



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103034** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2011 01618	(72) Винахідник(и):	Бюргер Метью Т. (US), Хан Вусіок (KR/US), Лан Джіонг (CN/US), Нішігучі Жизель (US)
(22) Дата подання заявки:	31.08.2009	(73) Власник(и):	НОВАРТИС АГ, Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.09.2013	(74) Представник:	Дубинський Михайло Ілліч, реєстр. №70
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/093,666, 61/225,660	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2008/106692 A1 (NOVARTIS VACCINES & DIAGNOSTIC [US]; BURGER MATTHEW [US]; LINDVALL MIK), 04.09.2008 WO 2009/014637 A2 (SCHERING CORP [US]; REDDY PANDURANGA ADULLA P [US]; ZHAO LIANYUN [US]), 29.01.2009 WO 01/55115 A1 (CYTOVIA INC [US]), 02.08.2001 WO 2008/054702 A1 (SCHERING CORP [US]; SHIPPS GERALD W JR [US]; CHENG CLIFF C [US]; HUANG), 08.05.2008 WO 2008/054749 A1 (SCHERING CORP [US]; SHIPPS GERALD W JR [US]; CHENG CLIFF C [US]; HUANG), 08.05.2008
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	02.09.2008, 15.07.2009		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.05.2011, Бюл.№ 9		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.09.2013, Бюл.№ 17		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/EP2009/061205, 31.08.2009		

(54) ПОХІДНІ ПІКОЛІНАМІДУ ЯК ІНГІБІТОРИ КІНАЗИ

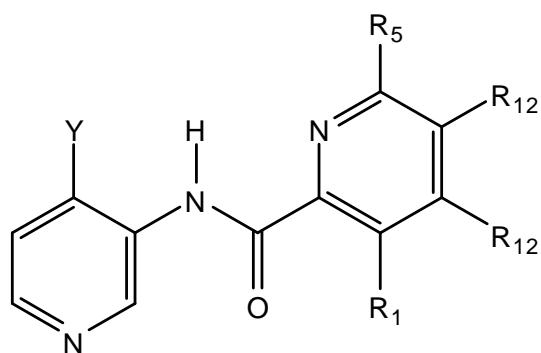
(57) Реферат:

У заявці описані нові сполуки, композиції та способи інгібування активності провірусної інтеграції кінази Мелоні (кінази PIM), пов'язані з онкогенезом у людини або тварини.

У деяких варіантах здійснення сполуки і композиції ефективні для інгібування активності щонайменше однієї кінази PIM.

Нові сполуки і композиції можна використовувати окремо або у комбінації щонайменше з одним додатковим засобом, призначеним для лікування порушення, опосередкованого серин/треонінкіназою або рецепторною тирозинкіназою, такого як рак.

UA 103034 C2



Перехресне посилання на споріднені заявки

За цією заявкою відповідно до 35 U.S.C. §119(e) заявляється пріоритет за попередньою заявкою U.S. № 61/093666, поданою 02 вересня 2008 р., і за попередньою заявкою U.S. № 61/225660, поданою 15 липня 2009, які у всій своїй повноті включені в даний винахід як посилання.

Галузь техніки, до якої відноситься винахід

Даний винахід відноситься до нових сполук, їх таутомерів і стереоізомерів і їх фармацевтично прийнятних солей, складним ефірам, метаболітам або пролікам, композиціям нових сполук разом з фармацевтично прийнятними носіями й до застосування нових сполук окремо або у комбінації щонайменше з одним додатковим терапевтичним засобом для профілактики або лікування раку.

Рівень техніки

Інфікування ретровірусом Мелоні та інтеграція генома в геном клітини-хазяїна приводить до розвитку лімфом у мишей. Провірусна інтеграція кінази Мелоні (кінази PIM) ідентифікована, як один із частих протоонкогенів, здатний транскрипційно активуватися цим явищем ретровірусної інтеграції (Cuypers HT et al., "Murine leukemia virus-induced T-cell lymphomagenesis: integration of proviruses in distinct chromosomal region, " Cell 37(1):141-50 (1984); Selten G, et al., "Proviral activation of the putative oncogene Pim-1 in Molv induced T-cell lymphomas" EMBO J 4(7):1793-8 (1985)), і тим самим встановлена кореляція між надекспресуванням цієї кінази та її онкогенним потенціалом. Аналіз гомології послідовностей показав, що існують 3 сильно гомологічні кінази Pim (Pim1, 2 і 3), Pim1 є протоонкогеном, вперше ідентифікованим за допомогою ретровірусної інтеграції. Крім того, у трансгенних мишей, що надекспресують Pim1 або Pim2, виявляється підвищена частота Т-клітинних лімфом (Breuer M et al., "Very high frequency of lymphoma induction by chemical carcinogen in pim-1 transgenic mice" Nature 340(6228):61-3 (1989)), а надекспресування у комбінації з с-мус зв'язують з частотою В-клітинних лімфом (Verbeek S et al., "Mice bearing the E mu-myc і E mu-pim-1 transgenes develop pre-b-cell leukemia prenatally" Mol Cell Biol 11(2):1176-9 (1991)). Таким чином, ці моделі на тваринах приводять до сильної кореляції між надекспресуванням Pim і онкогенезом при гематопоетичних злоякісних новотворах. На додаток до даних для цих моделей на тваринах надекспресування Pim виявлено для багатьох інших новотворів людини. Надекспресування Pim1, 2 і 3 часто спостерігається для багатьох гематопоетичних злоякісних новотворів (Amson R et al., "The human protooncogene product p33pim is expressed during fetal hematopoiesis і in diverse leukemias, " PNAS USA 86(22):8857-61 (1989); Cohen AM et al., "Increased expression of the hpim-2 gene in human chronic lymphocytic leukemia і non-hodgkin lymphoma, " Leuk Lymph 45(5):951-5 (2004), Huttmann A et al., "Gene expression signatures separate B-cell chronic lymphocytic leukaemia prognostic subgroups defined by ZAP-70 і CD38 expression status, " Leukemia 20:1774-1782 (2006)) і при раку передміхурової залози (Dhanasekaran SM, et al., "Delineation of prognostic biomarkers in prostate cancer, " Nature 412(6849):822-6 (2001); Cibull TL, et al., "Overexpression of Pim-1 during progression of prostatic adenocarcinoma, " J Clin Pathol 59(3):285-8 (2006)), а надекспресування Pim3 часто спостерігається при гепатоцелюлярній карциномі (Fujii C, et al., "Aberrant expression of serine/threonine kinase Pim-3 in hepatocellular carcinoma development і its role in the proliferation of human hepatoma cell lines, " Int J Cancer 114:209-218 (2005)) і раці підшлункової залози (Li YY et al., "Pim-3, proto-oncogene with serine/threonine kinase activity, is aberrantly expressed in human pancreatic cancer і phosphorylates bad to block bad-mediated apoptosis in human pancreatic cancer cell lines, " Cancer Res 66(13):6741-7 (2006)).

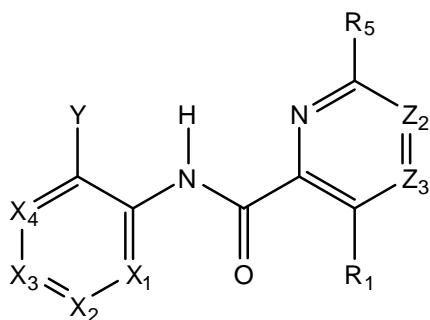
Pim1, 2 і 3 є серин/треонінкіназами, що нормально функціонують при життєдіяльності і проліферації гематопоетичних клітин у відповідь на фактори росту і цитокіни. Сигнали цитокінів по шляху Jak/Stat приводять до активації транскрипції генів Pim і синтезу білків. Для забезпечення активності кінази Pim не потрібні додаткові посттрансляційні модифікації. Таким чином, передача сигналів у прямому напрямку в першу чергу контролюється на рівні транскрипції/трансляції і метаболізму білків. Субстрати кіназ Pim включають регулятори апоптозу, такі як Bcl-2, представник сімейства BAD (Aho T et al., "Pim-1 kinase promotes inactivation of the pro-apoptotic Bad protein by phosphorylating it on the Ser112 gatekeeper site, : FEBS Letters 571: 43-49 (2004)), регулятори клітинного циклу, такі як p21^{WAF1/CIP1} (Wang Z, et al., "Phosphorylation of the cell cycle inhibitor p21Cip1/WAF1 by Pim-1 kinase, " Biochim Biophys Acta 1593:45-55 (2002)), CDC25A (1999), C-TAK (Bachmann M et al., "The Oncogenic Serine/Threonine Kinase Pim-1 Phosphorylates and Inhibits the Activity of Cdc25C-associated Kinase 1 (C-TAK1). A novel role for Pim-1 at the G2/M cell cycle checkpoint, " J Biol Chem 279:48319-48328 (2004)) і Numa (Bhattacharya N, et al., "Pim-1 associates with protein complexes necessary for mitosis, " Chromosoma 111(2):80-95 (2002)) і регулятор синтезу білка 4EBP1 (Hammerman PS et al., "Pim

and Akt oncogenes are independent regulators of hematopoietic cell growth and survival, " Blood 105(11):4477-83 (2005)). Вплив кіназ Pim на ці регулятори узгоджується з роллю в захисті від апоптозу і стимулюванні проліферації та росту клітин. Тому передбачається, що надекспресування кіназ Pim при раці відіграє роль при стимулюванні виживаності та проліферації ракових клітин і тому їх інгібування повинно являти собою ефективний шлях лікування ракових захворювань, при яких вони надекспресуються. У дійсності, у декількох публікаціях відзначають, що порушення експресування кіназ Pim за допомогою siPHK приводить до інгібування проліферації і загибелі клітин (Dai JM, et al., "Antisense oligodeoxynucleotides targeting the serine/threonine kinase Pim-2 inhibited proliferation of DU-145 cells, " Acta Pharmacol Sin 26(3):364-8 (2005); Fujii et al. 2005; Li et al. 2006). Крім того, вважають, що мутаційна активація деяких добре відомих онкогенів при гематопоетичних злоякісних новотворах щонайменше частково виявляє свої впливи за допомогою кіназ Pim. Наприклад, спрямована понижувальна регуляція експресування Pim порушує життєдіяльність гематопоетичних клітин, трансформованих за допомогою Flt3 і BCR/ABL (Adam et al. 2006). Таким чином, інгібітори Pim1, 2 і 3 повинні бути застосовані для лікування цих злоякісних новотворів. На додаток до потенційної застосованості для лікування раку і мієлопроліферативних захворювань, такий інгібітор повинен бути корисний для регулювання поширення імунних клітин при інших патологічних станах, таких як аутоімунні захворювання, алергійні реакції та синдроми при відторгненні трансплантатів органів. На користь такого висновку свідчать дані про те, що диференціація Th1 хелперних Т-клітин за допомогою IL-12 і IFN- α приводить до індукції експресування обох Pim1 і 2 (Aho T et al., "Expression of human Pim family genes is selectively up-regulated by cytokines promoting T helper type 1, but not T helper type 2, cell differentiation, " Immunology 116: 82-88 (2005)). Крім того, експресування кіназ Pim придушується в обох типах клітин імуносупресорними TGF- β (Aho et al. 2005). Ці результати показують, що кінази Pim беруть участь у ранньому процесі диференціації хелперних Т-клітин, що координує імунні відповіді при аутоімунних захворюваннях, алергійних реакціях і відторгненні трансплантатів тканин.

Зберігається необхідність у сполуках, які придушують проліферацію капілярів, придушують ріст пухлин, лікують рак, модулюють зупинку клітинного циклу і/або інгібують такі молекули, як Pim1, Pim2, Pim3, і у фармацевтичних препаратах і лікарських засобах, які містять такі сполуки. Також необхідні способи введення таких сполук, фармацевтичних препаратів і лікарських засобів пацієнтам або суб'єктам, які їх потребують.

Короткий виклад сутності винаходу

Даний винахід відноситься до нових сполук формули I і до їх стереоізомерів, таутомерів і фармацевтично прийнятних солей



у якій,

X₁, X₂, X₃ і X₄ незалежно вибрані із групи, що включає CR₂ і N; за умови, що щонайменше один, але не більше двох з X₁, X₂, X₃ і X₄ позначають N;

Y вибраний із групи, що включає циклоалкіл, частково ненасичений циклоалкіл і гетероциклоалкіл, де кожний представник зазначеної групи може містити до 4 замісників;

Z₂ і Z₃ незалежно вибрані із групи, що включає CR₁₂ і N; за умови, що не більше, ніж один з Z₂ і Z₃ може позначати N;

R₁ вибраний із групи, що включає водень, NHR₃, галоген, гідроксигрупу, алкіл, ціаногрупу та нітрогрупу;

R₂ і R₁₂ у кожному випадку незалежно вибрані із групи, що включає водень, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, ціаногрупу, SO₃H і заміщений або незаміщений алкіл, алкеніл, алкініл, алкоксигрупу, аміногрупу, циклоалкіл, гетероциклоалкіл і частково насичений циклоалкіл;

R₃ вибраний із групи, що включає водень, COR₄ і заміщений або незаміщений алкіл,

циклоалкіл, гетероцикліл, арил і гетероарил;

R_4 вибраний із групи, що включає алкіл, заміщений алкіл, алкоксигрупу, заміщену алкоксигрупу, аміногрупу, заміщену аміногрупу і алкіламіногрупу; і

R_5 позначає групу, обрану із групи, що включає заміщений або незаміщений арил, C_3 - C_7 -циклоалкіл, гетероарил, частково ненасичений циклоалкіл і алкіл, у якій кожна зазначена заміщена група R_5 може містити до 4 замісників, обраних із групи, що включає галоген, ціаногрупу, аміногрупу, C_1 - C_4 -алкіл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, алкоксигрупу, нітрогрупу, карбоксигрупу, карбоніл, карбалкоксигрупу, амінокарбоксигрупу, заміщений амінокарбоніл, аміносульфоніл, заміщений аміносульфоніл і алкоксиалкіл.

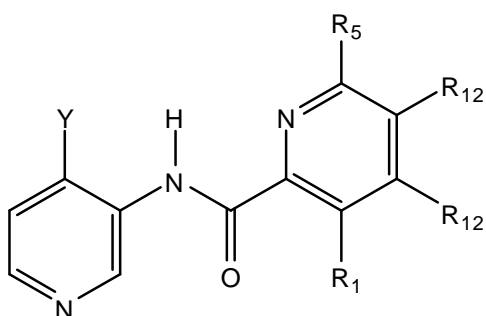
Деякі варіанти здійснення відносяться до нових сполук формули I або їх стереоізомеру, таутомеру або фармацевтично прийнятної солі, у якій X_2 позначає N і X_1 , X_3 і X_4 позначають CR_2 .

Деякі варіанти здійснення відносяться до нових сполук формули I або їх стереоізомеру, таутомеру або фармацевтично прийнятної солі, у якій R_2 вибраний із групи, що включає водень, метил, етил, галоген, ціаногрупу.

Деякі варіанти здійснення відносяться до сполук формули I або їх стереоізомеру, таутомеру або фармацевтично прийнятної солі, у якій Z_2 і Z_3 позначають CR_{12} .

Деякі варіанти здійснення відносяться до сполук формули I або їх стереоізомеру, таутомеру або фармацевтично прийнятної солі, у якій R_{12} вибраний із групи, що включає водень, галоген, метил, етил і ціаногрупу.

Інші варіанти здійснення відносяться до нових сполук і їх стереоізомерів, таутомерів і фармацевтично прийнятних солей формули II



II

у якій,

Y вибраний із групи, що включає циклогексил, частково ненасичений циклогексил і гетероцикло- C_5 -алкіл, де кожний представник зазначеної групи може містити до 4 замісників;

R_1 вибраний із групи, що включає водень, NHR_3 , галоген, гідроксигрупу, алкіл, C_3 - C_4 -циклоалкіл, ціаногрупу і нітрогрупу;

R_{12} у кожному випадку незалежно вибраний із групи, що включає водень, галоген, гідроксигрупу, аміногрупу, нітрогрупу, ціаногрупу, SO_3H і заміщений або незаміщений алкіл, алкеніл, алкініл, алкоксигрупу, аміногрупу, циклоалкіл, гетероциклоалкіл і частково насичений циклоалкіл;

R_3 вибраний із групи, що включає водень, COR_4 і заміщений або незаміщений алкіл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил і гетероарил;

R_4 вибраний із групи, що включає алкіл, заміщений алкіл, алкоксигрупу, заміщену алкоксигрупу, аміногрупу, заміщену аміногрупу і алкіламіногрупу; і

R_5 позначає групу, обрану із групи, що включає водень і заміщений або незаміщений алкіл, C_6 -циклоалкіл, арил і гетероарил, у якій кожна зазначена заміщена група R_5 може містити до 4 замісників, обраних із групи, що включає галоген, ціаногрупу, аміногрупу, C_1 - C_4 -алкіл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, алкоксигрупу, нітрогрупу, карбоксигрупу, карбоніл, карбалкоксигрупу, амінокарбоксигрупу, заміщений амінокарбоніл, аміносульфоніл, заміщений аміносульфоніл і алкоксиалкіл.

Деякі варіанти здійснення відносяться до сполук формул I або II або їх стереоізомеру, таутомеру або фармацевтично прийнятної солі, у якій Y вибраний із групи, що включає заміщений або незаміщений циклоалкіл, циклоалкеніл, піперидиніл і піперазиніл, де кожний представник зазначеної групи містить до 4 замісників. У деяких варіантах здійснення Y містить до 4 замісників, обраних із групи, що включає, ціаногрупу, нітрогрупу, галоген, гідроксигрупу, аміногрупу, алкоксигрупу, заміщену аміногрупу, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -галогеналкіл і C_3 - C_4 -циклоалкіл. В інших варіантах здійснення Y містить до 4 замісників, обраних із групи, що

включає метил, пропіл, ізопропіл, етил, гідроксигрупу, аміногрупу, галоген, моногалоген- C_1 - C_3 -алкіл, тригалоген- C_1 - C_3 -алкіл і дигалоген- C_1 - C_3 -алкіл.

Деякі варіанти здійснення відносяться до нових сполук формули II або їх стереоізомеру, таутомеру або фармацевтично прийнятної солі, у якій Y вибраний із групи, що включає заміщений або незаміщений циклогексил, циклогексиніл, і піперидиніл, де кожний представник зазначеної групи містить до 4 замісників.

Деякі варіанти здійснення відносяться до нових сполук формули II або їх стереоізомеру, таутомеру або фармацевтично прийнятної солі, у якій Y містить до 4 замісників, незалежно обраних із групи, що включає водень, ціаногрупу, нітрогрупу, галоген, гідроксигрупу, аміногрупу, алкоксигрупу, заміщену аміногрупу, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -галогеналкіл і C_3 - C_4 -циклоалкіл. У деяких варіантах здійснення замісники незалежно вибрані із групи, що включає метил, пропіл, ізопропіл, етил, гідроксигрупу, аміногрупу, галоген, моногалоген- C_1 - C_3 -алкіл, тригалоген- C_1 - C_3 -алкіл і дигалоген- C_1 - C_3 -алкіл.

Деякі варіанти здійснення відносяться до сполук формули II або їх стереоізомеру, таутомеру або фармацевтично прийнятної солі, у якій R_{12} вибраний із групи, що включає водень, галоген, метил, етил і ціаногрупу.

Деякі варіанти здійснення відносяться до сполук формул I або II або їх стереоізомеру, таутомеру або фармацевтично прийнятної солі, у якій Y вибраний із групи, що включає заміщений або незаміщений циклогексил, циклогексеніл, піперидиніл, піперазиніл, у якій зазначена група Y може містити до 3 замісників, обраних із групи, що включає метил, етил, гідроксигрупу, аміногрупу і метоксигрупу; R_1 вибраний із групи, що включає водень, і аміногрупу; і R_{12} незалежно в кожному випадку позначає водень, галоген, або метил.

Деякі варіанти здійснення відносяться до сполук формули II або їх стереоізомеру, таутомеру або фармацевтично прийнятної солі, у якій Y вибраний із групи, що включає заміщений циклогексил, циклогексеніл, піперидиніл, і піперазиніл; R_1 вибраний із групи, що включає водень, $-NH_2$, галоген, C_1 - C_4 -алкіл, C_3 - C_4 -циклоалкіл і CN; R_{12} у кожному випадку незалежно вибраний із групи, що включає водень, галоген, C_1 - C_4 -алкіл і аміногрупу; і R_5 вибраний із групи, що включає заміщений або незаміщений феніл, циклогексил, циклопентил, тіазол, піридил, піримідил і піразиніл, у якій група R_5 може містити до 3 замісників, обраних із групи, що включає галоген, водень, метил, заміщений амінокарбоніл і алкоксигрупу.

У типовому варіанті здійснення сполуку формул I або II або їх стереоізомер, таутомер або фармацевтично прийнятна сіль вибрані із групи, що включає N-(4-((1R, 3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід, N-(4-((1R, 3S, 5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід, N-(4-((3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід, 3-аміно-N-(4-((3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід, і N-(4-((1R, 3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід, і 3-аміно-N-(4-((1R, 3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід.

В інших об'єктах даний винахід відноситься до способів лікування порушень, пов'язаних із провірусною інтеграцією кінази Мелоні (кінази PIM), у людини або тварини, що потребує такого лікування, що включають введення зазначеному суб'єкту сполуки формули I або II у кількості, ефективній для інгібування активності PIM у суб'єкта.

В інших об'єктах даний винахід відноситься до способів лікування порушень, пов'язаних з PIM, у людини або тварини, що потребує такого лікування, що включають введення зазначеному суб'єкту сполуки формули I або II у кількості, ефективній для зменшення або попередження росту пухлини в суб'єкта.

В інших об'єктах даний винахід відноситься до способів лікування порушень, пов'язаних з PIM, у людини або тварини, що потребує такого лікування, що включають введення зазначеному суб'єкту сполуки формули I або II у кількості, ефективній для зменшення або попередження росту пухлини в суб'єкта, у комбінації щонайменше з одним додатковим засобом, призначеним для лікування раку.

В інших об'єктах даний винахід відноситься до терапевтичної композиції, що містить щонайменше одне сполуку формули I або II у комбінації з одним або більшою кількістю додаткових засобів, призначених для лікування раку, які звичайно використовуються для лікування раку.

Сполуки, запропоновані в цьому винаході, можна застосовувати для лікування раку, включаючи гематопоетичні злоякісні новотвори, карциноми (наприклад, легенів, печінки, підшлункової залози, яєчників, щитовидної залози, сечового міхура або товстої кишки), меланоми, мієлоїдні порушення (наприклад, мієлолейкозу, множинної мієломи та

еритролейкозу), аденоми (наприклад, ворсинчастої аденоми товстої кишки), саркоми (наприклад, остеосаркоми), аутоімунних захворювань, алергійних реакцій і синдромів відторгнення трансплантатів органів.

Даний винахід також відноситься до композицій, способів застосування і способів одержання, описаних у докладному описі винаходу.

Опис креслень

Зазначені вище об'єкти і багато інших переваг цього винаходу буде легше оцінити, коли вони будуть краще зрозумілі з наведеного нижче докладного опису разом з прикладеними кресленнями, на яких представлено наступне:

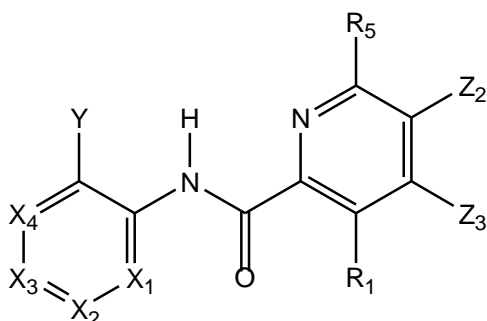
На фіг. 1 представлена залежність для ефективності сполуки прикладу 99 за даними моделі ксеротрансплантата KMS11-luc, описаної в прикладі 144.

На фіг. 2 представлена залежність для ефективності сполуки прикладу 70 за даними моделі ксеротрансплантата KMS11-luc, описаної в прикладі 144.

На фіг. 3 представлена залежність для ефективності сполуки прикладу 96 за даними моделі ксеротрансплантата KMS11-luc, описаної в прикладі 144.

Докладний опис винаходу

Іншим об'єктом цього винаходу є нові сполуку та їх стереоізомери, таутмери і фармацевтично прийнятні солі формули I:



20

у якій,

X₁, X₂, X₃ і X₄ незалежно вибрані із групи, що включає CR₂ і N; за умови, що щонайменше один, але не більше двох з X₁, X₂, X₃ і X₄ позначають N;

Y вибраний із групи, що включає циклоалкіл, частково ненасичений циклоалкіл і гетероциклоалкіл, де кожний представник зазначеної групи може містити до 4 замісників;

Z₂ і Z₃ незалежно вибрані із групи, що включає CR₁₂ і N; за умови, що не більше, ніж один з Z₂ і Z₃ може позначати N;

R₁ вибраний із групи, що включає водень, NHR₃, галоген, гідроксигрупу, алкіл, ціаногрупу та нітрогрупу;

R₂ і R₁₂ у кожному випадку незалежно вибрані із групи, що включає водень, галоген, гідроксигрупу, нітрогрупу, ціаногрупу, SO₃H і заміщений або незаміщений алкіл, алкеніл, алкініл, алкоксигрупу, аміногрупу, циклоалкіл, гетероциклоалкіл і частково насичений циклоалкіл;

R₃ вибраний із групи, що включає водень, COR₄ і заміщений або незаміщений алкіл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил і гетероарил;

R₄ вибраний із групи, що включає алкіл, заміщений алкіл, алкоксигрупу, заміщену алкоксигрупу, аміногрупу, заміщену аміногрупу та алкіламіногрупу; і

R₅ позначає групу, обрану із групи, що включає заміщений або незаміщений арил, C₃-C₇-циклоалкіл, гетероарил, частково ненасичений циклоалкіл і алкіл, у якій кожна зазначена заміщена група R₅ може містити до 4 замісників, обраних із групи, що включає галоген, ціаногрупу, аміногрупу, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, алкоксигрупу, нітрогрупу, карбоксигрупу, карбоніл, карбалкоксигрупу, амінокарбоксигрупу, заміщений амінокарбоніл, аміносультфоніл, заміщений аміносультфоніл і алкоксиалкіл.

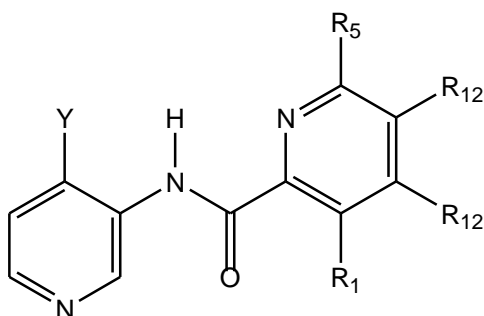
Деякі варіанти здійснення відносяться до нових сполук формули I або їх стереоізомеру, таутомеру або фармацевтично прийнятної солі, у якій X₂ позначає N і X₁, X₃ і X₄ позначають CR₂.

Деякі варіанти здійснення відносяться до нових сполук формули I або їх стереоізомеру, таутомеру або фармацевтично прийнятної солі, у якій R₂ вибраний із групи, що включає водень, метил, етил, галоген, ціаногрупу.

Деякі варіанти здійснення відносяться до сполук формули I або їх стереоізомеру, таутомеру або фармацевтично прийнятної солі, у якій Z₂ і Z₃ позначають CR₁₂.

Деякі варіанти здійснення відносяться до сполук формули I або їх стереоізомеру, таутомеру або фармацевтично прийнятної солі, у якій R_{12} вибраний із групи, що включає водень, галоген, метил, етил і ціаногрупу.

Інші варіанти здійснення відносяться до нових сполук та їх стереоізомерів, таутомерів і фармацевтично прийнятних солей формули II



II

у якій,

Y вибраний із групи, що включає циклогексил, частково ненасичений циклогексил і гетероцикло- C_5 -алкіл, де кожний представник зазначеної групи може містити до 4 замісників;

R_1 вибраний із групи, що включає водень, NHR_3 , галоген, гідроксигрупу, алкіл, C_3 - C_4 -циклоалкіл, ціаногрупу та нітрогрупу;

R_{12} у кожному випадку незалежно вибраний із групи, що включає водень, галоген, гідроксигрупу, аміногрупу, нітрогрупу, ціаногрупу, SO_3H і заміщений або незаміщений алкіл, алкеніл, алкініл, алкоксигрупу, аміногрупу, циклоалкіл, гетероциклоалкіл і частково насичений циклоалкіл;

R_3 вибраний із групи, що включає водень, COR_4 і заміщений або незаміщений алкіл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил і гетероарил;

R_4 вибраний із групи, що включає алкіл, заміщений алкіл, алкоксигрупу, заміщену алкоксигрупу, аміногрупу, заміщену аміногрупу і алкіламіногрупу; і

R_5 позначає групу, обрану із групи, що включає водень і заміщений або незаміщений алкіл, C_6 -циклоалкіл, арил і гетероарил.

Деякі варіанти здійснення відносяться до сполук формул I або II або їх стереоізомеру, таутомеру або фармацевтично прийнятної солі, у якій Y вибраний із групи, що включає заміщений або незаміщений циклоалкіл, циклоалкеніл, піперидиніл і піперазиніл, де кожний представник зазначеної групи містить до 4 замісників. Деякі варіанти здійснення відносяться до сполук формул I або II або їх стереоізомеру, таутомеру або фармацевтично прийнятної солі, у якій Y вибраний із групи, що включає заміщений або незаміщений циклогексил, циклогексиніл, і піперидиніл, де кожний представник зазначеної групи містить до 4 замісників. У деяких варіантах здійснення Y містить до 4 замісників, обраних із групи, що включає водень, ціаногрупу, нітрогрупу, галоген, гідроксигрупу, аміногрупу, алкоксигрупу, заміщену аміногрупу, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -галогеналкіл і C_3 - C_4 -циклоалкіл. В інших варіантах здійснення Y містить до 4 замісників, обраних із групи, що включає метил, пропіл, ізопропіл, етил, гідроксигрупу, аміногрупу, галоген, моногалоген- C_1 - C_3 -алкіл, тригалоген- C_1 - C_3 -алкіл і дигалоген- C_1 - C_3 -алкіл.

Деякі варіанти здійснення відносяться до сполук формул I або II або їх стереоізомеру, таутомеру або фармацевтично прийнятної солі, у якій R_1 позначає водень, аміногрупу або фтор. Один варіант здійснення відноситься до сполук формули II, обраних з таблиці I або таблиці II.

Деякі варіанти здійснення відносяться до сполук формул I або II або їх стереоізомеру, таутомеру або фармацевтично прийнятної солі, у якій R_5 вибраний із групи, що включає заміщений або незаміщений арил, C_5 - C_6 -циклоалкіл, гетероарил, частково ненасичений C_5 - C_6 -циклоалкіл і C_1 - C_4 алкіл, де кожна зазначена група може містити до 4 замісників, обраних із групи, що включає галоген, ціаногрупу, аміногрупу, C_1 - C_4 -алкіл, C_3 - C_5 -циклоалкіл, алкоксигрупу, нітрогрупу, карбоксигрупу, карбоніл, карбалкоксигрупу, амінокарбоксигрупу, заміщений амінокарбоніл, аміносультоніл, заміщений аміносультоніл і алкоксиалкіл. Деякі варіанти здійснення відносяться до сполук формул I або II або їх стереоізомеру, таутомеру або фармацевтично прийнятної солі, у якій R_5 позначає заміщений або незаміщений феніл, де фенільна група може містити до 4 замісників, обраних із групи, що включає водень, ціаногрупу, нітрогрупу, галоген, гідроксигрупу, аміногрупу, алкоксигрупу, заміщену аміногрупу, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -галогеналкіл і C_3 - C_4 -циклоалкіл. Деякі варіанти здійснення відносяться до сполук формул I або II або їх стереоізомеру, таутомеру або фармацевтично прийнятної солі, у якій R_5 позначає

2,6-дифторфеніл.

Деякі варіанти здійснення відносяться до сполук формул I або II або їх стереоізомеру, таутомеру або фармацевтично прийнятної солі, у якій R₁₂ вибраний із групи, що включає водень, галоген, метил, етил і ціаногрупу. Деякі варіанти здійснення відносяться до сполук формул I або II або їх стереоізомеру, таутомеру або фармацевтично прийнятної солі, у якій Y вибраний із групи, що включає заміщений або незаміщений циклогексил, циклогексеніл, піперидиніл, піперазиніл, у якій зазначена група Y може містити до 3 замісників, обраних із групи, що включає метил, етил, гідроксигрупу, аміногрупу і метоксигрупу; R₁ вибраний із групи, що включає водень, і аміногрупу; і R₁₂ незалежно в кожному випадку позначає водень, галоген, або метил.

Деякі варіанти здійснення відносяться до сполук формули II або їх стереоізомеру, таутомеру або фармацевтично прийнятної солі, у якій Y вибраний із групи, що включає заміщений циклогексил, циклогексеніл, піперидиніл, і піперазиніл; R₁ вибраний із групи, що включає водень, -NH₂, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₄-циклоалкіл і CN; R₁₂ у кожному випадку незалежно вибраний із групи, що включає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл і аміногрупу; і R₅ вибраний із групи, що включає заміщений або незаміщений феніл, циклогексил, циклопентил, тіазол, піридил, піримідил і піразиніл, у якій група R₅ може містити до 3 замісників, обраних із групи, що включає галоген, водень, метил, заміщений амінокарбоніл і алкоксигрупу.

Кращим варіантом здійснення цього винаходу є сполука формули (II), у якій Y позначає циклогексил, що містить до 3 замісників, зазначені замісники краще вибрані із групи, що включає гідроксигрупу, аміногрупу, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-галогеналкіл і ще краще вибрані із групи, що включає метил, гідроксигрупу, аміногрупу і CF₃, і найкраще із групи, що включає метил, аміногрупу і гідроксигрупу; R₁ позначає водень, NH₂ або галоген (краще, R₁ позначає водень, аміногрупу або фтор, ще краще R₁ позначає водень); R₁₂ усі незалежно позначають водень або галоген (краще, якщо кожний R₁₂ позначає водень, хлор або фтор); R₅ позначає циклогексил, феніл, або піридил, де зазначений циклогексил, зазначений феніл і зазначений піридил усі незалежно містять до 3 замісників, обраних із групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C₁-C₄-алкіл і C₁-C₄-алкоксигрупу (краще, якщо R₅ позначає піридил або феніл, кожний з яких незалежно містить до 3 замісників, обраних із групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкоксигрупу, ще краще, якщо R₅ позначає феніл, що містить до 3 замісників, обраних із групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C₁-C₄-алкоксигрупу і C₁-C₄-алкіл, найкраще феніл, що містить до 3 замісників, обраних із групи, що включає фтор, гідроксигрупу, метил, етил, метоксигрупу, або пропоксигрупу, найкраще, якщо R₅ позначає 2,6-дифторфеніл.

В іншому кращому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули II, у якій Y позначає піперидиніл, заміщений метилом, гідроксигрупою і аміногрупою; R₁ позначає водень, NH₂, або фтор; R₁₂ у кожному випадку незалежно вибраний із групи, що включає водень і галоген; і R₅ позначає піридил, фтор піридил, циклогексил, або феніл, де зазначений феніл містить до 3 замісників, обраних із групи, що включає фтор, гідроксигрупу і метил, краще, якщо R₅ позначає дифторфеніл. В іншому кращому варіанті здійснення Y краще позначає 3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл; R₁ позначає водень і R₅ позначає 2,6-дифторфеніл.

У типовому варіанті здійснення кращі сполуки формул I або II або їх стереоізомер, таутомер або фармацевтично прийнятна сіль вибрані з групи, що включає N-(4-((3S, 5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід; 3-аміно-N-(4-((1R, 3R, 4S, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)піколінамід; N-(4-((3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід; N-(4-((3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід; 3-аміно-N-(4-((3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід; N-(4-((3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід; 3-аміно-N-(4-((1R, 3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід; N-(4-((3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід; N-(4-((1R, 3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід; N-(4-((1R, 3S, 5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід; N-(4-((3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід; N-(4-((1R, 3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід; і 3-аміно-N-(4-((1R, 3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід.

В інших об'єктах даний винахід відноситься до способів лікування порушень, пов'язаних з провірусною інтеграцією кінази Мелоні (кінази PIM), у людини або тварини, що потребує такого лікування, що включають введення зазначеному суб'єкту сполуки формули I або II у кількості, ефективній для інгібування активності PIM у суб'єкта. У кращому варіанті здійснення даний

5 винахід відноситься до способу лікування патологічного стану шляхом модуляції активності провірусної інтеграції кінази Мелоні (кінази PIM), що включає введення пацієнтові, що потребує такого лікування, сполуки формули I в ефективній кількості.

В інших об'єктах даний винахід відноситься до способів лікування порушень, пов'язаних з PIM, у людини або тварини, що потребує такого лікування, що включають введення зазначеному суб'єкту сполуки формули I або II у кількості, ефективній для зменшення або попередження росту пухлини в суб'єкта. В інших об'єктах даний винахід відноситься до способів лікування порушень, пов'язаних з PIM, у людини або тварини, що потребує такого лікування, що включають введення зазначеному суб'єкту сполуки формули I або II у кількості, ефективній для зменшення або попередження росту пухлини у суб'єкта, у комбінації щонайменше з одним

15 додатковим засобом, призначеним для лікування раку.

В іншому об'єкті даний винахід відноситься до терапевтичної композиції, що містить щонайменше одну сполуку формули I або II у комбінації з одним або більшою кількістю додаткових засобів, призначених для лікування раку, які звичайно використовуються для лікування раку. Таким чином, даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що

20 містить сполуку формули I або формули II. Кращий варіант здійснення цього об'єкта є фармацевтична композиція, що містить сполуку, обрану із групи, що включає N-(4-((3S, 5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід; 3-аміно-N-(4-((1R, 3R, 4S, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)піколінамід; N-(4-((3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід; 3-аміно-N-(4-((1R, 3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід; N-(4-((3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід; N-(4-((1R, 3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід; N-(4-((1R, 3S, 5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід; N-(4-((3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід; N-(4-((1R, 3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід; 3-аміно-N-(4-((3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід; і N-(4-((3R, 4R, 5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід. Інший кращий варіант здійснення відноситься до фармацевтичної композиції, що додатково містить додатковий засіб, призначений для лікування

30 раку, причому кращий додатковий засіб вибраний із групи, що включає іринотекан, топотекан, гемцитабін, 5-фторурацил, лейковорин карбоплатин, цисплатин, таксани, тезацитабін, циклофосфамід, алкалоїди барвінку, іматиніб (глібек), антрацикліни, ритуксимаб і трастузумаб.

Сполуки, запропоновані в цьому винаході, можна застосовувати для лікування раку, включаючи гематопоетичні злоякісні новотвори, карциноми (наприклад, легенів, печінки, підшлункової залози, яєчників, щитовидної залози, сечового міхура або товстої кишки), меланоми, мієлоїдні порушення (наприклад, мієлолейкозу, множинної мієломи та еритролейкозу), аденоми (наприклад, ворсинчастої аденоми товстої кишки), саркоми (наприклад, остеосаркоми), аутоімунних захворювань, алергійних реакцій і синдромів відторгнення трансплантатів органів.

В іншому об'єкті даний винахід відноситься до застосування сполуки формули I або формули II для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування патологічного стану шляхом модуляції активності провірусної інтеграції кінази Мелоні (кінази PIM). У кращому варіанті здійснення цього об'єкта цього винаходу патологічним станом є рак, вибраний із групи, що включає карциному легенів, підшлункової залози, щитовидної залози, яєчників, сечового міхура, молочної залози, передміхурової залози або товстої кишки, меланому, мієлолейкоз, множинну мієлому і еритролейкоз, ворсинчасту аденому товстої кишки і остеосаркому.

55

В іншому об'єкті даний винахід відноситься до способів інгібування активності щонайменше однієї кінази, обраної із групи, що включає Pim1, Pim2 і Pim3, у суб'єкта або лікування біологічного патологічного стану, опосередкованого щонайменше однією з Pim1, Pim2 і Pim3, у людини або тварини, що потребує такого лікування, що включають введення суб'єкту

60

щонайменше одної сполуки формули I або II у кількості, ефективній для інгібування кінази у суб'єкта. Терапевтичні сполуки можна застосовувати для лікування пацієнтів, що потребують таких інгібіторів (наприклад, що страждають від раку, опосередкованого аномальною передачею сигналів рецептора серин/треонінкінази).

5 Визначення

"Інгібітор PIM" використовується в цьому винаході для позначення сполуки, яка має значення IC_{50} для активності кінази PIM, рівне не більше приблизно 100 мкМ, і частіше - не більше приблизно 50 мкМ, отриманим при дослідженнях витрачання при впливі PIM, описаних нижче в цьому винаході.

10 Термін "алкіл" означає алкільні групи, які не містять гетероатоми. Цей термін включає алкільні групи з лінійним ланцюгом, такі як метил, етил, пропіл, бутіл, пентил, гексил, гептил, октил, ноніл, децил, ундецил, додецил і т.п. Термін також включає ізомери, що мають розгалужений ланцюг, алкільні групи з лінійним ланцюгом, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, наступні, які наведені як приклад: $-CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $CH(CH_2CH_3)_2$,
15 $C(CH_3)_3$, $C(CH_2CH_3)_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $CH_2CH(CH_2CH_3)_2$, $CH_2C(CH_3)_3$,
 $CH_2C(CH_2CH_3)_3$, $CH(CH_3)CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH(CH_3)(CH_2CH_3)$,
 $CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)_2$, $CH_2CH_2C(CH_3)_3$, $CH_2CH_2C(CH_2CH_3)_3$, $CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$,
20 $CH(CH_3)CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ і ін. Таким чином, вираз алкільні групи включає первинні алкільні групи, вторинні алкільні групи і третинні алкільні групи.
20 Кращі алкільні групи включають алкільні групи, які мають лінійний і розгалужений ланцюг, що містять від 1 до 12 атомів вуглецю. Краще визначення "алкілу" відноситься до C_1 - C_4 -алкільних груп, що мають лінійний ланцюг, таких як метил, етил, н-пропіл і н-бутіл. Краще визначення "алкілу" також включає розгалужені C_3 - C_5 -алкільні групи, включаючи $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$,
25 $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$,
 $CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, і $CH(CH_2CH_3)_2$ і т.п.

Термін "алкеніл" означає алкільні групи, визначені вище, у яких міститься щонайменше один ненасичений фрагмент, тобто в якому два сусідні атоми вуглецю зв'язані подвійним зв'язком. Термін "алкініл" означає алкільні групи, у яких два сусідні атоми вуглецю зв'язані потрійним зв'язком. Термін "алкоксигрупа" означає OR, де R позначає алкіл.

30 При використанні в цьому винаході термін "галоген" означає хлоридну, бромідну, фторидну і йодидну групи. "Галогеналкіл" означає алкільний радикал, заміщений одним або більшою кількістю атомів галогенів. Таким чином, термін "галогеналкіл" включає моногалогеналкіл, дигалогеналкіл, тригалогеналкіл і т.п. Типові моногалогеналкільні групи включають $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH(F)CH_3$, $-CH(Cl)CH_3$; типові дигалогеналкільні групи включають
35 $CHCl_2$, $-CHF_2$, $-CCl_2CH_3$, $-CH(Cl)CH_2Cl$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CHF_2$; типові тригалогеналкільні групи включають $-CCl_3$, $-CF_3$, $-CCl_2CH_2Cl$, $-CF_2CH_2F$, $CH(Cl)CHCl_2$, $-CH(F)CHF_2$ і типові пергалогеналкільні групи включають $-CCl_3$, $-CF_3$, $-CCl_2CCl_3$, $-CF_2CF_3$.

"Аміногрупа" у цьому винаході означає групу $-NH_2$, яка може бути заміщена з утворенням –
40 NRR' . Термін "алкіламіногрупа" у цьому винаході означає групу $-NRR'$, у якій R і R' усі незалежно вибрані із групи, що включає водень і нижч. алкіл. Термін "ариламіногрупа" у цьому винаході означає групу $-NRR'$, у якій R позначає арил і R' позначає водень, нижч. алкіл або арил. Термін "арилалкіламіногрупа" у цьому винаході означає групу $-NRR'$, у якій R позначає нижч. арилалкіл і R' позначає водень, нижч. алкіл, арил або нижч. арилалкіл. Термін ціаногрупа означає групу $-CN$. Термін нітрогрупа означає групу $-NO_2$.

45 Термін "алкоксиалкіл" означає групу $-alk_1-O-alk_2$, у якій alk_1 позначає алкіл або алкеніл і alk_2 позначає алкіл або алкеніл. Термін "нижч. алкоксиалкіл" означає алкоксиалкіл, де alk_1 позначає нижч. алкіл або нижч. алкеніл і alk_2 позначає нижч. алкіл або нижч. алкеніл. Термін "арилоксиалкіл" означає групу – алкіл-о-арил. Термін "арилалкоксиалкіл" означає групу алкіленіл-о-арилалкіл, у якій арилалкіл означає нижч. арилалкіл.

50 Термін "амінокарбоніл" у цьому винаході означає групу $-C(O)-NH_2$. "Заміщений амінокарбоніл" у цьому винаході означає групу $C(O)-NRR'$, у якій R позначає нижч. алкіл і R' позначає водень або нижч. алкіл. У деяких варіантах здійснення R і R' разом із приєднаним до них атомом N можуть утворювати "гетероциклоалкілкарбонільну" групу. Термін "ариламінокарбоніл" у цьому винаході означає групу $C(O)-NRR'$, у якій R позначає арил і R' позначає водень, нижч. алкіл або арил. "арилалкіламінокарбоніл" у цьому винаході означає групу $-C(O)-NRR'$, у якій R позначає нижч. арилалкіл і R' позначає водень, нижч. алкіл, арил, або
55 нижч. арилалкіл.

"Аміноссульфоніл" у цьому винаході означає групу $-S(O)_2-NH_2$. "Заміщений аміноссульфоніл" у цьому винаході означає групу $S(O)_2-NRR'$, у якій R позначає нижч. алкіл і R' позначає водень або
60 нижч. алкіл. Термін "арилалкіламіноссульфоніл" у цьому винаході означає групу –арил-

$S(O)_2$ —NH-арилалкіл, у якій арилалкіл являє собою нижч. арилалкіл.

"Карбоніл" означає двовалентну групу $-C(O)$. "Карбоксигрупа" означає $-C(=O)-OH$. "Алкоксикарбоніл" означає складний ефір $-C(=O)-OR$, у якому R позначає алкіл. "Нижч. алкоксикарбоніл" означає складний ефір $-C(=O)-OR$, у якому R позначає нижч. алкіл.

5 "Циклоалкоксикарбоніл" означає $-C(=O)-OR$, у якому R позначає циклоалкіл.

"Циклоалкіл" означає моно- або поліциклічний, гетероциклічний або карбоциклічний алкільний замісник. Карбоциклоалкільні групи є циклоалкільними групами, у яких усі кільцеві атоми є атомами вуглецю. Типові циклоалкільні замісники містять від 3 до 8 атомів, що входять у головний ланцюг (тобто в кільце), у яких кожний атом головного ланцюга є атомом вуглецю або гетероатомом. Термін "гетероциклоалкіл" у цьому винаході означає циклоалкільні замісники, які містять у кільцевій структурі від 1 до 5 і частіше - від 1 до 4 гетероатомів. Придатними гетероатомами, що використовуються в сполуках, запропонованих у цьому винаході, є азот, кисень і сірка. Типові гетероциклоалкільні фрагменти включають, наприклад, морфолінову групу, піперазиніл, піперидиніл і т.п. Карбоциклоалкільні групи являють собою циклоалкільні групи, у яких усі кільцеві атоми є атомами вуглецю. При використанні у зв'язку з циклоалкільними замісниками термін "поліциклічний" у цьому винаході означає конденсовані та неконденсовані циклоалкільні структури. Терміни "частково ненасичений циклоалкіл", "частково насичений циклоалкіл" і "циклоалкеніл" всі означають циклоалкільну групу, у якій міститься щонайменше один ненасичений фрагмент, тобто в якій два сусідні атоми вуглецю зв'язані подвійним зв'язком або потрійним зв'язком. Ілюстративні приклади включають циклогексеніл, циклогексиніл, циклопропеніл, циклобутиніл, і т.п.

Терміни "заміщений гетероцикл" або "гетероциклічна група", або "гетероцикл" при використанні в цьому винаході означає кожне 3- або 4-членне кільце, що містить гетероатом, вибраний із групи, що включає азот, кисень і сірку, або 5- або 6-членне кільце, що містить від 1 до 3 гетероатомів, обраних із групи, що включає азот, кисень і сірку; де 5-членне кільце містить 0-2 подвійних зв'язків і 6-членне кільце містить 0-3 подвійних зв'язків; де атоми азоту і сірки необов'язково можуть бути окиснені; де атоми азоту і сірки необов'язково можуть кватернізовані; і включає будь-яку біциклічну групу, у якій кожне із зазначених вище гетероциклічних кілець сконденсоване з бензольним кільцем або іншим 5- або 6-членним гетероциклічним кільцем, незалежно визначеним вище. Термін "гетероциклоалкіл" при використанні в цьому винаході означає 5- або 6-членне кільце, що містить від 1 до 3 гетероатомів, обраних із групи, що включає азот, кисень і сірку, причому кільце не містить подвійних зв'язків. Наприклад, термін гетероцикло- C_5 -алкіл означає 6-членне кільце, що містить 5 атомів вуглецю і гетероатом, такий як N. Таким чином, термін "гетероцикл" включає кільця, у яких азот є гетероатомом, а також частково і повністю насичені кільця. Кращі гетероцикли включають, наприклад: diazepinil, piperidinil, piperidinil, piazolinil, piazolinil, piazolidinil, imidazolinil, imidazolinil, imidazolidinil, piridinil, piperidinil, piazininil, piperazinil, N-methylpiperazinil, azetidinil, N-methylazetidinil, pirimidinil, piridinil, oksazolinil, oksazolidinil, izokszolinil, izoazolidinil, morfolinil, tiazolinil, tiazolidinil, izotiazolinil, izotiazolidinil, indolinil, xolinil, izoxolinil, benzimidazolinil, benzotiazolinil, benzokszolinil, furinil, tienil, triazolinil і benzotienil.

