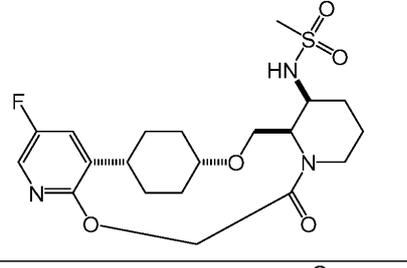
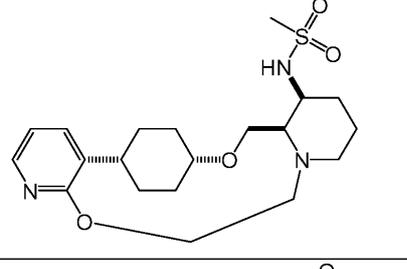
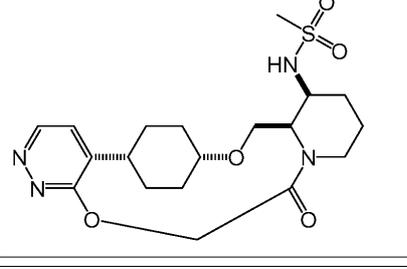
	38	30	0,82
	39	47	0,88
	40	65	0,91
	41	60	0,90
	42	52	0,89

	43	34	0,83
	44	65	0,91
	45	<1,9	<0,22
	46	6,9	0,51
	47	3.0	0,31

	48	60	0,90
	49	12	0,64
	50	16	0,70
	51	4.6	0,41

	52	44	0,87
	53	19	0,92
	54	56	0,89
	55	<1,9	<0,22

	56	<1,9	<0,22
	57	2.1	0,24
	58	62	0,90
	60	54	0,89
	61	33	0,83

	62	18	0,89
	63	40	0,86
	64	9,0	0,57
	65	34	0,84
	66	<1,9	<0,22
метил(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3- ((метилсульфонил)амино)-2-(((<i>цис</i> -4- фенилциклогексил)окси)метил)- пиперидин-1-карбоксилат	-	51	0,88

Пример 5. Оценка активации бодрствования у крыс Sprague-Dawley.

Активацию бодрствования оценивали с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ) и электромиографии (ЭМГ) у взрослых самцов крыс Sprague-Dawley (350-600 г). Всем крысам (Charles River Laboratories, Роли, Северная Каролина, США) внутрибрюшинно имплантировали телеметрические устройства (F50-EEE, Data Sciences International Inc., Миннесота, США) под изофлюрановой анестезией. Для ЭЭГ винты из нержавеющей стали имплантировали в лобную и теменную кору, а контрольные винты помещали в мозжечок. Дополнительно в мышцу шеи помещали электрод для ЭМГ. После операции крысам давали карпрофен, и они проходили период восстановления от 7 до 10 дней. Крыс приучали к экспериментальной комнате в течение 7 дней и поддерживали 12-часовой цикл свет-темнота.

Данные ЭЭГ и ЭМГ записывали с помощью системы телеметрии DSI и программного обеспечения Ponemah (Data Sciences International Inc., Миннесота, США) Стадии сна-бодрствования оценивались как ручную, так и с помощью Somnivore, программной платформы машинного обучения под наблюдением,

за 10-секундные промежутки. При необходимости записи проверялись визуально при последующей обработке.

Все тестируемые соединения растворяли в 5% ДМСО и суспендировали в 95% солевом растворе с 0,5% метилцеллюлозой и 0,5% твином. В перекрестном эксперименте крысам вводили дозу во время неактивной световой фазы, зейтгебер - 5 ч (ZT5) в дозе 3,33 мл/кг массы тела. Если не указано иное, все соединения вводили перорально. Записи для каждой крысы начинали сразу после введения дозы и продолжали в течение 6 ч после введения дозы.

Две ключевые конечные точки включают время бодрствования и время корковой активации. Время бодрствования выводится из анализа стадий сна-бодрствования. Время корковой активации основано на продолжительности, в течение которой фронтальная колебательная гамма-активность (30-100 Гц), ключевой признак бодрствования, была повышена по сравнению с уровнем до лечения. Среднее время активации коры рассчитывали в сравнении с введением носителя за 6-часовой период после введения дозы. Результаты показаны в табл. 6 ниже.