Гетероциклічні фрагменти можуть бути незаміщеними або монозаміщеними або дизаміщеними різними замісниками, незалежно обраними із групи, що включає гідроксигрупу, галоген, оксогрупу ($C=O$), алкіліміногрупу ($RN=$, у якій R позначає нижч. алкіл або нижч. алкоксигрупу), аміногрупу, алкіламіногрупу, диалкіламіногрупу, ациламіноалкіл, алкоксигрупу, тіоалкоксигрупу, поліалкоксигрупу, нижч. алкіл, циклоалкіл або галогеналкіл.

Гетероциклічні групи можуть бути приєднані в різних положеннях, як це повинно бути очевидно фахівцям в галузі органічної та медичної хімії у зв'язку з розкриттям у цьому винаході.

Типові гетероцикли включають, наприклад, imidazolinil, piridinil, piperazinil, piperidinil, azetidinil, tiazolinil, furanil, triazolinil, benzimidazolinil, benzotiazolinil, benzokszolinil, xolinil, izoxolinil, xiazolinil, xinoxalinil, ftalazinil, indolinil, naftpiridinil, indazolinil, і xiolizinil.

"Арил" означає необов'язково заміщені моноциклічні і поліциклічні ароматичні групи, що містять у головному ланцюзі від 3 до 14 атомів вуглецю або гетероатомів і включають карбоциклічні арильні групи та гетероциклічні арильні групи. Карбоциклічні арильні групи являють собою арильні групи, у яких усі кільцеві атоми ароматичного кільця є атомами вуглецю. Термін "гетероарил" у цьому винаході означає арильні групи, що містять від 1 до 4 гетероатомів як кільцевих атомів ароматичного кільця, а інші кільцеві атоми є атомами вуглецю. При використанні у зв'язку з арильними замісниками термін "поліциклічний арил" у цьому винаході означає конденсовані та неконденсовані циклічні структури, у яких щонайменше одна циклічна структура є ароматичною, такою як, наприклад, бензодіоксозолова група (яка містить

гетероциклічну структуру, сконденсовану з фенільною групою, тобто нафтил і т.п. Типові арильні фрагменти, що використовуються як замісники у сполуках, запропонованих у цьому винаході, включають феніл, піридил, піримідиніл, тіазоліл, індоліл, імідазоліл, оксадіазоліл, тетразоліл, піразиніл, триазоліл, тіофеніл, фураніл, хінолініл, пуриніл, нафтил, бензотіазоліл, бензопіридил і бензімідазоліл і т.п.

"Необов'язково заміщений" або "заміщений" означає заміщення одного або більшої кількості атомів водню одновалентним або двовалентним радикалом. Придатні групи, що заміщають, включають, наприклад, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміногрупу, іміногрупу, ціаногрупу, галоген, тіогрупу, сульфоніл, тіоамідну групу, амідінову групу, імідіно, оксогрупу, оксамідінову групу, метоксамідінову групу, імідіно, гуанідінову групу, сульфонамідну групу, карбоксигрупу, форміл, нижч. алкіл, галоген-нижч. алкіл, нижч. алкіламіногрупу, галоген-нижч. алкіламіногрупу, нижч. алкоксигрупу, галоген-нижч. алкоксигрупу, нижч. алкоксиалкіл, алкілкарбоніл, амінокарбоніл, арилкарбоніл, ариалалкілкарбоніл, гетероарилкарбоніл, гетероарилалкілкарбоніл, алкілтіогрупу, аміноалкіл, ціаноалкіл, арил і т.п.

Група, що заміщає, сама може бути заміщена. Замісником групи, що заміщає, може бути карбоксигрупа, галоген, нітрогрупа, аміногрупа, ціаногрупа, гідроксигрупа, нижч. алкіл, нижч. алкоксигрупа, амінокарбоніл, -SR, тіоамідна група, -SO₃H, -SO₂R або циклоалкіл, у яких R звичайно позначає водень, гідроксигрупу або нижч. алкіл.

Якщо заміщений замісник включає групу, що має лінійний ланцюг, то заміщення може відбуватися всередині ланцюга (наприклад, 2-гідроксипропіл, 2-амінобутил і т.п.) або наприкінці ланцюга (наприклад, 2-гідроксиетил, 3-ціанопропіл і т.п.). Заміщені замісники можуть являти собою розгалужене або циклічне угруповання ковалентно зв'язаних атомів вуглецю або гетероатомів, що має лінійний ланцюг. Слід розуміти, що наведені вище визначення не включають неприпустимі схеми заміщення (наприклад, метил, заміщений 5 фторидними групами, або атом галогену, заміщений іншим атомом галогену). Такі неприпустимі схеми заміщення добре відомі фахівцям в цій галузі техніки.

Фахівцям у цій галузі техніки повинно бути зрозуміло, що сполуки, запропоновані в цьому винаході, або їх стереоізомери, а також фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри, метаболіти і проліки кожної з них можуть зазнавати таутомерних перетворень і тому можуть існувати в різних таутомерних формах, у яких протон одного атома молекули переміщається до іншого атома і хімічні зв'язки між атомами молекули відповідним чином перебудовуються. Див., наприклад, March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures, Fourth Edition, John Wiley & Sons, pages 69-74 (1992). При використанні в цьому винаході термін "таутомер" означає сполуки, утворені шляхом переміщення протона, і слід розуміти, що всі таутомерні форми, якщо вони можуть існувати, входять в обсяг цього винаходу.

Сполуки, запропоновані в цьому винаході, а також фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри, метаболіти і проліки кожної з них, можуть містити асиметрично заміщені атоми вуглецю. Такі асиметрично заміщені атоми вуглецю можуть привести до сполук, запропонованих у цьому винаході, що існують в енантіомерних, диастереоізомерних та інших стереоізомерних формах, які за допомогою позначень абсолютних стереохімічних конфігурацій можна позначити, як (R)- або (S)-форми. Тому всі такі можливі ізомери, окремі стереоізомери в їх оптично чистих формах, їх суміші, рацемічні суміші (або "рацемати"), суміші диастереоізомерів, а також окремі диастереоізомери сполук, запропонованих у цьому винаході, входять в обсяг цього винаходу. Терміни "S" і "R" конфігурація при використанні в цьому винаході мають значення, визначені в публікації IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. 45:13-30 (1976). Позначення α і β використовуються для визначення положень циклів у циклічних сполуках. α -Положення в розглянутій площині є положенням, у якому кращий замісник розташований у положенні з меншим номером. Замісники, розташовані з протилежної сторони розглянутої площини, позначають символом β . Слід зазначити, що ці позначення відрізняються від позначень циклічних стереоізомерів, для яких "a" означає "нижче площини" і позначає абсолютну конфігурацію. Терміни α - і β -конфігурація при використанні в цьому винаході мають значення, визначені в публікації Chemical Abstracts Index Guide-Appendix IV (1987) paragraph 203.

При використанні в цьому винаході термін "фармацевтично прийнятні солі" означає солі нетоксичної кислоти або солі нетоксичного лужноземельного металу сполук формул I або II. Ці солі можна одержати *in situ* при остаточному виділенні і очищенні сполук формул I або II або шляхом роздільних реакцій основних або кислотних груп з придатною органічною або неорганічною кислотою або основою відповідно. Типові солі включають, але не обмежуються тільки ними, наступні: ацетат, адипат, альгінат, цитрат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бісульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, диглюконат, циклопентанпропіонат,

додецилсульфат, етансульфонат, глюкогептаноат, гліцерофосфат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, фумарат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксietансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, нікотинат, 2-нафталінсульфонат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, пікрат, півалат, пропіонат, сукцинат, сульфат, тарtrat, тиоціанат, п-толуолсульфонат і ундеканат. Крім того, основні групи, що містять азот, можна кватернізувати такими реагентами, як нижч. алкілгалогеніди, такі як метил-, етил-, пропіл- і бутілхлориди, -броміди і -йодиди; диалкілсульфати, такі як диметил-, диетил-, дибутил- і диамілсульфати, галогеніди з довгими ланцюгами, такі як децил-, лаурил-, міристил- і стеарилхлориди, -броміди та -йодиди, арилалкілгалогеніди, такі як бензил- і фенетилброміди та ін. У такий спосіб одержують продукти, що розчиняються або диспергуються у воді або олії.

Приклади кислот, які можна використовувати для одержання фармацевтично прийнятних солей приєднання з кислотами, включають такі неорганічні кислоти, як хлористоводнева кислота, азотна кислота, сірчана кислота і фосфорна кислота, і такі органічні кислоти, як щавлева кислота, малеїнова кислота, метансульфонова кислота, бурштинова кислота і лимонна кислота. Солі приєднання з основами можна одержати *in situ* при остаточному виділенні та очищенні сполук формули (I) або шляхом роздільних реакцій кислотних груп карбонових кислот з придатною основою, такою як гідроксид, карбонат або бікарбонат фармацевтично прийнятного катіона металу, або з аміаком або з первинним, вторинним або третинним органічним аміном. Фармацевтично прийнятні солі включають, але не обмежуються тільки ними, солі, що містять катіони лужних і лужноземельних металів, такі як солі натрію, літію, калію, кальцію, магнію, алюмінію і т.п., а також нетоксичні солі амонію, четвертинного амонію та амінів, включаючи, але не обмежуючись тільки ними солі амонію, тетраметиламонію, тетраетиламонію, метиламіну, диметиламіну, триметиламіну, триетиламіну, етиламіну і т.п. Інші типові органічні аміни, що застосовуються для одержання солей приєднання з основами, включають диетиламін, етилендіамін, етаноламін, диетаноламін, піперазин і т.п.

При використанні в цьому винаході термін "фармацевтично прийнятний складний ефір" означає складні ефіри, які гідролізуються *in vivo*, і включають такі, які легко руйнуються в організмі людини з вивільненням вихідної сполуки або її солі. Придатні складноефірні групи включають, наприклад, утворені з фармацевтично прийнятних аліфатичних карбонових кислот, краще алканкарбонових, алкенкарбонових, циклоалканкарбонових і алкандикарбонових, у яких кожний алкільний або алкенільний фрагмент краще містить не більше 6 атомів вуглецю. Типові приклади кращих складних ефірів включають, але не обмежуються тільки ними, форміати, ацетати, пропіонати, бутирати, акрилати та етилсукцинати.

Термін "фармацевтично прийнятні проліки" при використанні в цьому винаході означає такі проліки сполук, запропонованих у цьому винаході, які з медичної точки зору можна застосовувати для взаємодії з тканинами людини і нижчих тварин без прояву небажаної токсичності, подразнення, алергійної реакції і т.п., характеризуються розумним співвідношенням користь/ризик і ефективні для застосування за призначенням, а також, коли це можливо, цвітеріонні форми сполук, запропонованих у цьому винаході. Термін "проліки" означає сполуки, які швидко зазнають перетворення *in vivo* і утворюють вихідні сполуки зазначеної вище формули, наприклад, шляхом гідролізу в крові. Докладне обговорення наведено в публікаціях T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 °F the A.C.S. Symposium Series, і Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, які включені в даний винахід як посилання.

Будь-яка формула, наведена в цьому винаході, також характеризує немічені форми, а також ізотопно-мічені форми сполук. Ізотопно-мічені сполуки мають структури, що описуються формулами, наведеними в цьому винаході, за винятком того, що один або більша кількість атомів замінені на атоми атомними масами, що мають зазначені, або масові числа. Приклади ізотопів, які можна вводити в сполуки, запропоновані в цьому винаході, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору і хлору, такі як ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I відповідно. В обсяг цього винаходу входять різні ізотопно-мічені сполуки, запропоновані в цьому винаході, наприклад, у які включені радіоактивні ізотопи, такі як ^3H , ^{13}C , і ^{14}C . Такі ізотопно-мічені сполуки можна застосовувати для вивчення метаболізму (що краще містять ^{14}C), кінетики реакцій (що містять, наприклад, ^2H або ^3H), у методологіях детектування і візуалізації, таких як позитронна емісійна томографія (ПЕТ) або однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ), включаючи дослідження розподілу лікарського засобу або субстрату в тканинах або променевої терапії пацієнтів. Зокрема, сполука, що містить ^{18}F або мічена ним, може бути особливо кращою для досліджень за допомогою ПЕТ або ОФЕКТ. Ізотопно-мічені сполуки, запропоновані в цьому винаході, і їх проліки звичайно можна одержати за методиками, розкритими на схемах або в прикладах і синтезах, описаних нижче, шляхом

заміни реагенту, що не містить ізотоп, на легко доступний ізотопно-мічений реагент.

Крім того, заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій (тобто ^2H або D), може забезпечити деякі терапевтичні переваги, обумовлені їх більш високою метаболічною стабільністю, наприклад, збільшеною тривалістю напіввиведення *in vivo* або можливістю використання менших доз, або поліпшенням терапевтичного індексу. Слід розуміти, що в цьому контексті дейтерій розглядається як замісник у з'єднанні формули (I). Концентрацію такого більш важкого ізотопу, зокрема, дейтерію, можна визначити за допомогою коефіцієнта ізотопного збагачення. Термін "коефіцієнт ізотопного збагачення" при використанні в цьому винаході означає відношення вмісту ізотопу до вмісту конкретного ізотопу в природі. Якщо замісник у з'єднанні, запропонованому в цьому винаході, означає дейтерій, то така сполука характеризується коефіцієнтом ізотопного збагачення для кожного позначеного атома дейтерію, рівним не менше 3500 (вміст дейтерію для кожного позначеного атома дейтерію рівний 52,5 %), не менше 4000 (вміст дейтерію рівний 60 %), не менше 4500 (вміст дейтерію рівний 67,5 %), не менше 5000 (вміст дейтерію рівний 75 %), не менше 5500 (вміст дейтерію рівний 82,5 %), не менше 6000 (вміст дейтерію рівний 90 %), не менше 6333,3 (вміст дейтерію рівний 95 %), не менше 6466,7 (вміст дейтерію рівний 97 %), не менше 6600 (вміст дейтерію рівний 99 %) або не менше 6633,3 (вміст дейтерію рівний 99,5 %).

Ізотопно-мічені сполуки формули (I) звичайно можна одержати за звичайними методиками, відомими фахівцям у цій галузі техніки, або за методиками, аналогічними описаним у прикладах, що додаються, і синтезах з використанням ізотопно-міченого реагенту замість неміченого реагенту, що використовувався раніше.

Фахівцям у цій галузі техніки повинно бути очевидно, що сполуки, запропоновані в цьому винаході, або їх таутомери, проліки і стереоізомери, а також фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри та проліки кожної з них, можуть піддатися перетворенням *in vivo* шляхом метаболізму в організмі людини або тварини або в клітині з утворенням метаболітів. Термін "метаболіт" при використанні в цьому винаході означає будь-яке похідне, що утворилося в суб'єкті після введення вихідної сполуки. Похідні можуть утворюватися з вихідної сполуки за допомогою різних біохімічних перетворень, що відбуваються в суб'єкті, таких як, наприклад, окиснення, відновлення, гідроліз або кон'югація, і включають, наприклад, оксиди та деметильовані похідні. Метаболіти сполуки, запропонованої в цьому винаході, можна ідентифікувати за стандартними методиками, відомими у цій галузі техніки. Див., наприклад, Bertolini, G. et al., *J. Med. Chem.* 40:2011-2016 (1997); Shan, D. et al., *J. Pharm. Sci.* 86(7):765-767; Bagshawe K., *Drug Dev. Res.* 34:220-230 (1995); Bodor, N., *Advances in Drug Res.* 13:224-331 (1984); Bundgaard, H., *Design of Prodrugs* (Elsevier Press 1985); і Larsen, I. K., *Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991). Слід розуміти, що індивідуальні хімічні сполуки, які являють собою метаболіти сполук формул I або II, або їх таутомери, проліки та стереоізомери, а також фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри і проліки кожної з них входять в обсяг цього винаходу.

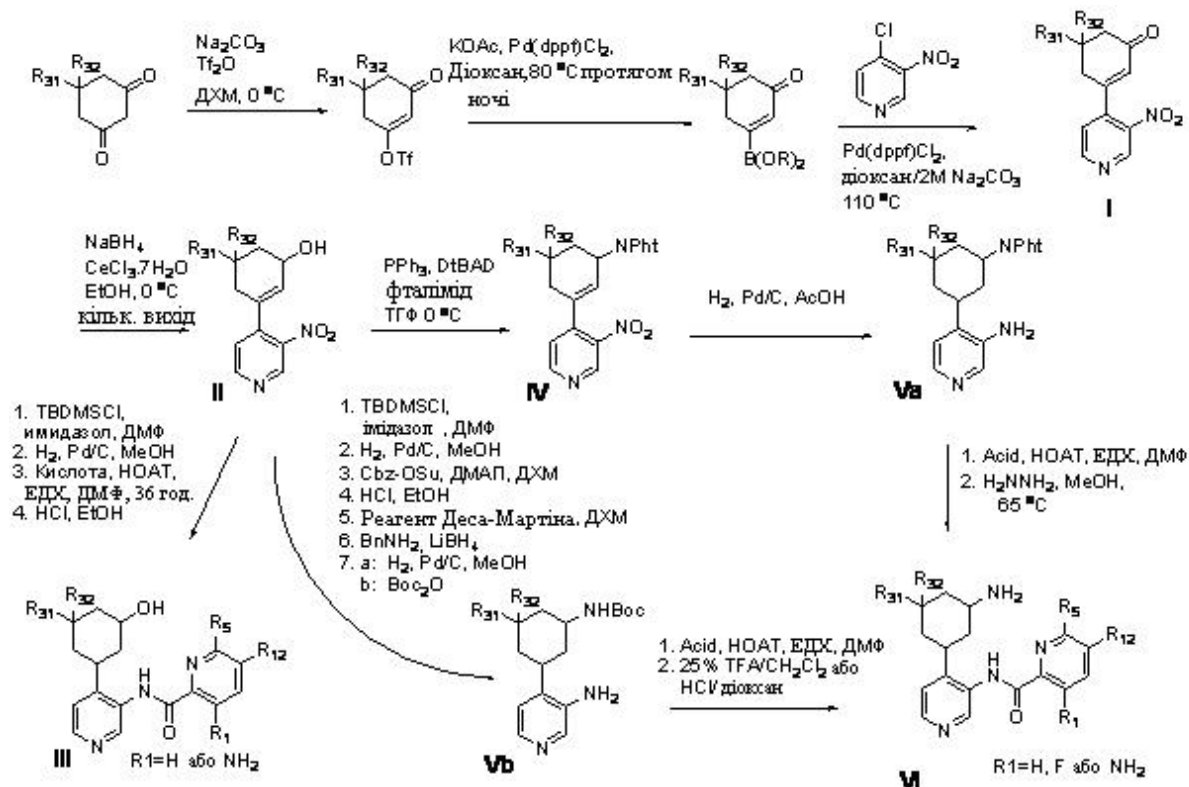
Термін "рак" означає ракові захворювання, які можна ефективно лікувати шляхом інгібування кінази Pim, включаючи, наприклад, соплідні ракові захворювання, такі як карциноми (наприклад, легенів, підшлункової залози, щитовидної залози, яєчників, сечового міхура, молочної залози, передміхурової залози або товстої кишки), меланоми, мієлоїдні порушення (наприклад, мієлолейкоз, множинну мієлому і еритролейкоз), аденоми (наприклад, ворсинчасту аденому товстої кишки) і саркоми (наприклад, остеосаркому).

Методики синтезу

Сполуки, запропоновані в цьому винаході, можна одержати за методиками, відомими фахівцям у цій галузі техніки. Наприклад, як показано на схемі, циклогександіони через монотрифлати можна перетворити у відповідні ефіри циклогексенонборонової кислоти, які при каталізі паладієм утворюють зв'язок з атомом вуглецю 4-хлор, 3-нітропіридину з одержанням заміщених нітропіридином циклогексенонів I. Відновлення енонової групи може дати циклогексенол II, який після захисту гідроксигрупи, відновлення нітрогрупи та алкену, реакції комбінації з утворенням амідів і видалення захисної групи може дати циклогексаноламід III. Циклогексенол II також можна ввести в реакцію Міцунобу з фталімідом і одержати захищений аміноциклогексен IV. Після відновлення нітрогрупи та алкену аміноциклогексилпіридиланілін Va, що містить фталімідну захисну групу, можна ввести в реакцію комбінації з утворенням амідів і вилучити захисну групу та одержати аміноциклогексаноламід VI. Відповідний аміноциклогексанпіридиланілін Vb, що містить захисну групу Boc, також можна одержати із циклогексенолу II у такий спосіб: захистити гідроксигрупу, відновити алкен і нітрогрупу, ввести в піридиламін захисну групу Cbz, видалити силільну захисну групу, провести окиснення за

- Дессом-Мартіном в циклогексанон, провести відновлювальне амінування бензиламіном, видалити захисні групи Cbz і Bn і видалити захисну групу Boc з первинного аліфатичного аміну. У випадку амідів III і VI, якщо R2 позначає галоген або трифлат, то аміді III і VI можна додатково модифікувати за стандартними методиками модифікації шляхом введення заміщених арилів, алкілів і гетероарилів по R2. Наприклад, якщо R2 позначає Br, то за реакцією з бороновими кислотами або металоорганічними реагентами або шляхом перетворення у відповідний ефір боронової кислоти і реакції з арил/гетероарилгалогенідами або трифлатами можна виконати різні модифікації R2.

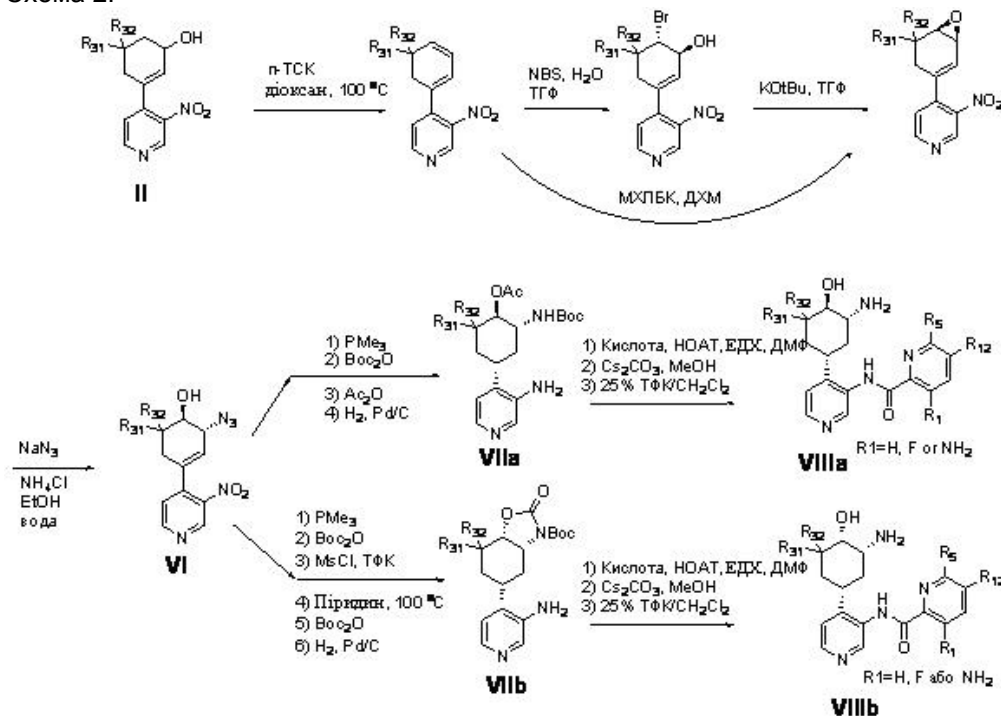
Схема 1.



10

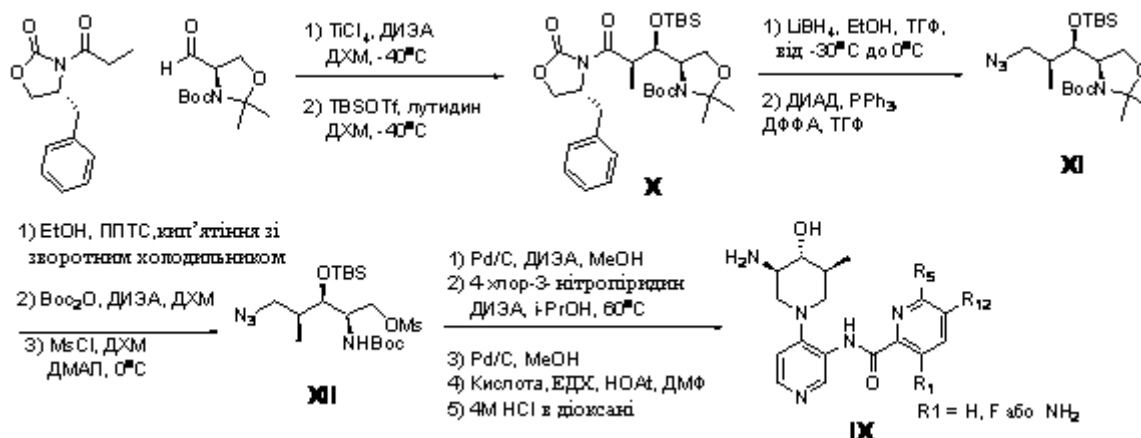
- Альтернативно, як показано на схемі 2, циклогексенол II можна дегідрувати і одержати циклогексадієн, який після епоксидування (шляхом утворення бромгідрину і відщеплення HBr або безпосередньо із МХПБК (м-хлорпероксибензойна кислота)) і розкриття епоксидного кільця азидом дає циклогексенілазидоспирт VI. Циклогексенілазидоспирт VI можна перетворити в транс-захиснений аміногідроксианілін VIIa шляхом відновлення азидної групи, захисту гідроксигрупи і відновлення алкену та нітрогрупи. Альтернативно, циклогексенілазидоспирт VI можна перетворити в цис-захиснений аміногідроксианілін VIIb шляхом відновлення азидної групи і введення захисної групи Boc, мезилування спирту і внутрішньомолекулярної циклізації в цис-циклічний карбамат, наступного введення захисної групи Boc і відновлення алкену та нітрогрупи. Отримані циклогексилпіридиланіліни VIIa і VIIb можна перетворити у відповідні піридинаміди VIIIa і VIIIb за допомогою реакції комбінації з утворенням амідів, розщеплення ацетату або циклічного карбамату і видалення захисної групи Boc. Якщо R2 позначає галоген або трифлат, то аміді VIIIa і VIIIb можна додатково модифікувати за стандартними методиками модифікації шляхом введення заміщених арилів, алкілів і гетероарилів по R2 після утворення амідного зв'язку і до повного видалення захисних груп. Наприклад, якщо R2 позначає Br, то за реакцією з бороновими кислотами або металоорганічними реагентами або шляхом перетворення у відповідний ефір боронової кислоти і реакції з арил/гетероарилгалогенідами або трифлатами можна виконати різні модифікації R2.

Схема 2.



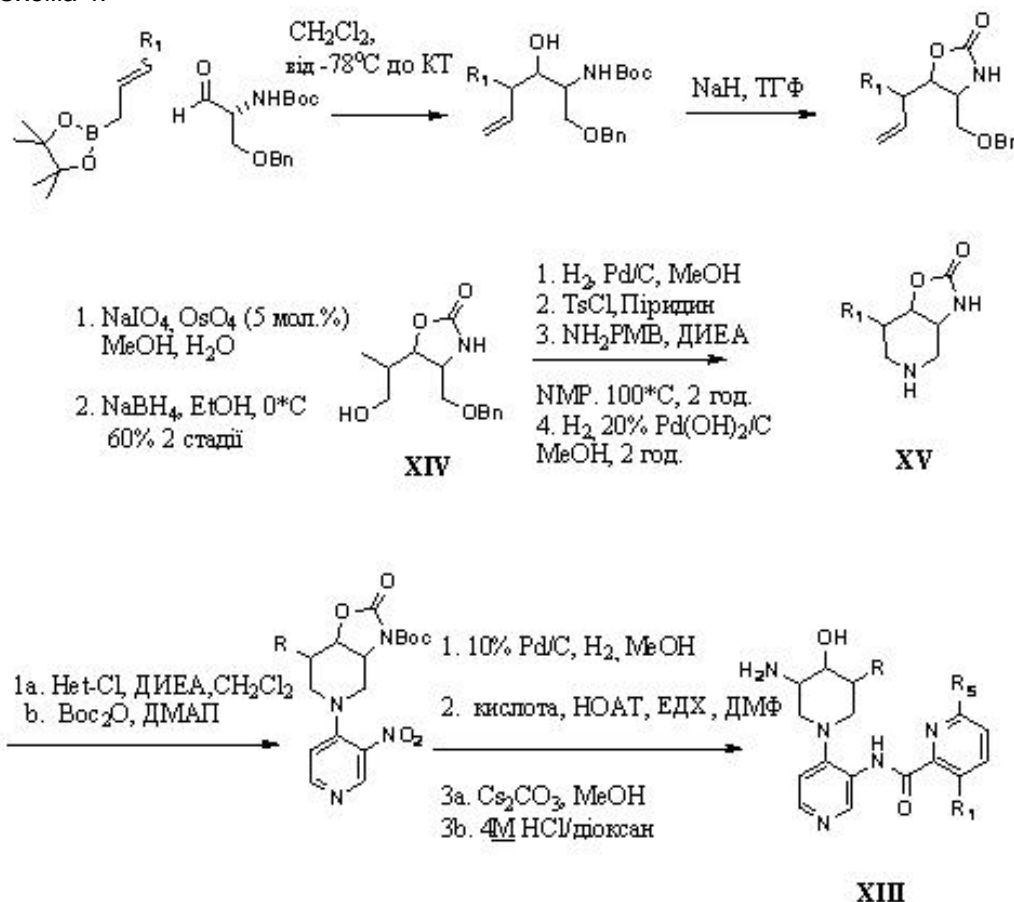
Альтернативно, як показано на схемі 3, можна одержати тризаміщені 5-алкіл-4-гідрокси-3-амінопіперидини і їх модифікувати та у такий спосіб одержати тризаміщені 5-алкіл-4-гідрокси-3-амінопіперидинілпіридинаміди IX. Реакція Гарнера альдегіду з (R)-4-бензил-3-пропіонілоксазолідин-2-оном, наступне введення захисної групи TBS в отриманий спирт дає сполуку X. Відновлення оксазолідинону, наступне ведення азидної групи дає проміжний продукт XI. Видалення захисної групи в кислому середовищі дає відповідний аміноспирт, який після введення захисної групи Boc і наступного мезилування первинного спирту дає проміжний продукт XII. Відновлення азиду дозволяє одержати піперидин, який потім вводять у реакцію з 4-хлор-3-нітропіридином, відновлюють в амін, вводять у реакцію комбінації з відповідною карбоною кислотою і видаляють захисну групу та одержують тризаміщені 5-метил-4-гідрокси-3-амінопіперидинілпіридинаміди IX. Якщо R₁ позначає галоген або трифлат, то амід IX можна додатково модифікувати за стандартними методиками модифікації шляхом введення заміщених арилів, алкілів і гетероарилів по R₁ після утворення амідного зв'язку і до повного видалення захисних груп. Наприклад, якщо R₁ позначає Br, то за реакцією з бороновими кислотами або металоорганічними реагентами або шляхом перетворення у відповідний ефір боронової кислоти і реакції з арил/гетероарилгалогенідами або трифлатами можна виконати різні модифікації R₁.

Схема 3.



Альтернативно, як показано на схемі 4, можна одержати тризаміщені 5-метил-4-гідрокси-3-амінопіперидини і їх модифікувати і у такий спосіб одержати тризаміщені 5-метил-4-гідрокси-3-амінопіперидиніламіди XIII. Реакція кротилових ефірів боронової кислоти з альдегідом SerOVn наступне утворення циклічного карбамату, окисне відщеплення алкену і відновлення дає сполуку XIV, що містить гідроксигрупу. Видалення бензильної захисної групи, наступне бістозилування і реакція з п-метоксибензиламіном, і видалення захисної групи аміну дає піперидин XV. Реакція заміщеного піперидину XV з галогеннітрозаміщеними аренами або гетероаренами, наступне введення карбаматної захисної групи, відновлення нітрогрупи, реакція комбінації з утворенням амідів, розкриття циклічного карбамату і видалення захисної групи дає тризаміщені 5-метил-4-гідрокси-3-амінопіперидиніламіди XIII. Якщо R3 позначає галоген або трифлат, то амід XV можна додатково модифікувати за стандартними методиками модифікації шляхом введення заміщених арилів, алкілів і гетероарилів по R3. Наприклад, якщо R3 позначає Br, то за реакцією з бороновими кислотами або металоорганічними реагентами або шляхом перетворення у відповідний ефір боронової кислоти і реакції з арил/гетероарилгалогенідами або трифлатами можна виконати різні модифікації R3.

Схема 4.



Сполуки, запропоновані в цьому винаході, можна застосовувати *in vitro* або *in vivo* для придушення росту ракових клітин. Сполуку можна застосовувати окремо або в композиціях разом з фармацевтично прийнятним носієм або інертним наповнювачем. Придатні фармацевтично прийнятні носії або інертні наповнювачі включають, наприклад, технологічні добавки і речовини, що модифікують і поліпшують доставку лікарського засобу, такі як, наприклад, фосфат кальцію, стеарат магнію, тальк, моносахариди, дисахариди, крохмаль, желатин, целюлоза, метилцелюлоза, натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, декстроза, гідроксипропіл- β -циклодекстрин, полівінілпіролідинон, воски з низькою температурою плавлення, іонообмінні смоли і т.п., а також комбінації будь-яких двох або більшої кількості з них. Інші придатні фармацевтично прийнятні інертні наповнювачі описані в публікації "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Pub. Co., New Jersey (1991), яка включена в даний винахід як посилання.

Ефективні кількості сполук запропонованих у цьому винаході, звичайно являють собою будь-які кількості достатні для інгібування активності Pim, що реєструється, яке виявляється за

допомогою кожної з методик дослідження, описаних у цьому винаході, за допомогою інших методик дослідження активності кінази Pim, відомих фахівцям із загальною підготовкою в цій галузі техніки, або такого, що виявляється по придушенню або ослабленню симптомів раку. Кількість активного інгредієнта, яку можна об'єднати з носіями з одержанням разової дозованої форми, буде мінятися залежно від реципієнта, що зазнає лікування, і конкретного шляху введення. Однак слід розуміти, що точна доза для будь-якого конкретного пацієнта буде залежати від безлічі факторів, включаючи активність конкретної сполуки, що використовується, вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать, дієту, час введення, шлях введення, швидкість виведення, комбінацію лікарських засобів і вагу конкретного захворювання, що зазнає лікування. У кожному випадку терапевтично ефективну кількість можна легко визначити за допомогою стандартних досліджень і на підставі своєї професійної підготовки рішення ухвалює лікар.

Для завдань цього винаходу терапевтично ефективна доза звичайно являє собою повну добову дозу, що вводиться реципієнтові у вигляді однієї або розділених доз у кількостях, які можуть становити, наприклад, від 0,001 до 1000 мг/(кг маси тіла) на добу і ще краще від 1,0 до 30 мг/(кг маси тіла) на добу. Разова доза композиції може становити частку таких кількостей, так щоб у сумі вони утворювали добову дозу.

Сполуки, запропоновані в цьому винаході, можна вводити перорально, парентерально, сублінгвально, за допомогою аерозолу або інгаляції спрею, ректально або місцево у вигляді разових доз композицій, що при необхідності містять звичайні нетоксичні фармацевтично прийнятні носії, допоміжні речовини і розчинники. Місцеве введення також може включати застосування засобів кризьшкірного введення, таких як кризьшкірні пластири або обладнання для іонофорезу. Термін "парентерально" при використанні в цьому винаході включає підшкірні ін'єкції, внутрішньовенні, внутрішньом'язові, надчеревні ін'єкції та вливання.

Препарати для ін'єкції, наприклад, стерильні водні або олійні суспензії для ін'єкції можна приготувати з використанням відомих у цій галузі техніки придатних диспергуючих або змочувальних агентів і суспендуючих агентів. Стерильний препарат для ін'єкції також може являти собою стерильний розчин, суспензію або емульсію для ін'єкції в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, розчин в 1,3-пропандіолі. У число прийнятних носіїв і розріджувачів, які можна використовувати, входять вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, як розчинник або суспендує середовище звичайно використовують стерильні нелетучі олії. Для цієї мети можна використовувати будь-яку рідку нелетучу олію, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, для приготування засобів для ін'єкції використовують жирні кислоти, такі як олеїнову кислоту.

Супозиторії для ректального введення лікарського засобу можна приготувати шляхом змішування лікарського засобу з придатним інертним наповнювачем, що не чинить подразнюючий вплив, таким як олія какао або поліетиленгліколі, які є твердими при температурі навколишнього середовища, але рідкими при температурі прямої кишки і тому плавляться в прямій кишці та вивільняють лікарський засіб.

Тверді дозовані форми для перорального введення можуть включати капсули, таблетки, пігулки, порошки і гранули. У таких твердих дозованих формах, активну сполуку можна змішати щонайменше з одним інертним розріджувачем, таким як сахароза, лактоза або крохмаль. Такі тверді дозовані форми можуть включати, що є звичайною практикою, додаткові речовини, що не є інертними розріджувачами, наприклад агенти, що змазують, такі як стеарат магнію. У випадку капсул, таблеток і пігулок дозовані форми також можуть включати буферні агенти. Таблетки і пігулки також можна виготовити з ентросолюбільними покриттями. Рідкі дозовані форми для перорального введення можуть включати фармацевтично прийнятні емульсії, розчини, суспензії, сиропи та еліксири, що містять інертні розріджувачі, що звичайно використовуються в цій галузі техніки, такі як воду. Такі композиції також можуть містити допоміжні речовини, такі як змочувальні агенти, емульгуючі та суспендує агенти, циклодекстрини і підсолоджувачі, смакові добавки і ароматизатори.

Сполуки, запропоновані в цьому винаході, також можна вводити у вигляді ліпосом. Як відомо в цій галузі техніки, ліпосоми звичайно одержують із фосфоліпідів або інших ліпідів. Ліпосоми формуються моно- або багат шаровими гідратованими рідкими кристалами, які дисперговані у водному середовищі. Можна використовувати будь-який нетоксичний фізіологічно прийнятний ліпід, що зазнає метаболізм, здатний утворювати ліпосоми. Композиції, запропоновані в цьому винаході, у ліпосомній формі на додаток до сполуки, запропонованої в цьому винаході, можуть містити стабілізатори, консерванти, інертні наповнювачі і т.п. Кращими ліпідами є фосфоліпіди і фосфатидилхоліни (лецитини), натуральні та синтетичні. Методики

приготування ліпосом відомі в цій галузі техніки. Див., наприклад, публікацію Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.W., p. 33 et seq. (1976).

Хоча сполуки, запропоновані в цьому винаході, можна вводити як єдиний лікарський засіб, їх також можна застосовувати в комбінації з одним або більшою кількістю інших засобів, що застосовуються для лікування раку. Сполуки, запропоновані в цьому винаході, також можна застосовувати в комбінації з відомими лікарськими засобами і протираковими засобами і комбінації сполук, запропонованих у цьому винаході, з іншими протираковими засобами або хіміотерапевтичними засобами входять в обсяг цього винаходу. Приклади таких засобів наведені в публікації *Cancer Principles and Practice of Oncology*, V. T. Devita and S. Hellman (editors), 6th edition (Feb. 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Фахівець із загальною підготовкою в цій галузі техніки повинен бути здатний визначити, які комбінації засобів будуть застосовувати відповідно до характеристик конкретних лікарських засобів і таких, що зазнають лікування раком. Такі протиракові засоби включають, але не обмежуються тільки ними, наступні: модулятори естрогенного рецептора, модулятори андрогенного рецептора, модулятори ретиноїдного рецептора, цитотоксичні/цитостатичні засоби, антипроліферативні засоби, інгібітори пренілпротеїнтрансферази, інгібітори HMG-CoA редуктази та інші інгібітори ангиогенезу, інгібітори проліферації клітин і передачі сигналів життєздатності, засоби, що індують апоптоз, і засоби, які впливають на ключових стадіях клітинного циклу. Сполуки, запропоновані в цьому винаході, також можна застосовувати разом з променевою терапією.

Тому, в одному варіанті здійснення цього винаходу сполуки, запропоновані в цьому винаході, також застосовуються у комбінації з відомими протираковими засобами, включаючи, наприклад, модулятори естрогенного рецептора, модулятори андрогенного рецептора, модулятори ретиноїдного рецептора, цитотоксичні засоби, антипроліферативні засоби, інгібітори пренілпротеїнтрансферази, інгібітори HMG-CoA редуктази, інгібітори протеази ВІЛ (вірус імунодефіциту людини), інгібітори зворотної транскриптази та інші інгібітори ангиогенезу.

У деяких у цей час кращих варіантах здійснення цього винаходу типові засоби, можна застосовувати у комбінації зі сполуками, запропонованими в цьому винаході, для лікування раку включають, наприклад, іринотекан, топотекан, гемцитабін, 5-фторурацил, лейковорин карбоплатин, цисплатин, таксани, тезацитабін, циклофосфамід, алкалоїди барвінку, іматиніб (глібек), антрацикліни, ритуксимаб, трастузумаб, а також протиракові хіміотерапевтичні засоби.

Зазначені вище сполуки, що застосовуються у комбінації зі сполуками, запропонованими в цьому винаході, можна використовувати в терапевтичних кількостях, як це зазначено в публікації *Physicians' Desk Reference (PDR) 47th Edition (1993)*, яка включена в даний винахід як посилання, або в таких терапевтично застосовних кількостях, які повинні бути відомі фахівцеві із загальною підготовкою в цій галузі техніки.

Сполуки, запропоновані в цьому винаході, та інші протиракові засоби можна вводити в рекомендованому максимальному клінічному дозуванні або в менших дозах. Величини доз активних сполук у композиціях, запропонованих у цьому винаході, можуть мінятися так, щоб забезпечити необхідний терапевтичний вплив відповідно до шляху введення, тяжкості захворювання та реакцією пацієнта. Комбінацію можна вводити у вигляді окремих композицій або у вигляді разової дозованої форми, що містить обидва засоби. При введенні у вигляді комбінації лікарські засоби можна приготувати у вигляді окремих композицій, які вводять одночасно або в різні моменти часу, або лікарські засоби можна вводити у вигляді однієї композиції.

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу інгібування Pim1, Pim2 або Pim3 у людини або тварини. Спосіб включає введення суб'єкту, що її потребує, сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, що відповідає кожному з варіантів здійснення сполук формули I або II, в ефективній кількості.

Даний винахід буде легше зрозуміти з використанням наведених нижче прикладів, які представлені тільки для ілюстрації і не призначені для обмеження цього винаходу.

Приклади

У наведених нижче прикладах сполуки, що відповідають кращим варіантам здійснення, синтезували за методиками, описаними у цьому винаході, або за іншими методиками, які відомі в цій галузі техніки.

Сполуки і/або проміжні продукти характеризували за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з використанням хроматографічної системи Waters Millenium з модулем поділу 2695 (Milford, MA). Використовували аналітичні колонки зі зверненою фазою Phenomenex Luna C18-5 мкм, 4,6×50 мм, що випускаються фірмою Alltech (Deerfield, IL). Використовували елювання в градієнтному режимі (швидкість потоку 2,5 мл/хв), звичайно починаючи від суміші 5 % ацетонітрил/95 % вода і закінчуючи 100 % ацетонітрилом, протягом 10 хв. Усі розчинники

містили 0,1 % трифтороцтової кислоти (ТФК). Сполуку детектували по поглинанню в ультрафіолетовій (УФ) області спектра при довжині хвилі 220 або 254 нм. Використовували розчинники для ВЕРХ, що випускаються фірмами Burdick and Jackson (Muskegan, MI) або Fisher Scientific (Pittsburgh, PA).

У деяких випадках чистоту визначали за допомогою тонкошарової хроматографії (ТШХ) з використанням скляних або пластмасових пластин, покритих силікагелем, таких як, наприклад, гнучкі пластини Baker-Flex Silica Gel 1B2-F. Дані ТШХ легко одержували шляхом візуального детектування при ультрафіолетовому висвітленні або шляхом використання добре відомої методики фарбування парами йоду або різних інших методик фарбування.

Мас-спектрометричні дослідження проводили на одному з трьох приладів для РХМС (рідинна хроматографія-мас-спектроскопія): Waters System (Alliance HT HPLC і Micromass ZQ мас-спектрометр; колонка: Eclipse XDB-C18, 2,1×50 мм; градієнтний режим: 5-95 % (або 35-95 %, або 65-95 % або 95-95 %) ацетонітрил у воді з додаванням 0,05 % ТФК протягом 4 хв; швидкість потоку 0,8 мл/хв; діапазон молекулярних мас 200-1500; різниця потенціалів на конусі 20 В; температура колонки 40 °C), іншого Waters System (ACQUITY UPLC system і ZQ 2000 system; колонка: ACQUITY UPLC HSS-C18, 1,8 мкм, 2,1×50 мм; градієнтний режим: 5-95 % (або 35-95 %, або 65-95 % або 95-95 %) ацетонітрил у воді з додаванням 0,05 % ТФК протягом 1,3 хв; швидкість потоку 1,2 мл/хв; діапазон молекулярних мас 150-850; потенціалів на конусі 20 В; температура колонки 50 °C) або Hewlett Packard System (Series 1100 HPLC; колонка: Eclipse XDB-C18, 2,1×50 мм; градієнтний режим: 5-95 % ацетонітрил у воді з додаванням 0,05 % ТФК протягом 4 хв; швидкість потоку 0,8 мл/хв; діапазон молекулярних мас 150-850; різниця потенціалів на конусі 50 В; температура колонки 30 °C). Усі наведені маси відносяться до протонуваних вихідних іонів.

Дослідження за допомогою ядерного магнітного резонансу (ЯМР) проводили для деяких сполук на приладі Varian 400 Мгц ЯМР (Palo Alto, CA). Як стандарт використовували ТМС (триметилсилан) або відоме хімічне зрушення розчинника.

Препаративні розділення проводили за допомогою хроматографічної системи Flash 40 і Kpsil, 60A (Biotage, Charlottesville, VA) або за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням силікагелю (230-400 меш) як насадки, або за допомогою ВЕРХ з використанням Waters 2767 Sample Manager, C-18 колонки зі зверненою фазою, 30×50 мм, швидкість потоку 75 мл/хв. Типовими розчинниками, використаними для системи Flash 40 Biotage і колонкової флеш-хроматографії, були дихлорметан, метанол, етилацетат, гексан, ацетон, водний розчин аміаку (або гідроксид амонію) і триетиламін. Типовими розчинниками, використаними для ВЕРХ зі зверненою фазою, були ацетонітрил у різних концентраціях і вода з додаванням 0,1 % трифтороцтової кислоти.

Слід розуміти, що органічні сполуки, які відповідають кращим варіантам здійснення, можуть мати таутомерію. Оскільки хімічні структури в цій заявці можуть представляти тільки одну з можливих таутомерних форм, слід розуміти, що кращі варіанти здійснення включають будь-яку таутомерну форму зображеної структури.

Слід розуміти, що даний винахід не обмежується варіантами здійснення, представленими в цьому винаході для ілюстрації, а включає всі його форми, відповідні до обсягу наведеного вище опису.

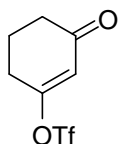
У прикладах, наведених нижче, а також у всій цій заявці представлені нижче аббревіатури мають зазначені значення. Терміни, для яких не наведені визначення, мають загальноприйняті значення.

Абревіатури

ДАТС	(диетиламіно)трифторид сірки
ДХМ	дихлорметан
ДІЕА	диізопропілетиламін
ДМА	диметилацетамід
ДМАП	4-диметиламінопіридин
ДМЕ	1,2-диметоксиетан
ДМФ	N, N-диметилформамід
ДФФФ	1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен
ЕДХ	1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодімідгідрохлорид
ЕтОАс	етилацетат
ЕтОН	етанол
НОАТ	гідроксиазабензотриазол
K ₂ CO ₃	карбонат калію

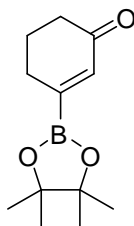
MeCN	ацетонітрил
MgSO ₄	сульфат магнію
MeOH	метанол
Na ₂ CO ₃	карбонат натрію
NaCl	хлорид натрію
NaHCO ₃	бікарбонат натрію
NBS	N-бромсукцинімід
NMP	N-метил-2-піролідон
Pd ₂ (dba) ₃	трис(добензиліденацетон)дипаладій(0)
Pd(PPh ₃) ₄	тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0)
Pd(dppf)Cl ₂ -ДХМ	адукт дихлор-(1,2-біс(дифенілфосфіно)етан)-паладію(II) з дихлорметаном
КТ	кімнатна температура
TBDMSCI	трет-бутилдиметилсилілхлорид
TEA	триетиламін
sat.	насичений розчин
ТГФ	тетрагідрофуран

Синтез 3-оксоциклогекс-1-енілтрифторметансульфонату



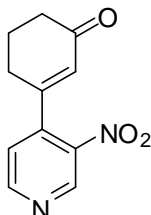
- До розчину циклогексан-1,3-діону (1 екв.) у ДХМ (0,4 М) додавали Na₂CO₃ (1,0 екв.) і охолоджували до 0 °С. По краплях протягом 1 год. при кімнатній температурі в атмосфері азоту додавали Tf₂O (1,0 екв.) у ДХМ (5 М). Після додавання реакційну суміш перемішували протягом 2 год. (темно-червоний розчин). Розчин фільтрували і до фільтрату додавали насичений розчин NaHCO₃ (обережно), потім екстрагували органічні речовини, промивали розсоллом, потім сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Неочищену речовину використовували на наступній стадії без додаткового очищення. 3-оксоциклогекс-1-енілтрифторметансульфонат одержували з виходом 67 %. Трифлат розкладає при зберіганні і його необхідно відразу використовувати в наступній реакції. РХ/МС=244,9/286,0 (М+Н і М+СН₃CN); Rt=0,88 хв.

Синтез 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-2-енону



- До розчину 3-оксоциклогекс-1-енілтрифторметансульфонату (1,0 екв.) у дегазованому діоксані (0,3 М) додавали біс(пінаколято)дибор (2,0 екв.), KOAc (3,0 екв.) і Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (0,05 екв.). Реакційну суміш нагрівали при 80 °С протягом 2 год., потім фільтрували. Розчин у діоксані використовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХ/МС = 140,9 (М+Н боронової кислоти).

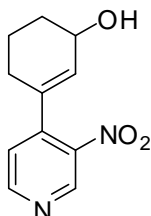
- 20 Синтез 3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-енону



До розчину 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-2-енону (1,0 екв.) у дегазованому діоксані і 2М Na₂CO₃ додавали 4-хлор-3-нітропіридин (1,2 екв.) і Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (0,05 екв.). Реакційну суміш нагрівали на олійній бані при 110 °С протягом 2 год. Охолоджували

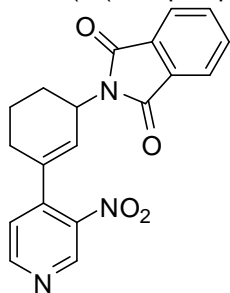
до кімнатної температури, потім розбавляли за допомогою EtOAc, додавали H₂O – утворювався темний розчин, багато емульгованої речовини. Фільтрували для видалення твердих речовин, потім органічну фазу екстрагували, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні етилацетатом і гексанами (1:1) і одержували 3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-енон (55 %, 2 стадії). PX/MC = 219 (M+H), PX = 2,294 хв.

Синтез 3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-енолу



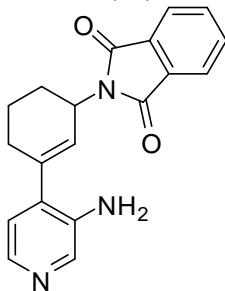
До розчину 3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-енону (1,0 екв.) додавали EtOH (0,2 М) і CeCl₃·7H₂O (1,3 екв.). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С, потім порціями додавали NaBH₄ (1,3 екв.). Перемішували протягом 2 год. при 0 °С, потім реакцію зупиняли шляхом додавання води, концентрували для видалення EtOH, додавали EtOAc, екстрагували органічні речовини, промивали розсоллом, потім сушили над Na₂SO₄ і концентрували та одержували 3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-енол (99 %). PX/MC = 221,1 (M+H), PX = 2,235 хв.

Синтез 2-(3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-еніл)ізоіндолін-1,3-діону



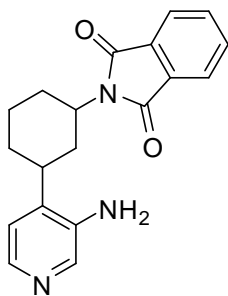
До розчину 3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-енолу (1,0 екв.), трифенілфосфін (1,5 екв.) і фталімід (1,5 екв.) у ТГФ (0,3 М) при 0 °С по краплях додавали (Е)-ди-трет-бутилдiazен-1,2-дикарбоксилат (1,5 екв.). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 2 год. Концентрували досуха у вакуумі, потім неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні за допомогою EtOAc і гексанів (1:1 з додаванням 5 % метанолу) і одержували 2-(3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-еніл)ізоіндолін-1,3-дион (вихід 63 %). PX/MC = 350,3 (M+H), PX = 3,936 хв.

Синтез 2-(3-(3-амінопіридин-4-іл)циклогекс-2-еніл)ізоіндолін-1,3-дион



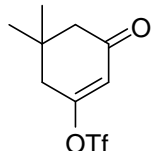
До розчину 2-(3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-еніл)ізоіндолін-1,3-діону (1,0 екв.) в AcOH (0,38 М) додавали Fe (6,0 екв.) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Фільтрували, потім промивали метанолом і фільтрат концентрували. До неочищеної речовини додавали етилацетат і насичений розчин NaHCO₃, органічні речовини сушили над Na₂SO₄ і концентрували та одержували 2-(3-(3-амінопіридин-4-іл)циклогекс-2-еніл)ізоіндолін-1,3-дион у вигляді густої жовтої смоли з виходом 96 %. PX/MC = 320,0 (M+H), PX = 2,410 хв.

Синтез 2-(3-(3-амінопіридин-4-іл)циклогексил)ізоіндолін-1,3-діону



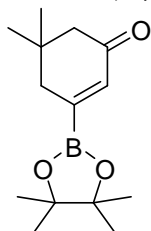
До розчину 2-(3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-еніл)ізоіндолін-1,3-діону (1,0 екв.) в оцтовій кислоті (0,1 М) додавали 10 % Pd/C (0,2 екв.) і реакційну суміш перемішували в атмосфері N_2 , що подається з балона. Через 3 дні реакційну суміш фільтрували крізь целіт, промивали етилацетатом і метанолом, фільтрат розбавляли етилацетатом і двічі промивали 2М розчином Na_2CO_3 . Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Неочищену речовину розтирали з гексанами і етилацетатом та одержували 2-(3-(3-амінопіридин-4-іл)циклогексил)ізоіндолін-1,3-дион з виходом 73 %. $PX/MS = 322,2$ (M+H), $Rt=0,64$ хв.

Синтез 5,5-диметил-3-оксоциклогекс-1-енілтрифторметансульфонату



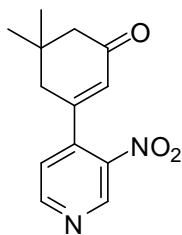
В 3-горлечковій круглодонній колбі 5,5-диметилциклогексан-1,3-діон (1,0 екв.) розчиняли в ДХМ (0,2 М). Додавали карбонат натрію (1,1 екв.) і суміш в атмосфері N_2 при перемішуванні магнітною мішалкою в бані лід/розчин солі охолоджували до ~ -5 °С. Ангідрид трифторметансульфонової кислоти (1,05 екв.), розведений за допомогою ДХМ, по краплях додавали крізь краплинну лійку протягом 90 хв. Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при ~ 0 °С протягом 1 год. За даними РХМС і 1H ЯМР ще залишалася вихідна речовина. Додатково додавали карбонат натрію (0,51 екв.) і ангідрид трифторметансульфонової кислоти (0,50 екв.). Через 2 год. суміш фільтрували крізь лійку з грубим фільтром з пористого скла (осад на фільтрі промивали за допомогою ДХМ), переносили в колбу Ерленмейера, реакційну суміш нейтралізовували до $pH=7$ шляхом обережного додавання насиченого водного розчину бікарбонату натрію при енергійному перемішуванні, переносили в ділильну лійку і шари розділяли. Органічний шар промивали розсолон, сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували та одержували 5,5-диметил-3-оксоциклогекс-1-енілтрифторметансульфонат, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. PX/MS (m/z): $MH^+=273,1$, $Rt=1,03$.

Синтез 5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-2-енону



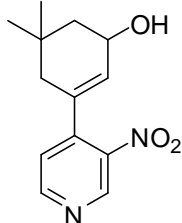
Усі реагенти: 5,5-диметил-3-оксоциклогекс-1-енілтрифторметансульфонат (1,0 екв.), ацетат калію (3,0 екв.), і біс(пінаколято)дибор (2,0 екв.) додавали до 1,4-діоксану (0,2 М) у круглодонній колбі і дегазували шляхом пропускання N_2 крізь суміш протягом 10 хв. Додавали адукт $PdCl_2(dppf)$ - ДХМ (0,03 екв.) і реакційну суміш нагрівали в атмосфері N_2 протягом ночі при 80 °С на олійній бані в колбі, обладнаній зворотним холодильником. Суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували крізь лійку з грубим фільтром з пористого скла, осад на фільтрі промивали 1,4-діоксаном і одержували 5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-2-енон в 1,4-діоксані, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. PX/MS (m/z): MH^+ (боронова кислота) = 169,1, $Rt=0,50$.

Синтез 5,5-диметил-3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-енону



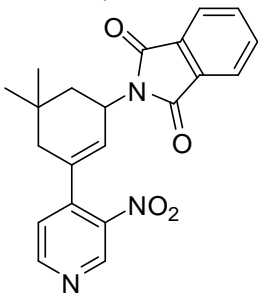
Ефір боронової кислоти 5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-2-енону (1,0 екв.) розчиняли в 1,4-діоксані в круглодонній колбі і дегазували шляхом пропущення N_2 крізь розчин протягом 30 хв. Додавали 4-хлор-3-нітропіридин (1,3 екв.) і 2М водний розчин карбонату натрію (2,0 екв.) і протягом 10 хв N_2 пропускали і потім додавали $PdCl_2(dppf)$ - ДХМ (0,05 екв.). Реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 2 год. Суміш додавали до EtOAc і воді. Отриману суміш фільтрували крізь целіт, осад на фільтрі промивали за допомогою EtOAc. Органічний шар відокремлювали і водний шар екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали розсолон, сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюювали сумішшю EtOAc:гексани = від 1:10 до 2:1) і одержували 5,5-диметил-3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-енон (46,7 % за три стадії). PX/MC (m/z): MH^+ =247,2, R_t =0,79.

Синтез 5,5-диметил-3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-енолу



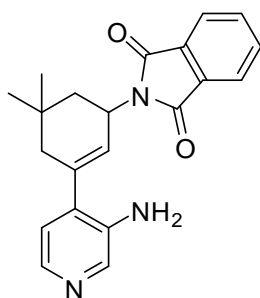
До розчину 5,5-диметил-3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-енону (1,0 екв.) і $CeCl_{3.7}H_2O$ (1,2 екв.) в MeOH (0,2 М) при 0 °С додавали $NaBH_4$ (1,0 екв.). Розчин перемішували протягом 1 год. і потім реакцію зупиняли шляхом додавання 5 мл води. Летучі речовини видаляли у вакуумі і залишок піддавали розподілу між EtOAc і H_2O . Органічний шар відокремлювали та промивали розсолон. Об'єднаний водний шар піддавали зворотній екстракції за допомогою EtOAc і органічну речовину промивали розсолон. Об'єднані органічні речовини сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували. Залишок очищали на колонці (5 % метанолу в суміші 1:1 етилацетату і гексанів) і одержували 5,5-диметил-3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-енол (74 %). PX/MC (m/z): MH^+ =249,2, R_t =0,76.

Синтез 2-(5,5-диметил-3-(3-нітропіридин-4-іл)- циклогекс-2-еніл)ізоіндолін-1,3-діону



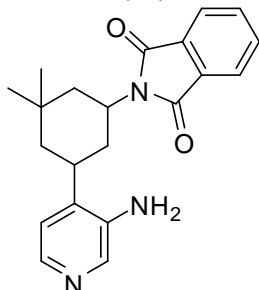
До гомогенного розчину 5,5-диметил-3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-енолу (1,0 екв.) додавали трифенілфосфін (1,5 екв.) і фталімід (1,5 екв.) у ТГФ (0,2 М), охолоджені до 0 °С, до розчину додавали ди-трет-бутилазодикарбонат (1,5 екв.) у ТГФ. Суміш перемішували при 0 °С протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали на колонці (5 % метанолу в суміші 1:1 етилацетату і гексанів) і одержували 2-(5,5-диметил-3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-еніл)ізоіндолін-1,3-діон (99 %). PX/MC (m/z): MH^+ =378,2, R_t =1,10.

Синтез 2-(3-(3-амінопіридин-4-іл)-5,5-диметилциклогекс-2-еніл)ізоіндолін-1,3-діону



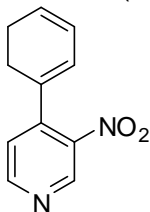
Розчин 2-(5,5-диметил-3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-еніл)ізоіндолін-1,3-діону (1 екв.) в оцтовій кислоті (0,1 М) продували азотом протягом 10 хв. Потім додавали 10 % Pd/C (0,10 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі в атмосфері водню. Тверді речовини видаляли фільтруванням крізь целіт, потім промивали за допомогою EtOAc і MeOH. Фільтрат концентрували, розбавляли за допомогою EtOAc і 2× промивали 2М водним розчином Na₂CO₃. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали на колонці (5 % метанолу в суміші 1:1 етилацетату і гексанів) і одержували 2-(3-(3-амінопіридин-4-іл)-5,5-диметилциклогекс-2-еніл)ізоіндолін-1,3-діон (89 %). PX/MC (m/z): MH⁺=348,3, Rt=0,79.

Синтез 2-(5-(3-амінопіридин-4-іл)-3,3-диметилциклогексил)ізоіндолін-1,3-діону



Розчин 2-(3-(3-амінопіридин-4-іл)-5,5-диметилциклогекс-2-еніл)ізоіндолін-1,3-діону (1,0 екв.) в оцтовій кислоті (0,1 М) продували азотом протягом 10 хв. Потім 10 % Pd/C (0,1 екв.) додавали. Реакційну суміш перемішували при 45 °C при тиску водню, рівному 300 фунт-сила/дюйм², у сталевому автоклаві протягом ночі і при 65 °C при 300 фунт-сила/дюйм² протягом 5 год. Тверді речовини видаляли фільтруванням крізь целіт, потім промивали за допомогою EtOAc і MeOH. Фільтрат концентрували, розбавляли за допомогою EtOAc і 2× промивали 2М водним розчином Na₂CO₃. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали на колонці (5 % метанолу в суміші 1:1 етилацетату і гексанів) і одержували 2-(5-(3-амінопіридин-4-іл)-3,3-диметилциклогексил)ізоіндолін-1,3-діон (53 %). PX/MC (m/z): MH⁺=350,3, Rt=0,78. Енантімерно чисті 2-((1R, 5R)-5-(3-амінопіридин-4-іл)-3,3-диметилциклогексил)ізоіндолін-1,3-діон і 2-((1S, 5S)-5-(3-амінопіридин-4-іл)-3,3-диметилциклогексил)ізоіндолін-1,3-діон виділяли за допомогою хіральної ВЕРХ (для аналізу Rt=7,526 хв і 13,105 хв відповідно; гексани:етанол= 80:20 (об.:об.), Chiralcel OJ-H 100×4,6 мм при 1 мл/хв. Для препаративного поділу, гексани:етанол = 80:20 (об.:об.), Chiralcel OJ-H (250×20 мм при 20 мл/хв). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,04 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,23-2,44 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,20-1,60 (m, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,07 (s, 3H).

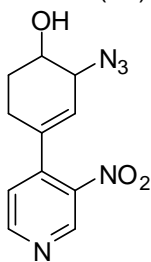
Синтез 4-(циклогекса-1,3-диеніл)-3-нітропіридину



До розчину 3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-енолу (1,0 екв.) додавали діоксан (0,18 М) і п-ТСК (п-толуолсульфонова кислота) (1,1 екв.). Розчин нагрівали при 100 °C протягом 4 год. Охолоджували до кімнатної температури, обробляли насиченим розчином NaHCO₃ і етилацетатом, органічну фазу сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні за допомогою 100 % ДХМ і одержували 4-(циклогекса-1,3-диеніл)-3-нітропіридин у вигляді жовтої олії (вихід 27 %). PXMC (m/z): 203,1 (MH⁺), PX Rt=3,53 хв, ¹H-ЯМР (CDCl₃): 9,02 (s, 1H), 8,70 (d, J=5,3, 1H),

7,30 (d, J=5,3, 1H), 6,15-6,17 (m, 1H), 6,02-6,11 (m, 2H), 2,35-2,38 (m, 4H).

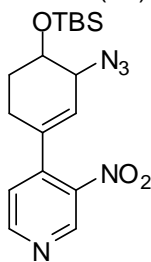
Синтез (+/-)-2-азидо-4-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-3-енолу



До розчину 4-(циклогекса-1,3-диеніл)-3-нітропіридину (1,0 екв.) у ДХМ (0,1 М) додавали NaHCO_3 (1,2 екв.) і одержували жовтий розчин. Охолоджували до 0 °С, потім до розчину однією порцією додавали МХПБК (1,0 екв.) у вигляді твердої речовини. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 3,5 год. За протіканням реакції стежили за допомогою ТШХ і РХ/МС. Продукт іонізується у вигляді $\text{M}+\text{H}=237$ (діол); $\text{Rt}=0,41$ хв в UPLC. Реакцію зупиняли насиченим розчином NaHCO_3 , потім екстрагували за допомогою ДХМ (3 рази). Органічну фазу додатково промивали розсоллом, потім сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували та одержували неочищений епоксид у вигляді жовтої олії, яку використовували без додаткового очищення.

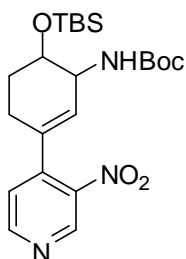
До розчину отриманої вище неочищеної речовини в EtOH і воді (3:1) (мутний жовтий розчин) додавали NaN_3 (2,0 екв.) і NH_4Cl (2,0 екв.) і одержували прозорий жовтогарячий розчин. Реакційну суміш перемішували протягом 16 год., потім концентрували. EtOAc і додавали воду, органічну фазу додатково сушили над MgSO_4 і концентрували та одержували коричневу олію. Олію завантажували в силікагель і очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 0-50 % EtOAc) і одержували (+/-)-2-азидо-4-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-3-енол у вигляді жовтої олії (44 % за 2 стадії). PXMC (m/z) = 262 (MH^+), $\text{PX R}_t=2,35$ хв.

Синтез (+/-)-4-(3-азидо-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)циклогекс-1-еніл)-3-нітропіридину



До розчину (+/-)-2-азидо-4-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-3-енолу (1,0 екв.) у ДХМ (0,15 М) при кімнатній температурі додавали TBSCl (2,0 екв.), імідазол (2,0 екв.) і ДМАП (0,1 екв.). Через 18 год. додавали воду, органічні речовини промивали розсоллом, потім сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Неочищену речовину завантажували в силікагель і очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO) при елюванні етилацетатом і гексанами (20 %). (+/-)-4-(3-Азидо-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)циклогекс-1-еніл)-3-нітропіридин одержували у вигляді жовтої олії з виходом 60 %. PXMC (m/z): 376,3 (MH^+), $\text{PX R}_t=5,848$ хв.

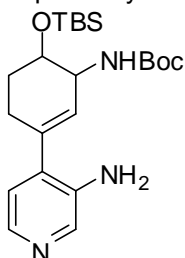
Синтез (+/-)-трет-бутил-6-(трет-бутилдиметилсилілокси)-3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-енілкарбамату



У круглодонну колбу додавали (+/-)-4-(3-азидо-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)циклогекс-1-еніл)-3-нітропіридин (1,0 екв.) і піридин (0,1 М) і одержували жовтий розчин. Додавали гідроксид амонію (10:1 піридин: гідроксид амонію), потім PMe_3 (3,0 екв.). Через 10 хв реакційна суміш ставала темно-коричневою. Перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год. Реакцію зупиняли шляхом додавання EtOH і концентрували. Повторювали ще 2 рази. До неочищеної речовини додавали насичений розчин NaHCO_3 і діоксан (1:1, 0,1М). Додавали Boc_2O (1,0 екв.).

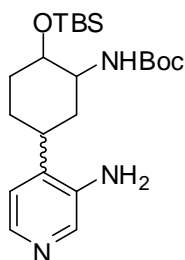
Перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Промивали за допомогою H_2O і EtOAc , органічну фазу сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ISCO, 5:1 Hex/EtOAc). Чисті фракції збирали і концентрували та одержували (+/-)-трет-бутил-6-(трет-бутилдиметилсилілокси)-3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-енілкарбамат у вигляді спіненої речовини. РХМС (m/z): 450,3 (MH^+), РХ $R_t=5,83$ хв.

Синтез (+/-)-трет-бутил-3-(3-амінопіридин-4-іл)-6-(трет-бутилдиметилсилілокси)циклогекс-2-енілкарбамату



До розчину (+/-)-трет-бутил-6-(трет-бутилдиметилсилілокси)-3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-енілкарбамату (1,0 екв.) в AcOH (0,18 M) додавали Fe (6,0 екв.) і реакційну суміш перемішували протягом 20 год. Обробляли шляхом розведення реакційної суміші метанолом, фільтрували і фільтрат концентрували. До неочищеної речовини додавали етилацетат і насичений розчин NaHCO_3 , органічні речовини сушили над сульфатом натрію і концентрували та одержували (+/-)-трет-бутил-3-(3-амінопіридин-4-іл)-6-(трет-бутилдиметилсилілокси)циклогекс-2-енілкарбамат у вигляді жовтої олії з виходом 94 %. РХМС (m/z): 420,3 (MH^+), РХ $R_t=3,88$ хв.

Синтез (+/-)-трет-бутил-5-(3-амінопіридин-4-іл)-2-(трет-бутилдиметилсилілокси)циклогексилкарбамату

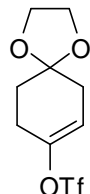


До розчину (+/-)-трет-бутил-3-(3-амінопіридин-4-іл)-6-(трет-бутилдиметилсилілокси)циклогекс-2-енілкарбамату (1,0 екв.) в MeOH (0,1 M) додавали Pd/C (20 мас. %) і реакційну суміш перемішували в атмосфері водню, що подається з балону, протягом 18 год. РХ/МС реакційної суміші вказувала на наявність диастереоізомерів, реакційну суміш фільтрували, промивали за допомогою EtOAc і фільтрат концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (у ДМСО - диметилсульфоксид) і чисті фракції поєднували, нейтралізовували твердим NaHCO_3 , екстрагували етилацетатом, промивали розсоллом, сушили над Na_2SO_4 і концентрували та одержували продукт А (вихід 8 %) і продукт В (вихід 51 %).

Продукт А: РХМС (m/z): 422,4 (MH^+), РХ $R_t=3,75$ хв.

Продукт В: РХМС (m/z): 422,4 (MH^+), РХ $R_t=3,94$ хв.

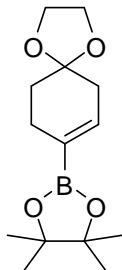
Синтез 1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен-8-ілтрифторметансульфонату



1,4-Діоксаспіро[4,5]декан-8-он (1,0 екв.) розчиняли в ефірі (0,1 M) і перемішували при -15°C потім додавали 1M NaHMDS (1,05 екв.) і перемішували протягом 70 хв, потім додавали Tf_2O (1,05 екв.) і реакційній суміші давали повільно нагрітися до КТ. Суміш перемішували протягом 28 год., промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 і потім водою. Водні шари поєднували і екстрагували ефіром. Органічні шари поєднували, сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували. Залишок очищали на колонці (етиловий ефір: гексани = 1:4) і одержували 1,4-

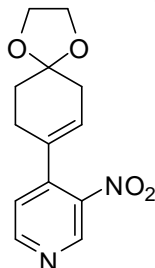
діоксаспіро[4,5]дец-7-ен-8-ілтрифторметансульфонат (65 %). PX/MC (m/z): $MH^+ = 289,0$, $R_t = 0,97$. ВЕРХ $R_t = 3,77$.

Синтез 4,4,5,5-тетраметил-2-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен-8-іл)-1,3,2-діоксаборолану



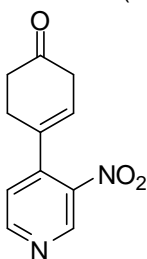
- 5 Розчин 1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен-8-ілтрифторметансульфонату (1,0 екв.) у діоксані (0,5 М) продували азотом протягом 30 хв. Потім додавали 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (1,0 екв.), KOAc (3,0 екв.), Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (0,2 екв.) і розчин перемішували в закритому автоклаві при 80 °С. Реакційну суміш фільтрували крізь шар целіту, потім до фільтрату додавали етилацетат і промивали розсолем, сушили над MgSO₄, фільтрували та
- 10 концентрували. Залишок очищали на колонці (етилацетат: гексани = 1:1) і одержували 4,4,5,5-тетраметил-2-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен-8-іл)-1,3,2-діоксаборолан (95 %). PX/MC (m/z): $MH^+ = 267,1$, $R_t = 0,95$.

Синтез 3-нітро-4-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен-8-іл)піридину



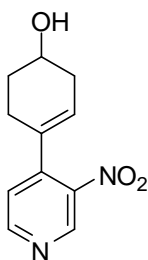
- 15 Розчин ДМЕ (0,2 М) і 2М водний розчин карбонату натрію (1,7 екв.) продували азотом протягом 20 хв. Потім додавали 4-хлор-3-нітропіридин (1,6 екв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен-8-іл)-1,3,2-діоксаборолан (1,0 екв.), Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (0,05 екв.) і перемішували в закритому автоклаві при 110 °С. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водою,
- 20 сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували. Залишок очищали на колонці (етилацетат: гексани = 1:1 з додаванням 10 % метанолу) і одержували 3-нітро-4-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен-8-іл)піридин (83 %). PX/MC (m/z): $MH^+ = 263,2$, $R_t = 0,71$.

Синтез 4-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-3-енону



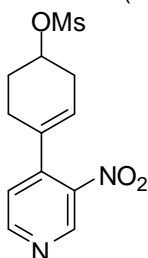
- 25 Суміш 3-нітро-4-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен-8-іл)піридину (1,0 екв.) в 20 % ТФК в CH₂Cl₂ (0,2 М) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинники видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті (200 мл) і промивали насиченим розчином NaHCO₃ (30 мл) і насиченим розчином NaCl (30 мл). Органічні речовини сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували та одержували 4-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-3-енон (85 %).
- 30 Неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. PX/MC (m/z): $MH^+ = 218,9$, $R_t = 0,60$

Синтез 4-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-3-енолу



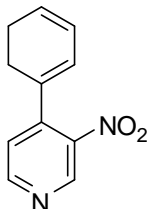
До розчину 4-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-3-енону (1,0 екв.) у метанолі (0,2 М) при 0 °С додавали борогідрид натрію (1,8 екв.). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 2 год. Метанол видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті (200 мл) і промивали насиченим розчином NaCl (30 мл). Органічні речовини сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували та одержували 4-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-3-енол (85 %). Неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХ/МС (m/z): MH⁺=221,0, Rt=0,55

Синтез 4-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-3-енілметансульфонату



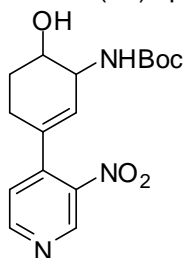
До розчину 4-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-3-енолу (1,0 екв.) і ДІПЕА (діізопропілетиламін) (2,5 екв.) в CH₂Cl₂ (0,15 М) при 0 °С додавали метансульфонілхлорид (1,8 екв.). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (200 мл) і промивали насиченим розчином NaCl (30 мл). Органічні речовини сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували та одержували 4-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-3-енілметансульфонат (93 %). Залишок використовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХ/МС (m/z): MH⁺=299,0, Rt=0,70

Синтез 4-(циклогекса-1,3-диеніл)-3-нітропіридину



До розчину 4-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-3-енілметансульфонату (1,0 екв.) у тетрагідрофурані (0,1 М) при кімнатній температурі додавали ДБУ (1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен) (1,8 екв.). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (200 мл) і промивали насиченим розчином NaCl (30 мл). Органічні речовини сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували. Залишок очищали на колонці (5 % метанолу в суміші 1:1 етилацетату і гексанів) і одержували 4-(циклогекса-1,3-диеніл)-3-нітропіридин. РХ/МС (m/z): MH⁺=203,2, Rt=0,85.

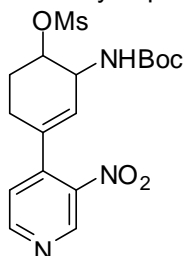
Синтез (+/-)-трет-бутил-6-гідрокси-3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-енілкарбамату



До розчину (+/-)-2-азидо-4-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-3-енолу (1,0 екв.) у піридині і NH₄OH (8:1, 0,23 М) при кімнатній температурі додавали триметилфосфін (3,0 екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Розчинники видаляли. До залишку додавали етанол. Потім етанол видаляли у вакуумі для забезпечення повного видалення

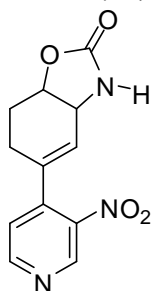
аміаку. Залишок розчиняли в 1,4-діоксані і до суміші додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію і потім H_2O (1,0 екв.) у ТГФ. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим розчином NaCl . Органічні речовини сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували. Залишок очищали на колонці (5 % метанолу в суміші 1:1 етилацетату і гексанів) і одержували (+/-)-трет-бутил-6-гідрокси-3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-енілкарбамат (82 %). PX/MS (m/z): $\text{MH}^+=336,0$, $\text{Rt}=0,71$

Синтез (+/-)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-3-енілметансульфонату



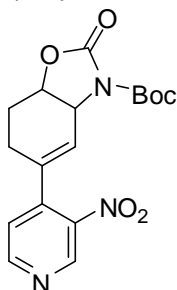
До розчину (+/-)-трет-бутил-6-гідрокси-3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-енілкарбамату (1,0 екв.) і триетиламіну (1,5 екв.) в CH_2Cl_2 (0,2 M) при 0°C додавали метансульфонілхлорид (1,2 екв.). Суміш перемішували протягом 2 год. при цій температурі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим розчином NaCl . Органічні речовини сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували та одержували (+/-)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-3-енілметансульфонат (85 %), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. PX/MS (m/z): $\text{MH}^+=414,0$, $\text{Rt}=0,82$

Синтез (+/-)-5-(3-нітропіридин-4-іл)-3,3а, 7,7а-тетрагідробензо[d]оксазол-2(6H)-ону



Суміш (+/-)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-3-енілметансульфонату (1,0 екв.) з піридином (0,21 M) перемішували в мікрохвильовій печі при 110°C протягом 10 хв. Піридин видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті та промивали насиченим розчином NaCl . Органічні речовини сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували та одержували (+/-)-5-(3-нітропіридин-4-іл)-3,3а, 7,7а-тетрагідробензо[d]оксазол-2(6H)-он (85 %), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. PX/MS (m/z): $\text{MH}^+=262,1$, $\text{Rt}=0,49$.

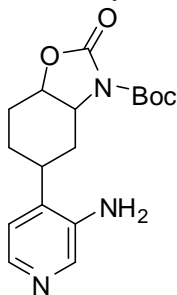
Синтез (+/-)-трет-бутил-5-(3-нітропіридин-4-іл)-2-оксо-3а, 6,7,7а-тетрагідробензо[d]оксазол-3(2H)-карбоксилату



До розчину (+/-)-5-(3-нітропіридин-4-іл)-3,3а, 7,7а-тетрагідробензо[d]оксазол-2(6H)-ону (1,0 екв.), ТЕА (1,8 екв.) і каталітичної кількості ДМАП в CH_2Cl_2 (0,19 M) при кімнатній температурі додавали ди-трет-бутилдикарбонат (1,2 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (100 мл) і промивали насиченим розчином NaCl (30 мл). Органічні речовини сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували. Залишок очищали на колонці (5 % метанолу в суміші 1:1 етилацетату і гексанів) і одержували (+/-)-трет-бутил-5-(3-нітропіридин-4-іл)-2-оксо-3а, 6,7,7а-тетрагідробензо[d]оксазол-3(2H)-карбоксилат (98 %). PX/MS

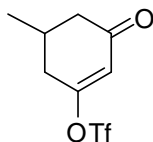
(m/z): $MH^+ = 306,0$, $R_f = 0,75$.

Синтез (+/-)-трет-бутил-5-(3-амінопіридин-4-іл)-2-оксогексагідробензо[d]оксазол-3(2H)-карбоксилату



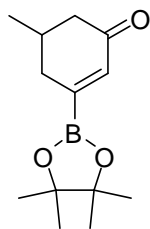
- 5 До розчину (+/-)-трет-бутил-5-(3-нітропіридин-4-іл)-2-оксо-3а, 6,7,7а-тетрагідробензо[d]оксазол-3(2H)-карбоксилату (1,0 екв.) у метанолі і етилацетат (1:1, 0,1 М) додавали 10 % Pd/C (0,1 екв.). Отриману суміш перемішували в атмосфері H_2 протягом 6 год. Тверду речовину видаляли фільтруванням. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і одержували (+/-)-трет-бутил-5-(3-амінопіридин-4-іл)-2-оксогексагідробензо[d]оксазол-3(2H)-карбоксилат (87 %), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. PX/МС (m/z): $MH^+ = 334,1$, $R_f = 0,51$.

Синтез 5-метил-3-оксоциклогекс-1-енілтрифторметансульфонату



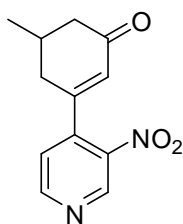
- 15 До розчину 5-метилциклогексан-1,3-діону (1,0 екв.) у ДХМ (0,5М) додавали Na_2CO_3 (1,1 екв.) і охолоджували до $0^\circ C$. Протягом 1 год. при $0^\circ C$ в атмосфері азоту по краплях додавали Tf_2O (1,0 екв.) у ДХМ (5,0 М). Після додавання реакційну суміш перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі (темно-червоний розчин). Розчин фільтрували і фільтрат нейтралізовували до $pH=7$ шляхом обережного додавання насиченого розчину $NaHCO_3$ при енергійному перемішуванні. Розчин переносили в ділільну лійку і шари розділяли. Органічний шар промивали розсолон, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували у вакуумі та сушили у високому вакуумі протягом 15 хв і одержували 5-метил-3-оксоциклогекс-1-енілтрифторметансульфонат у вигляді ясно-жовтої олії з виходом 78 %. Трифлат розкладається при зберіганні і його необхідно відразу використовувати в наступній реакції. PX/МС=259,1/300,1 (M+H і M+ CH_3CN); $R_t = 0,86$ хв, PX = 3,84 хв. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ част./млн: 6,05 (s, 1H), 2,70 (dd, J=17,2, 4,3, 1H), 2,53 (dd, J=16,6, 3,7, 1H), 2,48-2,31 (m, 2H), 2,16 (dd, J=16,4, 11,7, 1H), 1,16 (d, J=5,9, 3H).

Синтез 5-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-2-енону



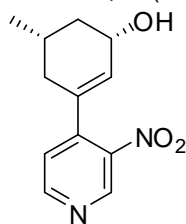
- 30 До розчину 5-метил-3-оксоциклогекс-1-енілтрифторметансульфонату (1,0 екв.) у дегазованому діоксані (0,7 М) додавали біс(пінаколято)дибор (2,0 екв.), KOAc (3,0 екв.) і $Pd(dppf)Cl_2$ -ДХМ (0,03 екв.). Реакційну суміш нагрівали при $80^\circ C$ протягом 10 год. (сильне початкове нагрівання приводить до утворення жовтогарячої піни у верхній частині розчину з розігрівом, баню, що нагріває, слід видалити до осідання піни, повторно нагріти до $80^\circ C$ і при цій температурі піна не утворюється), потім охолоджували до кімнатної температури і
- 35 фільтрували крізь лійку з грубим фільтром з пористого скла. Осад на фільтрі додатково промивали діоксаном і фільтрат використовували на наступній стадії без додаткового очищення. PX/МС (рідинна хроматографія/мас-спектроскопія) = 155,1 (M+H боронової кислоти); $R_t = 0,41$ хв, PX = 1,37 хв.

Синтез 5-метил-3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-енону



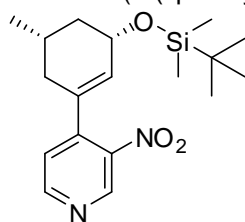
До розчину 5-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклогекс-2-енону (1,0 екв.) у дегазованому діоксані (0,5 М) і 2М Na₂CO₃ (2 екв.) додавали 4-хлор-3-нітропіридин (1,3 екв.) і Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (0,05 екв.). Реакційну суміш поміщали в колбу, обладнану зворотним холодильником, і нагрівали на олійній бані при 110 °С протягом 1 год. Охолоджували до кімнатної температури, фільтрували крізь шар целіту, шар промивали етилацетатом і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок додатково випарювали при 80 °С у роторному випарнику протягом 1 год. для видалення проміжних продуктів (М+Н=101), що містять бор, шляхом сублімації. Залишок піддавали розподілу між розсолон і етилацетатом і шари розділяли, водну фазу додатково екстрагували етилацетатом (4×), органічні речовини поєднували, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі в ДХМ і при елююванні сумішшю 2-50 % етилацетату та гексанів. Чисті фракції концентрували у вакуумі і одержували жовтогарячу олію. Олію витримували у високому вакуумі (~500 мторр) із запалювальними кристалами протягом ночі і одержували жовтогарячу тверду речовину. Тверду речовину додатково очищали шляхом розтирання з гексанами та одержували 5-метил-3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-енон (48 %, 2 стадії). РХ/МС = 233,2 (М+Н); Rt=0,69 хв, РХ = 2,70 хв. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CdCl₃) δ част./млн: 9,31 (s, 1H), 8,88 (d, J=5,1, 1H), 7,30 (d, J=5,1, 1H), 6,00 (d, J=2,4, 1H), 2,62 (dd, J=16,4, 3,5, 1H), 2,53-2,34 (m, 3H), 2,23 (dd, J=16,1, 11,7, 1H), 1,16 (d, J=6,3, 3H).

Синтез цис-(+/-)-5-метил-3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-енолу



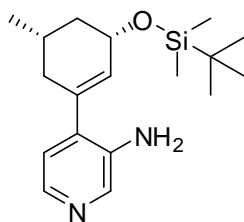
До розчину 5-метил-3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-енону (1,0 екв.) в EtOH (0,3 М) додавали SeCl₃·7H₂O (1,2 екв.). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С, потім порціями додавали NaBH₄ (1,2 екв.). Перемішували протягом 1 год. при 0 °С, потім реакцію зупиняли шляхом додавання води, концентрували для видалення EtOH, додавали EtOAc, екстрагували органічні речовини, промивали розсолон, потім сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували та одержували цис-(+/-)-5-метил-3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-енон (94 %). РХ/МС = 235,2 (М+Н), РХ = 2,62 хв.

Синтез 4-(3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогекс-1-еніл)-3-нітропіридину



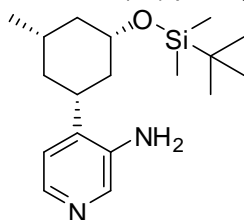
До розчину 5-метил-3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-енолу (1,0 екв.) у ДМФ (0,5 М) додавали імідазол (4,0 екв.) і TBDMSCl (2,5 екв.). Після перемішування протягом 18 год. розчин піддавали розподілу між EtOAc і H₂O і розділяли. Після додаткового промивання за допомогою H₂O (3×) і NaCl_(sat.), сушіння над MgSO₄, фільтрування і видалення розчинників одержували 4-(3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогекс-1-еніл)-3-нітропіридин (85 %). РХ/МС = 349,2 (М+Н), РХ = 5,99 хв.

Синтез 4-(3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогекс-1-еніл)піридин-3-аміну



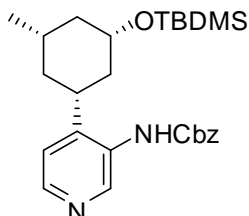
Гетерогенний розчин 4-(3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогекс-1-еніл)-3-нітропіридину (1,0 екв.) і залізо (6,0 екв.) в оцтовій кислоті при концентрації, рівній 0,4 М, енергійно перемішували протягом 2 год. Суміш потім пропускали крізь шар целіту, при елюванні за допомогою MeOH. Після видалення летучих речовин у вакуумі залишок розчиняли в EtOAc, промивали за допомогою Na_2CO_3 (sat.), NaCl (sat.), сушили над MgSO_4 , фільтрували і летучі речовини видаляли у вакуумі та одержували 4-(3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогекс-1-еніл)піридин-3-амін (78 %). РХМС (m/z): 319,3 (MH^+); РХ Rt=3,77 хв.

Синтез 4-(3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогексил)піридин-3-аміну



До розчину 4-(3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогекс-1-еніл)-3-нітропіридину (1,0 екв.) у метанолі при концентрації, рівній 0,1 М, додавали 10 % паладій на вугіллі (0,1 екв.). Отриманий гетерогенний розчин поміщали в атмосферу водню і перемішували протягом 15 год. Потім суміш фільтрували крізь шар целіту при елюванні метанолом. Летучі речовини видаляли у вакуумі та одержували 4-(3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогексил)піридин-3-амін (90 %). РХМС (m/z): 321,3 (MH^+); РХ Rt=3,85 хв.

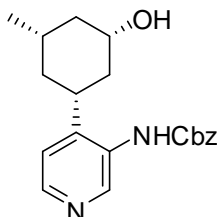
Синтез цис-(+/-)-бензил-4-(3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогексил)піридин-3-ілкарбамату



До розчину цис-(+/-)-4-(3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогексил)піридин-3-аміну в дихлорметані при концентрації, рівній 0,5 М, додавали бензил-2,5-діоксопіролідін-1-іл карбонат (1,1 екв.) і ДМАП (0,05 екв.). Після перемішування протягом 16 год. при КТ додавали ще бензил-2,5-діоксопіролідін-1-іл карбонат (0,55 екв.) і ДМАП (0,03 екв.). Після перемішування протягом ще 24 год. при КТ додавали ще бензил-2,5-діоксопіролідін-1-іл карбонат (0,1 екв.) і ДМАП (0,03 екв.). Після перемішування протягом ще 18 год. розчин піддавали розподілу між EtOAc і Na_2CO_3 (sat.) і розділяли. Після додаткового промивання за допомогою Na_2CO_3 (sat.) (2×) і NaCl (sat.), сушіння над MgSO_4 , фільтрування і видалення розчинників одержували цис-(+/-)-бензил-4-(3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогексил)піридин-3-ілкарбамат.

Неочищену речовину використовували без обробки. РХ/МС = 455,3 (M+H), РХ = 4,39 хв.

Синтез цис-(+/-)-бензил-4-(3-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-ілкарбамату

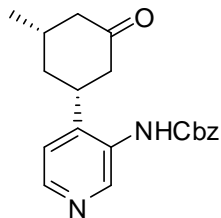


Розчин цис-(+/-)-бензил-4-(3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогексил)піридин-3-ілкарбамату в суміші 1:2:1 6 н. HCl /ТГФ/MeOH при концентрації, рівній 0,1 М, перемішували при КТ протягом 6 год. Потім значення рН доводили до=7 шляхом додавання 6 н. NaOH і летучі

речовини видаляли у вакуумі. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc і органічну речовину промивали за допомогою NaCl_(sat.), сушили над MgSO₄, фільтрували і після видалення летучих речовин у вакуумі одержували цис-(+/-)бензил-4-(3-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-ілкарбамат. Неочищену речовину використовували без обробки.

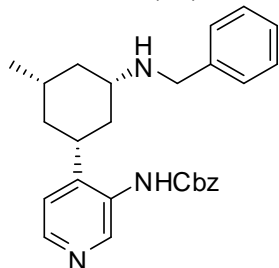
5 PX/МС = 341,2 (М+Н), РХ = 2,38 хв.

Синтез цис-(+/-)-бензил-4-(3-метил-5-оксоциклогексил)піридин-3-ілкарбамату



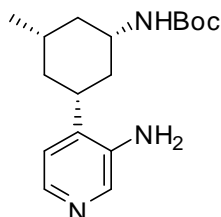
При 0 °С до розчину цис-(+/-)-бензил-4-(3-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-ілкарбамату у вологому CH₂Cl₂ при концентрації, рівній 0,16 М. додавали періодинан Десса-Мартіна (1,5 екв.) і розчин перемішували протягом 18 год., поки він нагрівався до КТ. Розчин піддавали розподілу між EtOAc і 1:1 10 % Na₂S₂O₃/NaHCO_{3(sat.)} і розділяли. Після додаткового промивання за допомогою 1:1 10 % Na₂S₂O₃/NaHCO_{3(sat.)} (2×) і NaCl_(sat.), сушіння над MgSO₄, фільтрування, видалення розчинників і очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (75-100 % EtOAc/гексани) одержували цис-(+/-)-бензил-4-(3-метил-5-оксоциклогексил)піридин-3-ілкарбамат у вигляді білої твердої речовини (53 %, 5 стадій). PX/МС = 339,2 (М+Н).

15 Синтез цис-(+/-)-бензил-4-(-3-(бензиламіно)-5-метилциклогексил)піридин-3-ілкарбамату



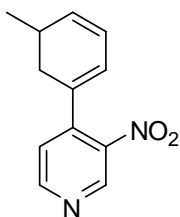
Розчин цис-(+/-)-бензил-4-(3-метил-5-оксоциклогексил)піридин-3-ілкарбамату (1,0 екв.) і бензиламіну (3,0 екв.) в MeOH при концентрації, рівній 0,25 М, перемішували при КТ протягом 2 год. При охолодженні в бані до -78 °С додавали LiBH₄ (1,1 екв., 2,0 М у ТГФ) і розчину при перемішуванні давали нагріватися до КТ протягом 16 год. Розчин піддавали розподілу між EtOAc і NaHCO_{3(sat.)}, розділяли, додатково промивали за допомогою NaHCO_{3(sat.)} і NaCl_(sat.), сушили над MgSO₄, фільтрували і після видалення летучих речовин у вакуумі одержували цис-(+/-)-бензил-4-(-3-(бензиламіно)-5-метилциклогексил)піридин-3-ілкарбамат у вигляді 4:1 суміші ізомерів з перевагою повністю-цис ізомеру. PX/МС = 430,3 (М+Н), РХ = 0,62 хв.

25 Синтез цис-(+/-)-трет-бутил-(-3-(3-амінопіридин-4-іл)-5-метилциклогексил)карбамату



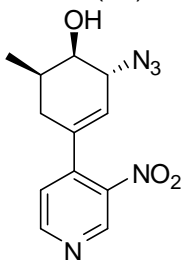
До розчину цис-(+/-)-бензил-4-(-3-(бензиламіно)-5-метилциклогексил)піридин-3-ілкарбамату (1,0 екв.) у метанолі при концентрації, рівній 0,07 М, додавали 20 % гідроксид паладія на вугіллі (0,2 екв.). Отриманий гетерогенний розчин поміщали в атмосферу водню і перемішували протягом 14 год. Потім реакційну суміш продували за допомогою Ag, додавали Вос₂О (1,0 екв.) і розчин перемішували протягом 8 год. Додавали ще Вос₂О (1,0 екв.) і розчин перемішували протягом ще 16 год. Потім суміш фільтрували крізь шар целіту при елюванні метанолом. Після видалення летучих речовин у вакуумі очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (2,5-2,5 MeOH/CH₂Cl₂ з додаванням 0,1 % ДІЕА) і перекристалізація з 10 % EtOAc/гексани давала цис-(+/-)-трет-бутил-(-3-(3-амінопіридин-4-іл)-5-метилциклогексил)карбамат (49 %). PXМС (m/z): 306,3 (МН⁺), РХ R_f=2,59 хв. Чисті енантіомери можна було одержати за допомогою хіральної хроматографії.

35 Синтез (+/-)-4-(5-метилциклогекса-1,3-диеніл)-3-нітропіридину



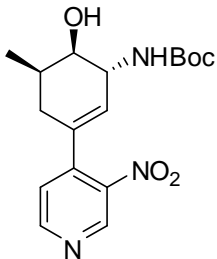
До розчину (+/-)-5-метил-3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-енулу (1,0 екв.) у діоксані (0,1М) додавали п-ТСК (1,0 екв.), і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 3 год. Розчин охолоджували до кімнатної температури, потім пропускали крізь шар нейтрального оксиду алюмінію при елююванні за допомогою EtOAc і одержували (+/-)-4-(5-метилциклогекса-1,3-диеніл)-3-нітропіридин у вигляді жовтої олії з виходом 68 %. $PX/MC = 217,1 (M+H)$, $PX = 3,908$ хв.

Синтез (+/-)-2-азидо-6-метил-4-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-3-енулу



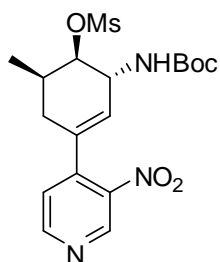
До розчину (+/-)-4-(5-метилциклогекса-1,3-диеніл)-3-нітропіридину (1,0 екв.) у ДХМ (0,1 М) при 0 °С додавали МХПБК (1,1 екв.) і реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури. Через 3 год. реакцію зупиняли насиченим розчином $NaHCO_3$, екстрагували за допомогою ДХМ і органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували та одержували жовту олію. Неочищену речовину розчиняли в етанолі і воді (3:1, 0,1 М) і додавали азид натрію (2,0 екв.) і хлорид амонію (2,0 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 4 год., потім концентрували у вакуумі. До неочищеної речовини додавали етилацетат і воду, органічну фазу промивали розсолон, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні етилацетатом і гексанами (1:1) і одержували (+/-)-2-азидо-6-метил-4-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-3-енол у вигляді олії з виходом 49 %. $PX/MC = 276,1 (M+H)$, $Rt=0,71$ хв.

Синтез трет-бутил-(+/-)-6-гідрокси-5-метил-3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-енілкарбамату



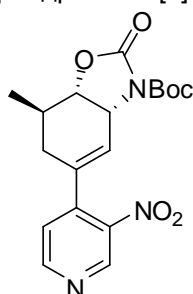
До розчину (+/-)-2-азидо-6-метил-4-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-3-енулу (1,0 екв.) у піридині та гідроксиді амонію (8:1, 0,08 М) додавали триметилфосфін (3,0 екв.) і коричневий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. До суміші додавали етанол і розчин концентрували у вакуумі (2×). Потім неочищену суміш розчиняли в діоксані і додавали насичений розчин $NaHCO_3$ (1:1, 0,08 М) і Boc_2O (1,0 екв.). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., потім піддавали розподілу між етилацетатом і водою. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні етилацетатом і гексанами (1:1) і одержували трет-бутил-(+/-)-6-гідрокси-5-метил-3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-енілкарбамат з виходом 69 %. $PX/MC = 350,1 (M+H)$, $Rt=0,76$ хв.