Таблица 6

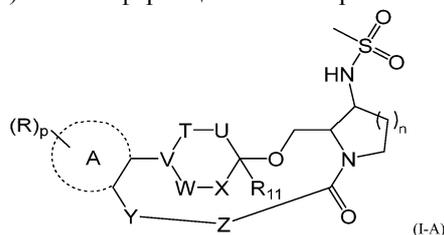
Соединение	Путь введения	Доза (мг/кг)	Среднее время активации коры (% от введения носителя)
2	ПО	3	190,37
7	ПО	3	164,89
46	ПО	3	156,92
12	ПО	3	236,04
55	ПО	3	145,05
51	ПО	3	165,83
49	ПО	3	340,00
метил(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((метилсульфонил)амино)-2-(((<i>цис</i> -4-фенилциклогексил)-окси)метил)-пиперидин-1-карбоксилат	ПК	3	118,75

ПО (перорально); ПК (подкожно)

Хотя это изобретение было подробно продемонстрировано и описано со ссылками на предпочтительные варианты его осуществления, специалистам в данной области техники будет понятно, что в него могут быть внесены различные изменения, касающиеся формы и деталей, не выходящие за рамки объема изобретения, охватываемого прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемая соль



где кольцо А выбрано из группы, состоящей из фенила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиазинила и триазинила;

n равно 1, 2 или 3;

T представляет собой CR₁R₂ или O;

W представляет собой CR₄R₅ или O;

U представляет собой CR₆R₇;

X представляет собой CR₈R₉;

V представляет собой CR₃ или N;

Y представляет собой NR₁₀, O или отсутствует;

Z представляет собой (CR₁₂R₁₃)_m;

R представляет собой галоген или дейтерий; и

r равно 0, 1, 2, 3 или 4;

и при этом m равно 1, 2, 3 или 4;
 каждый из R_1 , R_2 , R_4 и R_5 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена и дейтерия;
 или, альтернативно, R_2 и R_5 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют простую связь;

R_3 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, галогена, гидроксила и циано;

или, альтернативно, R_3 и R_1 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_5 циклоалкил;

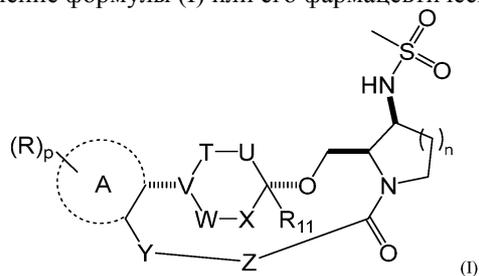
или, альтернативно, R_3 и R_4 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_5 циклоалкил;

каждый из R_6 , R_7 , R_8 , R_9 и R_{11} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена и дейтерия;

R_{10} выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена; и

каждый R_{12} и R_{13} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, дейтерия, незамещенного C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена.

2. Соединение по п.1, в котором соединение формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль



3. Соединение по п.1, в котором n равно 1.

4. Соединение по п.1, в котором n равно 2.

5. Соединение по любому из пп.1-4, в котором кольцо A представляет собой фенил.

6. Соединение по любому из пп.1-4, в котором кольцо A представляет собой пиридинил.

7. Соединение по любому из пп.1-6, в котором Y представляет собой O.

8. Соединение по любому из пп.1-6, в котором Y отсутствует.

9. Соединение по любому из пп.1-4, в котором кольцо A представляет собой фенил, а Y представляет собой O.

10. Соединение по любому из пп.1-4, в котором кольцо A представляет собой пиридинил, а Y представляет собой O.

11. Соединение по любому из пп.1-4, в котором кольцо A представляет собой фенил, а Y отсутствует.

12. Соединение по любому из пп.1-4, в котором кольцо A представляет собой пиридинил, а Y отсутствует.

13. Соединение по любому из пп.1-12, в котором T представляет собой CR_1R_2 .

14. Соединение по любому из пп.1-12, в котором T представляет собой O.

15. Соединение по любому из пп.1-14, в котором W представляет собой CR_4R_5 .

16. Соединение по любому из пп.1-14, в котором W представляет собой O.

17. Соединение по любому из пп.1-16, в котором V представляет собой CR_3 .

18. Соединение по любому из пп.1-12, в котором T представляет собой CR_1R_2 , W представляет собой CR_4R_5 и V представляет собой CR_3 .

19. Соединение по любому из пп.1-18, в котором m равно 1 или 2.

20. Соединение по любому из пп.1-18, в котором m равно 3 или 4.

21. Соединение по любому из пп.1-4, в котором кольцо A представляет собой фенил, T представляет собой CR_1R_2 , W представляет собой CR_4R_5 и V представляет собой CR_3 .

22. Соединение по п.21, в котором Y отсутствует.

23. Соединение по п.21, в котором Y представляет собой O.

24. Соединение по любому из пп.21-23, в котором m равно 1 или 2.

25. Соединение по любому из пп.21-23, в котором m равно 3 или 4.

26. Соединение по любому из пп.1-4, в котором кольцо A представляет собой пиридинил, T представляет собой CR_1R_2 , W представляет собой CR_4R_5 и V представляет собой CR_3 .

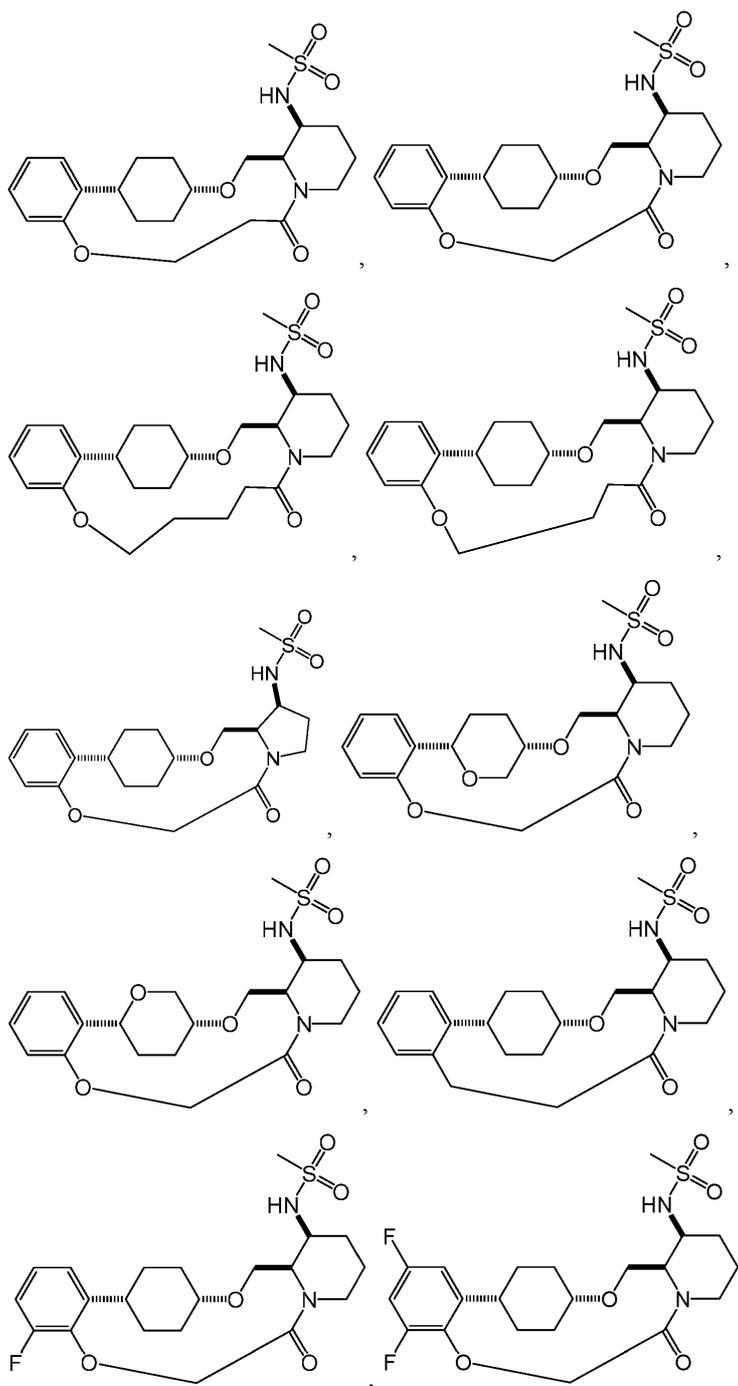
27. Соединение по п.26, в котором Y отсутствует.