Синтез (+/-)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-метил-4-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-3-енілметансульфонату



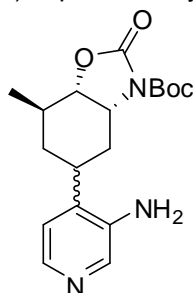
До розчину трет-бутил-(+/-)-6-гідрокси-5-метил-3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-енілкарбамату (1,0 екв.) у ДХМ (0,09 М) додавали триетиламін (1,5 екв.). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і до реакційної суміші додавали MsCl (1,2 екв.) і перемішували протягом 3 год. До розчину додавали воду, органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні етилацетатом і гексанами (1:1) і одержували (+/-)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-метил-4-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-3-енілметансульфонат у вигляді білої спіненої речовини з виходом 65 %. $PX/MC = 428,2 (M+H)$, $R_t=0,88$ хв.

Синтез (+/-)-трет-бутил-7-метил-5-(3-нітропіридин-4-іл)-2-оксо-3а, 6,7,7а-тетрагідробензо[d]оксазол-3(2H)-карбоксилату



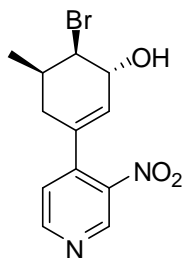
Розчин (+/-)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-метил-4-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-3-енілметансульфонат (1,0 екв.) у піридині (0,2 М) у посудині для мікрохвильової печі нагрівали при 110 °С протягом 10 хв. Потім жовтогогарячий розчин концентрували досуха і обробляли шляхом розподілу між етилацетатом і водою. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищену речовину розчиняли в ДХМ (0,2 М) і до реакційної суміші додавали триетиламін (1,8 екв.), потім Boc_2O (1,2 екв.). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 40 хв реакційну суміш концентрували у вакуумі та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні етилацетатом і гексанами (1:1) і одержували (+/-)-трет-бутил-7-метил-5-(3-нітропіридин-4-іл)-2-оксо-3а, 6,7,7а-тетрагідробензо[d]оксазол-3(2H)-карбоксилат у вигляді білої спіненої речовини з виходом 66 %. $PX/MC = 376,0 (M+H)$, $R_t=0,87$ хв.

Синтез (+/-)-трет-бутил-5-(3-амінопіридин-4-іл)-7-метил-2-оксогексагідробензо[d]оксазол-3(2H)-карбоксилату



До розчину (+/-)-трет-бутил-7-метил-5-(3-нітропіридин-4-іл)-2-оксо-3а, 6,7,7а-тетрагідробензо[d]оксазол-3(2H)-карбоксилату (1,0 екв.) в MeOH і етилацетаті (1:1, 0,07 М) додавали 10 % Pd/C (0,1 екв.) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню. Після завершення реакції розчин фільтрували крізь шар целіту, промивали за допомогою MeOH і етилацетатом, фільтрат концентрували досуха у вакуумі і одержували (+/-)-трет-бутил-5-(3-амінопіридин-4-іл)-7-метил-2-оксогексагідробензо[d]оксазол-3(2H)-карбоксилат у вигляді суміші диастереоізомерів з виходом >99 %. $PX/MC = 348,2 (M+H)$, $R_t=0,50$ хв.

Синтез (+/-)-6-бром-5-метил-3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-енолу

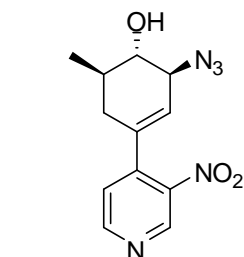


До розчину 4-(5-метилциклогекса-1,3-диеніл)-3-нітропіридину (1,0 екв.) у ТГФ і воді (1:1, 0,13 М) додавали NBS (1,5 екв.) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Після завершення реакції до реакційної суміші додавали етилацетат і воду, органічну

5

фазу промивали розсолон, потім сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на

10



До розчину (+/-)-6-бром-5-метил-3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-енолу (1,0 екв.) у ТГФ (0,1 М) додавали трет-бутоксид калію (1,5 екв.). Реакційна суміш майже відразу з жовтогарячої ставала чорною. За даними ТШХ через 30 хв утворення продукту завершувалося. Реакцію

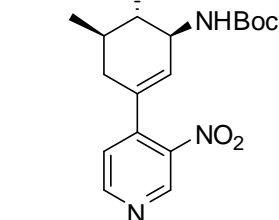
15

зупиняли шляхом додавання насиченого розчину хлориду амонію та етилацетату. Органічну

20

фазу промивали розсолон, потім сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищений продукт розчиняли в етанолі і воді (3:1, 0,1 М) і додавали хлорид

25



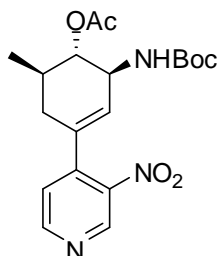
До розчину (+/-)-2-азидо-6-метил-4-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-3-енолу (1,0 екв.) у піридині та гідроксиді амонію (8:1, 0,08 М) додавали триметилфосфін (3,0 екв.) і коричневий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Після завершення реакції

30

додавали EtOH і розчин концентрували у вакуумі. Додавали ще етанол і реакційну суміш повторно концентрували. До неочищеної речовини додавали діоксан і насичений розчин

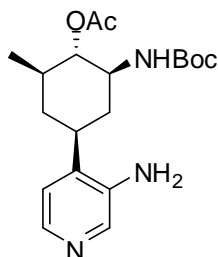
MgSO₄ і концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні етилацетатом і гексанами (1:1) і одержували (+/-)-трет-бутил-6-гідрокси-5-метил-3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-енілкарбамат (59 %). PX/MC = 350,1 (M+H), Rt: 0,76 хв.

5 Синтез (+/-)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-метил-4-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-3-енілацетату



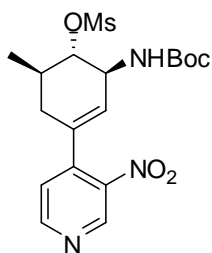
10 До розчину (+/-)-трет-бутил-6-гідрокси-5-метил-3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-енілкарбамату (1,0 екв.) у піридині (0,1 М) додавали Ac₂O (2,0 екв.) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення реакції реакційну суміш концентрували досуха, потім обробляли етилацетатом і водою. Органічну фазу промивали розсоллом, потім сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували та одержували (+/-)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-метил-4-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-3-енілацетат з виходом 94 %. PX/MC = 392,2 (M+H), Rt=0,94 хв.

15 Синтез (+/-)-4-(3-амінопіридин-4-іл)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-метилциклогексилацетату



20 До дегазованого розчину (+/-)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-метил-4-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-3-енілацетату (1,0 екв.) в MeOH і EtOAc (1:1, 0,1 М) додавали 10 % Pd/C (0,1 екв.) і реакційну суміш протягом 3 днів перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню, що подавався з балону. Після завершення реакції розчин фільтрували крізь шар целіту, шар промивали етилацетатом і фільтрат концентрували. Неочищена речовина містила приблизно 10 % небажаного ізомеру. Неочищену речовину розчиняли в етилацетаті (~20 %) і гексанах і нагрівали до розчинення всіх речовин. Розчин витримували при кімнатній температурі протягом 25 2 днів. Потім осад збирали і одержували (+/-)-4-(3-амінопіридин-4-іл)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-метилциклогексилацетат у вигляді чистого продукту з виходом 59 %. PX/MC = 364,3 (M+H), Rt=0,63 хв.

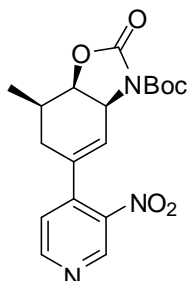
Синтез 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-метил-4-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-3-енілметансульфонату



30 До розчину трет-бутил-6-гідрокси-5-метил-3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-енілкарбамату (1,0 екв.) у ДХМ (0,09 М) додавали триетиламін (1,5 екв.) і реакційну суміш охолоджували до 0 °С. До реакційної суміші додавали MsCl (1,2 екв.) і перемішували протягом 3 год. До

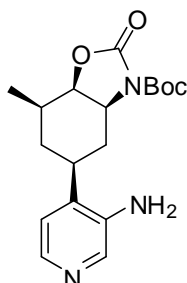
реакційної суміші додавали ще 1,0 екв. MsCl і перемішували протягом ще 2 год. Реакційну суміш обробляли шляхом додавання води, органічну фазу промивали розсолом, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні етилацетатом і гексанами (1:1) і одержували 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-метил-4-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-3-енілметансульфонат у вигляді білої спіненої речовини з виходом 65 %. PX/MC = 428,2 (M+H), PX: 3,542 хв.

Синтез (+/-)-трет-бутил-7-метил-5-(3-нітропіридин-4-іл)-2-оксо-3а, 6,7,7а-тетрагідробензо[d]оксазол-3(2H)-карбоксилату



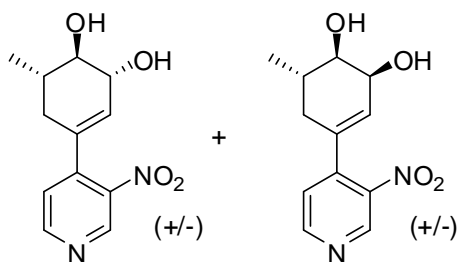
Розчин (+/-)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-метил-4-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-3-енілметансульфонату (1,0 екв.) у піридині (0,2 М) нагрівали в мікрохвильовій печі при 110 °C протягом 10 хв. Потім жовтогарячу реакційну суміш концентрували у вакуумі, неочищену речовину розчиняли в етилацетаті і воді, органічну фазу сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Неочищену речовину розчиняли в ДХМ (0,2 М), додавали триетиламін (1,8 екв.), потім Boc_2O (1,2 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 40 хв, потім концентрували досуха. Неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю гексану та етилацетату (1:1) і одержували (+/-)-трет-бутил-7-метил-5-(3-нітропіридин-4-іл)-2-оксо-3а, 6,7,7а-тетрагідробензо[d]оксазол-3(2H)-карбоксилат у вигляді білої спіненої речовини з виходом 66 %. PX/MC = 376,0 (M+H), PX: 3,424 хв.

Синтез (+/-)-трет-бутил-5-(3-амінопіридин-4-іл)-7-метил-2-оксогексагідробензо[d]оксазол-3(2H)-карбоксилату



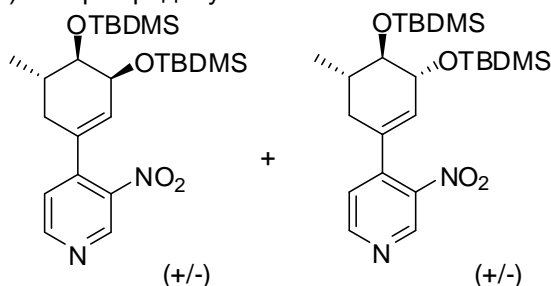
До дегазованого розчину (+/-)-трет-бутил-7-метил-5-(3-нітропіридин-4-іл)-2-оксо-3а, 6,7,7а-тетрагідробензо[d]оксазол-3(2H)-карбоксилату (1,0 екв.) в MeOH і EtOAc (1:1, 0,1 М) додавали 10 % Pd/C (0,1 екв.). Реакційну суміш протягом ночі перемішували в атмосфері водню, що подається з балону. Після завершення реакції розчин фільтрували крізь шар целіту і шар промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували у вакуумі та одержували (+/-)-трет-бутил-5-(3-амінопіридин-4-іл)-7-метил-2-оксогексагідробензо[d]оксазол-3(2H)-карбоксилат як шуканий продукт у вигляді жовтої спіненої речовини з виходом 93 %. PX/MC = 348,1 (M+H), Rt=055 хв.

Синтез ((+/-)-(1R, 2R, 6S)-6-метил-4-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-3-ен-1,2-діолу і (+/-)-(1R, 2S, 6S)-6-метил-4-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-3-ен-1,2-діолу)



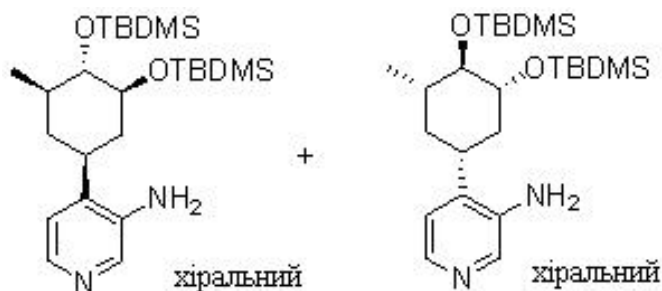
До розчину (+/-)-(1S, 5S, 6S)-6-бром-5-метил-3-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-2-енолу (1,0 екв.) у ТГФ (0,1M) при кімнатній температурі додавали трет-бутоксид калію (1,5 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв. Реакцію зупиняли розчином NH_4Cl і обробляли за допомогою EtOAc і промивали водою та розсолем. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і сушили у вакуумі. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. $R_f=0,5$ (50 % EtOAc/гексани). РХМС: $\text{MH}+251,2$ (у вигляді діолу), $R_t=0,49$ хв. До розчину неочищеного (+/-)-4-((1S, 5S)-5-метил-7-оксабіцикло[4.1.0]гепт-2-ен-3-іл)-3-нітропіридину (1,0 екв.) у суміші 2:1 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1 M) при кімнатній температурі додавали оцтову кислоту (0,3 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 16 год. при кімнатній температурі. Потім реакцію зупиняли розчином NaHCO_3 , реакційну суміш концентрували для видалення більшої частини CH_3CN і залишок піддавали розподілу між EtOAc і водою. Об'єднаний органічний шар промивали водою та розсолем, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Суміш діолів ((+/-)-(1R, 2R, 6S)-6-метил-4-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-3-ен-1,2-діолу і (+/-)-(1R, 2S, 6S)-6-метил-4-(3-нітропіридин-4-іл)циклогекс-3-ен-1,2-діолу) одержували за допомогою колонкової флеш-хроматографії у вигляді білої твердої речовини з виходом 33,1 %. $R_t=0,3$ (100 % EtOAc; діоли не розділялися за допомогою ТШХ). РХМС: $\text{MH}+251,2$, $R_t=0,49$ хв.

Синтез (+/-)-4-((3S, 4R, 5S)-3,4-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогекс-1-еніл)-3-нітропіридину і (+/-)-4-((3R, 4R, 5S)-3,4-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогекс-1-еніл)-3-нітропіридину



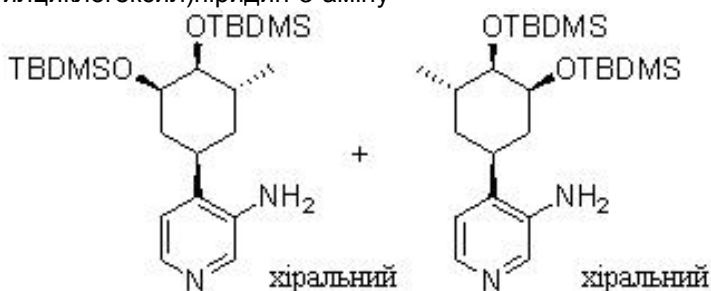
До розчину суміші діолів (1,0 екв.) у ДМФ (0,3 M) при кімнатній температурі додавали TBDMSCl (7,0 екв.) та імідазол (9 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім реакцію зупиняли насиченим розчином NaHCO_3 . Реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали водою і розсолем, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Суміш послідовно очищали за допомогою автоматичної колонкової хроматографії на діоксиді кремнію (градієнтний режим при елююванні за допомогою EtOAc і гексанів) і препаративної ВЕРХ зі зверненою фазою (55 %-95 % ацетонітрилу у воді, потім 5 %-95 % ацетонітрилу у воді) і одержували (+/-)-4-((3S, 4R, 5S)-3,4-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогекс-1-еніл)-3-нітропіридин (27,2 %) і (+/-)-4-((3R, 4R, 5S)-3,4-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогекс-1-еніл)-3-нітропіридин (50,2 %). РХМС: $\text{MH}+479,2$, $R_t=1,60$ і $1,63$ хв.

Синтез 4-((1S, 3S, 4S, 5R)-3,4-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогексил)піридин-3-аміну і 4-((1R, 3R, 4R, 5S)-3,4-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогексил)піридин-3-аміну



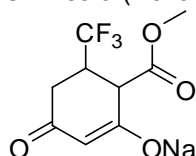
До розчину (+/-)-4-((3R, 4R, 5S)-3,4-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогекс-1-еніл)-3-нітропіридину (1,0 екв.) у суміші етанол/EtOAc при концентрації, рівній 0,1 М, додавали 10 % паладій на вугіллі (0,1 екв.). Отриманий гетерогенний розчин поміщали в атмосферу водню і перемішували протягом 14 год. Потім суміш фільтрували крізь шар целіту при елююванні за допомогою EtOAc. Летучі речовини видаляли у вакуумі і неочищену речовину очищали за допомогою автоматичної колонкової хроматографії на діоксиді кремнію ($R_f=0,2$, 40 % EtOAc у гептані) і одержували чистий рацемічний продукт. РХМС: МН+451,3, $R_t=1,35$ хв. Рацемічну сполуку розділяли за допомогою хіральної хроматографії (колонка IC, 1 мл/хв, 5 % ІПС (ізопропіловий спирт) у гептані) і одержували 4-((1S, 3S, 4S, 5R)-3,4-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогексил)піридин-3-амін (6,01 хв) і 4-((1R, 3R, 4R, 5S)-3,4-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогексил)піридин-3-амін (8,34 хв).

Синтез 4-((1R, 3R, 4S, 5R)-3,4-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогексил)піридин-3-аміну і 4-((1S, 3S, 4R, 5S)-3,4-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогексил)піридин-3-аміну



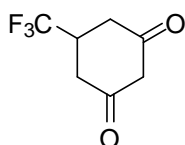
До розчину (+/-)-4-((3S, 4R, 5S)-3,4-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогекс-1-еніл)-3-нітропіридину (1,0 екв.) в етанолі при концентрації, рівній 0,1 М, додавали 10 % паладій на вугіллі (0,1 екв.). Отриманий гетерогенний розчин поміщали в атмосферу водню і перемішували протягом 14 год. Потім суміш фільтрували крізь шар целіту при елююванні етанолом. Летучі речовини видаляли у вакуумі і неочищену речовину очищали за допомогою автоматичної колонкової хроматографії на діоксиді кремнію ($R_f=0,2$, 40 % EtOAc у гептані) і одержували чистий рацемічний продукт (50,4 %). РХМС: МН+451,3, $R_t=1,35$ хв. Рацемічну сполуку розділяли за допомогою хіральної хроматографії (колонка IC, 1 мл/хв, 5 % ІПС у гептані) і одержували 4-((1R, 3R, 4S, 5R)-3,4-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогексил)піридин-3-амін (6,98 хв) і 4-((1S, 3S, 4R, 5S)-3,4-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогексил)піридин-3-амін (8,67 хв).

Синтез 6-(метоксикарбоніл)-3-оксо-5-(трифторметил)циклогекс-1-еноляту натрію



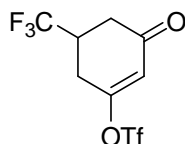
До свіжоприготовленого розчину натрію (1,0 екв.) в t-BuOH (1 М) по краплях додавали етилацетоацетат (1,0 екв.) і суміш перемішували в бані з льодом протягом ще 15 хв. По краплях додавали етил-4,4,4-трифторкротонат (1,0 екв.) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ще 30 хв. Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 2 год. суміш охолоджували і додавали гексани. Осад відфільтровували і без додаткового очищення одержували 6-(метоксикарбоніл)-3-оксо-5-(трифторметил)циклогекс-1-енолят натрію (46 %). РХ/МС (m/z): МН⁺ = 253,1, $R_t=0,70$ хв.

Синтез 5-(трифторметил)циклогексан-1,3-діону



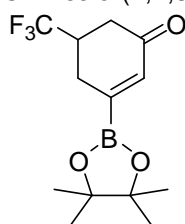
6-(Метоксикарбоніл)-3-оксо-5-(трифторметил)циклогекс-1-енолят (1,0 екв.) натрію розчиняли в 1М NaOH (1,0 екв.) і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш підкисляли за допомогою 5 М сарною кислоти. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Після промивання водою органічний шар сушили над сульфатом магнію, розчинник видаляли при зниженому тиску і одержували 5-(трифторметил)циклогексан-1,3-діон, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення (98 %). PX/MC (m/z): $MH^+ = 181,1$, $R_t = 0,55$ хв.

Синтез 3-оксо-5-(трифторметил)циклогекс-1-енілтрифторметансульфонату



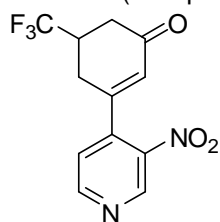
До суспензії 5-(трифторметил)циклогексан-1,3-діону (1,0 екв.) у ДХМ (0,23 М) додавали ТЕА (1,2 екв.) і одержували прозорий розчин. Суміш охолоджували до 0 °С. Потім по краплях додавали Tf_2O (1,05 екв.) у ДХМ. Реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою ДХМ і промивали водою, водним розчином $NaHCO_3$, розсолем і сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували та одержували 3-оксо-5-(трифторметил)циклогекс-1-енілтрифторметансульфонат, який відразу використовували на наступній стадії. PX/MC (m/z): $MH^+ = 313,0$, $R_t = 1,02$ хв.

Синтез 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-5-(трифторметил)циклогекс-2-енон



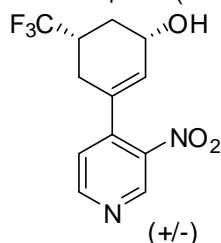
Усі реагенти: 3-оксо-5-(трифторметил)циклогекс-1-енілтрифторметансульфонат (1,0 екв.), NaOAc (3,0 екв.) і біс(пінаколято)дибор (2,0 екв.) додавали до 1,4-діоксану (0,23 М) у круглодонній колбі і дегазували шляхом пропускання N_2 крізь суміш протягом 10 хв. Додавали адукт $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 екв.) і реакційну суміш нагрівали в атмосфері N_2 протягом 2 год. при 80 °С на олійній бані в колбі, обладнаній зворотним холодильником. Суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували крізь лійку з грубим фільтром з пористого скла, осад на фільтрі промивали за допомогою ~10 мл 1,4-діоксану і одержували 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-5-(трифторметил)циклогекс-2-енон в 1,4-діоксані, який відразу використовували на наступній стадії. PX/MC (m/z): $MH^+ = 209,1$ (боронова кислота), $R_t = 0,60$ хв.

Синтез 3-(3-нітропіридин-4-іл)-5-(трифторметил)циклогекс-2-енону



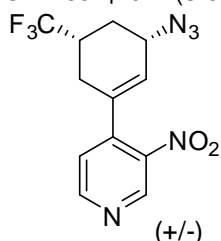
Ефір боронової кислоти 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-5-(трифторметил)циклогекс-2-енону (1,0 екв.) розчиняли в 1,4-діоксані (0,14 М) у круглодонній колбі дегазували шляхом пропускання N_2 крізь розчин протягом 30 хв. Додавали 4-хлор-3-нітропіридин (1,3 екв.) і водний розчин Na_2CO_3 (2М, 2,0 екв.) і N_2 пропускали протягом 10 хв і потім додавали адукт $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 екв.). Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 2 год. До суміші додавали EtOAc і розсіл. Отриману суміш фільтрували крізь целіт, осад на фільтрі промивали за допомогою EtOAc. Органічний шар відокремлювали та промивали розсолем, сушили над $MgSO_4$ і фільтрували та концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюювали сумішшю EtOAc:гексани = від 1:10 до 2:1) і одержували 3-(3-нітропіридин-4-іл)-5-(трифторметил)циклогекс-2-енон (73 % з дикетону за три стадії). PX/MC (m/z): $MH^+ = 287,1$, $R_t = 0,85$ хв.

Синтез цис-3-(3-нітропіридин-4-іл)-5-(трифторметил)циклогекс-2-енолу



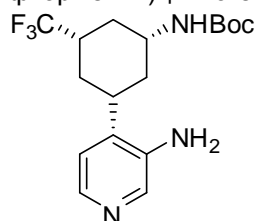
3-(3-Нітропіридин-4-іл)-5-(трифторметил)циклогекс-2-енон (1,0 екв.) змішували з гептагідратом хлориду церію(III) (1,0 екв.) і додавали абсолютний етанол (0,17). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища до розчинення всіх твердих речовин. Суміш охолоджували в бані з льодом і порціями додавали NaBH_4 (1,2 екв.). Реакційну суміш перемішували в бані з льодом протягом 1 год. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc, промивали водою, сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували. Залишок очищали на колонці (1:1 етилацетат і гексани) і одержували цис-3-(3-нітропіридин-4-іл)-5-(трифторметил)циклогекс-2-енон (66 %). PX/MC (m/z): $\text{MH}^+ = 289,2$, $\text{Rt} = 0,72$ хв.

Синтез цис-4-(3-азидо-5-(трифторметил)циклогекс-1-еніл)-3-нітропіридину



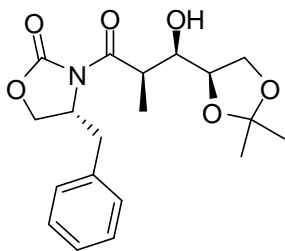
До розчину цис-3-(3-нітропіридин-4-іл)-5-(трифторметил)циклогекс-2-енолу (1,0 екв.) у ДХМ (0,14 M) при кімнатній температурі додавали TEA (2,5 екв.) і потім MsCl (1,8 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Розчинник видаляли. Залишок розчиняли в ДМФ (0,19 M) і потім у суміш додавали азид натрію (1,2 екв.). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Додавали ще 1,2 екв. азиду натрію. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і гептаном і промивали насиченим розчином NaCl . Органічні речовини сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували. Залишок очищали на колонці (1:1 етилацетат і гексани) і одержували цис-4-(3-азидо-5-(трифторметил)циклогекс-1-еніл)-3-нітропіридин (58 %). PX/MC (m/z): $\text{MH}^+ = 314,1$, $\text{Rt} = 0,96$ хв.

Синтез трет-бутил-(1R, 3R, 5S)-3-(3-амінопіридин-4-іл)-5-(трифторметил)циклогексилкарбамату



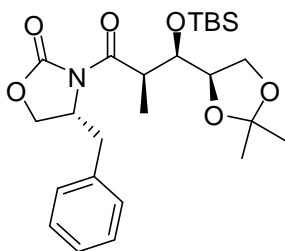
Розчин цис-4-(3-азидо-5-(трифторметил)циклогекс-1-еніл)-3-нітропіридину (1,0 екв.) в етанолі (0,13 M) продували за допомогою N_2 протягом 20 хв. Потім до реакційної суміші додавали Вос-ангідрид (1,5 екв.) і Pd/C (0,2 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері H_2 протягом ночі. Тверду речовину видаляли фільтруванням крізь целіт і промивали за допомогою EtOH. Залишок очищали на колонці (5 % метанолу в суміші 1:1 етилацетату і гексанів) і одержували рацемічний цис-3-(3-амінопіридин-4-іл)-5-(трифторметил)циклогексилкарбамат (57 %). PX/MC (m/z): $\text{MH}^+ = 360,2$, $\text{Rt} = 0,72$ хв. Енантімерно чисті трет-бутил-(1R, 3R, 5S)-3-(3-амінопіридин-4-іл)-5-(трифторметил)циклогексилкарбамат і N-(4-((1S, 3S, 5R)-3-аміно-5-(трифторметил)циклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід виділяли за допомогою хіральної ВЕРХ (для аналізу $\text{R}_f = 8,14$ хв і 10,59 хв відповідно; гептан:ізопропанол = 90:10 (об.:об.), Chiralcel IC 100(4,6 мм при 1 мл/хв. Для препаративного поділу, гептан:ізопропанол = 90:10 (об.:об.), Chiralcel IC 250(20 мм при 15 мл/хв).

Синтез (R)-4-бензил-3-((2R, 3R)-3-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-3-гідрокси-2-метилпропаноил)оксазолідин-2-ону



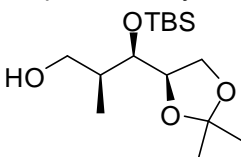
(R)-4-бензил-3-((2R, 3R)-3-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-3-гідрокси-2-метилпропанойл)оксазолідин-2-он одержували за методикою (Proc.Nat.Acad.Sciences, 101, 33, 2004, стор. 12042-12047), описаною для енантіомерної сполуки з використанням як вихідної речовини (R)-4-бензил-3-пропіонілоксазолідин-2-ону і ацетоніду R-гліцеринового альдегіду.

Синтез (R)-4-бензил-3-((2R, 3R)-3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-3-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-2-метилпропанойл)оксазолідин-2-ону



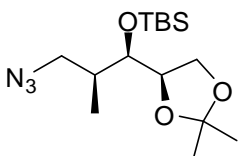
(R)-4-бензил-3-((2R, 3R)-3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-3-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-2-метилпропанойл)оксазолідин-2-он одержували за методикою (Proc.Nat.Acad.Sciences, 101, 33, 2004, стор. 12042-12047), описаною для енантіомерної сполуки з використанням як вихідної речовини (R)-4-бензил-3-((2R, 3R)-3-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-3-гідрокси-2-метилпропанойл)оксазолідин-2-ону.

Синтез (2S, 3R)-3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-3-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-2-метилпропан-1-олу



До розчину (R)-4-бензил-3-((2R, 3R)-3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-3-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-2-метилпропанойл)оксазолідин-2-ону (1,0 екв.) і етанолу (3,0 екв.) у ТГФ (0,09 М) при -40°C додавали LiBH_4 (1,0 екв.). Реакційній суміші давали повільно нагрітися до КТ і перемішували при цій температурі протягом 12 год. Розчин повторно охолоджували до -40°C і додавали ще LiBH_4 (0,3 екв.). Після повторного нагрівання до КТ і перемішування протягом 2 год. розчин розбавляли діетиловим ефіром і додавали 1 н. NaOH). Отриману суміш екстрагували етилацетатом, органічний шар відокремлювали, промивали за допомогою $\text{NaCl}_{(\text{sat.})}$, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (10-30 % EtOAc / н-гептани) і одержували (2S, 3R)-3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-3-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-2-метилпропан-1-ол в (75 %). $\text{PX/MS} = 247,1$ ($\text{M}+\text{H}$ -кеталь- H_2O), $R_f=0,64$ хв.

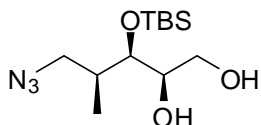
Синтез ((1R, 2S)-3-азидо-1-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-2-метилпропоксид)(трет-бутил)диметилсилану



До розчину (2S, 3R)-3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-3-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-2-метилпропан-1-олу (1,0 екв.), ДІАД (діізопропілазодикарбоксилат) (2,0 екв.) і PPh_3 (2,0 екв.) у ТГФ (0,18 М) додавали ДФФА (дифенілфосфорилазид) (1,0 екв., 1М розчин у ТГФ). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після видалення летучих речовин у вакуумі залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (2-3-5 % EtOAc / н-гептани) і одержували ((1R, 2S)-3-азидо-1-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-2-метилпропоксид)(трет-бутил)диметилсилан (62 %). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4,04-4,10 (m, 1H),

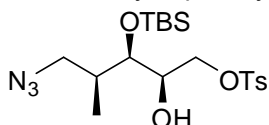
3,94 (dd, J=8,0, 6,4, 1H), 3,72 (d, J=7,2, 1H), 3,53 (t, J=8,0, 1H), 3,36 (dd, J=12, 8,0, 1H), 3,19 (dd, J=12,0, 6,7, 1H), 1,52-1,60 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 0,92 (d, J=7,2, 3H), 0,90 (s, 9 H), 0,12 (s, 3H), 0,09 (s, 3H).

Синтез (2R, 3R, 4S)-5-азидо-3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-4-метилпентан-1,2-діолу



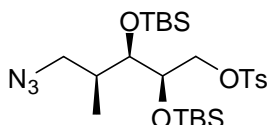
До розчину ((1R, 2S)-3-азидо-1-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-2-метилпропокси)(трет-бутил)диметилсилану (1,0 екв.) в MeOH (0,1 M) додавали ППТС (піридиний-п-толуолсульфонат) (1,0 екв.) і суміш перемішували при КТ протягом 14 год., при 50 °C протягом 2 год. і при 80 °C протягом 1 год. Летучі речовини видаляли у вакуумі і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (10-25 % EtOAc/ н-гептани) і одержували (2R, 3R, 4S)-5-азидо-3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-4-метилпентан-1,2-діол (40 %).

Синтез (2R, 3R, 4S)-5-азидо-3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-гідрокси-4-метилпентил 4-метилбензолсульфонату



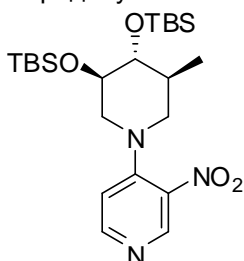
До розчину трет-бутил-(2R, 3R, 4S)-5-азидо-3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-1-гідрокси-4-метилпентан-2-ілкарбамату (1,0 екв.) у піридині (0,2 M) додавали pTsCl (1,3 екв.) при 0 °C. Суміш витримували при цій же температурі протягом 16 год. Летучі речовини видаляли у вакуумі і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (10-15 20 % EtOAc/ н-гептани) і одержували (2R, 3R, 4S)-5-азидо-3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-гідрокси-4-метилпентил 4-метилбензолсульфонат.

Синтез (2R, 3R, 4S)-5-азидо-2,3-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-4-метилпентил 4-метилбензолсульфонату



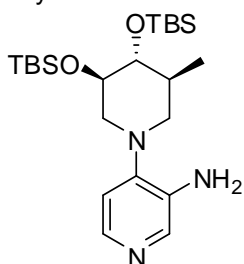
До розчину (2R, 3R, 4S)-5-азидо-3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-гідрокси-4-метилпентил 4-метилбензолсульфонату (1,0 екв.) і 2,6-лутидину (3,4 екв.) при 0 °C додавали TBDMSOTf (1,7 екв.). Розчин перемішували протягом 7 год., поки він нагрівався до КТ. Розчин розбавляли за допомогою EtOAc, промивали за допомогою 10 % CuSO₄, H₂O, Na₂CO_{3(sat.)}, NaCl_(sat.), сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (2,5-5-10-20 % EtOAc/ н-гептани) і одержували (2R, 3R, 4S)-5-азидо-2,3-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-4-метилпентил 4-метилбензолсульфонат (75 %).

Синтез 4-((3R, 4R, 5S)-3,4-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилпіперидин-1-іл)-3-нітропіридину



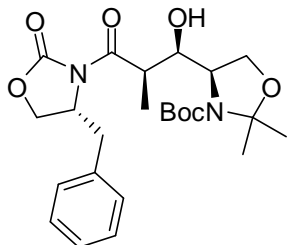
Розчин (2R, 3R, 4S)-5-азидо-2,3-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-4-метилпентил 4-метилбензолсульфонату в EtOH (0,05 M) дегазували аргонном. Додавали ДІЕА (1,5 екв.), потім 10 % Pd/C (0,1 екв.). Реакційну суміш протягом 3 год. перемішували в атмосфері водню, що подається з балону. Розчин дегазували і продували аргонном, і потім додавали 4-хлор-3-нітропіридин (1,5 екв.) і ще ДІЕА (1,5 екв.). Після перемішування при КТ протягом 15 год. розчин фільтрували для видалення Pd/C і летучі речовини видаляли у вакуумі. Залишок розбавляли етилацетатом і промивали за допомогою Na₂CO_{3(sat.)}, NaCl_(sat.), сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (10-15 % EtOAc/ н-гептани) і одержували 4-((3R, 4R, 5S)-3,4-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилпіперидин-1-іл)-3-нітропіридин (40 %). PX/MC = 482,4 (M+H), R_f=1,26 хв.

Синтез 4-((3R, 4R, 5S)-3,4-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-аміну



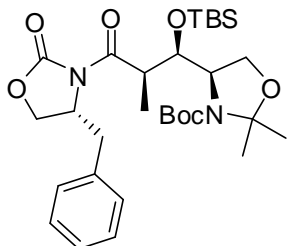
До розчину 4-((3R, 4R, 5S)-3,4-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилпіперидин-1-іл)-3-нітропіридину (1,0 екв.) в етанолі при концентрації, рівній 0,05 М, додавали 10 % паладій на вугіллі (0,1 екв.). Отриманий гетерогенний розчин поміщали в атмосферу водню і перемішували протягом 14 год. Потім суміш фільтрували крізь шар целіту при елююванні етанолом. Летучі речовини видаляли у вакуумі та одержували 4-((3R, 4R, 5S)-3,4-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-амін. PX/MC = 452,4 (M+H), Rt=1,31 хв.

Синтез (R)-трет-бутил-4-((1R, 2R)-3-((R)-4-бензил-2-оксооксазилідин-3-іл)-1-гідрокси-2-метил-3-оксопропіл)-2,2-диметилוקсазилідин-3-карбоксилату



До розчину (R)-4-бензил-3-пропіонілоксазолідин-2-ону (1,0 екв.) у ДХМ (0,13 М) при -40 °С додавали TiCl_4 (1,0 екв.). Суміш перемішували при -40 °С протягом 10 хв (жовта суспензія), потім додавали ДІПЕА (2,5 екв.) (темно-червоний розчин) і перемішували при 0 °С протягом 20 хв. Потім по краплях додавали (R)-трет-бутил-4-форміл-2,2-диметилуксазилідин-3-карбоксилат (1,0 екв.) у ДХМ (0,5 М) і отриману суміш перемішували протягом 1,5 год. Реакцію зупиняли шляхом додавання водного розчину хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали, промивали розсолон, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії при елююванні етилацетатом і гексанами (1:4) і одержували (R)-трет-бутил-4-((1R, 2R)-3-((R)-4-бензил-2-оксооксазилідин-3-іл)-1-гідрокси-2-метил-3-оксопропіл)-2,2-диметилуксазилідин-3-карбоксилат як основний продукт (5:2) з виходом 58 %. PX/MC = 363,3 (M+H-Boc), Rt=1,09 хв.

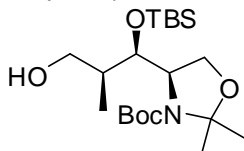
Синтез (R)-трет-бутил-4-((1R, 2R)-3-((R)-4-бензил-2-оксооксазилідин-3-іл)-1-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-метил-3-оксопропіл)-2,2-диметилуксазилідин-3-карбоксилату



До розчину (R)-трет-бутил-4-((1R, 2R)-3-((R)-4-бензил-2-оксооксазилідин-3-іл)-1-гідрокси-2-метил-3-оксопропіл)-2,2-диметилуксазилідин-3-карбоксилату (1,0 екв.) і лутидину (1,8 екв.) у ДХМ (0,1М) при -40 °С додавали TBSOTf (1,4 екв.). Реакційну суміш перемішували при -40 °С протягом 2 год. Розчин розбавляли етилацетатом і промивали насиченим розчином NaHCO_3 , насиченим розчином NaCl, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні етилацетатом і гексанами (1:4) і одержували (R)-трет-бутил-4-((1R, 2R)-3-((R)-4-бензил-2-оксооксазилідин-3-іл)-1-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-метил-3-оксопропіл)-2,2-диметилуксазилідин-3-карбоксилат як основний продукт (5:2) з виходом 83 %. PX/MC = 577,3 (M+H), Rt=1,33 хв (методика з відбором фракцій 65-95 %).

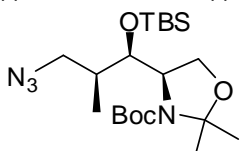
Синтез (R)-трет-бутил-4-((1R, 2S)-1-(трет-бутилдиметилсилілокси)-3-гідрокси-2-

метилпропіл)-2,2-диметилоксазилідин-3-карбоксилату



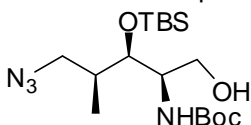
До розчину (R)-трет-бутил-4-((1R, 2R)-3-((R)-4-бензил-2-оксооксазилідин-3-іл)-1-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-метил-3-оксопропіл)-2,2-диметилоксазилідин-3-карбоксилату (1,0 екв.) і етанолу (3,0 екв.) у ТГФ (0,09 М) при -30 °С додавали LiBH₄ (3,0 екв.). Реакційній суміші давали нагрітися до 0 °С і перемішували при цій температурі протягом 3 год. Потім розчин розбавляли діетиловим ефіром і додавали 1 н. NaOH. Отриману суміш екстрагували етилацетатом, органічний шар відокремлювали, промивали насиченим розчином NaCl, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні етилацетатом і гексанами (1:4) і одержували (R)-трет-бутил-4-((1R, 2S)-1-(трет-бутилдиметилсилілокси)-3-гідрокси-2-метилпропіл)-2,2-диметилоксазилідин-3-карбоксилат як основний продукт (співвідношення 5:2) з виходом 71 %. PX/MC = 304,3 (M+H-Boc), Rt=0,95 хв (методика з відбором фракцій 65-95 %).

Синтез (R)-трет-бутил-4-((1R, 2S)-3-азидо-1-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-метилпропіл)-2,2-диметилоксазилідин-3-карбоксилату



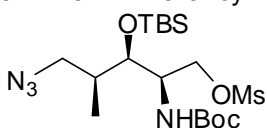
До розчину (R)-трет-бутил-4-((1R, 2S)-1-(трет-бутилдиметилсилілокси)-3-гідрокси-2-метилпропіл)-2,2-диметилоксазилідин-3-карбоксилату (1,0 екв.), ДІАД (2,0 екв.) і PPh₃ (2,0 екв.) у ТГФ (0,18 М) додавали ДФФА (2,0 екв., 1М розчин у ТГФ). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після видалення летучих речовин у вакуумі залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні етилацетатом і гексанами (1:6) і одержували (R)-трет-бутил-4-((1R, 2S)-3-азидо-1-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-метилпропіл)-2,2-диметилоксазилідин-3-карбоксилат як основний продукт (5:2) з виходом 86 %. PX/MC = 329,3 (M+H-Boc), Rt=1,40 хв (методика з відбором фракцій 65-95 %).

Синтез трет-бутил-(2R, 3R, 4S)-5-азидо-3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-1-гідрокси-4-метилпентан-2-ілкарбамату



До розчину (R)-трет-бутил-4-((1R, 2S)-3-азидо-1-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-метилпропіл)-2,2-диметилоксазилідин-3-карбоксилату (1,0 екв.) в EtOH (0,1 М) додавали ППТС (1,3 екв.) і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 днів. Летучі речовини видаляли у вакуумі залишок розчиняли в ДХМ (0,1 М) і ДІЕА (1,5 екв.) і до реакційної суміші додавали Вос₂O (1,0 екв.). Розчин перемішували протягом 3 год. при кімнатній температурі. Розчинники видаляли при зниженому тиску і залишок розбавляли етилацетатом, промивали водою, водним розчином NaHSO₄, водним розчином NaHCO₃, насиченим розчином NaCl, Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні етилацетатом і гексанами (1:3) і одержували трет-бутил-(2R, 3R, 4S)-5-азидо-3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-1-гідрокси-4-метилпентан-2-ілкарбамат як основний ізомер (5:2) з виходом 70 %. PX/MC = 289,3 (M+H-Boc), Rt=0,76 хв (методика з відбором фракцій 65-95 %).

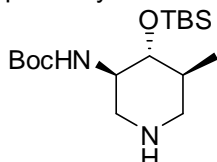
Синтез (2R, 3R, 4S)-5-азидо-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-4-метилпентилметансульфонату



До розчину трет-бутил-(2R, 3R, 4S)-5-азидо-3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-1-гідрокси-4-метилпентан-2-ілкарбамату (1,0 екв.) у піридині (0,2 М) при 0 °С додавали MsCl (1,3 екв.), потім ДМАП (каталітична кількість). Суміш перемішували при цій температурі протягом 1 год. Розчин

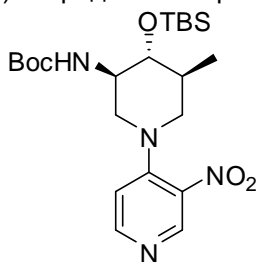
розбавляли ефіром і етилацетатом (4:1), промивали водним розчином NaHSO_4 , насиченим розчином NaHCO_3 , розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні етилацетатом і гексанами (1:3) і одержували (2R, 3R, 4S)-5-азидо-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-4-метилпентилметансульфонат як основний ізомер (5:2) з виходом 90 %. $\text{PX}/\text{MC} = 367,3$ ($\text{M}+\text{H}-\text{Boc}$), $\text{Rt}=0,81$ хв (методика з відбором фракцій 65-95 %).

Синтез трет-бутил-(3R, 4R, 5S)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилпіперидин-3-ілкарбамату



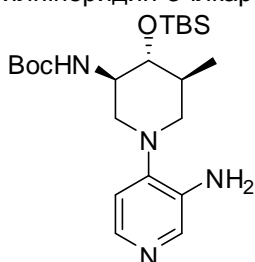
Розчин (2R, 3R, 4S)-5-азидо-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-4-метилпентилметансульфонату в MeOH (0,09 M) дегазували азотом протягом 20 хв. Додавали ДІЕА (2,5 екв.), потім 10 % Pd/C (0,1 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 2 год. в атмосфері водню, що подається з балону. Розчин фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі та одержували трет-бутил-(3R, 4R, 5S)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилпіперидин-3-ілкарбамат як основний ізомер (5:2) з виходом >99 %. $\text{PX}/\text{MC} = 345,2$ ($\text{M}+\text{H}-\text{Boc}$), $\text{Rt}=0,95$ і 0,99 хв.

Синтез трет-бутил-(3R, 4R, 5S)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метил-1-(3-нітропіридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату



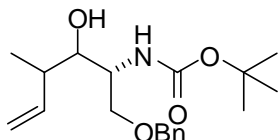
До розчину трет-бутил-(3R, 4R, 5S)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилпіперидин-3-ілкарбамату (1,0 екв.) в $i\text{-PrOH}$ (0,09 M) додавали ДІЕА (2,5 екв.) і 4-хлор-3-нітропіридин (1,5 екв.). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 2 год. Летучі речовини видаляли у вакуумі, залишок розбавляли етилацетатом і промивали насиченим розчином NaCl . Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні етилацетатом і гексанами (1:2) і одержували трет-бутил-(3R, 4R, 5S)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метил-1-(3-нітропіридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат з виходом 76 %. $\text{PX}/\text{MC} = 467,3$ ($\text{M}+\text{H}$), $\text{Rt}=1,09$ хв.

Синтез трет-бутил-(3R, 4R, 5S)-1-(3-амінопіридин-4-іл)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилпіперидин-3-ілкарбамату



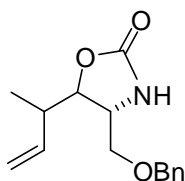
Розчин трет-бутил-(3R, 4R, 5S)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метил-1-(3-нітропіридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (1,0 екв.) в MeOH (0,05 M) дегазували азотом протягом 20 хв. До суміші додавали 10 % Pd/C (0,2 екв.) і розчин протягом 3 год. перемішували в атмосфері водню, що подається з балону. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску та одержували трет-бутил-(3R, 4R, 5S)-1-(3-амінопіридин-4-іл)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилпіперидин-3-ілкарбамат як шуканий продукт з виходом 94 %. $\text{PX}/\text{MC} = 437,4$ ($\text{M}+\text{H}$), $\text{Rt}=1,08$ хв. ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,01 (s, 1H), 7,95 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,44 (br s, 1H), 3,74 (br s, 2H), 3,59-3,55 (m, 1H), 3,25-3,13 (m, 2H), 2,47-2,35 (m, 2H), 1,89 (br s, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,04 (d, $J=6,0$, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,13 (d, $J=9,0$, 6H).

Синтез трет-бутил-(2R)-1-(бензилокси)-3-гідрокси-4-метилгекс-5-ен-2-ілкарбамату



До розчину N-Вос-О-бензил-D-серинового альдегіду (1,0 екв.) у ДХМ (0,1 М) при -78°C в атмосфері Ar додавали (Z)-2-(бут-2-еніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (1,1 екв.) і прозорий розчин перемішували протягом 16 год., поки він нагрівався до КТ. Розчин додавали до EtOAc і промивали за допомогою H_2O (3×) і $\text{NaCl}_{(\text{sat.})}$, сушили над MgSO_4 і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (15 % EtOAc/гексани) і за даними ^1H ЯМР одержували трет-бутил-(2R)-1-(бензилокси)-3-гідрокси-4-метилгекс-5-ен-2-ілкарбамат (54 %) у вигляді суміші ізомерів складу 3:1. PXMC (m/z): 236,3 (MH^+ -Вос); PX $R_t=4,37$ і 4,51 хв.

Синтез (4R)-4-(бензилоксиметил)-5-(бут-3-ен-2-іл)оксазолідин-2-ону

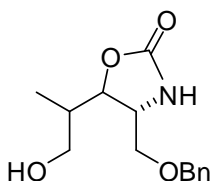


10

До розчину (2R)-1-(бензилокси)-3-гідрокси-4-метилгекс-5-ен-2- у ТГФ (0,1 М) додавали 60 % гідрид натрію в мінеральній олії (1,5 екв.). Після перемішування протягом 3 днів реакцію зупиняли шляхом додавання $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat.})}$ і розчин розбавляли за допомогою EtOAc і промивали за допомогою $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat.})}$ і $\text{NaCl}_{(\text{sat.})}$, сушили над MgSO_4 і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (50 % EtOAc/гексани) і одержували (4R)-4-(бензилоксиметил)-5-(бут-3-ен-2-іл)оксазолідин-2-он (89 %) у вигляді суміші складу 3:1. PXMC (m/z): 262,2 (MH^+); PX $R_t=3,47$ хв.