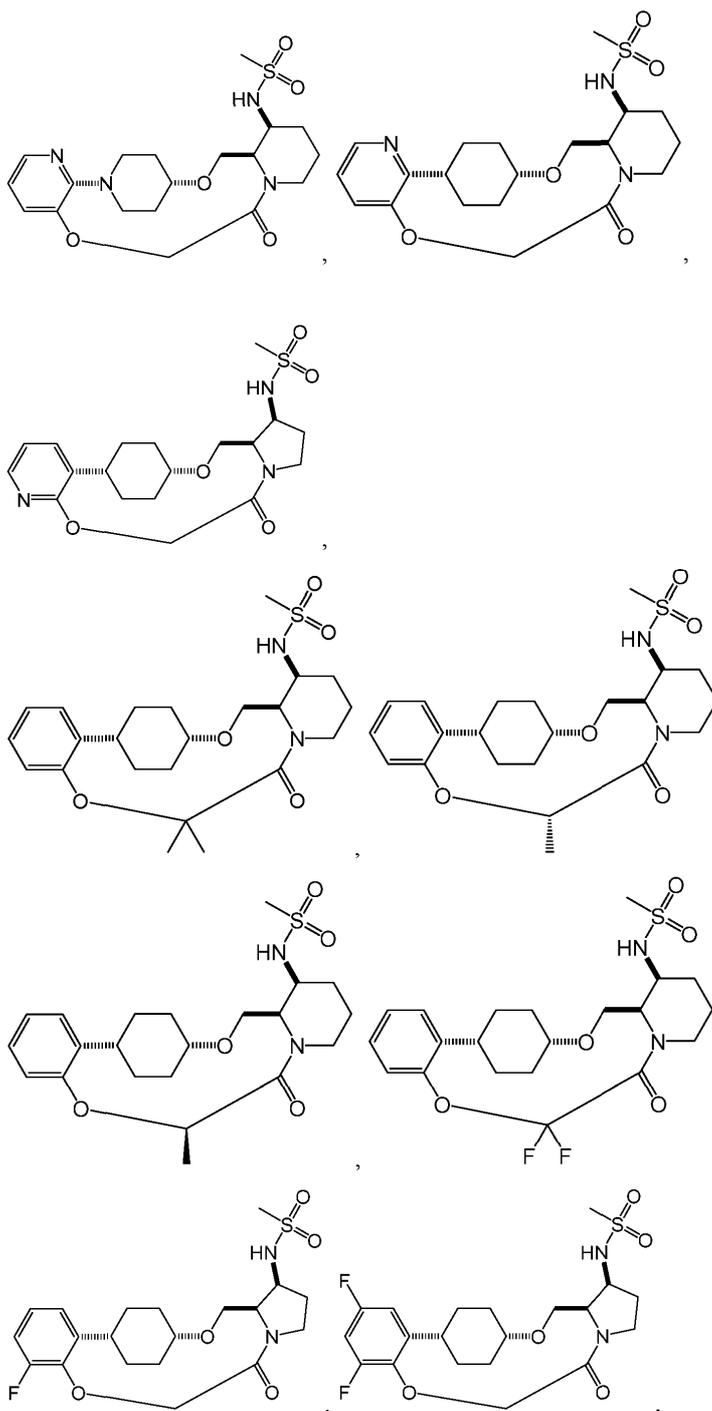
28. Соединение по п.26, в котором Y представляет собой O.

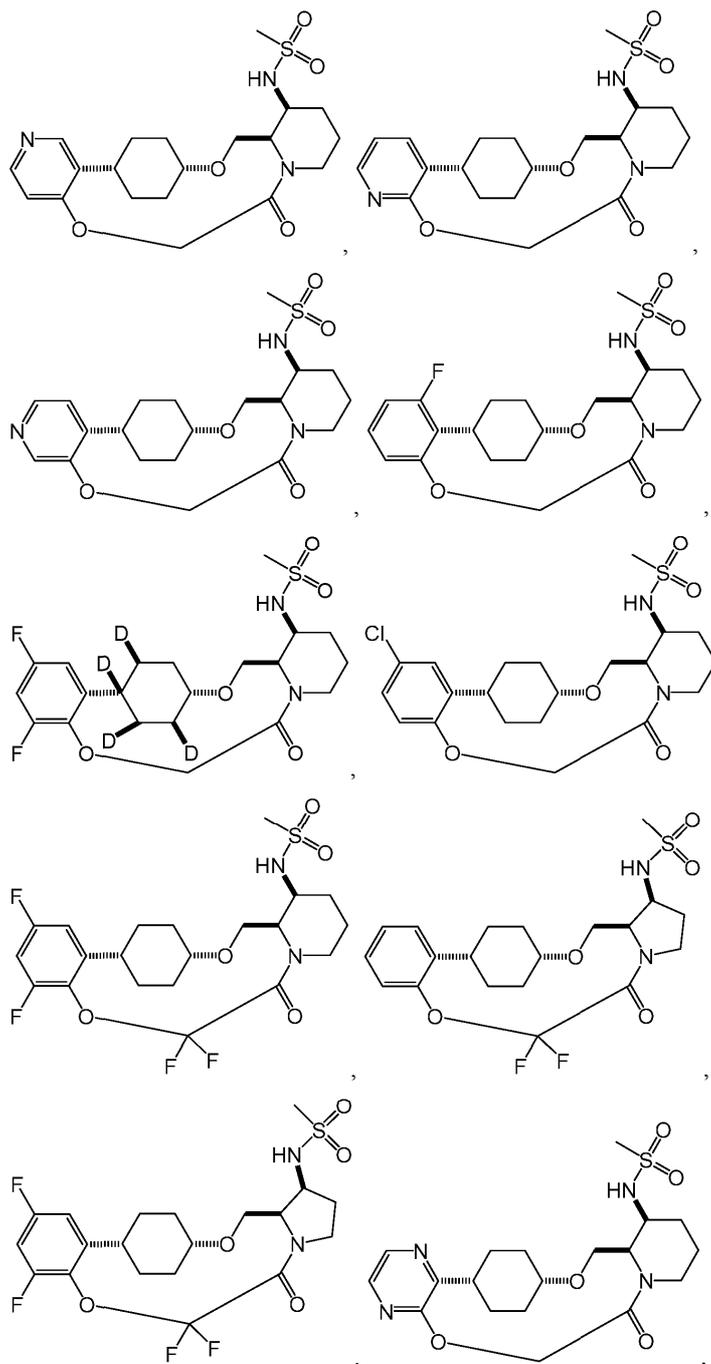
29. Соединение по любому из пп.26-28, в котором m равно 1 или 2.

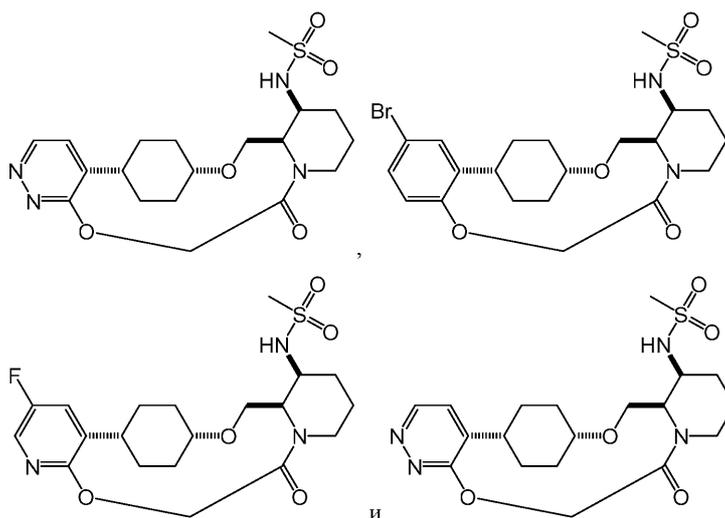
30. Соединение по любому из пп.26-28, в котором m равно 3 или 4.

31. Соединение по п.1 или 2, в котором соединение или его фармацевтически приемлемая соль выделены из группы, состоящей из

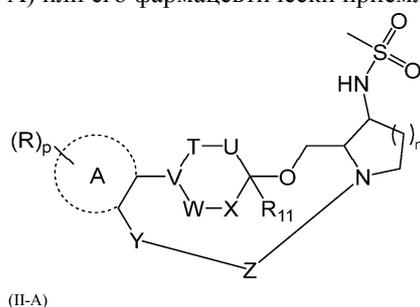








32. Соединение формулы (II-A) или его фармацевтически приемлемая соль



где кольцо А выбрано из группы, состоящей из фенила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиазинила и триазинила;

n равно 1, 2 или 3;

T представляет собой CR_1R_2 или O;

W представляет собой CR_4R_5 или O;

U представляет собой CR_6R_7 ;

X представляет собой CR_8R_9 ;

V представляет собой CR_3 или N;

Y представляет собой NR_{10} , O или отсутствует;

Z представляет собой $(CR_{12}R_{13})_m$;

R представляет собой галоген или дейтерий; и

p равно 0, 1, 2, 3 или 4;

и при этом m равно 2, 3, 4 или 5, если Y отсутствует; или

m равно 1, 2, 3 или 4, если Y представляет собой NR_{10} или O;

каждый из R_1 , R_2 , R_4 и R_5 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена и дейтерия;

или, альтернативно, R_2 и R_5 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют простую связь;

R_3 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, галогена, гидроксила и циано;