15

Синтез (4R)-4-(бензилоксиметил)-5-(1-гідроксипропан-2-іл)оксазолідин-2-ону



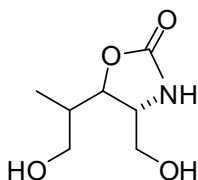
20

До розчину (4R)-4-(бензилоксиметил)-5-(бут-3-ен-2-іл)оксазолідин-2-ону (1,0 екв.) у суміші 2:1 MeOH/ H_2O (0,04 М) додавали 4 % тетраоксид осмію в H_2O (0,07 екв.) і перйодат натрію (3,0 екв.). Після перемішування протягом 3 год. білий осад відфільтровували і промивали за допомогою EtOAc. Об'єднаний фільтрат концентрували у вакуумі і залишок розчиняли в EtOAc, промивали за допомогою $\text{NaCl}_{(\text{sat.})}$, сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували. Неочищений альдегід розчиняли в EtOH (0,08 М) і при охолодженні до 0°C додавали борогідрид натрію (2,0 екв.). Після перемішування протягом 15 год. і нагрівання до кімнатної температури реакцію зупиняли шляхом додавання H_2O . Після перемішування протягом 20 хв EtOH видаляли у вакуумі, додавали EtOAc і розчин промивали за допомогою 1 н. HCl, $\text{NaHCO}_3_{(\text{sat.})}$ і $\text{NaCl}_{(\text{sat.})}$, сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували і після очищення за допомогою хроматографії на силікагелі одержували (4R)-4-(бензилоксиметил)-5-(1-гідроксипропан-2-іл)оксазолідин-2-он у вигляді суміші ізомерів складу 3:1 (60 %). PXMC (m/z): 266,1 (MH^+); PX $R_t=2,28$ хв.

25

30

Синтез (4R)-4-(гідроксиметил)-5-(1-гідроксипропан-2-іл)оксазолідин-2-ону



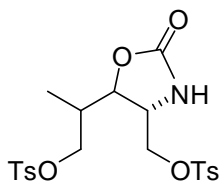
35

До розчину (4R)-4-(бензилоксиметил)-5-(1-гідроксипропан-2-іл)оксазолідин-2-ону (1,0 екв.) у метанолі при концентрації, рівній 0,1 М, додавали 10 % паладій на вугіллі (0,1 екв.). Отриманий гетерогенний розчин поміщали в атмосферу водню і перемішували протягом 15 год. Потім суміш фільтрували крізь шар целіту при елююванні метанолом. Летучі речовини видаляли у вакуумі та одержували (4R)-4-(гідроксиметил)-5-(1-гідроксипропан-2-іл)оксазолідин-2-он (99 %).

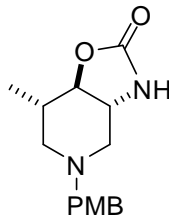
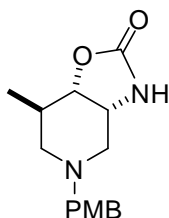
PXMC (m/z): 176,1 (MH⁺).

Синтез 2-((4R)-2-оксо-4-(тозилоксиметил)оксазолідин-5-іл)-пропіл метилбензолсульфонату

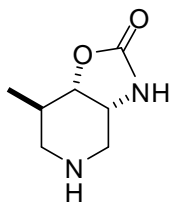
4-



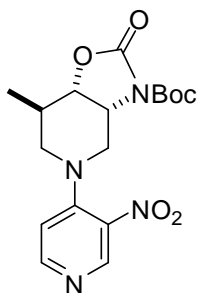
- 5 До розчину (4R)-4-(гідроксиметил)-5-(1-гідроксипропан-2-іл)оксазолідин-2-ону (1,0 екв.) у піридині (0,15 M) при 0 °C додавали п-толуолсульфонілхлорид (2,1 екв.). Розчину давали нагрітися до КТ при перемішуванні протягом 14 год. і потім додавали EtOAc і розчин промивали за допомогою H₂O (3×), CuSO₄(sat.) (2×), H₂O, Na₂CO₃(sat.) і NaCl(sat.), сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (75 %EtOAc/гексани елюент) і одержували 2-((4R)-2-оксо-4-(тозилоксиметил)оксазолідин-5-іл)пропіл 4-метилбензолсульфонат (68 %). PXMC (m/z): 484,1 (MH⁺); PX Rt=4,06 хв.
- 10 Синтез (3aR, 7R, 7aS)-5-(4-метоксибензил)-7-метилгексагідрооксазоло[4,5-с]піридин-2(3H)-ону і (3aR, 7S, 7aR)-5-(4-метоксибензил)-7-метилгексагідрооксазоло[4,5-с]піридин-2(3H)-ону



- 15 Розчин 2-((4R)-2-оксо-4-(тозилоксиметил)оксазолідин-5-іл)пропіл 4-метилбензолсульфонату (1,0 екв.), діізопропілетиламіну (3,0 екв.) і пара-метоксибензиламіну (1,5 екв.) в NMP (0,05 M) нагрівали при 100 °C протягом 14 год. Розчин відразу очищали за допомогою 3Ф (звернена фаза) ВЕРХ. Фракції продукту знесолювали шляхом додавання до EtOAc і Na₂CO₃(s), додатково промивали за допомогою NaCl(sat.), сушили над MgSO₄ і концентрували та одержували 2 окремих ізомери, (3aR, 7R, 7aS)-5-(4-метоксибензил)-7-метилгексагідрооксазоло[4,5-с]піридин-2(3H)-он і (3aR, 7S, 7aR)-5-(4-метоксибензил)-7-метилгексагідрооксазоло[4,5-с]піридин-2(3H)-он (27 % і 8 %). PXMC (m/z): 277,2 (MH⁺) при 0,40 і 0,42 хв.
- 20 Синтез (3aR, 7R, 7aS)-7-метилгексагідрооксазоло[4,5-с]піридин-2(3H)-ону

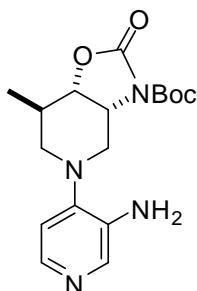


- 25 До розчину (3aR, 7R, 7aS)-5-(4-метоксибензил)-7-метилгексагідрооксазоло[4,5-с]піридин-2(3H)-ону (1,0 екв.) у метанолі при концентрації, рівній 0,1 M, додавали 20 % гідроксид паладію на вугіллі (0,3 екв.). Отриманий гетерогенний розчин поміщали в атмосферу водню і перемішували протягом 2 год. Потім суміш фільтрували крізь шар целіту при елююванні метанолом. Летучі речовини видаляли у вакуумі і одержували (3aR, 7R, 7aS)-7-метилгексагідрооксазоло[4,5-с]піридин-2(3H)-он (99 %). PXMC (m/z): 157,1 (MH⁺) при 0,16 хв.
- 30 Синтез (3aR, 7R, 7aS)-трет-бутил-7-метил-5-(3-нітропіридин-4-іл)-2-оксогексагідрооксазоло[4,5-с]піридин-3(2H)-карбоксилату



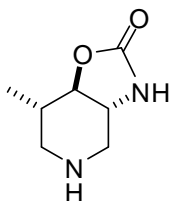
Розчин 4-хлор-3-нітропіридину (1,3 екв.) і (3aR, 7R, 7aS)-7-метилгексагідрооксазоло[4,5-
с]піридин-2(3H)-ону (1,5 екв.) в CH_2Cl_2 при концентрації, рівній 0,1 М, перемішували при КТ
протягом 48 год. і потім додавали піперидин (0,4 екв.) для витрачання надлишку 4-хлор-3-
нітропіридину. Після перемішування протягом ще 2 год. додавали ди-трет-бутилдікарбонат (2,0
5 екв.) і диметиламінопіридин (0,1 екв.). Після перемішування протягом 4 год. розчин піддавали
розподілу між EtOAc і NaHCO_3 (sat.), додатково промивали за допомогою NaHCO_3 (sat.) і NaCl (sat.),
сушили над MgSO_4 , фільтрували і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі та
10 одержували (3aR, 7R, 7aS)-трет-бутил-7-метил-5-(3-нітропіридин-4-іл)-2-
оксогексагідрооксазоло[4,5-с]піридин-3(2H)-карбоксилат (62 %). РХМС (m/z): 379,0 (MH^+) при
0,58 хв.

Синтез (3aR, 7R, 7aS)-трет-бутил-5-(3-амінопіридин-4-іл)-7-метил-2-
оксогексагідрооксазоло[4,5-с]піридин-3(2H)-карбоксилату



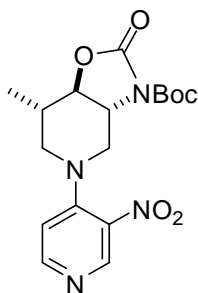
До розчину (3aR, 7R, 7aS)-трет-бутил-7-метил-5-(3-нітропіридин-4-іл)-2-
оксогексагідрооксазоло[4,5-с]піридин-3(2H)-карбоксилату (1,0 екв.) у метанолі при концентрації,
рівній 0,1 М, додавали 10 % паладій на вугіллі (0,1 екв.). Отриманий гетерогенний розчин
поміщали в атмосферу водню і перемішували протягом 14 год. Потім суміш фільтрували крізь
шар целіту при елююванні метанолом. Летучі речовини видаляли у вакуумі і одержували (3aR,
20 7R, 7aS)-трет-бутил-5-(3-амінопіридин-4-іл)-7-метил-2-оксогексагідрооксазоло[4,5-с]піридин-
3(2H)-карбоксилат. РХМС (m/z): 349,1 (MH^+); PX R_t =2,06 хв.

Синтез (3aR, 7S, 7aR)-7-метилгексагідрооксазоло[4,5-с]піридин-2(3H)-ону



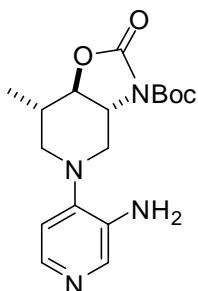
До розчину (3aR, 7S, 7aR)-5-(4-метоксибензил)-7-метилгексагідрооксазоло[4,5-с]піридин-
2(3H)-ону (1,0 екв.) у метанолі при концентрації, рівній 0,1 М, додавали 20 % гідроксид паладію
на вугіллі (0,3 екв.). Отриманий гетерогенний розчин поміщали в атмосферу водню і
перемішували протягом 2 год. Потім суміш фільтрували крізь шар целіту при елююванні
метанолом. Летучі речовини видаляли у вакуумі та одержували (3aR, 7S, 7aR)-7-
метилгексагідрооксазоло[4,5-с]піридин-2(3H)-он (99 %). РХМС (m/z): 157,1 (MH^+) при 0,17 хв.

Синтез (3aR, 7S, 7aR)-трет-бутил-7-метил-5-(3-нітропіридин-4-іл)-2-
оксогексагідрооксазоло[4,5-с]піридин-3(2H)-карбоксилату



Розчин 4-хлор-3-нітропіридину (1,3 екв.) і (3aR, 7S, 7aR)-7-метилгексагідрооксазоло[4,5-с]піридин-2(3H)-ону (1,5 екв.) в CH_2Cl_2 при концентрації, рівній 0,1 М, перемішували при КТ протягом 48 год., потім додавали піперидин (0,4 екв.) для витрачання надлишку 4-хлор-3-нітропіридину. Після перемішування протягом ще 2 год. додавали ди-трет-бутилдикарбонат (2,0 екв.) і диметиламінопіридин (0,1 екв.). Після перемішування протягом 4 год. розчин піддавали розподілу між EtOAc і NaHCO_3 (sat.), додатково промивали за допомогою NaHCO_3 (sat.) і NaCl (sat.), сушили над MgSO_4 , фільтрували і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент 75 % EtOAc/гексани) і одержували (3aR, 7S, 7aR)-трет-бутил-7-метил-5-(3-нітропіридин-4-іл)-2-оксогексагідрооксазоло[4,5-с]піридин-3(2H)-карбоксилат (35 %). PXMC (m/z): 379,0 (MH^+). PX $R_t=2,42$ хв.

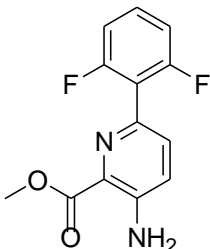
Синтез (3aR, 7R, 7aS)-трет-бутил-5-(3-амінопіридин-4-іл)-7-метил-2-оксогексагідрооксазоло[4,5-с]піридин-3(2H)-карбоксилату



До розчину (3aR, 7S, 7aR)-трет-бутил-7-метил-5-(3-нітропіридин-4-іл)-2-оксогексагідрооксазоло[4,5-с]піридин-3(2H)-карбоксилату (1,0 екв.) у метанолі при концентрації, рівній 0,1 М, додавали 10 % паладій на вугіллі (0,1 екв.). Отриманий гетерогенний розчин поміщали в атмосферу водню і перемішували протягом 14 год. Потім суміш фільтрували крізь шар целіту при елюванні метанолом. Летучі речовини видаляли у вакуумі та одержували (3aR, 7S, 7aR)-трет-бутил-5-(3-амінопіридин-4-іл)-7-метил-2-оксогексагідрооксазоло[4,5-с]піридин-3(2H)-карбоксилат. PXMC (m/z): 349,1 (MH^+); PX $R_t=2,18$ хв.

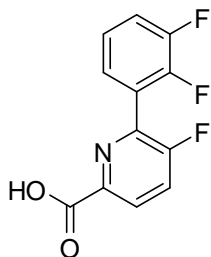
Методика 1

Синтез метил-3-аміно-6-(2,6-дифторфеніл)піколінату



Розчин метил-3-аміно-6-бромпіколінату (1,0 екв.), 2,6-дифторфенілборонової кислоти (3,0 екв.) і $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-ДХМ}$ (0,1 екв.) у суміші 3:1 ДМЕ/2М Na_2CO_3 (0,5 М) нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 120 °С з 15-хвилинними інтервалами. Реакційну суміш фільтрували і промивали за допомогою EtOAc. Органічні речовини піддавали розподілу з H_2O (25 мл), додатково промивали за допомогою NaCl (sat.) (25 мл), сушили над MgSO_4 , і летучі речовини видаляли у вакуумі. Залишок розбавляли за допомогою EtOAc і пропускали крізь шар силікагелю і летучі речовини видаляли у вакуумі та одержували метил-3-аміно-6-(2,6-дифторфеніл)піколінат (47 %). PXMC (m/z): 265,1 (MH^+); PX $R_t=2,70$ хв

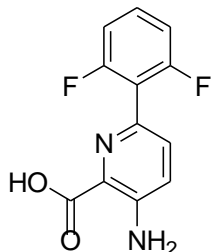
Синтез 6-(2,3-дифторфеніл)-5-фторпіколінової кислоти



До розчину 6-бром-5-фторпіколінової кислоти (1,0 екв.) у ДМЕ і 2М Na_2CO_3 (3:1, 0,25 М) у посудині для мікрохвильової печі додавали 2,3-дифторфенілборонову кислоту (1,3 екв.) і $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ -ДХМ (0,05 екв.). Посудину нагрівали в мікрохвильовій печі при 120 °С протягом 30 хв. Суміш розбавляли етилацетатом і додавали 1 н. NaOH . Органічну фазу відокремлювали і ще 3 рази екстрагували за допомогою 1 н. NaOH і 1 раз за допомогою 6 н. NaOH . Об'єднані водні фази фільтрували та підкисляли до рН 1 шляхом додавання концентрованого HCl і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували та одержували 6-(2,3-дифторфеніл)-5-фторпіколіновою кислоту з виходом 78 %. $\text{PX/MS} = 254,1$ (M+H), $\text{Rt}=0,75$ хв.

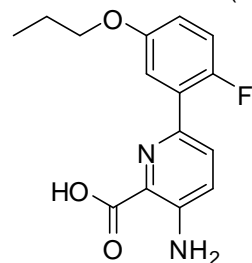
Методика 2

Синтез 3-аміно-6-(2,6-дифторфеніл)піколінової кислоти



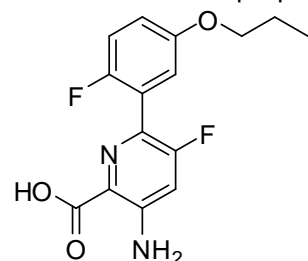
До розчину метил-3-аміно-6-(2,6-дифторфеніл)піколілату (1,0 екв.) у ТГФ (0,5 М) додавали 1М LiOH (4,0 екв.). Після перемішування протягом 4 год. при 60 °С, додавали 1 н. HCl (4,0 екв.) і ТГФ видаляли у вакуумі. Отримана тверду речовину фільтрували та промивали холодною H_2O (3×20 мол) і одержували 3-аміно-6-(2,6-дифторфеніл)піколіновою кислоту (90 %). PXMS (m/z): 251,1 (MH^+); $\text{PX R}_t=2,1$ хв.

Синтез 3-аміно-6-(2-фтор-5-пропоксифеніл)піколінової кислоти



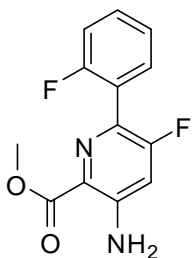
За методикою 1 з використанням 3-аміно-6-бромпіколінової кислоти (1,0 екв.) і 2-фтор-5-пропоксифенілборонової кислоти (1,5 екв.) і $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ -ДХМ (0,05 екв.) одержували 3-аміно-6-(2-фтор-5-пропоксифеніл)піколіновою кислоту з виходом 75 %. $\text{PX/MS} = 291,0$ (M+H), $\text{Rt}=0,81$ хв.

Синтез 3-аміно-5-фтор-6-(2-фтор-5-пропоксифеніл)піколінової кислоти



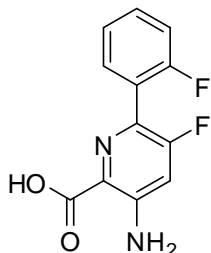
За методикою 1 з використанням 3-аміно-6-бром-5-фторпіколінової кислоти (1,0 екв.) і 2-фтор-5-пропоксифенілборонової кислоти (1,3 екв.) і $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ -ДХМ (0,05 екв.) одержували 3-аміно-5-фтор-6-(2-фтор-5-пропоксифеніл)піколіновою кислоту з виходом 28 %. $\text{PX/MS} = 309,1$ (M+H), $\text{Rt}=1,00$ хв.

Синтез метил-3-аміно-5-фтор-6-(2-фторфеніл)піколілату



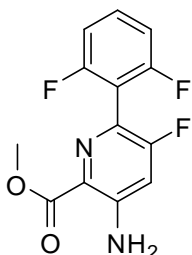
За методикою 1 з використанням метил-3-аміно-6-бром-5-фторпіколілату (1,0 екв.) і 2-фторфенілборонової кислоти (1,5 екв.) і Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (0,05 екв.) одержували метил-3-аміно-5-фтор-6-(2-фторфеніл)піколінат з виходом >99 %. PX/MS = 265,0 (M+H), Rt=0,77 хв.

5 Синтез 3-аміно-5-фтор-6-(2-фторфеніл)піколінової кислоти



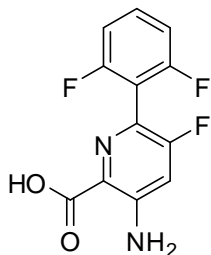
За методикою 2 з використанням 3-аміно-5-фтор-6-(2-фторфеніл)піколілату (1,0 екв.) і LiOH (5,0 екв.) одержували 3-аміно-5-фтор-6-(2-фторфеніл)піколінову кислоту з виходом 90 %. PX/MS = 251,1 (M+H), Rt=0,80 хв.

10 Синтез метил-3-аміно-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколілату



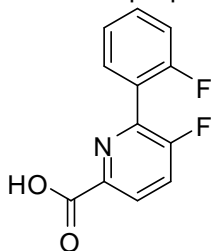
За методикою 1 з використанням метил-3-аміно-6-бром-5-фторпіколілату (1,0 екв.) і 2,6-дифторфенілборонової кислоти (1,3 екв.) і Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (0,05 екв.) одержували 3-аміно-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінат з виходом 94 %. PX/MS = 283,0 (M+H), Rt=0,76 хв.

15 Синтез 3-аміно-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінової кислоти



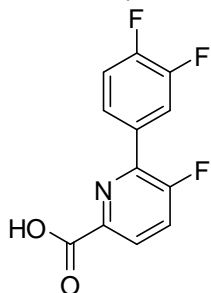
За методикою 2 з використанням 3-аміно-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколілату (1,0 екв.) і LiOH (1,0 екв.) одержували 3-аміно-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінову кислоту з виходом 79 %. PX/MS = 269,0 (M+H), Rt=0,79 хв.

20 Синтез 5-фтор-6-(2-фторфеніл)піколінової кислоти



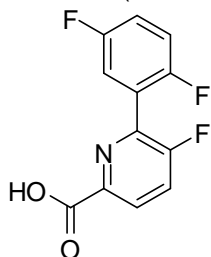
За методикою 1 з використанням 6-бром-5-фторпіколінової кислоти (1,0 екв.) і 2-фторфенілборонової кислоти (1,3 екв.) і Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (0,05 екв.) одержували 5-фтор-6-(2-фторфеніл)піколінову кислоту з виходом 43 %. PX/MS = 236,1 (M+H), Rt=0,72 хв.

Синтез 6-(3,4-дифторфеніл)-5-фторпіколінової кислоти



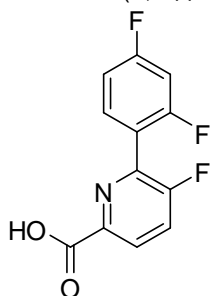
5 За методикою 1 з використанням 6-бром-5-фторпіколінової кислоти (1,0 екв.) і 3,4-дифторфенілборонової кислоти (1,3 екв.) і Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (0,05 екв.) одержували 6-(3,4-дифторфеніл)-5-фторпіколінову кислоту з виходом 70 %. PX/MC = 254,1 (M+H), Rt=0,81 хв.

Синтез 6-(2,5-дифторфеніл)-5-фторпіколінової кислоти



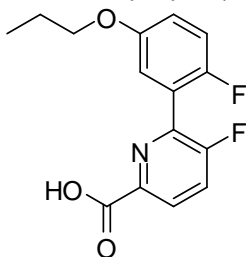
10 За методикою 1 з використанням 6-бром-5-фторпіколінової кислоти (1,0 екв.) і 2,5-дифторфенілборонової кислоти (1,3 екв.) і Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (0,05 екв.) одержували 6-(2,5-дифторфеніл)-5-фторпіколінову кислоту з виходом 80 %. PX/MC = 254,1 (M+H), Rt=0,74 хв.

Синтез 6-(2,4-дифторфеніл)-5-фторпіколінової кислоти



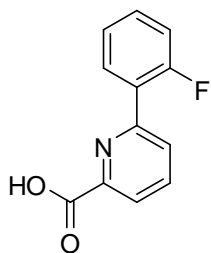
15 За методикою 1 з використанням 6-бром-5-фторпіколінової кислоти (1,0 екв.) і 2,4-дифторфенілборонової кислоти (1,3 екв.) і Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (0,05 екв.) одержували 6-(2,4-дифторфеніл)-5-фторпіколінову кислоту з виходом 79 %. PX/MC = 254,1 (M+H), Rt=0,75 хв.

Синтез 5-фтор-6-(2-фтор-5-пропоксифеніл)піколінової кислоти



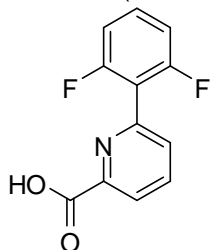
20 За методикою 1 з використанням 6-бром-5-фторпіколінової кислоти (1,0 екв.) і 2-фтор-5-пропоксифенілборонової кислоти (1,5 екв.) і Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (0,05 екв.) одержували 5-фтор-6-(2-фтор-5-пропоксифеніл)піколінову кислоту. PX/MC = 294,2 (M+H), Rt=0,95 хв.

Синтез 6-(2-фторфеніл)піколінової кислоти



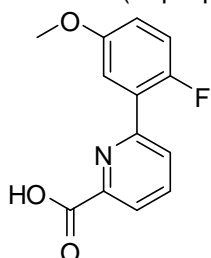
За методикою 1 з використанням 6-бромпіколінової кислоти (1,0 екв.) і 2-фторфенілборонової кислоти (1,5 екв.) і Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (0,05 екв.) одержували 6-(2-фторфеніл)піколінову кислоту з виходом 93 %. PX/MC = 218,0 (M+H), Rt=0,66 хв.

5 Синтез 6-(2,6-дифторфеніл)піколінової кислоти



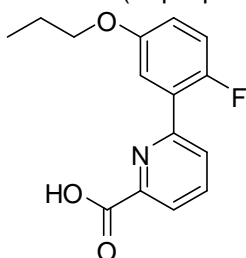
За методикою 1 з використанням 6-бромпіколінової кислоти (1,0 екв.) і 2,6-дифторфенілборонової кислоти (1,5 екв.) і Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (0,05 екв.) одержували 6-(2,6-дифторфеніл)піколінову кислоту з виходом 38 %. PX/MC = 236,0 (M+H), Rt=0,87 хв.

10 Синтез 6-(2-фтор-5-метоксифеніл)піколінової кислоти



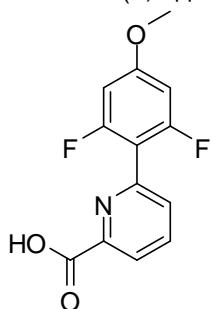
За методикою 1 з використанням 6-бромпіколінової кислоти (1,0 екв.) і 2-фтор-5-метоксифенілборонової кислоти (1,3 екв.) і Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (0,15 екв.) одержували 6-(2-фтор-5-метоксифеніл)піколінову кислоту з виходом 95 %. PX/MC = 248,2 (M+H), Rt=0,78 хв.

15 Синтез 6-(2-фтор-5-пропоксифеніл)піколінової кислоти



За методикою 1 з використанням 6-бромпіколінової кислоти (1,0 екв.) і 2-фтор-5-пропоксифенілборонової кислоти (1,5 екв.) і Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (0,15 екв.) одержували 6-(2-фтор-5-пропоксифеніл)піколінову кислоту з виходом 20 %. PX/MC = 276,0 (M+H), Rt=0,87 хв.

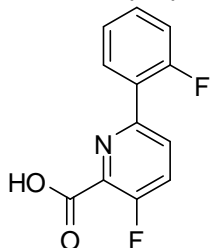
20 Синтез 6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)піколінової кислоти



За методикою 1 з використанням 6-бромпіколінової кислоти (1,0 екв.) і 2,6-дифтор-4-

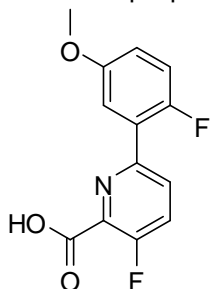
метоксифенілборонової кислоти (1,3 екв.) і $\text{Pd(dppf)Cl}_2\text{-ДХМ}$ (0,15 екв.) одержували 6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)піколінову кислоту з виходом 42 %. $\text{PX/MS} = 266,1$ (M+H), $\text{Rt}=0,75$ хв.

Синтез 3-фтор-6-(2-фторфеніл)піколінової кислоти



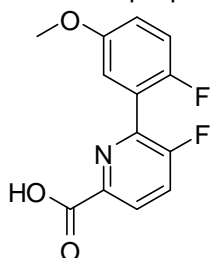
- 5 За методикою 1 з використанням 6-бром-3-фторпіколінової кислоти (1,0 екв.) і 2-фторфенілборонової кислоти (1,5 екв.) і $\text{Pd(dppf)Cl}_2\text{-ДХМ}$ (0,05 екв.) одержували 3-фтор-6-(2-фторфеніл)піколінову кислоту з виходом 81 %. $\text{PX/MS} = 236,1$ (M+H), $\text{Rt}=0,72$ хв.

Синтез 3-фтор-6-(2-фтор-5-метоксифеніл)піколінової кислоти



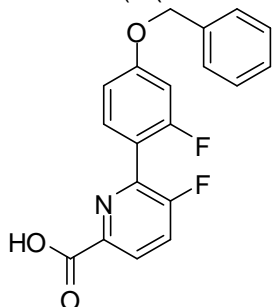
- 10 За методикою 1 з використанням 6-бром-3-фторпіколінової кислоти (1,0 екв.) і 2-фтор-5-метоксифенілборонової кислоти (1,3 екв.) і $\text{Pd(dppf)Cl}_2\text{-ДХМ}$ (0,15 екв.) одержували 3-фтор-6-(2-фтор-5-метоксифеніл)піколінову кислоту з виходом 89 %. $\text{PX/MS} = 266,1$ (M+H), $\text{Rt}=0,79$ хв.

Синтез 5-фтор-6-(2-фтор-5-метоксифеніл)піколінової кислоти



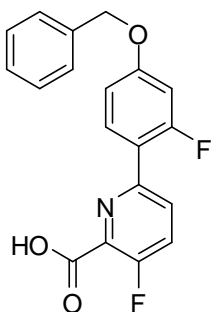
- 15 За методикою 1 з використанням 6-бром-5-фторпіколінової кислоти (1,0 екв.) і 2-фтор-5-метоксифенілборонової кислоти (1,3 екв.) і $\text{Pd(dppf)Cl}_2\text{-ДХМ}$ (0,15 екв.) одержували 5-фтор-6-(2-фтор-5-метоксифеніл)піколінову кислоту з виходом 86 %. $\text{PX/MS} = 266,1$ (M+H), $\text{Rt}=0,79$ хв.

Синтез 6-(4-(бензилокси)-2-фторфеніл)-5-фторпіколінової кислоти



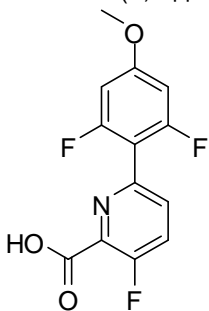
- 20 За методикою 1 з використанням 6-бром-5-фторпіколінової кислоти (1,0 екв.) і 4-(бензилокси)-2-фторфенілборонової кислоти (1,3 екв.) і $\text{Pd(dppf)Cl}_2\text{-ДХМ}$ (0,15 екв.) одержували 6-(4-(бензилокси)-2-фторфеніл)-5-фторпіколінову кислоту з виходом 28 %. $\text{PX/MS} = 342,1$ (M+H), $\text{Rt}=1,05$ хв.

Синтез 6-(4-(бензилокси)-2-фторфеніл)-3-фторпіколінової кислоти



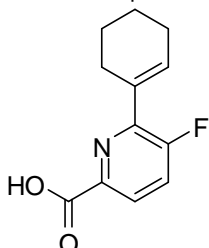
5 За методикою 1 з використанням 6-бром-3-фторпіколінової кислоти (1,0 екв.) і 4-(бензилокси)-2-фторфенілборонової кислоти (1,3 екв.) і Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (0,15 екв.) одержували 6-(4-(бензилокси)-2-фторфеніл)-3-фторпіколінову кислоту з виходом 41 %. РХ/МС = 342,1 (М+Н), Rt=1,06 хв.

Синтез 6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)-3-фторпіколінової кислоти



10 За методикою 1 з використанням 6-бром-3-фторпіколінової кислоти (1,0 екв.) і 2,6-дифтор-4-метоксифенілборонової кислоти (1,3 екв.) і Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (0,15 екв.) одержували 6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)-3-фторпіколінову кислоту з виходом 9 %. РХ/МС = 284,0 (М+Н), Rt=0,74 хв.

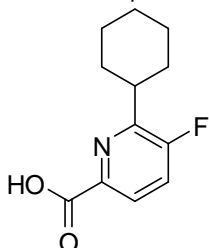
Синтез 6-циклогексеніл-5-фторпіколінової кислоти



15 За методикою 1 з використанням 6-бром-5-фторпіколінової кислоти (1,0 екв.) і циклогексенілборонової кислоти (1,3 екв.) і Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (0,15 екв.) одержували 6-циклогексеніл-5-фторпіколінову кислоту з виходом 61 %. РХ/МС = 222,0 (М+Н), Rt=0,52 хв.

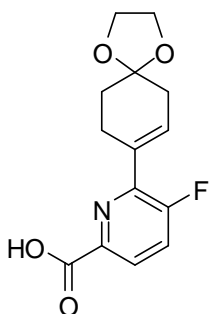
Методика 3

Синтез 6-циклогексил-5-фторпіколінової кислоти



20 До дегазованого розчину 6-циклогексеніл-5-фторпіколінової кислоти (1,0 екв.) в MeOH (0,07M) додавали 10 % Pd/C (0,1 екв.) і реакційну суміш протягом ночі перемішували в атмосфері водню, що подається з балону. Потім розчин фільтрували, промивали за допомогою MeOH і фільтрат концентрували та одержували 6-циклогексил-5-фторпіколінову кислоту з виходом 65 %. РХ/МС = 224,2 (М+Н), Rt=0,95 хв.

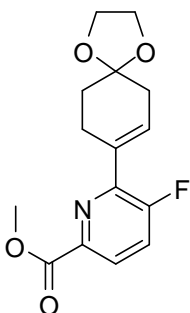
25 Синтез 5-фтор-6-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен-8-іл)піколінової кислоти



За методикою 1 з використанням 6-бром-5-фторпіколінової кислоти (1,0 екв.) і 4,4,5,5-тетраметил-2-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен-8-іл)-1,3,2-діоксаборолану (2,0 екв.) і Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (0,2 екв.) одержували 5-фтор-6-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен-8-іл)піколінову кислоту. РХ/МС = 280,2 (М+Н), Rt=0,66 хв.

5

Синтез метил-5-фтор-6-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен-8-іл)піколінату

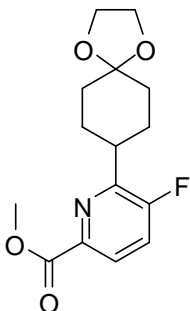


До розчину 5-фтор-6-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен-8-іл)піколінової кислоти (1,0 екв.) у ДХМ (0,3 М) додавали ЕДХ-НСІ (1,0 екв.), ДМАП (1,0 екв.), і MeOH (10 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 днів, потім розбавляли етилацетатом, промивали водою, розсолон, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елюванні за допомогою 25-50 % етилацетату в гексанах і одержували метил-5-фтор-6-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен-8-іл)піколінат як шуканий продукт з виходом 35 %. РХ/МС = 294,2 (М+Н), Rt=0,79 хв.

10

15

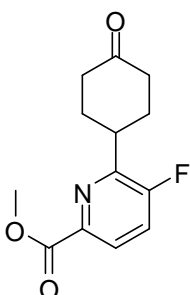
Синтез метил-5-фтор-6-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-іл)піколінату



До дегазованого розчину метил-5-фтор-6-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-7-ен-8-іл)піколінату (1,0 екв.) в MeOH (0,07M) додавали 10 % Pd/C (0,1 екв.) і реакційну суміш протягом ночі перемішували в атмосфері водню, що подається з балону. Потім розчин фільтрували, промивали за допомогою MeOH і фільтрат концентрували та одержували метил-5-фтор-6-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-іл)піколінат з виходом 91 %. РХ/МС = 296,2 (М+Н), Rt=0,83 хв.

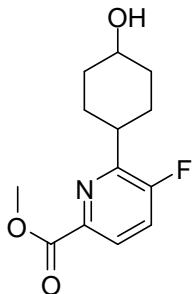
20

Синтез метил-5-фтор-6-(4-оксоциклогексил)піколінату



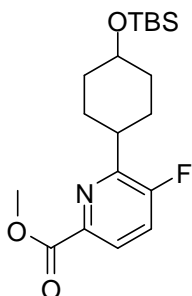
До розчину метил-5-фтор-6-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-іл)піколінату (1,0 екв.) в ацетоні і воді (1:1, 0,04 М) додавали зневоднену щавлеву кислоту (2,0 екв.) і реакційну суміш перемішували протягом 3 днів. Потім розчин нейтралізовували шляхом додавання твердого NaHCO_3 , суміш додавали до етилацетату і розсолу, органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Метил-5-фтор-6-(4-оксоциклогексил)піколінат

Синтез метил-5-фтор-6-(4-гідроксициклогексил)піколінату



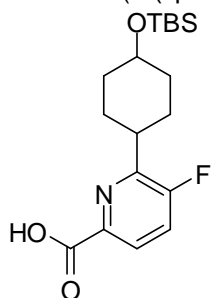
При 0 °C до розчину метил-5-фтор-6-(4-оксоциклогексил)піколінату (1,0 екв.) в MeOH (0,08 М) додавали NaBH_4 . Розчину давали нагрітися до кімнатної температури протягом ночі потім піддавали розподілу між етилацетатом і розсолом, органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували та одержували метил-5-фтор-6-(4-гідроксициклогексил)піколінат у вигляді суміші двох ізомерів (5:1). $\text{PX/MS} = 254,2$ (M+H), $\text{Rt}=0,63$ хв.

Синтез метил-6-(4-(трет-бутилдиметилсилілокси)циклогексил)-5-фторпіколінату



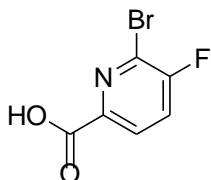
До розчину метил-5-фтор-6-(4-гідроксициклогексил)піколінату (1,0 екв.) у ДМФ (0,15 М) додавали імідазол (4,0 екв.) і TBDMSCl (2,5 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів, потім додавали до етилацетату, промивали водою, розсолом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували та одержували метил-6-(4-(трет-бутилдиметилсилілокси)циклогексил)-5-фторпіколінат з виходом 97 % у вигляді суміші ізомерів (3:1). $\text{PX/MS} = 368,3$ (M+H), $\text{Rt}=1,4$ і $1,42$ хв.

Синтез 6-(4-(трет-бутилдиметилсилілокси)циклогексил)-5-фторпіколінової кислоти



До розчину метил-6-(4-(трет-бутилдиметилсилілокси)циклогексил)-5-фторпіколінату (1,0 екв.) у ТГФ/MeOH (2:1, 0,09 М) додавали LiOH (1,5 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, потім додавали 1 н. HCl і етилацетат, органічну фазу промивали розсолом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували та одержували 6-(4-(трет-бутилдиметилсилілокси)циклогексил)-5-фторпіколінову кислоту у вигляді суміші ізомерів (3:1) з виходом 82 %. $\text{PX/MS} = 354,2$ (M+H), $\text{Rt}=1,38$ і $1,41$ хв.

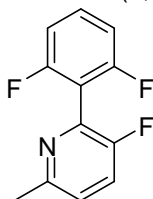
Синтез 6-бром-5-фторпіколінової кислоти



До 2-бром-3-фтор-6-метилпіридин (1,0 екв.) в H_2O (30 мл) додавали перманганат калію (1,0 екв.). Розчин нагрівали при 100°C протягом 5 год. і потім додавали ще перманганат калію (1,0 екв.). Після нагрівання протягом ще 48 год. речовину фільтрували крізь целіт (4 см \times 2 дюйма) і промивали за допомогою H_2O (150 мл). Об'єднаний водний розчин підкисляли за допомогою 1 н. HCl до $\text{pH}=4$, екстрагували етилацетатом (200 мл), промивали за допомогою $\text{NaCl}_{(\text{sat.})}$, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували та одержували 6-бром-5фторпіколінову кислоту (17 %) у вигляді білої твердої речовини. PX/MS (m/z): 221,9 (M^+); $\text{PX Rt}=2,05$ хв.

Методика 4

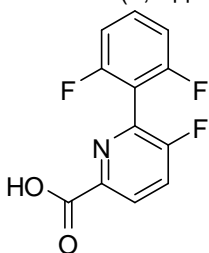
Синтез 2-(2,6-дифторфеніл)-3-фтор-6-метилпіридину



До розчину 2-бром-3-фтор-6-метилпіридину (1,0 екв.) у ТГФ і воді (10:1, 0,2 М) додавали 2,6-дифторфенілборонову кислоту (2,0 екв.) і фторид калію (3,3 екв.). Реакційну суміш дегазували протягом 10 хв, потім додавали $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,05 екв.), потім три-трет-бутилфосфін (0,1 екв.). Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 1 год., потім за даними PX/MS усі вихідні речовини були витрачені. Реакційній суміші давали остудитися до кімнатної температури, її піддавали розподілу між етилацетатом і водою, органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищену речовину розбавляли в EtOH до 0,1 М, і додавали 0,5 екв. NaBH_4 для видалення dba. Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі, потім реакцію зупиняли водою і концентрували у вакуумі для видалення етанолу. Продукт екстрагували в ефірі, промивали розсолем, органічні речовини сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищену речовину завантажували в силікагель і очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO) при елююванні сумішшю гексанів і етилацетату (0 %-10 % етилацетату). Чисті фракції поєднували і концентрували та одержували 2-(2,6-дифторфеніл)-3-фтор-6-метилпіридин у вигляді ясно-жовтої олії з виходом 86 %. PX/MS = 224,0 (M^+), $\text{Rt}=0,84$ хв.

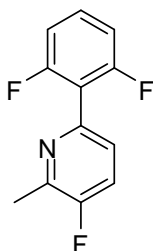
Методика 5

Синтез 6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінової кислоти



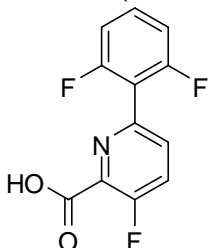
До розчину 2-(2,6-дифторфеніл)-3-фтор-6-метилпіридину (1,0 екв.) у воді (0,05 М) додавали KMnO_4 (2,0 екв.) і реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Додавали ще 2,0 екв. KMnO_4 і перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ще 8 год. Розчин охолоджували до кімнатної температури, фільтрували крізь целіт і промивали водою. Фільтрат підкисляли за допомогою 6 н. HCl до $\text{pH}=3$, білий осад відфільтровували. Фільтрат додатково підкисляли до $\text{pH}=1$ і повторно фільтрували. Фільтрат екстрагували етилацетатом, поки з водного шару не видалявся весь продукт. Органічну фазу промивали розсолем і сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Залишок розчиняли в етилацетаті, промивали за допомогою 1 н. NaOH , водний шар підкисляли до $\text{pH}=1$ і білі кристали відфільтровували. Продукти поєднували і одержували 6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінову кислоту з виходом 32 % у вигляді білої твердої речовини. PX/MS = 254,0 (M^+), $\text{Rt}=0,71$ хв.

Синтез 6-(2,6-дифторфеніл)-3-фтор-2-метилпіридину



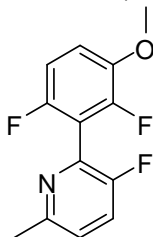
5 До розчину 6-бром-3-фтор-2-метилпіридину (1,0 екв.) в етанолі і толуолі (1:1, 0,2 М) додавали 2,6-дифторфенілборонову кислоту, ДІЕА (5 екв.) і $\text{Pd}(\text{PrH}_3)_4$ (0,2 екв.). Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 120 °С протягом 30 хв. Розчин фільтрували і промивали етилацетатом. Летучі речовини видаляли у вакуумі і неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні етилацетатом і гексанами (2,5-20 % етилацетат). Після концентрування чистих фракцій виділяли 6-(2,6-дифторфеніл)-3-фтор-2-метилпіридин з виходом 88 %. $\text{PX/MS} = 224,1$ (M+H), $\text{Rt}=0,87$ хв.

Синтез 6-(2,6-дифторфеніл)-3-фторпіколінової кислоти



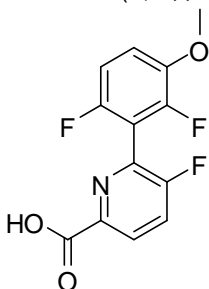
10 За методикою 5 з використанням 6-(2,6-дифторфеніл)-3-фтор-2-метилпіридину (1,0 екв.) і перманганату калію (6,0 екв.) одержували 6-(2,6-дифторфеніл)-3-фторпіколінову кислоту з виходом 30 %. $\text{PX/MS} = 254,1$ (M+H), $\text{Rt}=0,70$ хв.

Синтез 2-(2,6-дифтор-3-метоксифеніл)-3-фтор-6-метилпіридину



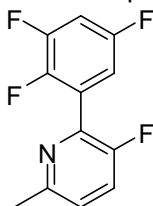
15 За методикою 4 з використанням 2-бром-3-фтор-6-метилпіридину (1,0 екв.) і 2,6-дифтор-3-метоксифенілборонової кислоти (2,0 екв.) одержували 2-(2,6-дифтор-3-метоксифеніл)-3-фтор-6-метилпіридин з виходом 60 %. $\text{PX/MS} = 254,1$ (M+H), $\text{Rt}=0,85$ хв.

Синтез 6-(2,6-дифтор-3-метоксифеніл)-5-фторпіколінової кислоти



20 За методикою 5 з використанням 2-(2,6-дифтор-3-метоксифеніл)-3-фтор-6-метилпіридину (1,0 екв.) і перманганату калію (4,0 екв.) одержували 6-(2,6-дифтор-3-метоксифеніл)-5-фторпіколінову кислоту з виходом 27 %. $\text{PX/MS} = 284,1$ (M+H), $\text{Rt}=0,75$ хв.

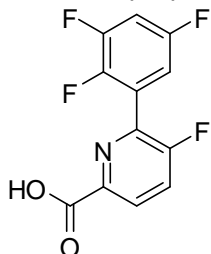
Синтез 3-фтор-6-метил-2-(2,3,5-трифторфеніл)піридину



25

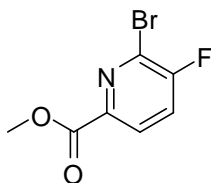
До розчину 2-бром-3-фтор-6-метилпіридину (1,0 екв.) у діоксані (0,2 М) додавали 2,3,5-трифторфенілборонову кислоту і $\text{Pd(dppf)Cl}_2\text{-ДХМ}$ (0,1 екв.). Додавали водний розчин карбонату натрію (2М розчин, 2,0 екв.) і реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 120 °С протягом 15 хв. Розчин піддавали розподілу між етилацетатом і насиченим розчином NaHCO_3 , органічну фазу промивали розсолон, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні етилацетатом і гексанами (1:3) і одержували 3-фтор-6-метил-2-(2,3,5-трифторфеніл)піридин з виходом 87 %. $\text{PX/МС} = 242,1$ (M+H), $\text{Rt}=0,98$ хв.

Синтез 5-фтор-6-(2,3,5-трифторфеніл)піколінової кислоти



До розчину 3-фтор-6-метил-2-(2,3,5-трифторфеніл)піридину (1,0 екв.) у воді і $t\text{-BuOH}$ (2:1, 0,06 М) додавали перманганат калію (10 екв.) і розчин нагрівали при 90 °С протягом 5 год. При охолодженні до кімнатної температури, розчин фільтрували й фільтрат концентрували при зниженому тиску і одержували 5-фтор-6-(2,3,5-трифторфеніл)піколінову кислоту з виходом 89 %. $\text{PX/МС} = 272,0$ (M+H), $\text{Rt}=0,80$ хв.

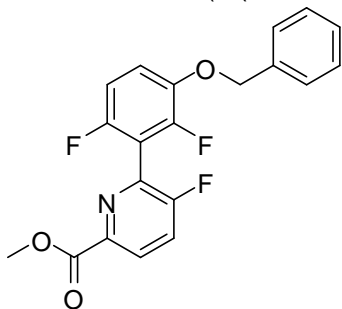
Синтез метил-6-бром-5-фторпіколінату



До розчину 6-бром-5-фторпіколінової кислоти (1,0 екв.) у метанолі (0,2 М) додавали H_2SO_4 (4,2 екв.) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Після завершення реакції за даними PX/МС реакційну суміш розбавляли етилацетатом і реакцію повільно зупиняли насиченим водним розчином NaHCO_3 . Реакційну суміш виливали в ділільну лійку і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі і одержували метил-6-бром-5-фторпіколінат у вигляді білої твердої речовини (>99 %). $\text{PX/МС} = 233,9/235,9$ (M+H), $\text{Rt}=0,69$ хв.

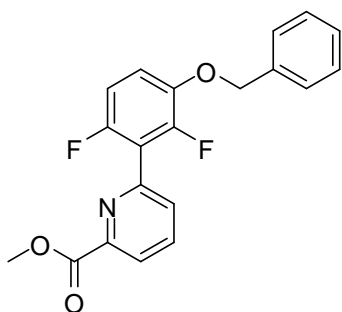
Методика 6

Синтез метил-6-(3-(бензилокси)-2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінату



До розчину метил-6-бром-5-фторпіколінату (1,0 екв.) у ТГФ і воді (10:1, 0,1 М) додавали 3-(бензилокси)-2,6-дифторфенілборонову кислоту (2,5 екв.) і фторид калію (3,3 екв.). Реакційну суміш дегазували азотом, потім додавали $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,25 екв.) і три-трет-бутилфосфін (0,5 екв.) і реакційну суміш нагрівали при 80 °С протягом 1 год. Аналіз за допомогою PX/МС указував на повне перетворення вихідної речовини в продукт. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім концентрували у вакуумі і завантажували в силікагель. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії ISCO при елююванні етилацетатом і гексанами (від 0 % до 30 % етилацетату) і одержували метил-6-(3-(бензилокси)-2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінат як шуканий продукт у вигляді ясно-жовтої олії з виходом 96 %. $\text{PX/МС} = 374,0$ (M+H), $\text{Rt}=1,07$ хв.

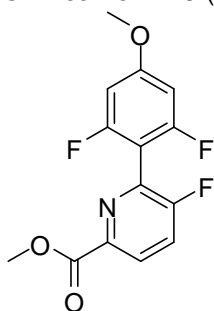
Синтез метил-6-(3-(бензилокси)-2,6-дифторфеніл)піколінату



За методикою 6 з використанням метил-6-бромпіколілату (1,0 екв.) і 3-(бензилокси)-2,6-дифторфенілборонової кислоти (2,5 екв.) одержували метил-6-(3-(бензилокси)-2,6-дифторфеніл)піколінат у вигляді ясно-жовтої твердої речовини з виходом 95 %. $PX/MS = 356,2$ (M+H), $Rt=1,03$ хв.

5

Синтез метил-6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)-5-фторпіколілату

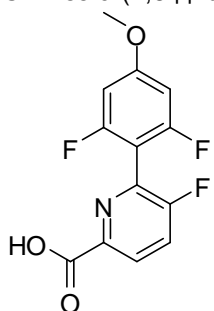


За методикою 6 з використанням метил-6-бромпіколілату (1,0 екв.) і 2,6-дифтор-4-метоксифенілборонової кислоти (2,5 екв.) одержували метил-6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)-5-фторпіколінат у вигляді білої твердої речовини з виходом 85 %. $PX/MS = 298,0$ (M+H), $Rt=0,89$ хв.

10

хв.

Синтез 6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)-5-фторпіколінової кислоти



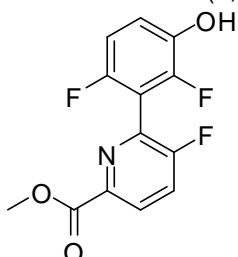
До розчину метил-6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)-5-фторпіколілату (1,0 екв.) у ТГФ/MeOH (2:1, 0,09 M) додавали LiOH (1,5 екв.) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакцію зупиняли за допомогою 1 н. HCl, екстрагували етилацетатом, промивали розсолон, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували та одержували 6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)-5-фторпіколінову кислоту з виходом 84 %. $PX/MS = 284,1$ (M+H), $Rt=0,76$ хв.

15

20

Методика 7

Синтез метил-6-(2,6-дифтор-3-гідроксифеніл)-5-фторпіколілату

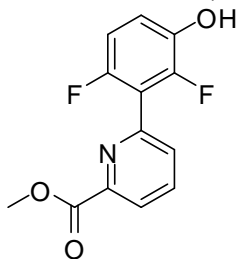


До розчину метил-6-(3-(бензилокси)-2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколілату (1,0 екв.) у метанолі (0,1 M) додавали 10 % Pd/C (0,1 екв.) в етилацетаті. Реакційну суміш поміщали в атмосферу водню і перемішували протягом 2 год. Після завершення реакції розчин фільтрували крізь шар целіту, шар промивали метанолом, фільтрат концентрували у вакуумі і одержували метил-6-

25

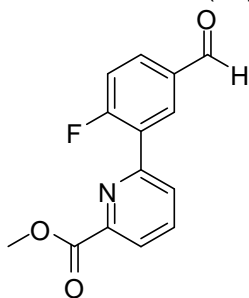
(2,6-дифтор-3-гідроксифеніл)-5-фторпіколінат у вигляді сірої олії з виходом 86 %. $PX/MS = 284,0$ ($M+H$), $R_t=0,90$ хв.

Синтез метил-6-(2,6-дифтор-3-гідроксифеніл)піколіналу



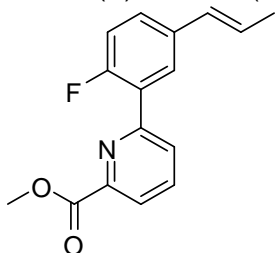
- 5 За методикою 7 з використанням метил-6-(3-(бензилокси)-2,6-дифторфеніл)піколіналу (1,0 екв.) одержували метил-6-(2,6-дифтор-3-гідроксифеніл)піколінат у вигляді ясно-коричневої твердої речовини з виходом 96 %. $PX/MS = 266,0$ ($M+H$), $R_t=0,68$ хв.

Синтез метил-6-(2-фтор-5-формілфеніл)піколіналу



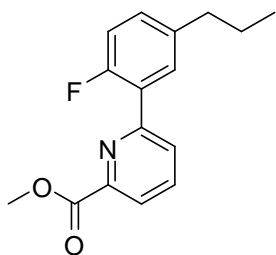
- 10 До розчину метил-6-бромпіколіналу (1,0 екв.) у ДМЕ (0,03 М) у посудині для мікрохвильової печі додавали $Pd(dppf)Cl_2$ -ДХМ (0,05 екв.), 2-фтор-5-формілфенілборонову кислоту (1,5 екв.) і 2М Na_2CO_3 (2 екв.). Реагенти нагрівали при 120 °С протягом 20 хв. За допомогою PX/MS виявляли суміш шуканого продукту і відповідної карбонової кислоти, реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали за допомогою HCl ($pH=5$), кислу фазу екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі і одержували ясно-коричневу тверду речовину. Тверду речовину розчиняли в $MeOH$ і при кімнатній температурі обробляли за допомогою 3 екв. ТМС-діазометана. Після повного перетворення карбонової кислоти у відповідний метиловий ефір реакційну суміш концентрували у вакуумі і неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ISCO) при елюванні за допомогою 30 % етилацетату в гексанах і одержували метил-6-(2-фтор-5-формілфеніл)піколінат у вигляді жовтої твердої речовини з виходом 58 %. $PX/MS = 260,0$ ($M+H$), $R_t=0,70$ хв.

Синтез (Е)-метил-6-(2-фтор-5-(проп-1-еніл)феніл)піколіналу



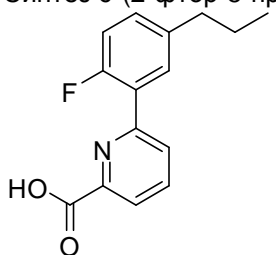
- 25 До розчину метил-6-(2-фтор-5-формілфеніл)піколіналу (1,0 екв.) в $MeOH$ (0,17 М) додавали етилтрифенілфосфонійбромід (1,0 екв.), потім метоксид натрію (1,5 екв.). Реакційну суміш нагрівали при 65 °С протягом 5 год., потім охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (ISCO) при елюванні за допомогою 50 % етилацетату в гексанах і одержували (Е)-метил-6-(2-фтор-5-(проп-1-еніл)феніл)піколінат у вигляді білої твердої речовини з виходом 81 %. $PX/MS = 272,0$ ($M+H$), $R_t=0,73$ хв.

Синтез метил-6-(2-фтор-5-пропілфеніл)піколіналу



До розчину (Е)-метил-6-(2-фтор-5-(проп-1-еніл)феніл)піколілату (1,0 екв.) в MeOH (0,04 М) додавали 10 % Pd/C (0,5 екв.) і реакційну суміш поміщали в атмосферу водню і перемішували протягом ночі. Суміш фільтрували крізь шар целіту і промивали за допомогою MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі та одержували метил-6-(2-фтор-5-пропілфеніл)піколілат у вигляді ясно-сірої олії з виходом 97 %. PX/MC = 274,2 (M+H), Rt=0,61 хв.

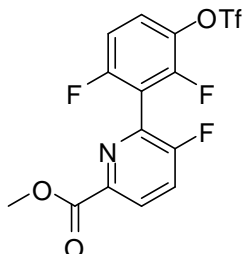
Синтез 6-(2-фтор-5-пропілфеніл)піколінової кислоти



До розчину метил-6-(2-фтор-5-пропілфеніл)піколілату (1,0 екв.) у ТГФ додавали гідроксид літію (10 екв.) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. ТГФ видаляли у вакуумі і лужну фазу, що залишилася, підкисляли за допомогою концентрованої HCl. Водний шар екстрагували етилацетатом (2×), органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували та одержували 6-(2-фтор-5-пропілфеніл)піколінову кислоту з виходом 35 %. PX/MC = 260,2 (M+H), Rt=0,36 хв.

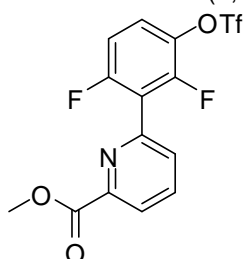
Методика 8

Синтез метил-6-(2,6-дифтор-3-(трифторметилсульфонілокси)феніл)-5-фторпіколілату



До розчину метил-6-(2,6-дифтор-3-гідроксифеніл)-5-фторпіколілату (1,0 екв.) у ДХМ (0,2 М) додавали ДІЕА (2,0 екв.) і 1,1,1-трифтор-N-феніл-N-(трифторметилсульфоніл)метансульфонамід (1,5 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакцію зупиняли водою, органічну фазу сушили над сульфатом натрію і концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії ISCO при елюванні етилацетатом і гексанами (0-30 % етилацетату). Чисті фракції концентрували та одержували метил-6-(2,6-дифтор-3-(трифторметилсульфонілокси)феніл)-5-фторпіколілат як шуканий продукт у вигляді прозорої олії з виходом 68 %. PX/MC = 416,1 (M+H), Rt=1,08 хв.

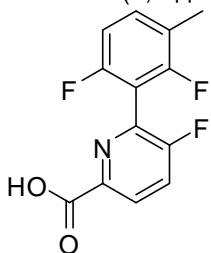
Синтез метил-6-(2,6-дифтор-3-(трифторметилсульфонілокси)-феніл)піколілату



За методикою 8 з використанням метил-6-(2,6-дифтор-3-(трифторметилсульфонілокси)феніл)-5-фторпіколілату (1,0 екв.) одержували метил-6-(2,6-дифтор-3-(трифторметилсульфонілокси)феніл)піколілат у вигляді безбарвної олії з виходом

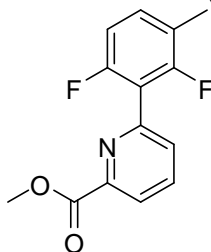
>99 %. PX/MC = 397,9 (M+H), Rt=1,03 хв.

Синтез 6-(2,6-дифтор-3-метилфеніл)-5-фторпіколінової кислоти



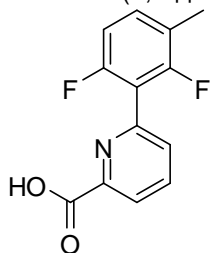
До розчину метил-6-(2,6-дифтор-3-(трифторметилсульфонілокси) феніл)-5-фторпіколінату (1,0 екв.) у діоксані та воді (10:1, 0,15 М) додавали метилборонову кислоту (3,0 екв.) і карбонат калію (3,0 екв.). Реакційну суміш дегазували азотом протягом 10 хв, потім до розчину додавали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 екв.) і нагрівали при 100 °С протягом 3 год. У цей момент РХ/МС реакційної суміші вказувала на повне перетворення в карбонову кислоту (M+H=268). Охолоджували до кімнатної температури і додавали воду та етилацетат. Ці два шари розділяли, водну фазу підкисляли за допомогою концентрованої HCl до $\text{pH}=1$ і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі і одержували 6-(2,6-дифтор-3-метилфеніл)-5-фторпіколінову кислоту у вигляді прозорої олії з виходом 97 %. РХ/МС = 268,1 (M+H), Rt=0,82 хв.

Синтез метил-6-(2,6-дифтор-3-метилфеніл)піколінату



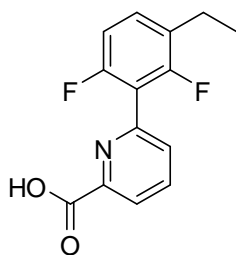
До розчину метил-6-(2,6-дифтор-3-(трифторметилсульфонілокси)-феніл)піколінату (1,0 екв.) у толуолі додавали $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{DCH}$ (0,1 екв.), потім диметилцинк (3,0 екв.). Розчин з помаранчевого переходив у яскраво-жовтий. Реакційну суміш нагрівали при 80 °С протягом 2 год. і потім аналіз за допомогою РХ/МС вказував на повне перетворення в продукт. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом і промивали розсолем. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі і одержували метил-6-(2,6-дифтор-3-метилфеніл)піколінат у вигляді коричневої олії з кількісним виходом. РХ/МС = 264,0 (M+H), Rt=0,90 хв.

Синтез 6-(2,6-дифтор-3-метилфеніл)піколінової кислоти



До розчину метил-6-(2,6-дифтор-3-метилфеніл)піколінату (1,0 екв.) у ТГФ додавали гідроксид натрію (10 екв.) і реакційну суміш перемішували протягом 2 год. Розчин розбавляли етилацетатом і промивали за допомогою 1 н. NaOH (2×). Водні лужні промивні розчини поєднували і підкисляли за допомогою концентрованої HCl . Кислу водну фазу екстрагували етилацетатом (2×), об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі і одержували 6-(2,6-дифтор-3-метилфеніл)піколінову кислоту у вигляді білої твердої речовини з виходом 85 %. РХ/МС = 250,0 (M+H), Rt=0,76 хв.

Синтез 6-(3-етил-2,6-дифторфеніл)піколінової кислоти



До розчину метил-6-(2,6-дифтор-3-(трифторметилсульфонілокси)-феніл)піколінату (1,0 екв.) у толуолі (0,15 М) додавали Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (0,1 екв.), потім диетилцинк (3,0 екв.). Розчин з помаранчевого переходив у яскраво-жовтий. Реакційну суміш нагрівали при 70 °С протягом 2 год. і потім аналіз за допомогою РХ/МС показував наявність суміші складу 1:3:1 гідролізованого продукту, шуканого продукту і невідомого побічного продукту. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом і промивали за допомогою 1 н. NaOH (2×). Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі і одержували коричневу олію. Олію повторно розчиняли в ТГФ і обробляли за допомогою 1 н. NaOH протягом 1 год. Потім реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали за допомогою 1 н. NaOH (2×). Лужні промивні розчини поєднували, підкисляли за допомогою концентрованої HCl і екстрагували етилацетатом (3×). Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі і одержували 6-(3-етил-2,6-дифторфеніл)піколінову кислоту у вигляді ясно-коричневої олії з виходом >99 %. РХ/МС = 264,1 (M+H), Rt=0,88 хв.

Методика 9

Гомогенний розчин 1 екв. кожного аміну, карбонової кислоти, HOAT і ЕДХ у ДМФ при концентрації, рівній 0,5 М, витримували протягом 24 год. і потім додавали воду та етилацетат. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елюванні етилацетатом і гексанами та одержували шуканий захищений амід. Альтернативно, неочищену реакційну суміш відразу очищали за допомогою ВЕРХ. Після ліофілізації одержували сіль захищеного амідів із ТФК. Альтернативно, отримані за допомогою ВЕРХ фракції можна було додати до EtOAc і твердого Na₂CO₃, розділити та промити за допомогою NaCl_(sat.). Після сушіння над MgSO₄, фільтрування і видалення летучих речовин у вакуумі одержували захищений амід у вигляді вільної основи. Альтернативно, неочищену реакційну суміш використовували на стадії видалення захисної групи без додаткового очищення.

Якщо містився захищений за допомогою N-Вос амін, його видаляли шляхом обробки надлишком суміші 4М HCl/ діоксан протягом 14 год. або шляхом обробки за допомогою 25 % ТФК/CH₂Cl₂ протягом 2 год. Після видалення летучих речовин у вакуумі речовину очищали за допомогою 3Ф ВЕРХ і після ліофілізації одержували амід у вигляді солі із ТФК. Альтернативно, отримані за допомогою ВЕРХ фракції можна було додати до EtOAc і твердого Na₂CO₃, розділити і промити за допомогою NaCl_(sat.). Після сушіння над MgSO₄, фільтрування і видалення летучих речовин у вакуумі одержували вільну основу. Після розчинення в суміші MeCN/H₂O, додавання 1 екв. 1 н. HCl і ліофілізації одержували сіль амідів з HCl.

Якщо містився N-вос-1,2-аміногідроксициклічний карбамат, то до видалення захисної групи Вос циклічний карбамат можна було розщепити шляхом обробки за допомогою Cs₂CO₃ (0,5 екв.) в етанолі при концентрації, рівній 0,1 М, протягом 3 год. Після видалення летучих речовин у вакуумі захисну групу Вос аміногрупи видаляли, як описано вище.

Якщо містилася група N-Вос, OAc, то до видалення захисної групи Вос ацетатну групу можна було відщеплювати шляхом обробки за допомогою K₂CO₃ (2,0 екв.) в етанолі при концентрації, рівній 0,1 М, протягом 24 год.

Якщо містилася N-фталімідна група, то захисну групу аміногрупи видаляли шляхом обробки гідразом в MeOH при 65 °С протягом 3 год. Після охолодження і відфільтрування білого осаду фільтрат концентрували і очищали за допомогою 3Ф ВЕРХ і одержували аміноамід.

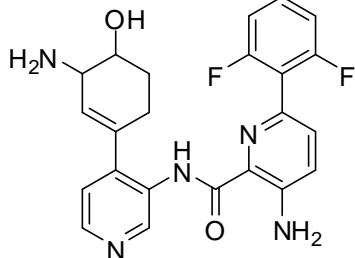
Якщо містився TBDMS ефір, то захисну групу видаляли до видалення захисної групи Вос шляхом обробки за допомогою суміші 6 н. HCl, ТГФ, метанолу (1:2:1) при кімнатній температурі протягом 12 год. Після видалення летучих речовин у вакуумі захисну групу Вос аміногрупи видаляли, як описано вище. Альтернативно, TBDMS ефір і групу Вос можна було видалити за допомогою суміші 6 н. HCl, ТГФ, метанолу (1:2:1) шляхом витримування при КТ протягом 24 год. або нагрівання при 60 °С протягом 3 год.

Якщо містилася група OMe, то цю захисну групу видаляли шляхом обробки за допомогою 1 М BBr₃ у ДХМ (2,0 екв.) протягом 24 год. По краплях додавали воду і летучі речовини видаляли

у вакуумі. Речовину очищали за допомогою ВЕРХ зі зверненою фазою, як описано вище.

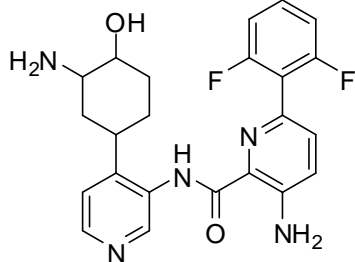
Якщо містилася група ОВп, то цю захисну групу видаляли шляхом обробки за допомогою 10 % Pd/C (0,2 екв.) в атмосфері водню в етилацетаті і метанолі (1:2). Після завершення реакції реакційну суміш фільтрували крізь целіт, промивали метанолом, і фільтрат концентрували у вакуумі.

Синтез (+/-)-3-аміно-N-(4-(3-аміно-4-гідроксициклогекс-1-еніл)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)піколінамід



За методикою 9 (+/-)-трет-бутил-3-(3-амінопіридин-4-іл)-6-(трет-бутилдиметилсилілокси)циклогекс-2-енілкарбамат і 3-аміно-6-(2,6-дифторфеніл)піколінову кислоту вводили в реакцію комбінації і видаляли захисну групу та одержували (+/-)-3-аміно-N-(4-(3-аміно-4-гідроксициклогекс-1-еніл)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)піколінамід у вигляді солі із ТФК. РХМС (m/z): 438,2 (МН⁺), РХ R_t=2,00 хв.

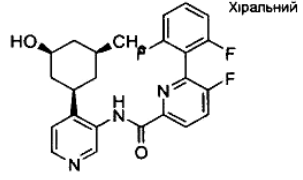
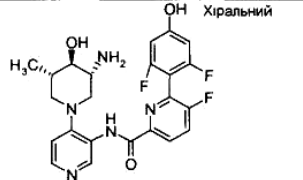
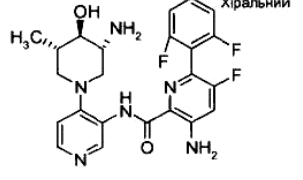
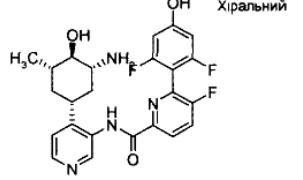
Синтез (+/-)-3-аміно-N-(4-(3-аміно-4-гідроксициклогексил)-піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)піколінамід

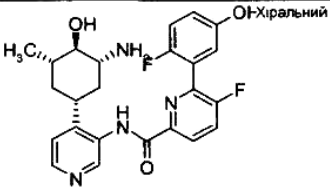
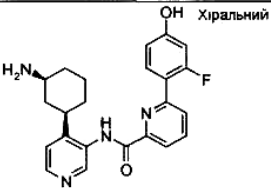
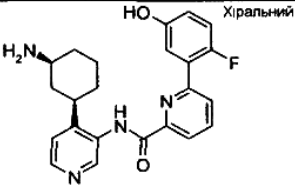
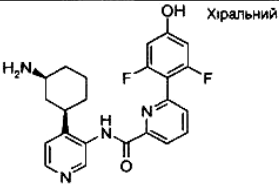
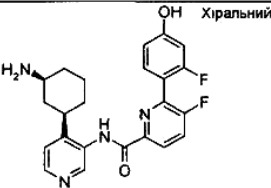


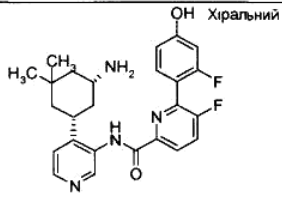
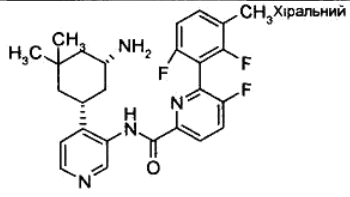
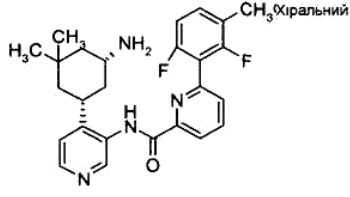
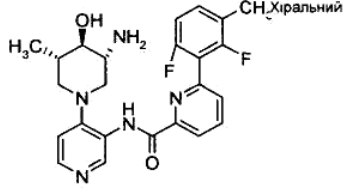
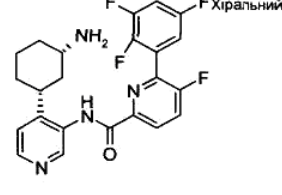
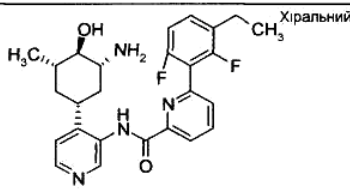
За методикою 9 (+/-)-трет-бутил-5-(3-амінопіридин-4-іл)-2-(трет-бутилдиметилсилілокси)циклогексилкарбамат і 3-аміно-6-(2,6-дифторфеніл)піколінову кислоту вводили в реакцію комбінації і видаляли захисну групу та одержували (+/-)-3-аміно-N-(4-(3-аміно-4-гідроксициклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)піколінамід у вигляді солі із ТФК з виходом 18 %. РХМС (m/z): 440,3 (МН⁺), РХ R_t=2,04 хв.

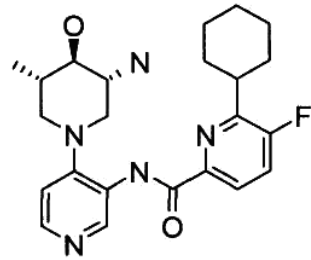
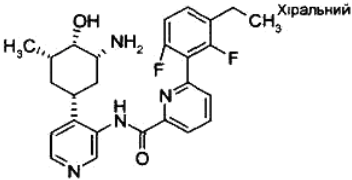
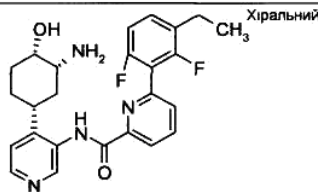
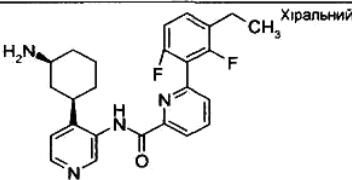
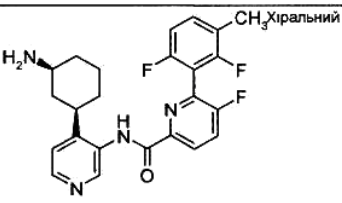
За методикою 9 одержували наступні сполуки:

Таблиця 1

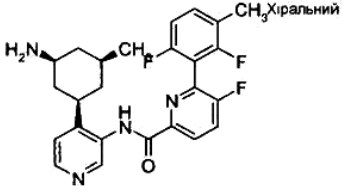
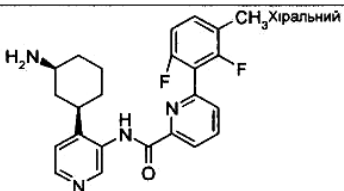
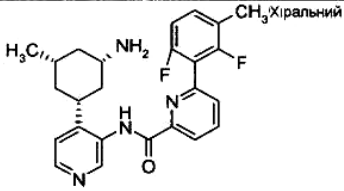
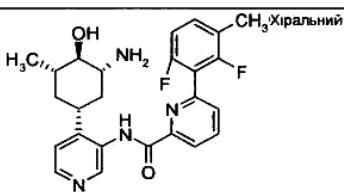
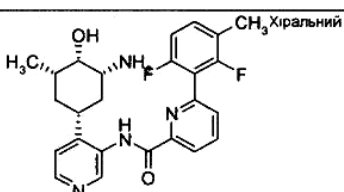
Приклад №	Структура	PX/MC (M+H при UPCL)	PX/MC (Rf при UPCL)	Хімічна назва
1	 <p>Хіральний</p>	442,2	0,75	6-(2,6-дифторфеніл)-5-фтор-N-(4-((1R,3S,5S)-3-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)піколінамід
2	 <p>Хіральний</p>	474,3	0,52	N-(4-((3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-4-гідроксифеніл)-5-фторпіколінамід
3	 <p>Хіральний</p>	473,3	0,55	3-аміно-N-(4-((3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
4	 <p>Хіральний</p>	473,3	0,52	N-(4-((1R,3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-4-гідроксифеніл)-5-

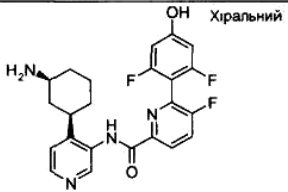
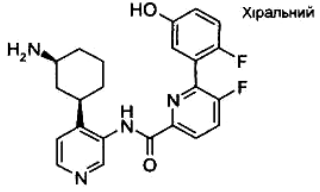
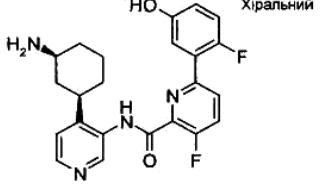
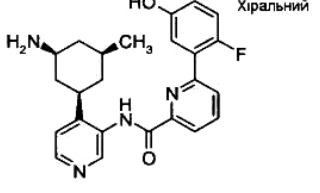
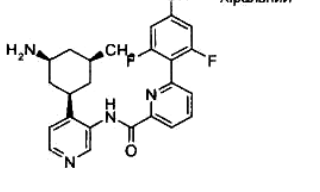
Приклад №	Структура	PX/MC (M+H при UPCL)	PX/MC (Rf при UPCL)	Хімічна назва
				фторпіколінамід
5		455,3	0,55	N-(4-((1R,3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2-фтор-5-гідроксифеніл)піколінамід
6		407,2	0,52	N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2-фтор-4-гідроксифеніл)піколінамід
7		407,2	0,53	N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2-фтор-5-гідроксифеніл)піколінамід
8		425,2	0,54	N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-4-гідроксифеніл)піколінамід
9		425,2	0,53	N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2-фтор-4-гідроксифеніл)піколінамід

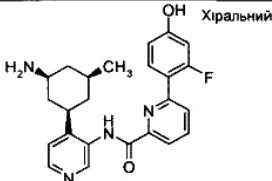
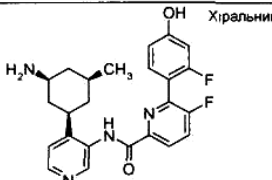
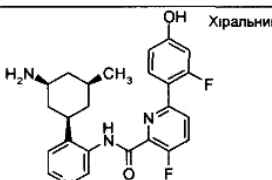
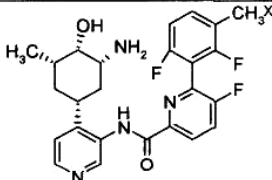
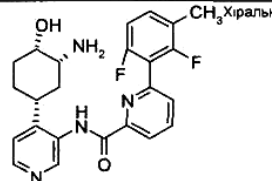
Приклад №	Структура	PX/MC (M+H при UPCL)	PX/MC (Rf при UPCL)	Хімічна назва
10		453,3	0,58	N-(4-((1R,5R)-5-аміно-3,3-диметилцикло-гексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2-фтор-4-гідроксифеніл) піколінамід
11		469,2	0,7	N-(4-((1R,5R)-5-аміно-3,3-диметилцикло-гексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-3-метилфеніл)-5-фторпіколінамід
12		451,1	0,69	N-(4-((1R,5R)-5-аміно-3,3-диметилцикло-гексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-3-метилфеніл) піколінамід
13		454,2	0,58	N-(4-((3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-3-метилфеніл) піколінамід
14		445,2	0,62	N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил) піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2,3,5-трифторфеніл) піколінамід
15		467,5	0,63	N-(4-((1R,3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил) піридин-3-іл)-6-(3-етил-2,6-дифторфеніл)

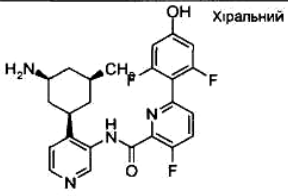
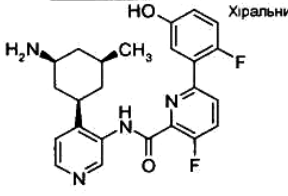
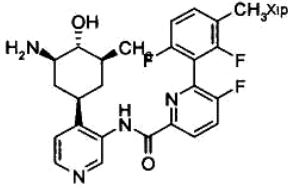
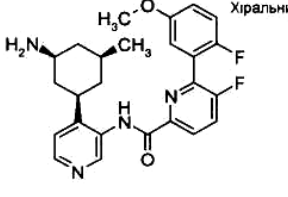
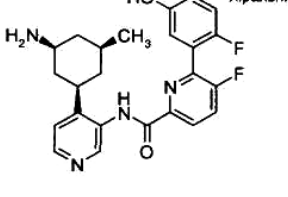
Приклад №	Структура	PX/MC (M+H при UPCL)	PX/MC (Rf при UPCL)	Хімічна назва
				піколінамід
16		428,2	0,63	N-(4-((3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-циклогексил-5-фторпіколінамід
17		467,3	0,64	N-(4-((1R,3R,4S,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(3-етил-2,6-дифторфеніл)піколінамід
18		453,2	0,66	N-(4-((1R,3R,4S)-3-аміно-4-гідроксициклогексил)піридин-3-іл)-6-(3-етил-2,6-дифторфеніл)піколінамід
19		437,2	0,67	N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(3-етил-2,6-дифторфеніл)піколінамід
20		441,2	0,64	N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-3-метилфеніл)-5-фторпіколінамід

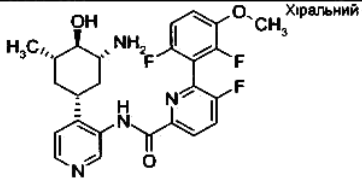
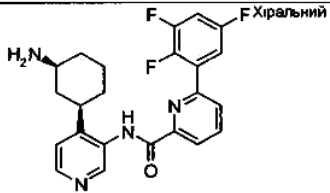
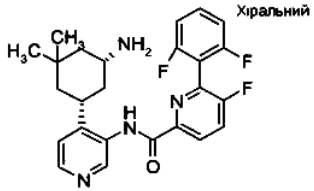
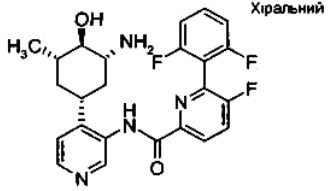
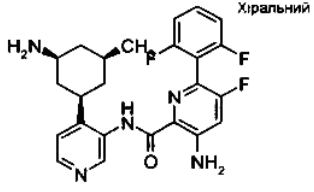
Приклад №	Структура	PX/MC (M+H при UPCL)	PX/MC (Rf при UPCL)	Хімічна назва
21		451,2	0,7	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(3-етил-2,6-дифторфеніл)піколінамід
22		472,3	0,59	N-(4-((3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-3-метилфеніл)-5-фторпіколінамід
23		422,3	0,53	N-(4-((3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2-фторфеніл)піколін-амід
24		458,3	0,51	N-(4-((3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-3-фторпіколінамід
25		440,3	0,54	N-(4-((3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2-фторфеніл)піколінамід
26		440,2	0,53	N-(4-((3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)піколінамід

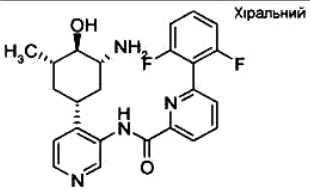
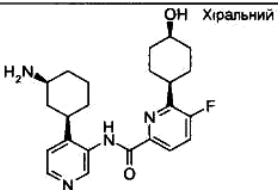
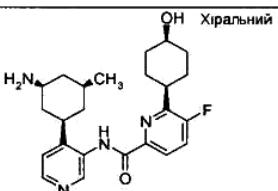
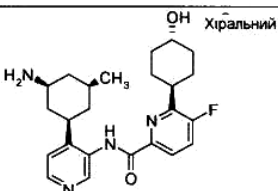
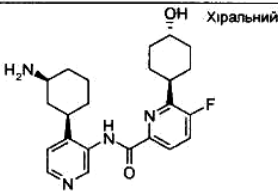
Приклад №	Структура	PX/MC (M+H при UPCL)	PX/MC (Rf при UPCL)	Хімічна назва
				піколінамід
27		455,3	0,66	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-3-метилфеніл)-5-фторпіколінамід
28		423,2	0,61	N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-3-метилфеніл)піколінамід
29		437,2	0,64	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-3-метилфеніл)піколінамід
30		453,2	0,59	N-(4-((1R,3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-3-метилфеніл)піколінамід
31		453,2	0,6	N-(4-((1R,3R,4S,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-3-метилфеніл)піколінамід

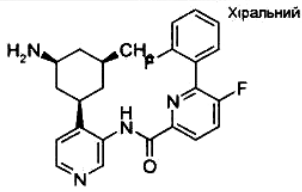
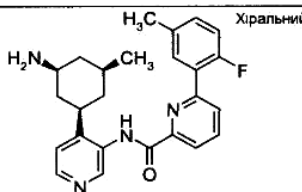
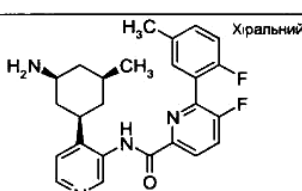
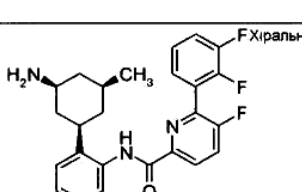
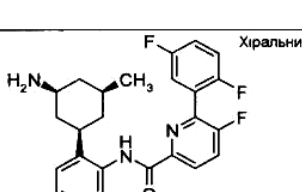
Приклад №	Структура	PX/MC (M+H при UPCL)	PX/MC (Rf при UPCL)	Хімічна назва
32		443,2	0,55	N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-4-гідроксифеніл)-5-фторпіколінамід
33		425,2	0,53	N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2-фтор-5-гідроксифеніл)піколінамід
34		425,2	0,52	N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-3-фтор-6-(2-фтор-5-гідроксифеніл)піколінамід
35		421,1	0,56	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2-фтор-5-гідроксифеніл)піколінамід
36		439,2	0,57	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-4-гідроксифеніл)піколінамід

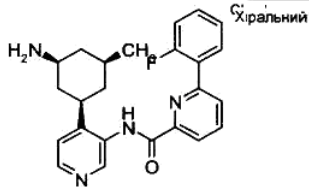
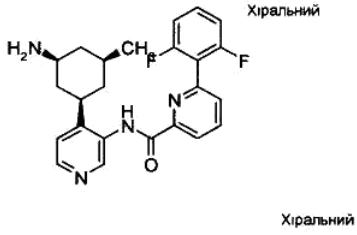
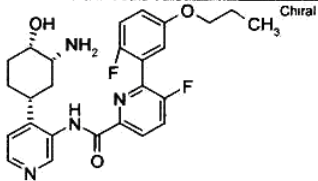
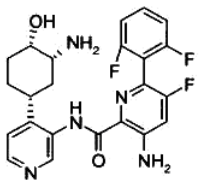
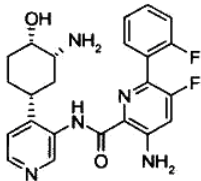
Приклад №	Структура	PX/MC (M+H при UPCL)	PX/MC (Rf при UPCL)	Хімічна назва
37		421,1	0,56	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2-фтор-4-гідроксифеніл)піколінамід
38		439,2	0,57	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2-фтор-4-гідроксифеніл)піколінамід
39		439,2	0,55	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-3-фтор-6-(2-фтор-4-гідроксифеніл)піколінамід
40		471,2	0,62	N-(4-((1R,3R,4S,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-3-метилфеніл)-5-фторпіколінамід
41		439,2	0,57	N-(4-((1R,3R,4S)-3-аміно-4-гідроксициклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-3-метилфеніл)піколінамід

Приклад №	Структура	PX/MC (M+H при UPCL)	PX/MC (Rf при UPCL)	Хімічна назва
42		457,2	0,56	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-4-гідроксифеніл)-3-фторпіколінамід
43		439,2	0,56	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-3-фтор-6-(2-фтор-5-гідроксифеніл)піколінамід
44		471,2	0,62	N-(4-((1R,3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-3-метилфеніл)-5-фторпіколінамід
45		453,1	0,61	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2-фтор-5-метоксифеніл)піколінамід
46		439,1	0,56	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2-фтор-5-гідроксифеніл)піколінамід

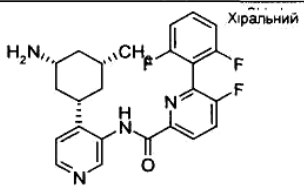
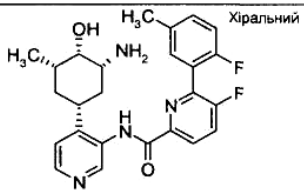
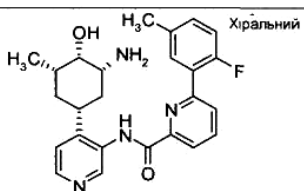
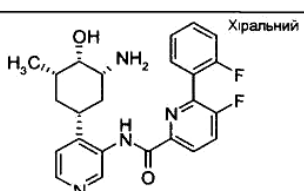
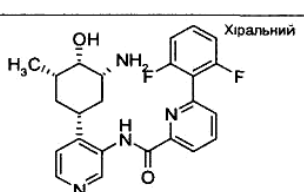
Приклад №	Структура	PX/MC (M+H при UPCL)	PX/MC (Rf при UPCL)	Хімічна назва
47		487,1		N-(4-((1R,3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-3-метоксифеніл)-5-фторпіколінамід
48		427,2	0,59	N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,3,5-трифторфеніл)піколінамід
49		455,2	0,63	N-(4-((1R,5R)-5-аміно-3,3-диметилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
50		457,2	0,58	N-(4-((1R,3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
51		456,1	0,58	3-аміно-N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід

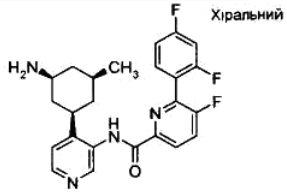
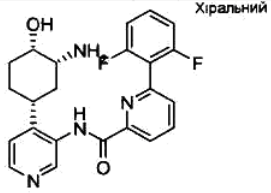
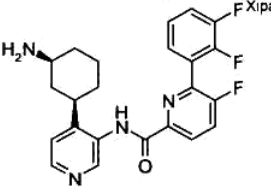
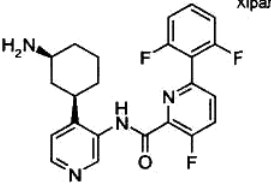
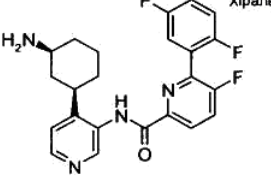
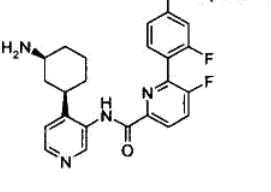
Приклад №	Структура	PX/MC (M+H при UPCL)	PX/MC (Rf при UPCL)	Хімічна назва
52		439,1	0,68	N-(4-((1S,3S,4S,5R)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)піколінамід
53		413,3	0,55	N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-((1s,4s)-4-гідроксициклогексил)піколінамід
54		427,3	0,59	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-((1s,4s)-4-гідроксициклогексил)піколінамід
55		427,3	0,55	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-((1r,4r)-4-гідроксициклогексил)піколінамід
56		413,3	0,48	N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-((1r,4r)-4-гідроксициклогексил)піколінамід

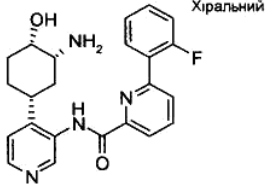
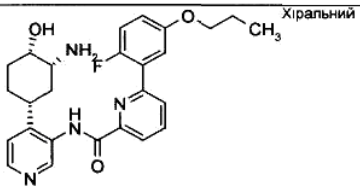
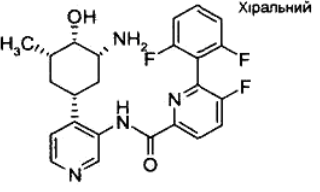
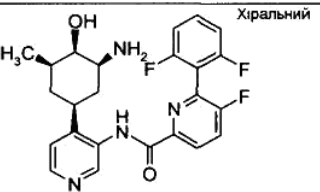
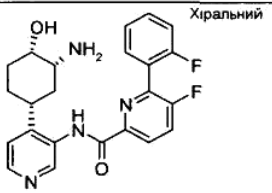
Приклад №	Структура	PX/MC (M+H при UPCL)	PX/MC (Rf при UPCL)	Хімічна назва
57		423,3	0,64	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2-фторфеніл)піколінамід
58		419,3	0,67	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2-фтор-5-метилфеніл)піколінамід
59		437,3	0,67	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2-фтор-5-метилфеніл)піколінамід
60		441,2	0,70	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,3-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
61		441,2	0,68	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,5-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід

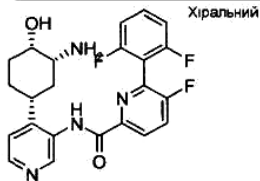
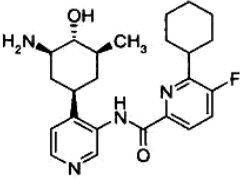
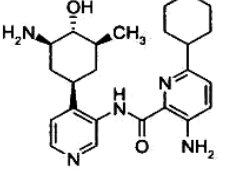
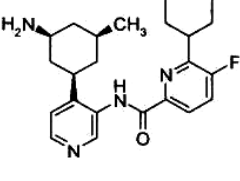
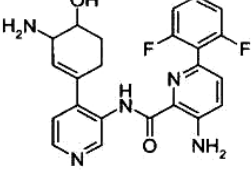
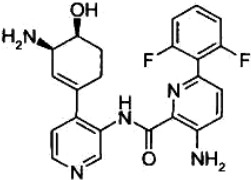
Приклад №	Структура	PX/MC (M+H при UPCL)	PX/MC (Rf при UPCL)	Хімічна назва
62		405,2	0,67	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2-фторфеніл) піколінамід
63		423,2	0,65	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл) піколінамід
64		483,2	0,66	N-(4-((1R,3R,4S)-3-аміно-4-гідроксициклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2-фтор-5-пропоксифеніл) піколінамід
65		458,1	0,55	3-аміно-N-(4-((1R,3R,4S)-3-аміно-4-гідроксициклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
66		440,1	0,55	3-аміно-N-(4-((1R,3R,4S)-3-аміно-4-гідроксициклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2-фторфеніл) піколінамід

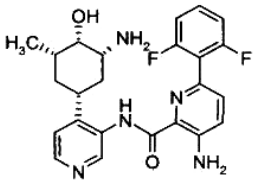
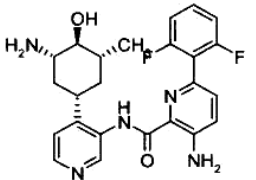
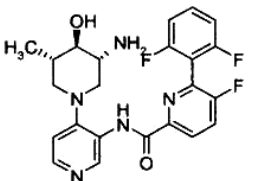
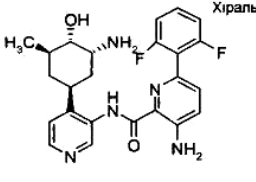
Приклад №	Структура	PX/MC (M+H при UPCL)	PX/MC (Rf при UPCL)	Хімічна назва
67		498,2	0,66	3-аміно-N-(4-((1R,3R,4S)-3-аміно-4-гідроксициклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2-фтор-5-пропоксифеніл) піколінамід
68		480,2	0,65	3-аміно-N-(4-((1R,3R,4S)-3-аміно-4-гідроксициклогексил)піридин-3-іл)-6-(2-фтор-5-пропоксифеніл) піколінамід
69		441,3	0,67	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-3-фторпіколінамід
70		441,3	0,70	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
71		441,3	0,66	N-(4-((1S,3R,5R)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-3-фторпіколінамід

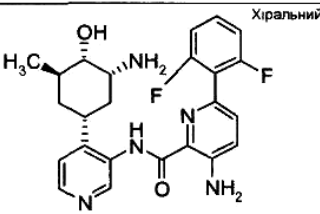
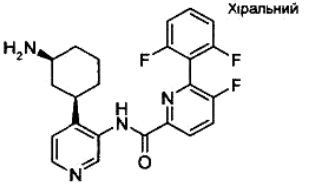
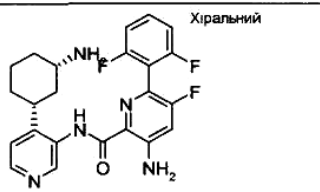
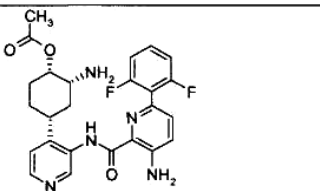
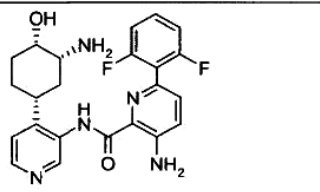
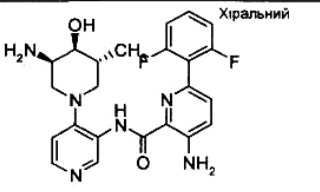
Приклад №	Структура	PX/MC (M+H при UPCL)	PX/MC (Rf при UPCL)	Хімічна назва
72		441,3	0,70	N-(4-((1S,3R,5R)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
73		453,1	0,7	N-(4-((1R,3R,4S,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2-фтор-5-метилфеніл)піколінамід
74		435,0	0,6	N-(4-((1R,3R,4S,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2-фтор-5-метилфеніл)піколінамід
75		439,2	0,57	N-(4-((1R,3R,4S,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2-фторфеніл)піколінамід
76		439,2	0,55	N-(4-((1R,3R,4S,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)піколінамід

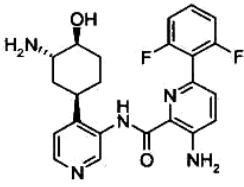
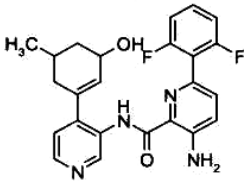
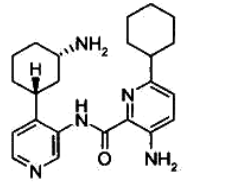
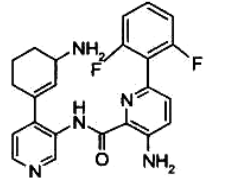
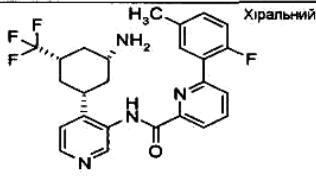
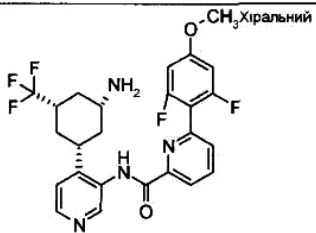
Приклад №	Структура	PX/MC (M+H при UPCL)	PX/MC (Rf при UPCL)	Хімічна назва
77		441,3	0,62	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,4-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
78		425,2	0,52	N-(4-((1R,3R,4S)-3-аміно-4-гідроксициклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)піколінамід
79		427,2	0,58	N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,3-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
80		427,2	0,54	N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-3-фторпіколінамід
81		427,2	0,57	N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,5-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
82		427,2	0,58	N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,4-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід

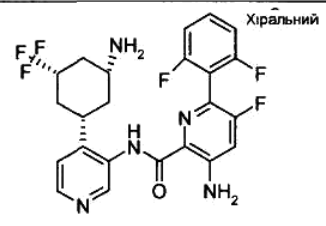
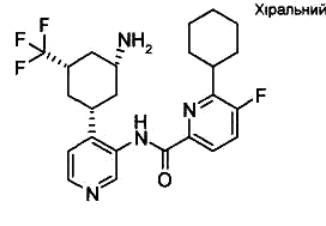
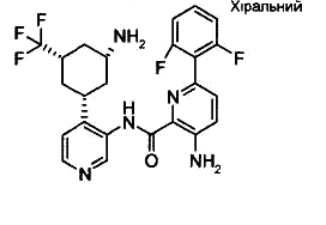
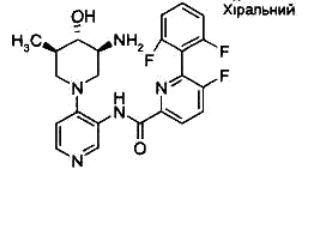
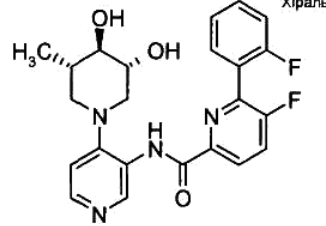
Приклад №	Структура	PX/MC (M+H при UPCL)	PX/MC (Rf при UPCL)	Хімічна назва
83		407,1	0,51	N-(4-((1R,3R,4S)-3-аміно-4-гідроксициклогексил)піридин-3-іл)-6-(2-фторфеніл) піколінамід
84		465,2	0,62	N-(4-((1R,3R,4S)-3-аміно-4-гідроксициклогексил)піридин-3-іл)-6-(2-фтор-5-пропoxифеніл) піколінамід
85		457,2	0,56	N-(4-((1R,3R,4S,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
86		457,0	0,56	N-(4-((1R,3R,4S,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
87		425,1	0,52	N-(4-((1R,3R,4S)-3-аміно-4-гідроксициклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2-фторфеніл) піколінамід