или, альтернативно, R_3 и R_1 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_5 циклоалкил;

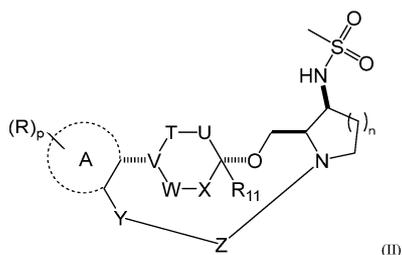
или, альтернативно, R_3 и R_4 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_5 циклоалкил;

каждый из R_6 , R_7 , R_8 , R_9 и R_{11} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена и дейтерия;

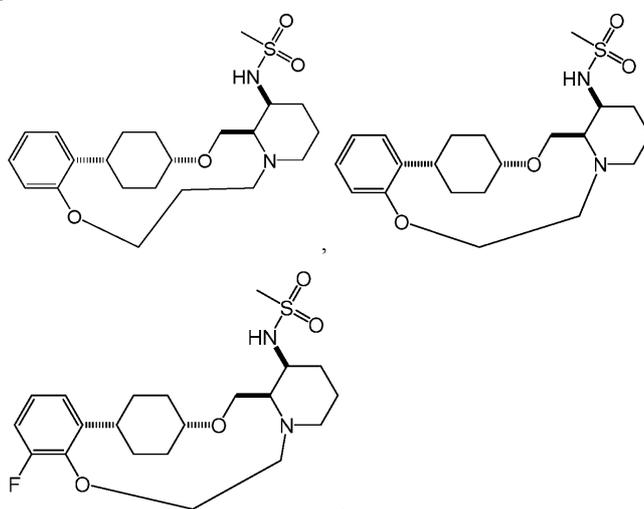
R_{10} выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена; и

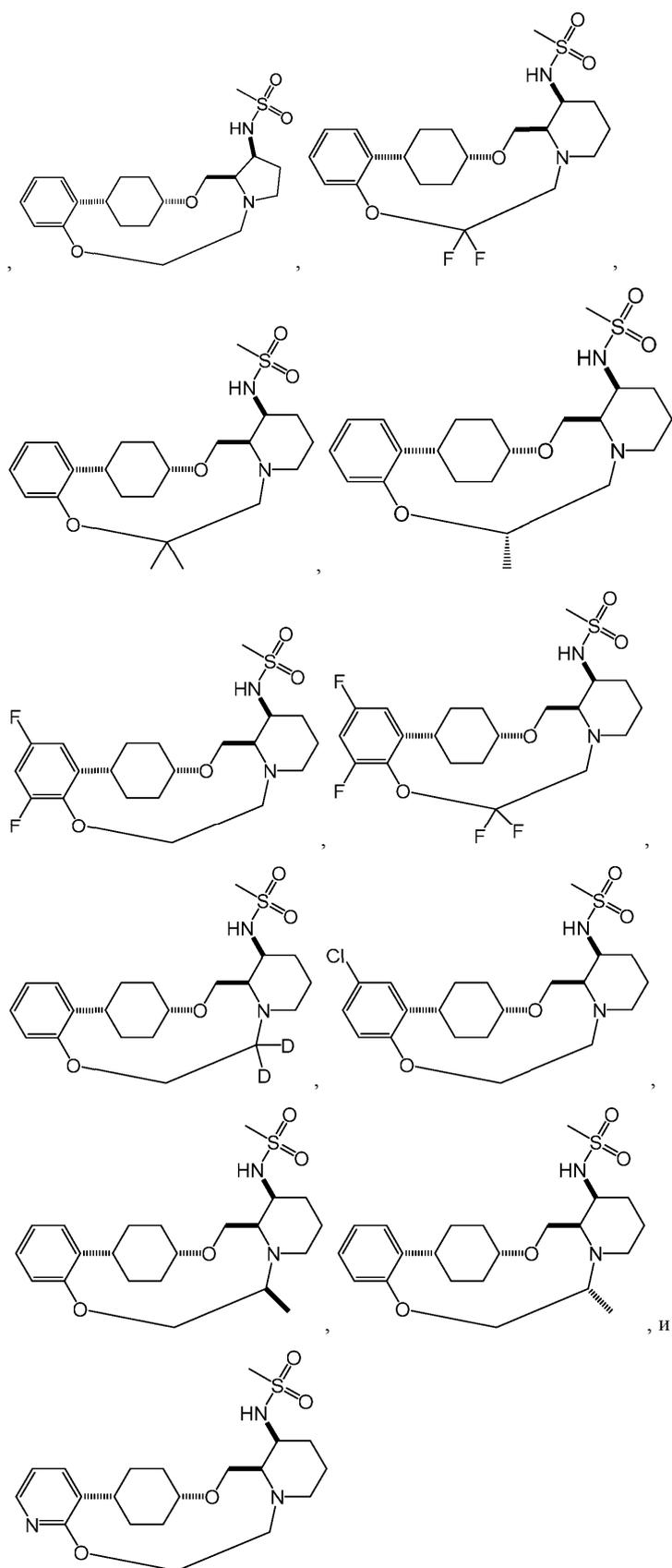
каждый из R_{12} и R_{13} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, дейтерия, незамещенного C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена.