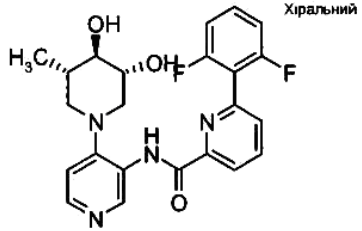
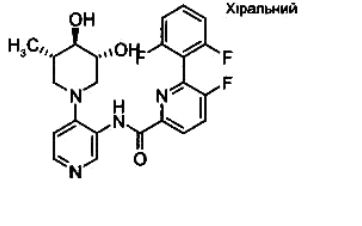
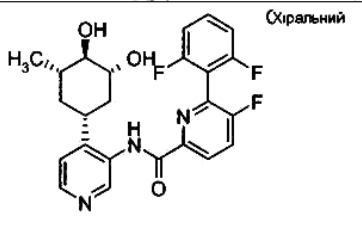
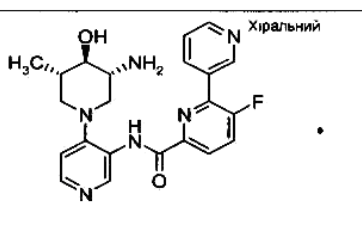
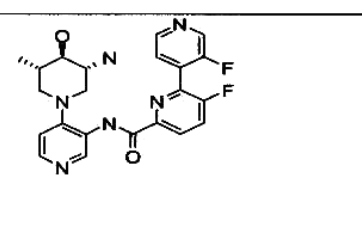
Приклад №	Структура	PX/MC (M+H при UPCL)	PX/MC (Rf при UPCL)	Хімічна назва
88	 Хіральний	443,0	0,53	N-(4-((1S,3S,4R)-3-аміно-4-гідроксициклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
89		427,3	0,63	N-(4-(3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-циклогексил-5-фторпіколінамід
90		424,3	0,6	3-аміно-N-(4-(3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-циклогексилпіколін-амід
91		411,3	0,67	N-(4-(3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-циклогексил-5-фторпіколінамід
92		438,3	0,51	3-аміно-N-(4-(транс)-3-аміно-4-гідроксициклогекс-1-еніл)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)піколінамід
93		438,3	0,51	3-аміно-N-(4-(цис)-3-аміно-4-гідроксициклогекс-1-еніл)піридин-3-іл)-6-

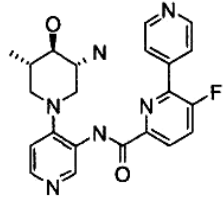
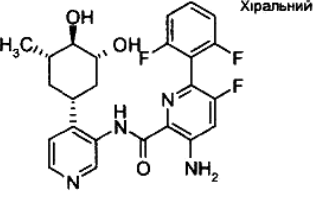
Приклад №	Структура	PX/MC (M+H при UPCL)	PX/MC (Rf при UPCL)	Хімічна назва
				(2,6-дифторфеніл) піколінамід
94		454,1	0,54	3-аміно-N-(4-(3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл) піколінамід
95		454,3	0,54	3-аміно-N-(4-(3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл) піколінамід
96		458,1	0,54	N-(4-((3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
97		454,1	0,55	3-аміно-N-(4-(3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл) піколінамід

Приклад №	Структура	PX/MC (M+H при UPCL)	PX/MC (Rf при UPCL)	Хімічна назва
98		454,1	0,54	3-аміно-N-(4-(3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл) піколінамід
99		427,2	0,55	N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
100		442,2	0,59	3-аміно-N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
101		482,2	0,56	2-аміно-4-(3-(3-аміно-6-(2,6-дифторфеніл) піколінамід)циклогексилацетат
102		440,3	0,52	3-аміно-N-(4-(3-аміно-4-гідроксициклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл) піколінамід
103		455,3	0,53	3-аміно-N-(4-((3R,4S,5R)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл) Піколінамід

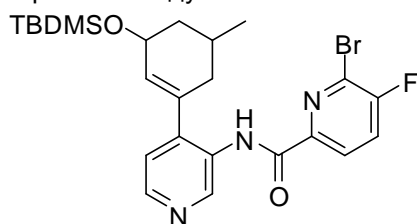
Приклад №	Структура	PX/MC (M+H при UPCL)	PX/MC (Rf при UPCL)	Хімічна назва
104		440,2	0,52	3-аміно-N-(4-((1R,3S,4S)-3-аміно-4-гідроксициклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл) піколінамід
105		438,2	2,92	3-аміно-6-(2,6-дифторфеніл)-N-(4-(3-гідрокси-5-метилциклогекс-1-еніл)піридин-3-іл)піколінамід
106		394,3	0,74	3-аміно-N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-циклогексилпіколін-амід
107		421,9	0,59	3-аміно-N-(4-(3-аміноциклогекс-1-еніл)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл) Піколінамід
108		473,3	0,67	N-(4-((1R,3R,5S)-3-аміно-5-(трифторметил)циклогексил)піридин-3-іл)-6-(2-фтор-5-метилфеніл) Піколінамід
109		507,2	0,65	N-(4-((1R,3R,5S)-3-аміно-5-(трифторметил)циклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)

Приклад №	Структура	PX/MC (M+H при UPCL)	PX/MC (Rf при UPCL)	Хімічна назва
				Піколінамід
110		510,2	0,64	3-аміно-N-(4-((1R,3R,5S)-3-аміно-5-(трифторметил)циклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
111		465,3	0,72	N-(4-((1R,3R,5S)-3-аміно-5-(трифторметил)циклогексил)піридин-3-іл)-6-циклогексил-5-фторпіколінамід
112		492,2	0,62	3-аміно-N-(4-((1R,3R,5S)-3-аміно-5-(трифторметил)циклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл) Піколінамід
113		458,2	0,55	N-(4-((3S,4S,5R)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
114		441,1	0,61	N-(4-((3R,4R,5S)-3,4-дигідрокси-5-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2-фторфеніл)

Приклад №	Структура	PX/MC (M+H при UPCL)	PX/MC (Rf при UPCL)	Хімічна назва
				Піколінамід
115		441,1	0,6	6-(2,6-дифторфеніл)-N-(4-((3R,4R,5S)-3,4-дигідрокси-5-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)піколінамід
116		459,1	0,61	6-(2,6-дифторфеніл)-N-(4-((3R,4R,5S)-3,4-дигідрокси-5-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-5-фторпіколінамід
117		458,2	0,62	6-(2,6-Дифторфеніл)-N-(4-((1R,3R,4R,5S)-3,4-дигідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-5-фторпіколінамід
118		423,2	0,32	N-(4-((3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-3-фтор-2,3'-біпіридин-6-карбоксамід
119		441,2	0,46	N-(4-((3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-3,3'-дифтор-2,4'-біпіридин-6-

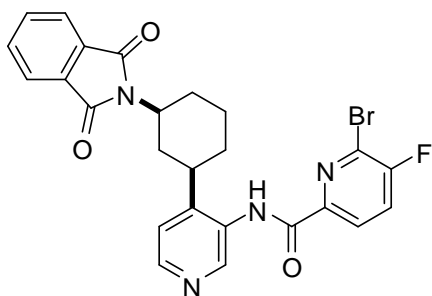
Приклад №	Структура	PX/MC (M+H при UPCL)	PX/MC (Rf при UPCL)	Хімічна назва
				карбоксамід
120		423,1	0,3	N-(4-((3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-3-фтор-2,4'-біпіридин-6-карбоксамід
121		473,1	0,68	3-аміно-6-(2,6-дифторфеніл)-N-(4-((1R,3R,4R,5S)-3,4-дигідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-5-фторпіколінамід

Синтез 6-бром-N-(4-(3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогекс-1-еніл)піридин-3-іл)-5-фторпіколінамиду



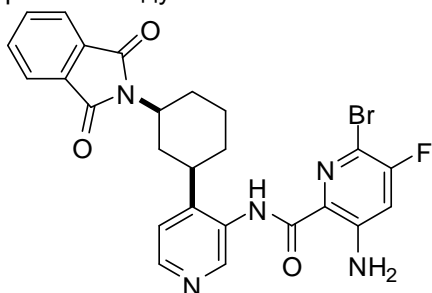
5 За методикою 9 4-(3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогекс-1-еніл)піридин-3-амін і 6-бром-5фторпіколінову кислоту вводили в реакцію комбінації і після додавання EtOAc і промивання за допомогою H₂O, NaCl_(sat.) і сушіння над MgSO₄ одержували 6-бром-N-(4-(3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогекс-1-еніл)піридин-3-іл)-5-фторпіколінамід. PXMC (m/z): 455,3 (MH⁺); PX R_t=2,09 хв.

10 Синтез 6-бром-N-(4-((1R, 3S)-3-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)-циклогексил)піридин-3-іл)-5-фторпіколінамиду



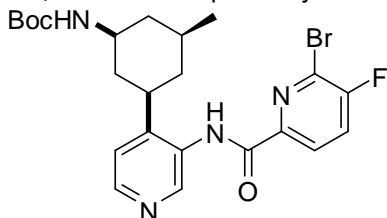
За методикою 9 2-(3-(3-амінопіридин-4-іл)циклогексил)ізоіндолін-1,3-діон і 6-бром-5-фторпіколінову кислоту вводили в реакцію комбінації і після додавання EtOAc і промивання за допомогою H_2O , $NaCl_{(sat.)}$ і сушіння над $MgSO_4$ одержували 6-бром-N-(4-((1R, 3S)-3-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)циклогексил)піридин-3-іл)-5-фторпіколінамід. PXMC (m/z): 523,2/525,2 (MH^+); PX Rt=3,31 хв.

Синтез 3-аміно-6-бром-N-(4-((1R, 3S)-3-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)циклогексил)піридин-3-іл)-5-фторпіколінамиду



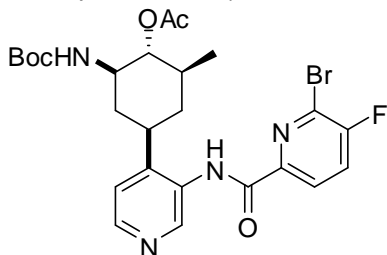
За методикою 9 2-(3-(3-амінопіридин-4-іл)циклогексил)ізоіндолін-1,3-діон і 3-аміно-6-бром-5-фторпіколінову кислоту вводили в реакцію комбінації і після додавання EtOAc і промивання за допомогою H_2O , $NaCl_{(sat.)}$ і сушіння над $MgSO_4$ одержували 3-аміно-6-бром-N-(4-((1R, 3S)-3-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)циклогексил)піридин-3-іл)-5-фторпіколінамід. PXMC (m/z): 538,1/540,1 (MH^+); PX Rt=3,46 хв.

Синтез трет-бутил-(1S, 3R, 5S)-3-(3-(6-бром-5-фторпіколінамід)-піридин-4-іл)-5-метилциклогексилкарбамату



За методикою 9 трет-бутил-(1S, 3R, 5S)-3-(3-амінопіридин-4-іл)-5-метилциклогексилкарбамат і 6-бром-5-фторпіколінову кислоту вводили в реакцію комбінації і після додавання EtOAc і промивання за допомогою H_2O , $NaCl_{(sat.)}$ і сушіння над $MgSO_4$ одержували трет-бутил-(1S, 3R, 5S)-3-(3-(6-бром-5-фторпіколінамід)-піридин-4-іл)-5-метилциклогексилкарбамат. PXMC (m/z): 507,1/509,1 (MH^+), Rt=0,90 хв.

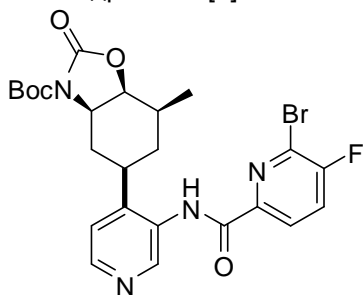
Синтез (1R, 2R, 4R, 6S)-4-(3-(6-бром-5-фторпіколінамід)-піридин-4-іл)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-метилциклогексилацетату



За методикою 9 (1R, 2R, 4R, 6S)-4-(3-амінопіридин-4-іл)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-метилциклогексилацетат і 6-бром-5-фторпіколінову кислоту вводили в реакцію комбінації і після додавання EtOAc і промивання за допомогою H_2O , $NaCl_{(sat.)}$ і сушіння над $MgSO_4$ одержували

(1R, 2R, 4R, 6S)-4-(3-(6-бром-5-фторпіколінамід)піридин-4-іл)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-6-метилциклогексилацетат. PXMC (m/z): 567,2 (MH⁺), R_f=0,82 хв.

Синтез (+/-)-трет-бутил-5-(3-(6-бром-5-фторпіколінамід)піридин-4-іл)-7-метил-2-оксогексагідробензо[d]оксазол-3(2H)-карбоксилату



5

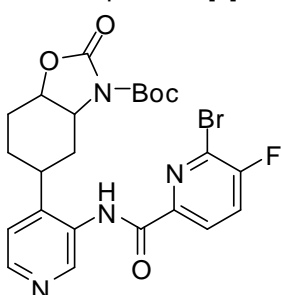
За методикой

9

(+/-)-трет-бутил-5-(3-амінопіридин-4-іл)-7-метил-2-

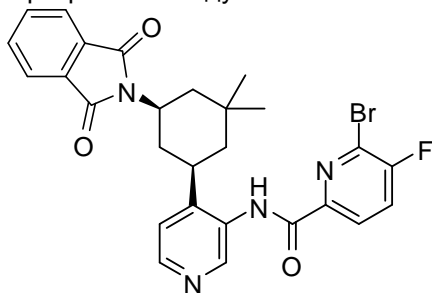
оксогексагідробензо[d]оксазол-3(2H)-карбоксилат і 6-бром-5-фторпіколінову кислоту вводили в реакцію комбінації і після додавання EtOAc і промивання за допомогою H₂O, NaCl_(sat.) і сушіння над MgSO₄ одержували (+/-)-трет-бутил-5-(3-(6-бром-5-фторпіколінамід)піридин-4-іл)-7-метил-2-оксогексагідробензо[d]оксазол-3(2H)-карбоксилат. PXMC (m/z): 549,2/551,2 (MH⁺), R_f=0,78 хв.

Синтез трет-бутил-5-(3-(6-бром-5-фторпіколінамідо)піридин-4-іл)-2-оксогоксагідробензо[d]оксазол-3(2H)-карбоксилату



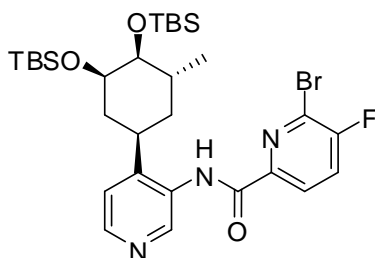
За методикою 9 трет-бутил-5-(3-амінопіридин-4-іл)-2-оксогексагідробензо[d]оксазол-3(2H)-карбоксилат і 6-бром-5-фторпіколінову кислоту вводили в реакцію комбінації і після додавання EtOAc і промивання за допомогою H_2O , $NaCl_{(sat.)}$ і сушіння над $MgSO_4$ одержували трет-бутил-5-(3-(6-бром-5-фторпіколінамід)піридин-4-іл)-2-оксогексагідробензо[d]оксазол-3(2H)-карбоксилат. PXMC (m/z): 537,1 (MH^+); PXMC R_f =0.71 хв.

Синтез 6-бром-N-(4-((1R, 5R)-5-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)-3,3-диметилциклогексил)піридин-3-іл)-5-фторпіколінамід



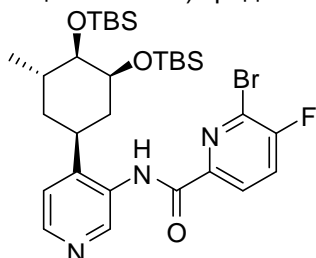
За методикою 9 2-((1R, 5R)-5-(3-амінопіридин-4-іл)-3,3-диметилциклогексил)ізоіндолін-1,3-діон і 6-бром-5-фторпіколінову кислоту вводили в реакцію комбінації і після додавання EtOAc і промивання за допомогою H₂O, NaCl_(sat.) і сушіння над MgSO₄ одержували 6-бром-N-(4-((1R, 5R)-5-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)-3,3-диметилциклогексил)піридин-3-іл)-5-фторпіколінамід. PXMC (m/z): 551/553 (MH⁺), R_f=0,95 хв.

Синтез N-(4-((1R, 3R, 4S, 5R)-3,4-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-бром-5-фторпіколінамідy



За методикою 9 4-((1R, 3R, 4S, 5R)-3,4-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогексил)піридин-3-амін і 6-бром-5фторпіколінову кислоту вводили в реакцію комбінації і після додавання EtOAc і промивання за допомогою H₂O, NaCl_(sat.) і сушіння над MgSO₄ одержували N-(4-((1R, 3R, 4S, 5R)-3,4-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-бром-5-фторпіколінамід. PXMC (m/z): 652,5, 652,4 (MH⁺); PX R_t=5,82 хв.

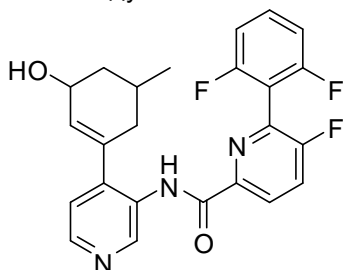
Синтез N-(4-((1S, 3S, 4R, 5S)-3,4-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-бром-5-фторпіколінамід



За методикою 9 4-((1S, 3S, 4R, 5S)-3,4-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогексил)піридин-3-амін і 6-бром-5фторпіколінову кислоту вводили в реакцію комбінації і після додавання EtOAc і промивання за допомогою H₂O, NaCl_(sat.) і сушіння над MgSO₄ одержували N-(4-((1S, 3S, 4R, 5S)-3,4-біс(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-бром-5-фторпіколінамід. PXMC (m/z): 652,5, 652,4 (MH⁺); PX R_t=5,83 хв.

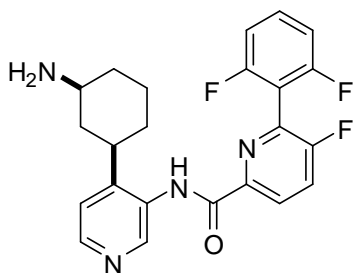
Методика 10

Синтез 6-(2,6-дифторфеніл)-5-фтор-N-(4-(3-гідрокси-5-метилциклогекс-1-еніл)піридин-3-іл)піколінамиду



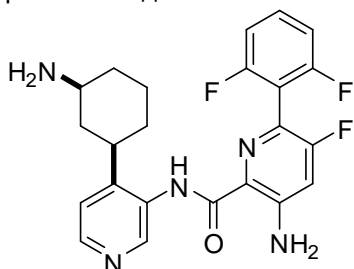
Розчин 6-бром-N-(4-(3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-метилциклогекс-1-еніл)піридин-3-іл)-5-фторпіколінамиду (1,0 екв.), 2,6-дифторфенілборонової кислоти (3,0 екв.), тетракістрифенілфосфіну (0,2 екв.) і триетиламін (3,0 екв.) у суміші 1:1 EtOH/толуол (0,1 M) нагрівали при 120 °C мікрохвильовим випромінюванням протягом 1200 с. При охолодженні летучі речовини видаляли у вакуумі, продукт реакції Судзуки відразу очищали за допомогою ВЕРХ зі зверненою фазою. Фракцію, що містить продукт, ліофілізували і з отриманого TBDMS ефіру видаляли захисну групу, як описано в методиці 9, і після очищення за допомогою 3Ф ВЕРХ і ліофілізації одержували 6-(2,6-дифторфеніл)-5-фтор-N-(4-(3-гідрокси-5-метилциклогекс-1-еніл)піридин-3-іл)піколінамід у вигляді солі із ТФК. PXMC (m/z): 438,2 (MH⁺); PX R_t=2,00 хв.

Синтез N-(4-((1R, 3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамиду



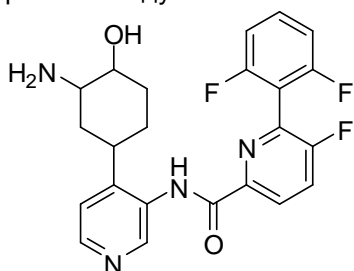
Розчин 6-бром-N-(4-((1R, 3S)-3-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)циклогексил)піридин-3-іл)-5-фторпіколінамід (1,0 екв.), 2,6-дифторфенілборонової кислоти (3,0 екв.), тетракістрифенілфосфіну (0,2 екв.) і триетиламіну (3,0 екв.) у суміші 1:1 EtOH/толуол (0,1 М) нагрівали при 120 °С мікрохвильовим випромінюванням протягом 1200 с. При охолодженні летучі речовини видаляли у вакуумі, продукт реакції Судзуки відразу очищали за допомогою ВЕРХ зі зверненою фазою. Фракцію, що містить продукт, ліофілізували і захисну групу отриманого фталіміду видаляли, як описано в методиці 9 і після очищення за допомогою 3Ф ВЕРХ і ліофілізації одержували N-(4-((1R, 3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід у вигляді солі із ТФК. РХМС (m/z): 427,2 (МН⁺); РХ Rt=2,26 хв.

Синтез 3-аміно-N-(4-((1R, 3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід



Розчин 3-аміно-6-бром-N-(4-((1R, 3S)-3-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)циклогексил)піридин-3-іл)-5-фторпіколінамід (1,0 екв.), 2,6-дифторфенілборонової кислоти (3,0 екв.), тетракістрифенілфосфіну (0,2 екв.) і триетиламіну (3,0 екв.) у суміші 1:1 EtOH/толуол (0,1 М) нагрівали при 120 °С мікрохвильовим випромінюванням протягом 1200 с. При охолодженні летучі речовини видаляли у вакуумі, продукт реакції Судзуки відразу очищали за допомогою ВЕРХ зі зверненою фазою. Фракцію, що містить продукт, ліофілізували і захисну групу отриманого фталіміду видаляли, як описано в методиці 9 і після очищення за допомогою 3Ф ВЕРХ і ліофілізації одержували 3-аміно-N-(4-((1R, 3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід у вигляді солі із ТФК. РХМС (m/z): 442,2 (МН⁺); РХ Rt=2,24 хв.

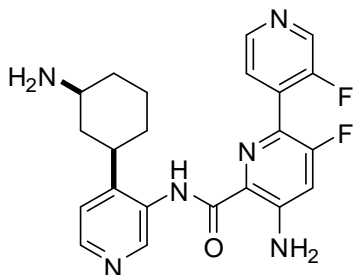
Синтез N-(4-(3-аміно-4-гідроксициклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід



Розчин трет-бутил-5-(3-(6-бром-5-фторпіколінамід)піридин-4-іл)-2-оксогексагідробензо[d]оксазол-3(2H)-карбоксилату (1,0 екв.), 2,6-дифторфенілборонової кислоти (3,0 екв.), тетракістрифенілфосфіну (0,2 екв.) і триетиламіну (3,0 екв.) у суміші 1:1 EtOH/толуол (0,1 М) нагрівали при 120 °С мікрохвильовим випромінюванням протягом 1200 с. При охолодженні летучі речовини видаляли у вакуумі, продукт реакції Судзуки відразу очищали за допомогою ВЕРХ зі зверненою фазою. Фракцію, що містить продукт, ліофілізували і з отриманого циклічного карбамату видаляли захисні групи Вос, як описано в методиці 9, і після очищення за допомогою 3Ф ВЕРХ і ліофілізації одержували N-(4-(3-аміно-4-гідроксициклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід у вигляді солі із ТФК.

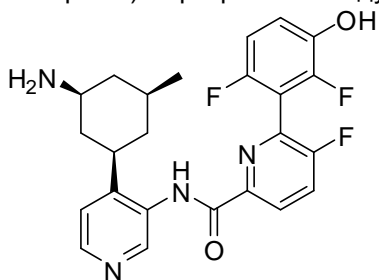
PXMC (m/z): 443,2 (MH⁺); PX Rt=2,11 хв.

Синтез 5-аміно-N-(4-((1R, 3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-3,3'-дифтор-2,4'-біпіридин-6-карбоксаміду



5 Розчин 3-аміно-6-бром-N-(4-((1R, 3S)-3-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)циклогексил)піридин-3-іл)-5-фторпіколінамід (1,0 екв.), 3-фторпіридин-4-ілборонової кислоти (3,0 екв.), тетракістрифенілфосфіну (0,2 екв.) і триетиламіну (3,0 екв.) у суміші 1:1 EtOH/толуол (0,1 M) нагрівали при 120 °C мікрохвильовим випромінюванням протягом 1200 с. При охолодженні летучі речовини видаляли у вакуумі, продукт реакції Судзуки відразу очищали за допомогою
10 ВЕРХ зі зверненою фазою. Фракцію, що містить продукт, ліофілізували і захисну групу отриманого фталіміду видаляли, як описано в методиці 9, і після очищення за допомогою 3Ф ВЕРХ і ліофілізації одержували 5-аміно-N-(4-((1R, 3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-3,3'-дифтор-2,4'-біпіридин-6-карбоксамід у вигляді солі із ТФК. PXMC (m/z): 425,1 (MH⁺); PX Rt=2,08 хв.

15 Синтез N-(4-((1R, 3S, 5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-3-гідроксифеніл)-5-фторпіколінамід

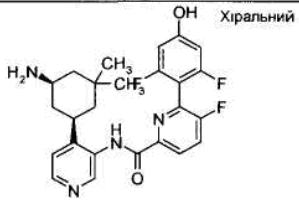
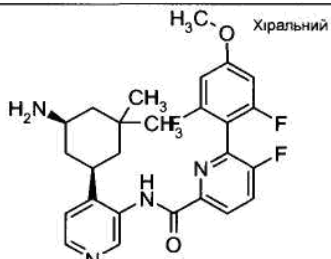
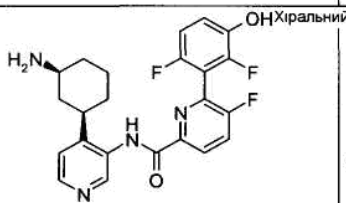
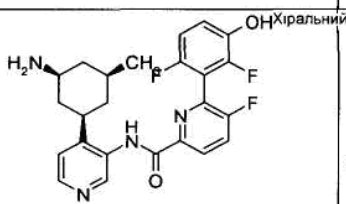


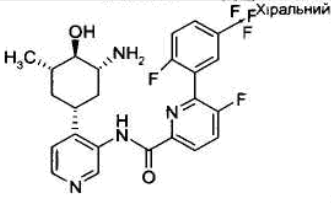
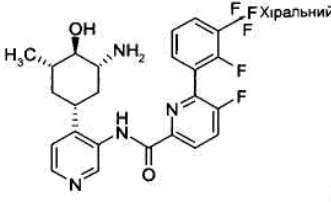
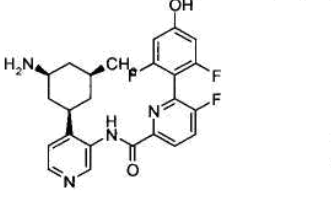

До розчину трет-бутил-(1S, 3R, 5S)-3-(3-(6-бром-5-фторпіколінамід)піридин-4-іл)-5-метилциклогексилкарбамату (1,0 екв.) у посудині для мікрохвильової печі додавали 2,6-дифтор-3-гідроксифенілборонову кислоту (5,0 екв.), KF (5,5 екв.) і Pd₂(dba)₃ (0,2 екв.), потім ТГФ і воду (10:1, 0,03 M). До цієї суміші додавали P(t-Bu)₃ (0,4 екв.) і реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 100 °C протягом 30 хв. Потім органічну фазу відокремлювали, водний шар промивали етилацетатом і органічні речовини поєднували та концентрували у вакуумі. Неочищену суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, фракції продукту ліофілізували і захисну групу БОС видаляли, як описано в методиці 9, і після очищення за допомогою 3Ф ВЕРХ і ліофілізації одержували N-(4-((1R, 3S, 5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-3-гідроксифеніл)-5-фторпіколінамід у вигляді солі із ТФК. PXMC (m/z): 457,2 (MH⁺); PX Rt=2,17 хв.

Наступні сполуку одержували за методикою 10:

30

Таблиця 2

Приклад №/ іденти- фікаційний № NVP	Структура	PX/MC (M+H при UPCL)	PX/MC (Rf при UPCL)	Хімічна назва
122	 Хіральний	471,2	0,58	N-(4-((1R,5R)-5-аміно-3,3-диметилцикло-гексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-4-гідроксифеніл)-5-фторпіколінамід
123	 Хіральний	485,2	0,65	N-(4-((1R,5R)-5-аміно-3,3-диметилцикло-гексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)-5-фторпіколінамід
124	 Хіральний	443,2	0,54	N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил) піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-3-гідроксифеніл)-5-фторпіколінамід
125	 Хіральний	457,2	0,57	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилцикло-гексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-3-гідроксифеніл)-5-фторпіколінамід

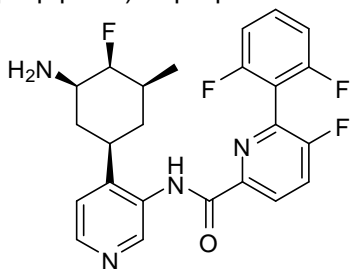
Приклад №/ іденти- фікаційний № NVP	Структура	PX/MC (M+H при UPCL)	PX/MC (Rf при UPCL)	Хімічна назва
126		507,1	0,65	N-(4-((1R,3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)піколінамід
127		507,1	0,65	N-(4-((1R,3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2-фтор-3-(трифторметил)феніл)піколінамід
128		457,2	0,58	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-4-гідроксифеніл)-5-фторпіколінамід
129		459,2	0,62	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2,3,6-трифторфеніл)піколінамід

Приклад №/ іденти- фікаційний № NVP	Структура	PX/MC (M+H при UPCL)	PX/MC (Rf при UPCL)	Хімічна назва
130		472,1	0,56	3-аміно-N-(4-(3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
131		458,0	0,57	3-аміно-N-(4-(3-аміно-4-гідроксициклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
132		472,1	0,56	3-аміно-N-(4-(3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
133		456,3	0,60	3-аміно-N-(4-(3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
134		457,1	0,57	N-(4-(3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід

Приклад №/ іденти- фікаційний № NVP	Структура	PX/MC (M+H при UPCL)	PX/MC (Rf при UPCL)	Хімічна назва
135		457,1	0,55	N-(4-(3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
136		425,1	0,46	5-аміно-N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-3,3'-дифтор-2,4'-біпіридин-6-карбоксамід
137		440,2	0,75	6-(2,6-дифторфеніл)-5-фтор-N-(4-(3-гідрокси-5-метилциклогекс-1-еніл)піридин-3-іл)піколінамід
138		458,2	0,64	6-(2,6-дифторфеніл)-N-(4-((1R,3R,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-5-фторпіколінамід

Приклад 139

Синтез N-(4-((1R, 3R, 4S, 5S)-3-аміно-4-фтор-5-метилциклогексил)-піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід



До розчину трет-бутил-(1R, 2R, 3S, 5R)-5-(3-(6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід)піридин-4-іл)-2-гідрокси-3-метилциклогексилкарбамату (1,0 екв.) у ДХМ (0,04 М) при 0 °С додавали ДАТС (1,0 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 1,5 год. при 0 °С, потім до реакційної суміші додавали ТФК (10 екв.). Через 2 год. реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ і одержували N-(4-((1R, 3R, 4S, 5S)-3-аміно-4-фтор-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід у вигляді солі із ТФК. РХМС (m/z): 459,3 (МН⁺); РХ Rt=2,39 хв.

На додаток до визначення характеристик за допомогою РХ/МС і РХ типові сполуку аналізували за допомогою ¹Н-ЯМР. Нижче наведені типові спектри сполук, запропонованих у цьому винаході.

Приклад №	Дані ¹ Н-ЯМР
50	Сіль з НСІ, 1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): d 10,54 (bs, 1H), 8,80 (bs, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,20 (t, 1H), 8,00 (bs, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,34 (t, 2H), 3,10-3,0 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,03 (d, 1H), 1,76-1,59 (m, 2H), 1,40 (m, 1H), 1,31-1,21 (m, 1H), 0,92 (d, 3H).
52	Сіль з НСІ, 1Н-ЯМР (ДМСО-d6): d 10,4 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,14-8,20 (m, 2H), 7,94 (bs, 2H), 7,86-7,88 (m, 2H), 7,54-7,58 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 2,09-3,02 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 1,96-1,99 (m, 1H), 1,68-1,71 (m, 1H), 1,60 (q, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,15-1,24 (m, 1H), 0,88 (d, 3H)
70	Сіль з НСІ, 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): d 10,59 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,23 (t, 1H), 8,19 (bs, 2H), 7,68-7,71 (m, 2H), 7,36-7,40 (m, 2H), 3,01-3,10 (m, 2H), 2,01-2,05 (m, 1H), 1,94-1,97 (m, 1H), 1,72-1,76 (m, 1H), 1,46-1,53 (m, 2H), 1,01-1,13 (m, 2H), 0,89 (d, 3H)
85	Сіль з НСІ, 1Н ЯМР (ДМСО-d6): d 10,37 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,29 (dd, 1H), 8,13 (t, 1H), 7,8 (bs, 2H), 7,69-7,61 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 3H), 3,061 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 1,76-1,63 (m, 2H), 1,53-1,47 (m, 1H), 1,4-1,34 (m, 2H), 0,82 (d, 3H).
88	Сіль з НСІ, 1Н ЯМР (ДМСО-d6): d 10,42 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 5,33 (brs, 1H), 3,108 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,48 (m, 3H).
96	Сіль з НСІ, 1Н ЯМР (400 МГц, CD3OD): d 9,09 (s, 1 H), 8,46 (dd, 1 H), 8,39 (dd, 1 H), 8,05 (t, 1 H), 7,57-7,67 (m, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 7,16-7,25 (m, 2 H), 4,03-4,12 (m, 1 H), 3,85-3,94 (m, 1 H), 3,20 (s, 3 H), 2,70-2,80 (m, 1 H), 1,67-1,79 (m, 1 H), 0,83 (d, 3 H).
99	Вільна основа, 1Н ЯМР (CDCl3): d 9,93(s, 1H), 9,38(s, 1H), 8,40-8,45(m, 1H), 8,40(d, 1H), 7,74-7,80(m, 1H), 7,47-7,55(m, 1H), 7,19(d, 1H), 7,06-7,13(m, 2H), 2,68-2,83(m, 2H), 1,97-2,05(m, 1H), 1,65-1,95(m, 5H), 1,22-1,40(m, 3H), 1,04-1,15(m, 1H).
100	Сіль з НСІ, 1Н ЯМР (ДМСО-d6): d 10,13(s, 1H), 8,82(s, 1H), 8,41(d, 1H), 7,94(bs, 2H), 7,52-7,62(m, 1H), 7,36(d, 1H), 7,36 (bs, 2H), 7,20-7,31(m, 3H), 2,78-2,88(m, 2H), 1,70-2,02(m, 4H), 1,16-1,54(m, 4H).
102	Сіль з НСІ, 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): d 10,59 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,08 (br s, 3H), 7,75 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,33 (t, 2H), 4,04 (br s, 1H), 3,16(br s, 2H) 3,05 (br t, 1H), 1,98-1,20 (m, 7H)
116	Сіль з НСІ, 1Н-ЯМР (400, d6-ДМСО): d 10,47 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,33 (dd, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,20 (t, 1H), 7,62-7,72 (m, 1H), 7,30-7,35 (m, 3H), 3,82-3,92 (m, 2H), 3,18-3,22 (m, 1H), 2,84-2,91 (m, 1H), 2,69 (t, J=13,2, 1H), 1,38-1,46 (m, 1H), 0,69 (d, 3H).
128	Сіль з НСІ, 1Н-ЯМР (400, d6-ДМСО): d 11,00 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,29 (dd, 1H), 8,15 (t, 1H), 8,05 (bs, 2H), 7,54 (d, 1H), 6,72 (d, 2H), 3,04-3,10 (m, 1H), 2,92-3,04 (m, 1H), 2,01 (d, 1H), 1,95 (d, 1H), 1,74 (d, 1H), 1,42-1,52 (m, 2H), 0,97-1,08 (m, 2H), 0,88 (d, 3H).

Приклад 140

Дослідження витрати АТФ при впливі Pim1

Активність PIM1 визначають з використанням заснованого на люциферазі-люциферині реагенту для кількісного визначення витрати АТФ (аденозинтрифосфат), обумовленого переносом фосфориту, що каталізується кіназою, до пептидного субстрату. Досліджувані сполуки розчиняють в 100 % ДМСО і безпосередньо поміщають в 384-ямкові планшети по 0,5 мкл/лунка. Для ініціювання реакції в кожен лунку додають 10 мкл 5 нМ кінази Pim1 і 80 мкМ пептиду BAD (RSRHSSYPAGT-ОН) у буфері для аналізу (50 мМ HEPES (N-2-гідроксиетилпіперазин-N-2-етансульфонова кислота) рН 7,5, 5 мМ MgCl₂, 1 мМ ДТТ (дитіотреїтол), 0,05 % БСА (бичачий сироватковий альбумін)). Через 15 хв додають 10 мкл 40

мкМ АТФ у буфері для аналізу. Кінцеві концентрації при аналізі рівнялися 2,5 нМ PIM1, 20 мкМ АТФ, 40 мкМ пептиду BAD і 2,5 % ДМСО. Реакцію проводять, поки не витратиться приблизно 50 % АТФ, потім її зупиняють шляхом додавання 20 мкл розчину Kinaseglo Plus (Promega Corporation). Суміш при зупиненій реакції інкубують протягом 10 хв і АТФ, що залишився, визначають по люмінесценції за допомогою приладу Victor2 (Perkin Elmer). Сполуки наведених вище прикладів вивчають за допомогою дослідження витрати АТФ при впливі Pim1 і виявляють, що вони характеризуються значеннями IC_{50} , наведеними нижче в таблиці 3. IC_{50} , половинна максимальна інгібуюча концентрація, означає концентрацію досліджуваної сполуки, яка необхідна для 50 % інгібування її мішені *in vitro*.

Приклад 141

Дослідження витрати АТФ при впливі Pim2

Активність PIM2 визначають з використанням заснованого на люциферазі-люциферині реагенту для кількісного визначення витрати АТФ, обумовленого переносом фосфориту, що каталізується кіназою, до пептидного субстрату. Досліджувані сполуки розчиняють в 100 % ДМСО і безпосередньо поміщають у білі 384-ямкові планшети по 0,5 мкл/лунка. Для ініціювання реакції в кожну лунку додають 10 мкл 10 нМ кінази Pim2 і 20 мкМ пептиду BAD (RSRHSSYPAGT-OH) у буфері для аналізу (50 мМ HEPES pH 7,5, 5 мМ $MgCl_2$, 1 мМ ДТТ, 0,05 % БСА). Через 15 хв додають 10 мкл 8 мкМ АТФ у буфері для аналізу. Кінцеві концентрації при аналізі рівнялися 5 нМ PIM2, 4 мкМ АТФ, 10 мкМ пептиду BAD і 2,5 % ДМСО. Реакцію проводять, поки не витратиться приблизно 50 % АТФ, потім її зупиняють шляхом додавання 20 мкл розчину Kinaseglo Plus (Promega Corporation). Суміш при зупиненій реакції інкубують протягом 10 хв і АТФ, що залишився, визначають по люмінесценції за допомогою приладу Victor2 (Perkin Elmer). Сполуки наведених вище прикладів вивчають за допомогою дослідження витрати АТФ при впливі Pim2 і виявляють, що вони характеризуються значеннями IC_{50} , наведеними нижче в таблиці 3.

Приклад 142

Дослідження витрати АТФ при впливі Pim3

Активність PIM3 визначають з використанням заснованого на люциферазі-люциферині реагенту для кількісного визначення витрати АТФ, обумовленої переносом фосфориту, що каталізується кіназою, до пептидного субстрату. Досліджувані сполуки розчиняють в 100 % ДМСО і безпосередньо поміщають у білі 384-ямкові планшети по 0,5 мкл/лунка. Для ініціювання реакції в кожну лунку додають 10 мкл 10 нМ кінази Pim3 і 200 мкМ пептиду BAD (RSRHSSYPAGT-OH) у буфері для аналізу (50 мМ HEPES pH 7,5, 5 мМ $MgCl_2$, 1 мМ ДТТ, 0,05 % БСА). Через 15 хв додають 10 мкл 80 мкМ АТФ у буфері для аналізу. Кінцеві концентрації при аналізі рівнялися 5 нМ PIM1, 40 мкМ АТФ, 100 мкМ пептиду BAD і 2,5 % ДМСО. Реакцію проводять, поки не витратиться приблизно 50 % АТФ, потім її зупиняють шляхом додавання 20 мкл розчину Kinaseglo Plus (Promega Corporation). Суміш при зупиненій реакції інкубують протягом 10 хв і АТФ, що залишився, визначають по люмінесценції за допомогою приладу Victor2 (Perkin Elmer). Сполуки наведених вище прикладів вивчають за допомогою дослідження витрати АТФ при впливі Pim3 і виявляють, що вони характеризуються значеннями IC_{50} , наведеними нижче в таблиці 3.

Приклад 143

Дослідження проліферації клітин

Клітини KMS11 (лінії мієломи людини) вирощували в середовищі IMDM (модифіковане Іглом середовище Дульбекко), до якого додавали 10 % ФБС (фетальна бичача сироватка), піруват натрію та антибіотики. У день проведення дослідження клітини в тому ж середовищі при щільності, рівній 2000 клітин/лунка, поміщали в лунки в 96-ямкових культуральних планшетах для тканин, так що зовнішні лунки були порожніми. Клітини MM1.s (лінії мієломи людини) вирощували в середовищі RPMI1640, до якого додавали 10 % ФБС, піруват натрію та антибіотики. У день проведення дослідження клітини в тому ж середовищі при щільності, рівній 5000 клітин/лунка, поміщали в лунки в 96-ямкових культуральних планшетах для тканин, так що зовнішні лунки були порожніми.

Досліджувані сполуки, отримані в ДМСО, розводили в ДМСО в 500 разів до необхідних кінцевих концентрацій і потім розводили в культуральному середовищі в 2 рази до кінцевих концентрацій. Однакові об'єми 2× сполук додавали в лунки 96-ямкових планшетів та інкубували при 37 °C протягом 3 днів.

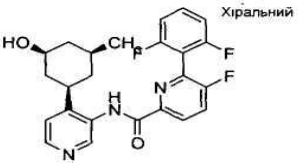
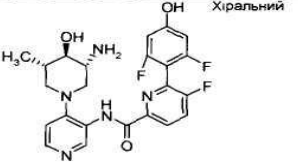

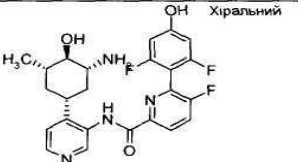
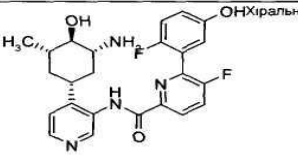
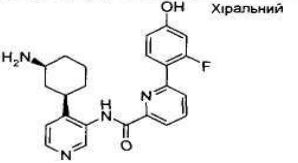
Через 3 дні планшети приводили в рівновагу при кімнатній температурі і у лунки з культурами додавали такі ж об'єми реагенту CellTiter-Glow (Promega). Планшети короточасно перемішували і за допомогою люмінометра визначали сигнал люмінесценції. За сигналами для клітин, обробленими за допомогою тільки ДМСО, і клітин, оброблених за допомогою

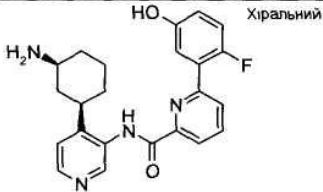
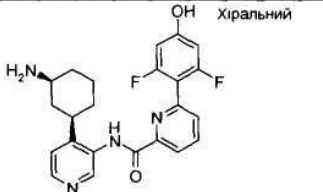
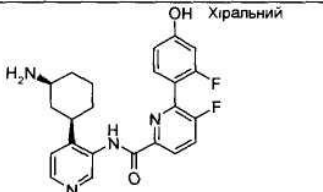
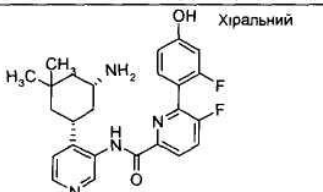
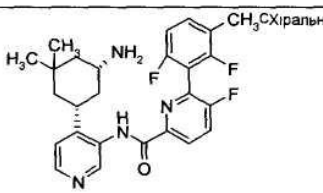
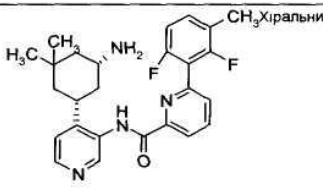
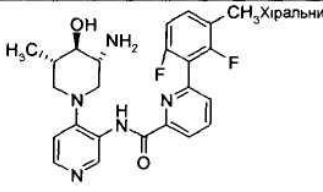
досліджуваної сполуки, розраховували інгібування у відсотках і ці значення використовували для визначення значень EC_{50} (тобто концентрацій досліджуваної сполуки, яка необхідна для забезпечення в клітинах ефекту, рівного 50 % від максимального) для досліджуваних сполук, які наведені нижче в таблиці 3.

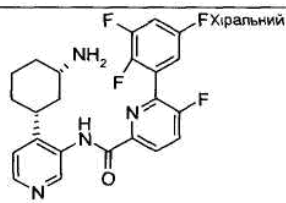
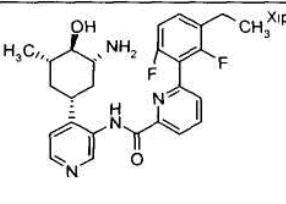
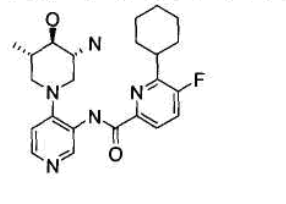
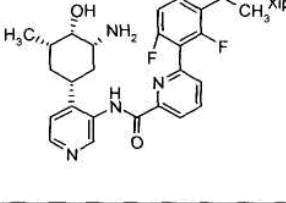
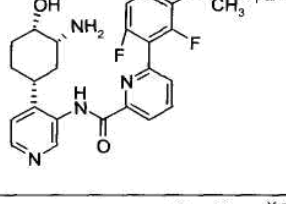
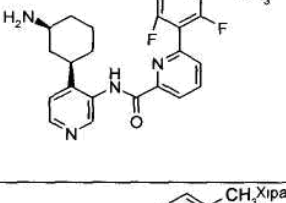
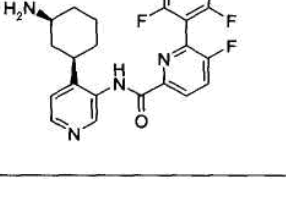
5 За методиками, описаними у прикладах 140 (дослідження витрати АТФ при впливі Pim1), 141 (дослідження витрати АТФ при впливі Pim2) і 142 (дослідження витрати АТФ при впливі Pim3), описаних вище, визначали концентрації IC_{50} для сполук наведених вище прикладів, які наведено в таблиці 3.

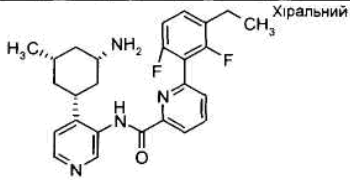

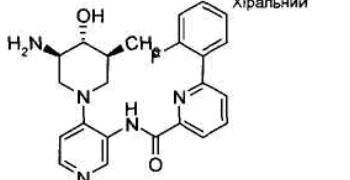


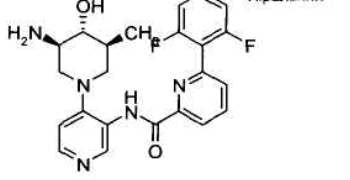
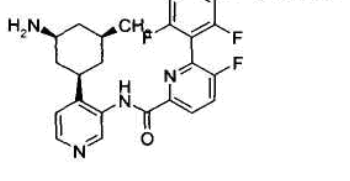
10 За методиками, описаними у прикладі 143 (дослідження проліферації клітин), визначали концентрації EC_{50} для сполук наведених вище прикладів для клітин KMS11, які наведено в таблиці 3.