33. Соединение по п.32, в котором соединение формулы II-A или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль

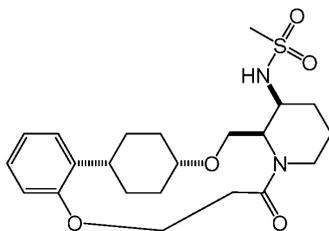


34. Соединение по п.32, в котором n равно 1.
 35. Соединение по п.32, в котором n равно 2.
 36. Соединение по любому из пп.32-35, в котором кольцо А представляет собой фенил.
 37. Соединение по любому из пп.32-35, в котором кольцо А представляет собой пиридинил.
 38. Соединение по любому из пп.32-37, в котором Y представляет собой O.
 39. Соединение по любому из пп.32-37, в котором Y отсутствует.
 40. Соединение по любому из пп.32-35, в котором кольцо А представляет собой фенил, а Y представляет собой O.
 41. Соединение по любому из пп.32-35, в котором кольцо А представляет собой пиридинил, а Y представляет собой O.
 42. Соединение по любому из пп.32-35, в котором кольцо А представляет собой фенил, а Y отсутствует.
 43. Соединение по любому из пп.32-35, в котором кольцо А представляет собой пиридинил, а Y отсутствует.
 44. Соединение по любому из пп.32-43, в котором T представляет собой CR_1R_2 .
 45. Соединение по любому из пп.32-43, в котором T представляет собой O.
 46. Соединение по любому из пп.32-45, в котором W представляет собой CR_4R_5 .
 47. Соединение по любому из пп.32-45, в котором W представляет собой O.
 48. Соединение по любому из пп.32-47, в котором V представляет собой CR_3 .
 49. Соединение по любому из пп.32-43, в котором T представляет собой CR_1R_2 , W представляет собой CR_4R_5 и V представляет собой CR_3 .
 50. Соединение по любому из пп.32-49, в котором m равно 2.
 51. Соединение по любому из пп.32-49, в котором m равно 3 или 4.
 52. Соединение по любому из пп.32-35, в котором кольцо А представляет собой фенил, T представляет собой CR_1R_2 , W представляет собой CR_4R_5 и V представляет собой CR_3 .
 53. Соединение по п.52, в котором Y отсутствует.
 54. Соединение по п.52, в котором Y представляет собой O.
 55. Соединение по любому из пп.52-54, в котором m равно 2.
 56. Соединение по любому из пп.52-54, в котором m равно 3 или 4.
 57. Соединение по любому из пп.32-35, в котором кольцо А представляет собой пиридинил, T представляет собой CR_1R_2 , W представляет собой CR_4R_5 и V представляет собой CR_3 .
 58. Соединение по п.57, в котором Y отсутствует.
 59. Соединение по п.57, в котором Y представляет собой O.
 60. Соединение по любому из пп.57-59, в котором m равно 2.
 61. Соединение по любому из пп.57-59, в котором m равно 3 или 4.
 62. Соединение по п.32 или 33, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из группы, состоящей из



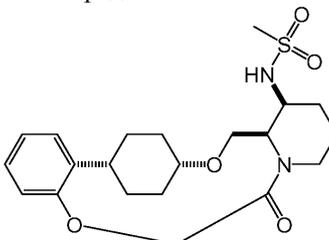


63. Соединение по п.2, где соединение представляет собой



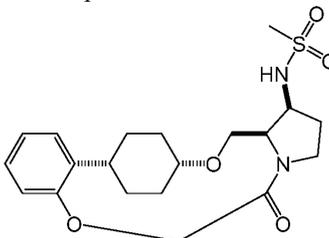
или его фармацевтически приемлемая соль.

64. Соединение по п.2, где соединение представляет собой



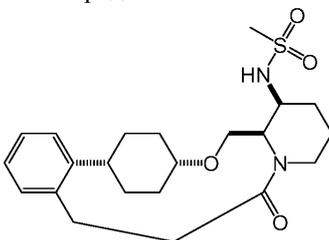
или его фармацевтически приемлемая соль.

65. Соединение по п.2, где соединение представляет собой



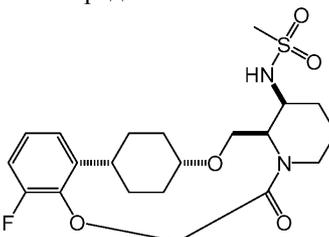
или его фармацевтически приемлемая соль.

66. Соединение по п.2, где соединение представляет собой



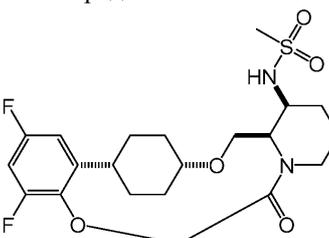
или его фармацевтически приемлемая соль.

67. Соединение по п.2, где соединение представляет собой



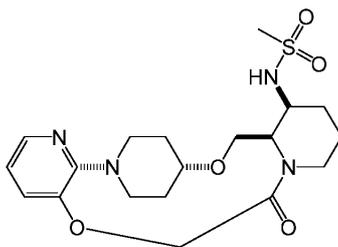
или его фармацевтически приемлемая соль.

68. Соединение по п.2, где соединение представляет собой



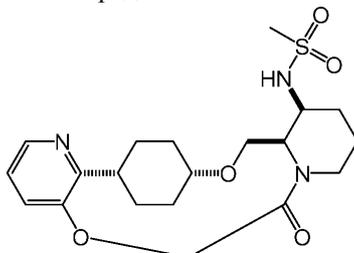
или его фармацевтически приемлемая соль.

69. Соединение по п.2, где соединение представляет собой



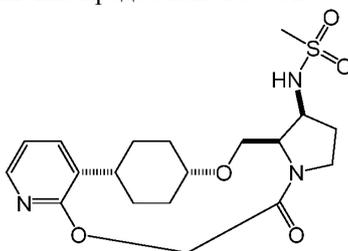
или его фармацевтически приемлемая соль.

70. Соединение по п.2, где соединение представляет собой



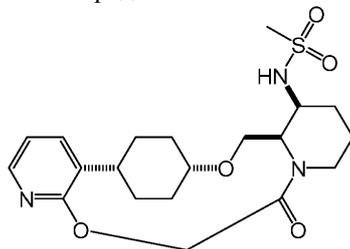
или его фармацевтически приемлемая соль.

71. Соединение по п.2, где соединение представляет собой



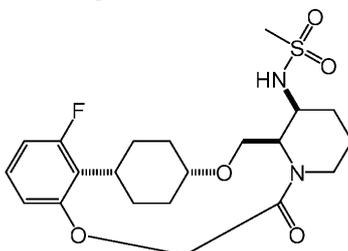
или его фармацевтически приемлемая соль.

72. Соединение по п.2, где соединение представляет собой



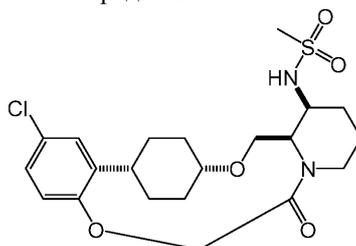
или его фармацевтически приемлемая соль.

73. Соединение по п.2, где соединение представляет собой



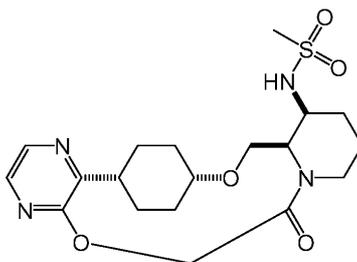
или его фармацевтически приемлемая соль.

74. Соединение по п.2, где соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

75. Соединение по п.2, где соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

76. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп.1-75 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

77. Способ лечения нарколепсии у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пп.1-75 или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции по п.76.

78. Способ лечения катаплексии у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пп.1-75 или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции по п.76.

79. Применение соединения по любому из пп.1-75 или его фармацевтически приемлемой соли или композиции по п.76 для изготовления лекарственного средства для лечения нарколепсии.

80. Применение соединения по любому из пп.1-75 или его фармацевтически приемлемой соли или композиции по п.76 для изготовления лекарственного средства для лечения катаплексии.