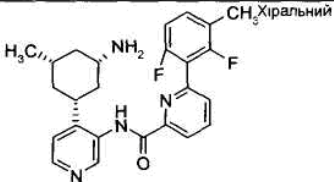
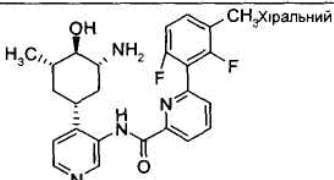
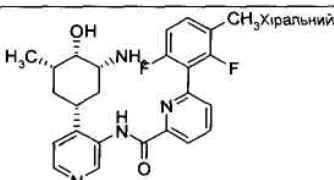
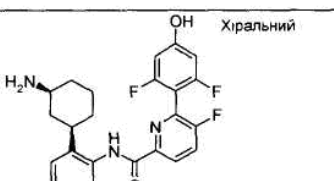
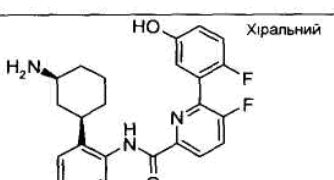
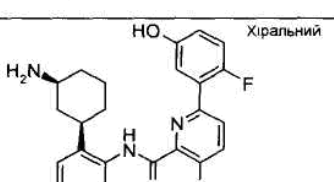
Таблиця 3

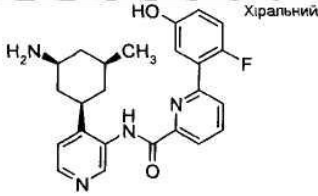
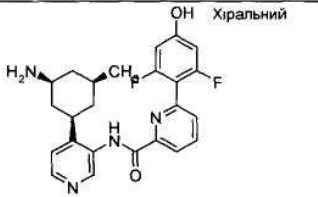
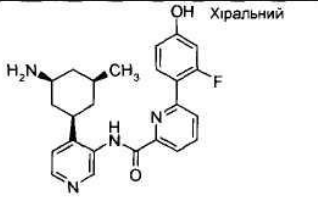
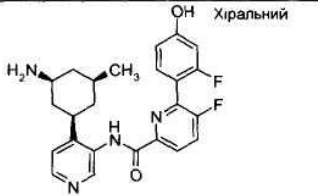
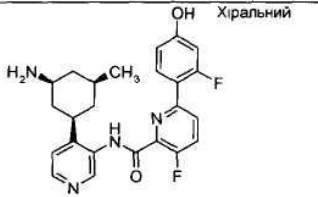
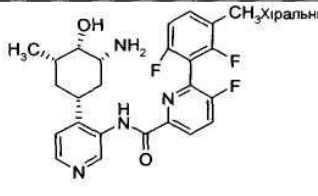

Приклад №/ ідентифікаційний № NVP	Структура	Pim1 IC_{50} мкМ	Pim2 IC_{50} мкМ	Pim3 IC_{50} мкМ	KMS11 -luc EC_{50} мкМ
1		0,001	0,018	0,006	7,6
2		0,001	0,001	0,001	0,07
3		0,001	0,001	0,001	0,01
4		0,001	0,003	0,002	1,3
5		0,003	0,020	0,009	4,8
6		0,002	0,012	0,003	4,1

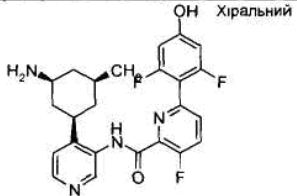
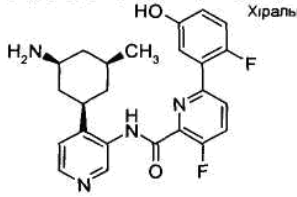
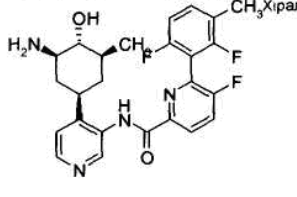
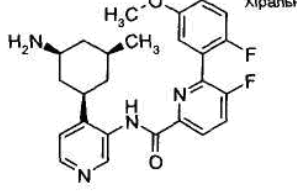
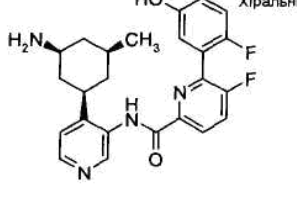
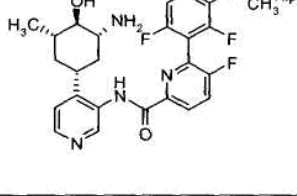
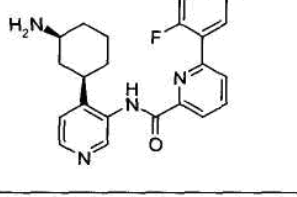
Приклад №/ ідентифікаційний № NVP	Структура	Pim1 IC ₅₀ мкМ	Pim2 IC ₅₀ мкМ	Pim3 IC ₅₀ мкМ	KMS11 -luc EC ₅₀ мкМ
7		0,001	0,008	0,002	0,33
8		0,001	0,004	0,002	0,51
9		0,001	0,008	0,002	1,6
10		0,001	0,012	0,006	2,9
11		0,001	0,005	0,004	2,6
12		0,001	0,010	0,004	2,4
13		0,001	0,004	0,003	0,67


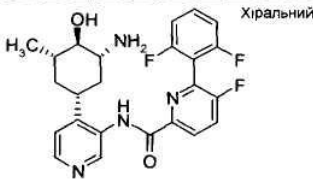
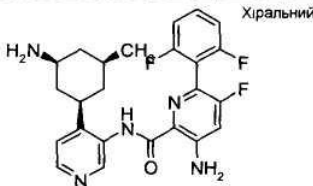
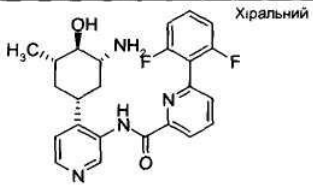
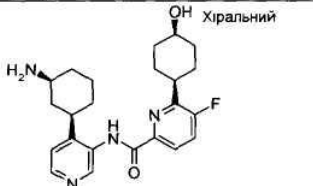
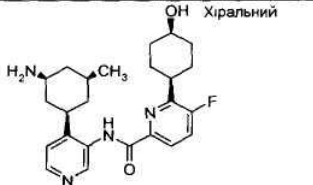
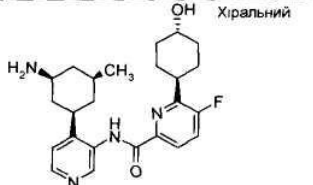
Приклад №/ ідентифікаційний № NVP	Структура	Pim1 IC ₅₀ мкМ	Pim2 IC ₅₀ мкМ	Pim3 IC ₅₀ мкМ	KMS11 -luc EC ₅₀ мкМ
14		0,006	0,040	0,012	8,5
15		0,003	0,027	0,006	5,5
16		0,001	0,003	0,003	1,7
17		0,001	0,013	0,005	3,5
18		0,003	0,062	0,007	6,3
19		0,003	0,054	0,007	4,5
20		0,001	0,007	0,003	1,5

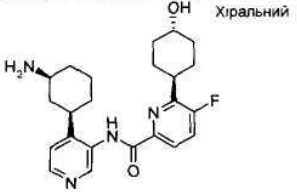
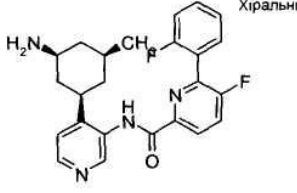
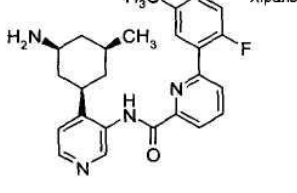
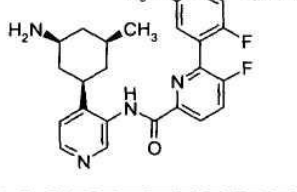
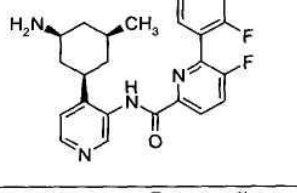
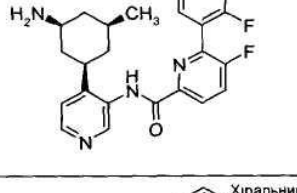
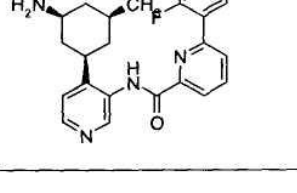
Приклад №/ ідентифікаційний № NVP	Структура	Pim1 IC ₅₀ мкМ	Pim2 IC ₅₀ мкМ	Pim3 IC ₅₀ мкМ	KMS11 -luc EC ₅₀ мкМ
21		0,002	0,013	0,006	3,3
22		0,001	0,002	0,003	0,21
23		0,002	0,005	0,003	1,9
24		0,001	0,002	0,001	0,62
25		0,001	0,002	0,002	0,37
26		0,001	0,002	0,002	0,29
27		0,001	0,003	0,002	0,95


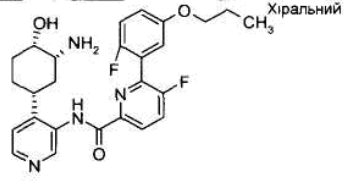
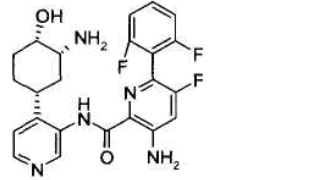
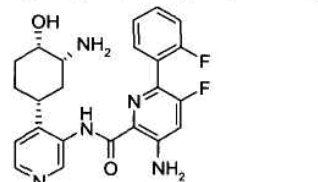
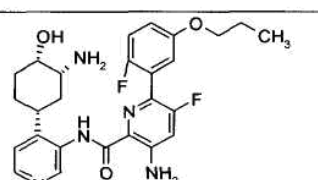

Приклад №/ ідентифікаційний № NVP	Структура	Pim1 IC ₅₀ мкМ	Pim2 IC ₅₀ мкМ	Pim3 IC ₅₀ мкМ	KMS11 -luc EC ₅₀ мкМ
28		0,001	0,011	0,002	2,2
29		0,001	0,004	0,003	1,4
30		0,002	0,012	0,004	2,1
31		0,002	0,007	0,004	1,1
32		0,001	0,004	0,003	0,39
33		0,001	0,009	0,003	1,4
34		0,004	0,067	0,006	6,0

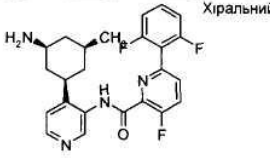
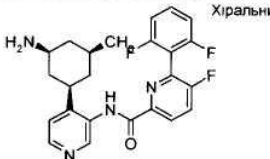

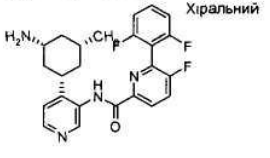

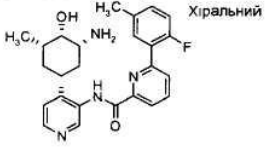
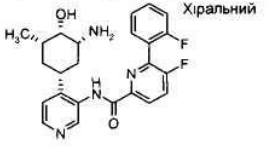
Приклад №/ ідентифікаційний № NVP	Структура	Pim1 IC ₅₀ мкМ	Pim2 IC ₅₀ мкМ	Pim3 IC ₅₀ мкМ	KMS11 -luc EC ₅₀ мкМ
35		0,001	0,006	0,003	0,67
36		0,001	0,003	0,003	0,24
37		0,002	0,007	0,005	1,5
38		0,001	0,004	0,003	0,73
39		0,007	0,028	0,012	6,6
40		0,001	0,003	0,002	0,99
41		0,002	0,027	0,005	2,0

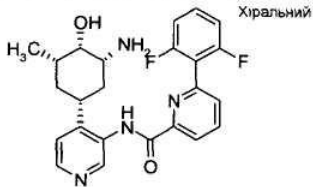
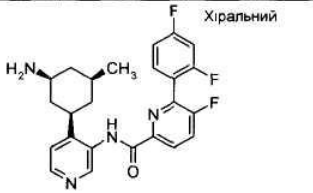


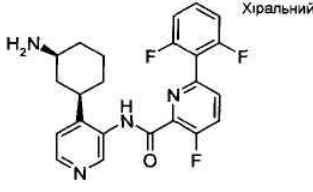
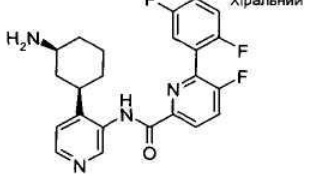
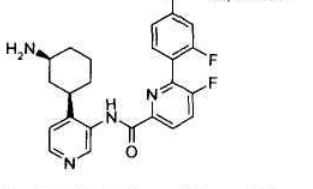
Приклад №/ ідентифікаційний № NVP	Структура	Pim1 IC ₅₀ мкМ	Pim2 IC ₅₀ мкМ	Pim3 IC ₅₀ мкМ	KMS11 -luc EC ₅₀ мкМ
42		0,001	0,002	0,002	3,0
43		0,001	0,006	0,002	2,2
44		0,001	0,002	0,002	1,9
45		0,001	0,002	0,002	1,3
46		0,001	0,002	0,002	0,76
47		0,001	0,004	0,003	1,3
48		0,007	0,076	0,009	

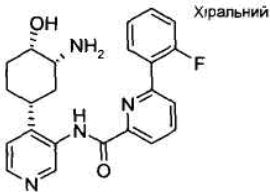
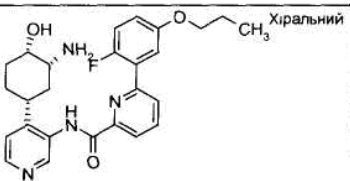
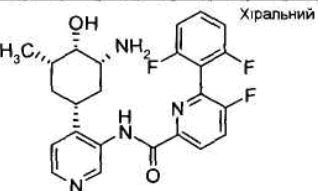

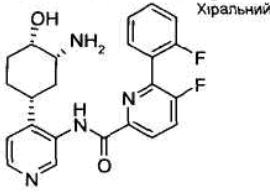
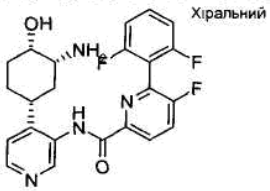
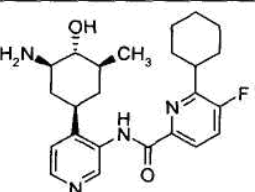
Приклад №/ ідентифікаційний № NVP	Структура	Pim1 IC ₅₀ мкМ	Pim2 IC ₅₀ мкМ	Pim3 IC ₅₀ мкМ	KMS11 -luc EC ₅₀ мкМ
49		0,001	0,003	0,002	1,8
50		0,001	0,003	0,002	1,2
51		0,001	0,002	0,001	0,31
52		0,001	0,003	0,002	0,83
53		0,010	0,149	0,065	>10
54		0,003	0,026	0,024	3,8
55		0,003	0,011	0,030	4,9

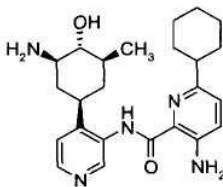

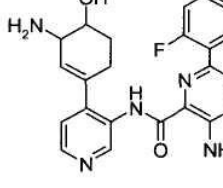
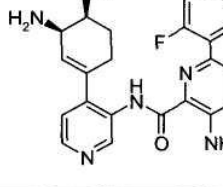
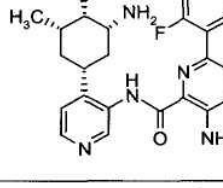
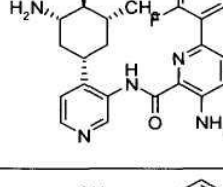
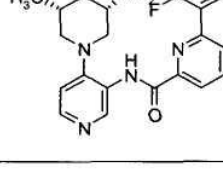
Приклад №/ ідентифікаційний № NVP	Структура	Pim1 IC ₅₀ мкМ	Pim2 IC ₅₀ мкМ	Pim3 IC ₅₀ мкМ	KMS11 -luc EC ₅₀ мкМ
56	 Хіральний	0,011	0,081	0,102	>10
57	 Хіральний	0,001	0,004	0,002	1,4
58	 Хіральний	0,001	0,008	0,003	1,8
59	 Хіральний	0,001	0,003	0,002	1,1
60	 Хіральний	0,001	0,005	0,003	1,3
61	 Хіральний	0,001	0,006	0,004	1,2
62	 Хіральний	0,001	0,007	0,003	2,4



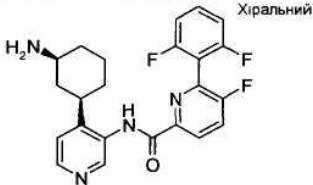
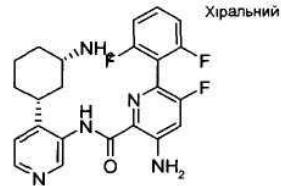
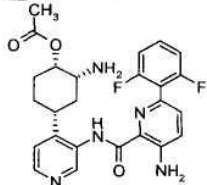
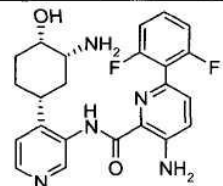
Приклад №/ ідентифікаційний № NVP	Структура	Pim1 IC ₅₀ мкМ	Pim2 IC ₅₀ мкМ	Pim3 IC ₅₀ мкМ	KMS11 -luc EC ₅₀ мкМ
63		0,001	0,003	0,002	0,53
64		0,002	0,076	0,005	5,6
65		0,001	0,004	0,003	0,16
66		0,001	0,004	0,002	0,52
67		0,001	0,007	0,003	1,2
68		0,001	0,008	0,004	1,4

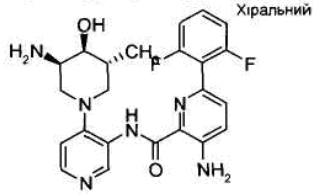
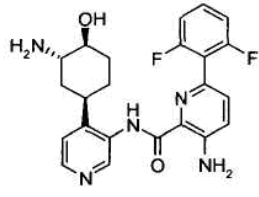
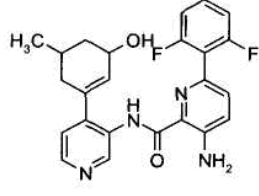
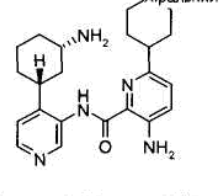
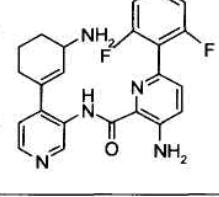
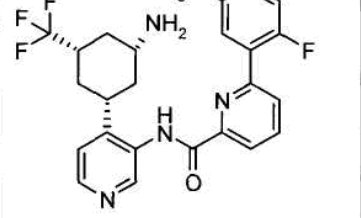
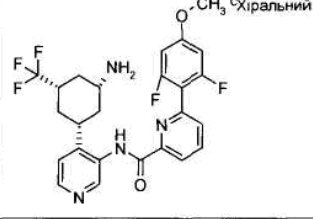
Приклад №/ ідентифікаційний № NVP	Структура	Pim1 IC ₅₀ мкМ	Pim2 IC ₅₀ мкМ	Pim3 IC ₅₀ мкМ	KMS11 -luc EC ₅₀ мкМ
69		0,003	0,007	0,006	1,0
70		0,001	0,002	0,002	0,48
71		0,662	1,947	1,05	
72		0,095	0,522	0,369	
73		0,001	0,008	0,004	1,4
74		0,001	0,017	0,004	2,9
75		0,001	0,008	0,003	2,1

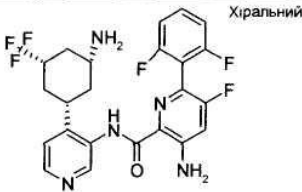
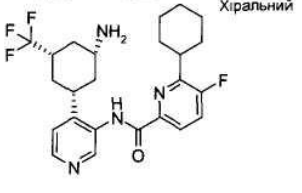

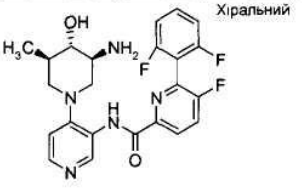
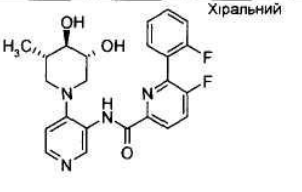
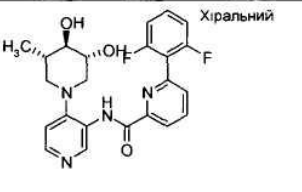
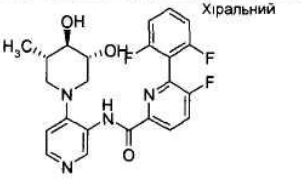
Приклад №/ ідентифікаційний № NVP	Структура	Pim1 IC ₅₀ мкМ	Pim2 IC ₅₀ мкМ	Pim3 IC ₅₀ мкМ	KMS11 -luc EC ₅₀ мкМ
76		0,001	0,003	0,002	0,83
77		0,001	0,013	0,003	3,9
78		0,002	0,015	0,003	3,6
79		0,002	0,020	0,003	4,6
80		0,006	0,044	0,007	7,9
81		0,002	0,025	0,005	5,940
82		0,003	0,080	0,009	>10


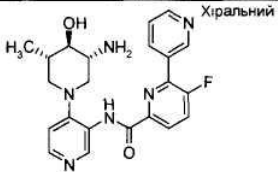
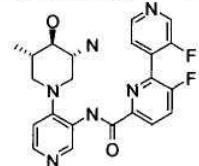
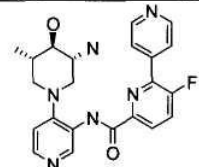
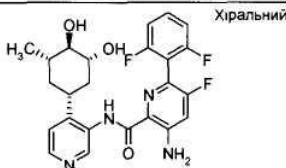
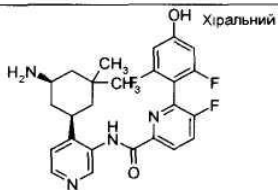
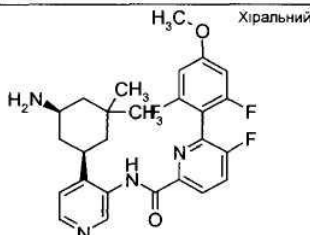
Приклад №/ ідентифікаційний № NVP	Структура	Pim1 IC ₅₀ мкМ	Pim2 IC ₅₀ мкМ	Pim3 IC ₅₀ мкМ	KMS11 -luc EC ₅₀ мкМ
83	 Хіральний	0,004	0,048	0,005	>10
84	 Хіральний	0,004	0,163	0,007	6,9
85	 Хіральний	0,001	0,003	0,002	0,41
86	 Хіральний	0,031	0,124	0,106	6,1
87	 Хіральний	0,002	0,035	0,005	7,7
88	 Хіральний	0,001	0,011	0,005	0,79
89		0,008	0,021	0,029	

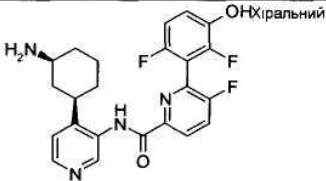
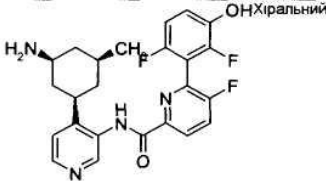

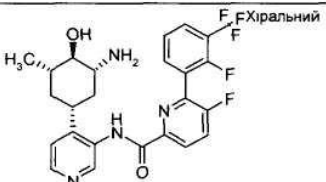
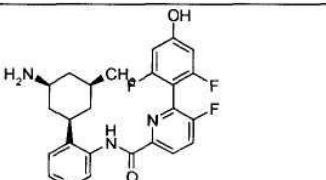
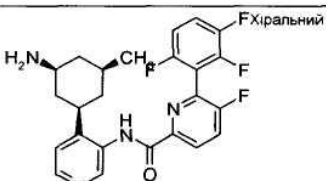
Приклад №/ ідентифікаційний № NVP	Структура	Pim1 IC ₅₀ мкМ	Pim2 IC ₅₀ мкМ	Pim3 IC ₅₀ мкМ	KMS11 -luc EC ₅₀ мкМ
90		0,003	0,010	0,012	
91		0,003	0,012	0,021	2,9
92		0,002	0,009	0,005	
93		0,001	0,008	0,005	
94		0,001	0,003	0,005	0,239
95		0,001	0,005	0,006	0,537
96		0,001	0,001	0,001	0,03

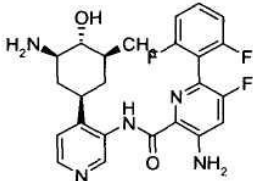

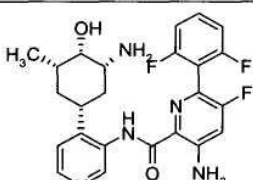
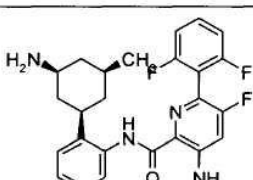
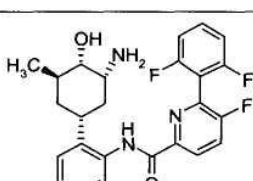
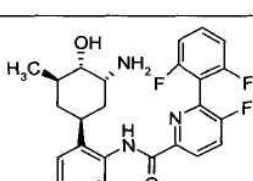
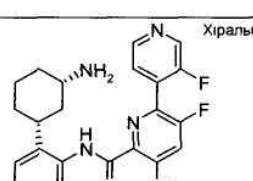
Приклад №/ ідентифікаційний № NVP	Структура	Pim1 IC ₅₀ мкМ	Pim2 IC ₅₀ мкМ	Pim3 IC ₅₀ мкМ	KMS11 -luc EC ₅₀ мкМ
97		0,002	0,010	0,007	3,3
98		0,002	0,005	0,005	0,81
99		0,001	0,005	0,003	0,93
100		0,001	0,001	0,001	0,28
101		0,002	0,007	0,005	
102		0,001	0,004	0,004	0,87

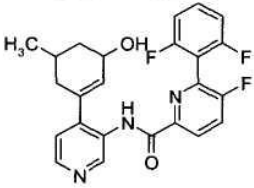
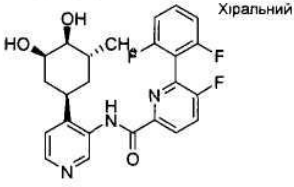

Приклад №/ ідентифікаційний № NVP	Структура	Pim1 IC ₅₀ мкМ	Pim2 IC ₅₀ мкМ	Pim3 IC ₅₀ мкМ	KMS11 -luc EC ₅₀ мкМ
103		0,002	0,008	0,004	
104		0,003	0,013	0,005	
105		0,001	0,006	0,004	
106		0,005	0,022	0,014	
107		0,002	0,007	0,006	0,93
108		0,001	0,007	0,003	
109		0,001	0,002	0,002	

Приклад №/ ідентифікаційний № NVP	Структура	Pim1 IC ₅₀ мкМ	Pim2 IC ₅₀ мкМ	Pim3 IC ₅₀ мкМ	KMS11 -luc EC ₅₀ мкМ
110		0,001	0,001	0,001	
111		0,002	0,005	0,011	
112		0,001	0,001	0,001	
113		0,004	0,089	0,028	
114		0,001	0,003	0,001	0,64
115		0,001	0,002	0,001	0,59
116		0,001	0,001	0,001	0,29

Приклад №/ ідентифікаційний № NVP	Структура	Pim1 IC ₅₀ мкМ	Pim2 IC ₅₀ мкМ	Pim3 IC ₅₀ мкМ	KMS11 -luc EC ₅₀ мкМ
117		0,001	0,006	0,002	2,5
118		0,004	0,029	0,009	4,6
119		0,001	0,004	0,002	1,2
120		0,003	0,018	0,007	8,5
121		0,001	0,001	0,002	
122		0,001	0,002	0,002	0,23
123		0,001	0,004	0,002	0,49

Приклад №/ ідентифікаційний № NVP	Структура	Pim1 IC ₅₀ мкМ	Pim2 IC ₅₀ мкМ	Pim3 IC ₅₀ мкМ	KMS11 -luc EC ₅₀ мкМ
124		0,001	0,002	0,001	0,78
125		0,001	0,001	0,001	0,41
126		0,002	0,068	0,017	
127		0,011	0,131	0,027	
128		0,001	0,001	0,001	0,26
129		0,001	0,003	0,002	1,2

Приклад №/ ідентифікаційний № NVP	Структура	Pim1 IC ₅₀ мкМ	Pim2 IC ₅₀ мкМ	Pim3 IC ₅₀ мкМ	KMS11 -luc EC ₅₀ мкМ
130		0,002	0,007	0,008	1,0
131		0,002	0,007	0,006	0,43
132		0,001	0,005	0,006	0,38
133		0,001	0,004	0,007	0,24
134		0,002	0,016	0,008	1,9
135		0,023	0,088	0,036	
136		0,002	0,024	0,009	6,4

Приклад №/ ідентифікаційний № NVP	Структура	Pim1 IC ₅₀ мкМ	Pim2 IC ₅₀ мкМ	Pim3 IC ₅₀ мкМ	KMS11 -luc EC ₅₀ мкМ
137		0,001	0,020	0,007	
138		0,002	0,045	0,006	
139		0,001	0,005	0,004	1,9

Приклад 144

Біологічна методика: Модулювання фармакологічної мішені і дослідження ефективності для моделі ксеротрансплантата множинної мієломи

- 5 Ракові клітини множинної мієломи KMS11-luc, узяті в Suzanne Trudel (University Health Network, Toronto, Canada), яким за допомогою ретровірусної трансфекції додана здатність стабільно експресувати люциферазу, зберігали в модифікованому за методикою Дюльбекко середовищі Голка з додаванням 10 % інактивованої нагріванням фетальної бичачої сироватки і 1 % глутаміну (Invitrogen, Inc.). Для всіх фармакологічних досліджень in vivo використовували
- 10 самок мишей SCID/bg (у віці 8-12 тижнів, 20-25 г, Charles River). Мишей поміщали в клітини і з ними поводилися відповідно до вимог керівництв штату і федеральних керівництв по лікуванню людей і поводженню з лабораторними тваринами і їм у необмеженій кількості надавали їжу та воду. Ракові клітини збирали з культур у середині фази логарифмічного росту, кількість життєздатних клітин визначали за допомогою обладнання для автоматичного підрахунку клітин
- 15 (Vi-CELL, Beckman-Coulter) і клітини повторно суспендували в рівних частинах збалансованого сольового розчину Хенкса і Matrigel (Invitrogen, Inc.). У правий бік кожної миші підшкірно вводили по 10 млн клітин. Лікування сполуками починали, коли об'єм пухлини становив рівним 250-350 мм³ при дослідженнях PK/PD і 150-250 мм³ при дослідженнях ефективності, і об'єми пухлин визначали за допомогою програмного забезпечення StudyDirector (Studylog Systems, Inc.). При лікуванні всі сполуки вводили перорально.

- 20 При дослідженні in vivo модуляції мішені у випадку вивчення залежності від часу для PK/PD мишам з пухлинами перорально вводили одну дозу розріджувача або сполуку в різних концентраціях. Через 1, 8 і 24 год. після введення в окремих мишей брали проби тканини пухлини та крові. Висічені тканини пухлини швидко заморожували та подрібнювали за допомогою охолодженої рідким азотом криогенної ступки та маточки. Проби крові відбирали за допомогою пункції серця і плазму відокремлювали з використанням пробірок для центрифуги, що містять гепарин літію, у сепараторі плазми (BD Microtainer). Заморожені проби плазми відповідно до інструкцій виробника піддавали лізису в холодному буфері (Meso Scale Discovery), до якого доданий інгібітор протеази (Roche), що не містить етилендіамінтетраоцтову кислоту,
- 30 інгібітори фосфатази 1 і 2 і 1M NaF (Sigma). Після гомогенізації в апараті Даунса або апараті

для лізису MagNA Lyser (Roche) і після центрифугування при 300×g протягом 30 хв при 4 °C одержували прозору надосадову рідину і концентрацію білка визначали за допомогою BCA (Biorad). Модулювання мішені оцінювали за допомогою подвійного набору Meso Scale фосфо-Bad^{Ser112}/загальний Bad відповідно до інструкцій виробника. Коротко, методика полягала в наступному: однакові кількості білка поміщали в кожну лунку подвійного 96-ямкового планшета Meso Scale фосфо-Serine¹¹²/загальний Bad (Meso Scale Discovery) і проби при струшуванні інкубували протягом 30 хв при кімнатній температурі або протягом ночі при 4 °C. Планшети промивали 1× MSD промивним буфером і в лунки додавали детектуючі антитіла Sulfo-Tag і при струшуванні інкубували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Планшети ще раз промивали і вміст зв'язаної речовини, що досліджується, визначали після додавання в лунки буфера для зчитування T. Планшети зчитували за допомогою приладу SECTOR Imager 6000 (Meso Scale Discovery). Відношення сигналу pBad до сигналу загального Bad використовували для корекції виживаності для різних проб. Дані, наведені в представленій нижче таблиці, характеризують інгібування типовими сполуками, запропонованими в цьому винаході, і являють собою виражене у відсотках відношення ступеня фосфорилювання pBadser¹¹² до ступеня фосфорилювання загального Bad, нормоване на тварин контрольної групи, яким вводили розріджувач. Ступінь модулювання виражали у відсотках у порівнянні з тваринами контрольної групи, яким вводили розріджувач (НУ, не встановлено).

Сполука прикладу №	1 год.	8 год.	24 год.
99 (50 мг/кг)	40	55	0
99 (100 мг/кг)	62	66	24
70 (25 мг/кг)	34	50	НУ
70 (50 мг/кг)	28	62	0
70 (100 мг/кг)	5	67	68
96 (25 мг/кг)	0	24	НУ
96 (50 мг/кг)	44	69	16
96 (100 мг/кг)	58	71	53

Для дослідження ефективності мишей з пухлинами рандомізували в групи з еквівалентними коливаннями об'ємів пухлин у діапазоні 150-250 мм³ з використанням програмного забезпечення StudyDirector (StudyLog Systems, Inc.). Після рандомізації мишам 1 або 2 рази на добу перорально вводили сполуку в 200 мкл розріджувача в різних концентраціях. Ріст пухлини і масу тіла тварини визначали щонайменше 2 рази на тиждень і щодня проводили клінічний огляд для вивчення можливої токсичності препарату. Тварин виключали з дослідження, якщо об'єм пухлини перевищував 2500 мм³ або зменшення маси тіла перевищувало 20 % від початкового значення.

Ефективність сполуки прикладу 99 оцінювали за допомогою моделі ксенотрансплантату KMS11-luc, коли мишам перорально вводили сполуку прикладу 99 два рази на добу по 50 і 100 мг/кг і один раз на добу по 100 мг/кг протягом 14 днів. Введення починали, коли об'єми пухлин ставали рівними приблизно 250 мм³. Як показано на фіг. 1, сполука прикладу 99 виявляє залежний від дози вплив in vivo і придушення росту пухлини спостерігається при введенні 50 мг/кг два рази на добу (92 %) і 100 мг/кг два рази на добу (регресія 4 %). Введення один раз на добу по 100 мг/кг було менш ефективним (65 %), ніж введення два рази на добу. Ці результати корелюють зі ступенем і величиною модулювання pBadser¹¹² і показують, що для забезпечення максимальної ефективності необхідно значне і тривале модулювання мішені.

Ефективність сполуки прикладу 70 оцінювали за допомогою моделі ксенотрансплантату KMS11-luc, коли мишам перорально вводили сполуку прикладу 80 два рази на добу по 25 і 50 мг/кг і один раз на добу по 100 мг/кг протягом 14 днів. Введення починали, коли об'єми пухлин ставали рівними приблизно 225 мм³. Як показано на фіг. 2, сполука прикладу 70 виявляє залежний від дози вплив in vivo і придушення росту пухлини спостерігалось при введенні 25 мг/кг (65 %) і 50 мг/кг (100 %). Значне придушення росту пухлини також спостерігалось при введенні 100 мг/кг один раз на добу (84 %).

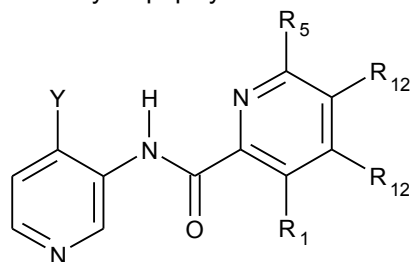
Ефективність сполуки прикладу 96 оцінювали за допомогою моделі ксенотрансплантату KMS11-luc, коли мишам перорально вводили сполуку прикладу 96 два рази на добу по 25 і 50 мг/кг, і один раз на добу по 100 мг/кг протягом 14 днів. Введення починали, коли об'єми пухлин ставали рівними приблизно 225 мм³. Як показано на фіг. 3, сполуку прикладу 96 виявляє залежний від дози вплив in vivo і придушення росту пухлини спостерігається при введенні 25 мг/кг (67 %) і 50 мг/кг (96 %). Значне придушення росту пухлини також спостерігалось при введенні 100 мг/кг один раз на добу (88 %).

Хоча представлені та описані ілюстративні варіанти здійснення, слід розуміти, що без відхилення від сутності та обсягу цього винаходу в нього можуть бути внесені різні зміни.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5

1. Сполука формули II



II

або її стереоізомер, таутомер або фармацевтично прийнятна сіль, у якій

10 Y являє собою циклогексил, що містить 1-3 замісники, вибрані з групи, що включає гідроксигрупу, аміногрупу, C₁-C₄-алкіл і C₁-C₄-галогеналкіл;

R₁ являє собою водень, -NH₂ або галоген;

R₁₂ у кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає водень і галоген; і

15 R₅ вибраний з групи, що включає циклогексил, феніл і піридил, причому зазначений циклогексил, зазначений феніл і зазначений піридил усі незалежно містять до 3 замісників, вибраних з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C₁-C₄-алкіл і OC₁-C₄-алкіл.

2. Сполука за п. 1, у якій Y містить 1-3 замісники, вибрані з групи, що включає метил, гідроксигрупу, аміногрупу та CF₃.

3. Сполука за п. 1, у якій R₁ являє собою водень, аміногрупу або фтор.

20 4. Сполука за п. 1, у якій R₅ являє собою феніл, що містить до 3 замісників, вибраних з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C₁-C₄-алкіл та OC₁-C₄-алкіл.

5. Сполука за п. 4, у якій Y містить 1-3 замісники, вибрані з групи, що включає метил, гідроксигрупу, аміногрупу та CF₃; R₁ являє собою водень; і R₅ являє собою феніл, що містить до 3 замісників, вибраних з групи, що включає фтор, гідроксигрупу, метил, етил, метоксигрупу та пропоксигрупу.

25 6. Сполука за п. 5, у якій R₁ являє собою 2,6-дифторфеніл.

7. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що включає

N-(4-((3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід;

30 3-аміно-N-(4-((1R,3R,4S,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)піколінамід;

N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-

фторпіколінамід;

3-аміно-N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід і

35 N-(4-((3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід;

або її стереоізомер, таутомер або фармацевтично прийнятна сіль.

8. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-7 та фармацевтично прийнятний носій або наповнювач.

9. Фармацевтична композиція за п. 8, яка додатково містить щонайменше один додатковий засіб для лікування раку.

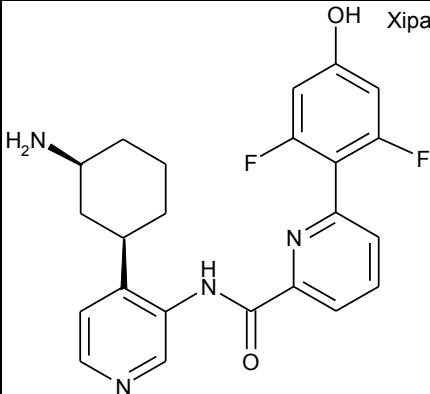
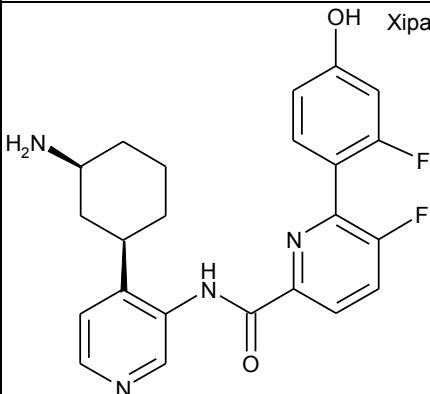
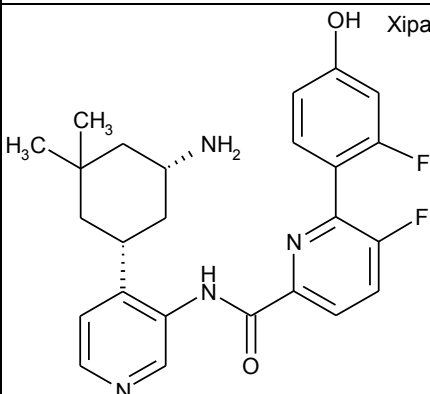
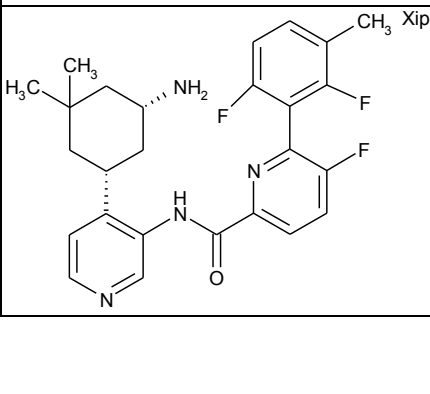
40 10. Фармацевтична композиція за п. 9, у якій додатковий засіб вибраний з групи, що включає іринотекан, топотекан, гемцитабін, 5-фторурацил, лейковорин, карбоплатин, цисплатин, таксани, тезацитабін, циклофосфамід, алкалоїди барвінку, іматиніб (глібек), антрацикліни, ритуксимаб і трастузумаб.

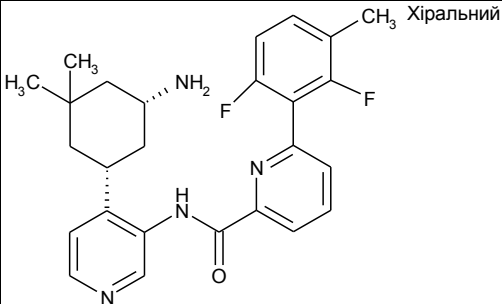
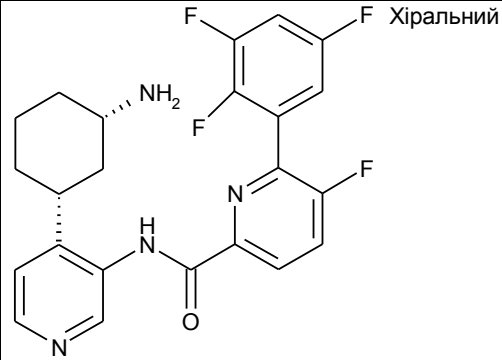
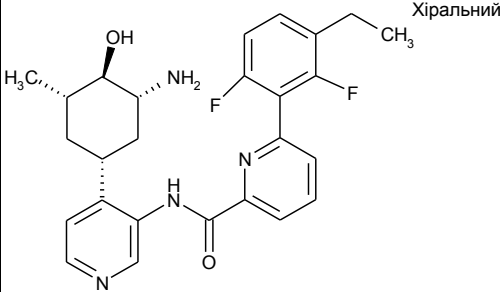
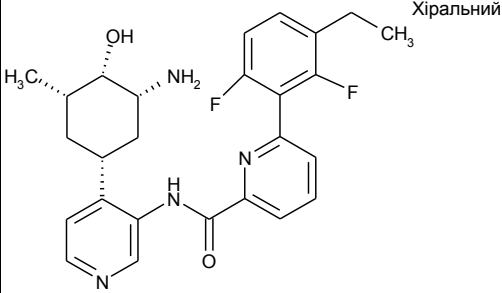
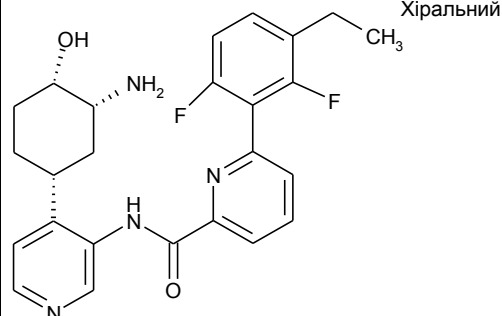
45 11. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, призначена для застосування для лікування патологічного стану шляхом модуляції активності провірусної інтеграції кінази Мелоні (кінази PIM).

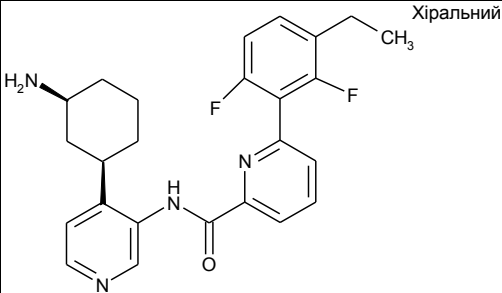
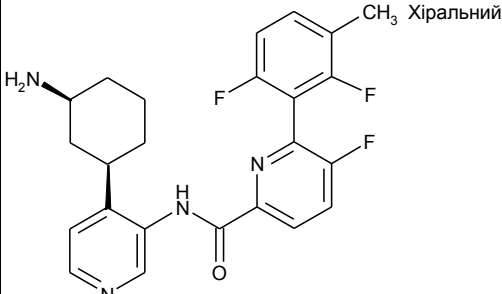
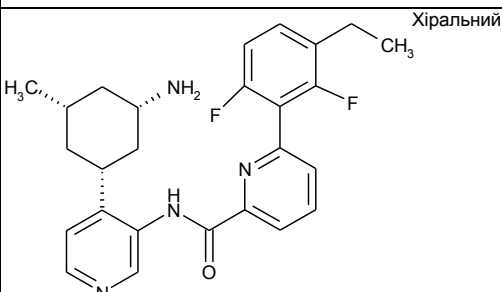
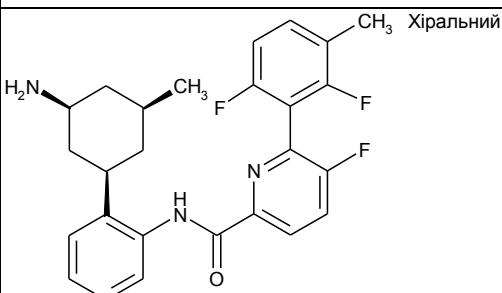
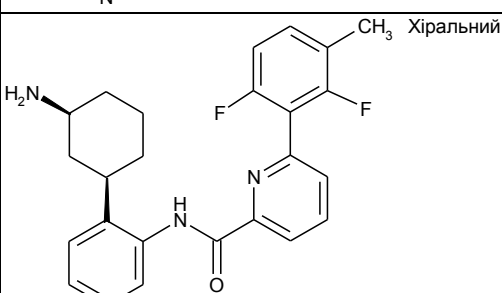
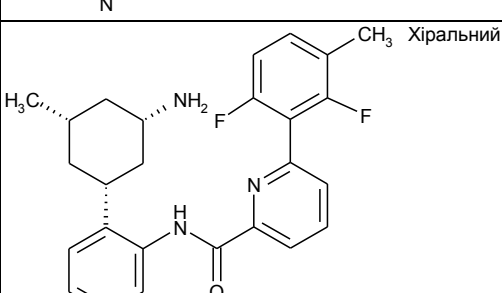
12. Сполука за п. 11, де патологічним станом є рак, вибраний з групи, що включає карциному легенів, підшлункової залози, щитовидної залози, яєчників, сечового міхура, молочної залози, передміхурової залози або товстої кишки, меланому, мієлолейкоз, множинну мієлому і еритролейкоз, ворсинчасту аденому товстої кишки та остеосаркому.

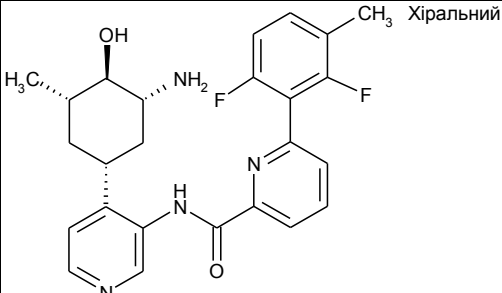
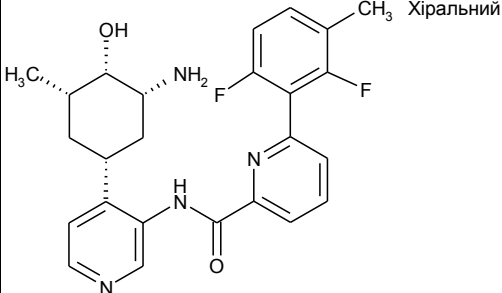
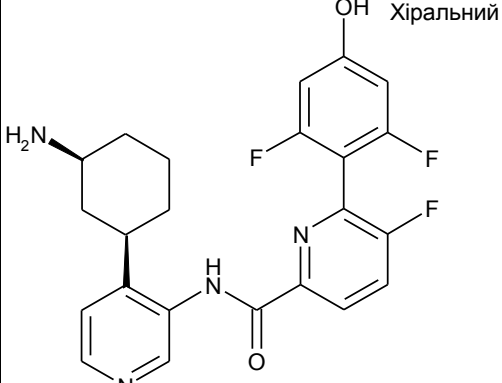
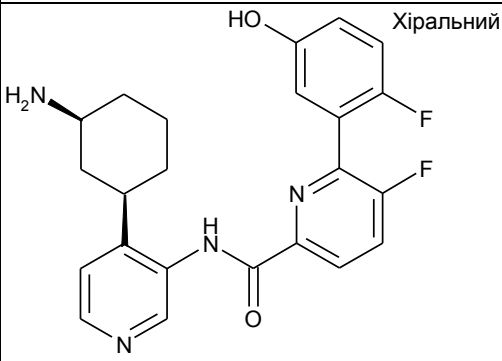
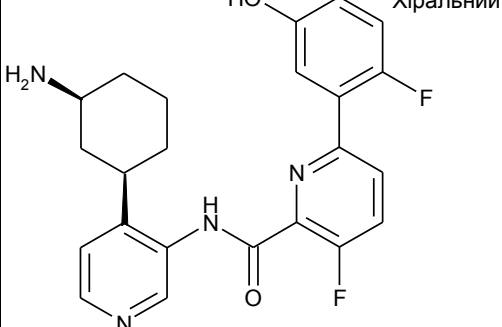
50 13. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що включає:

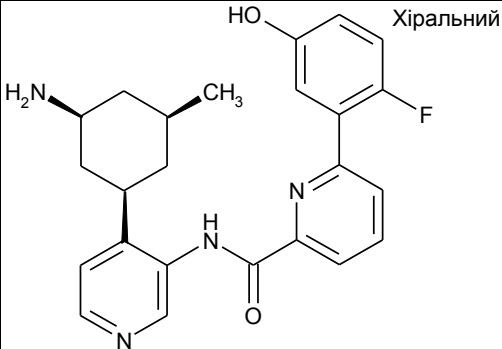
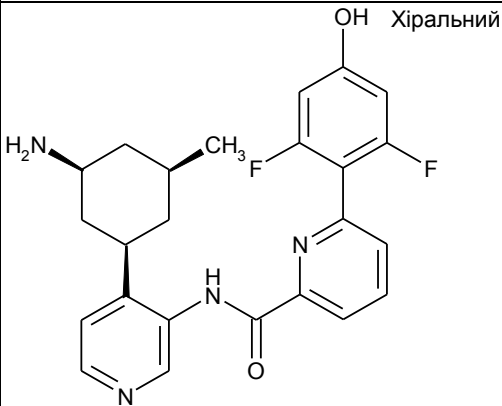
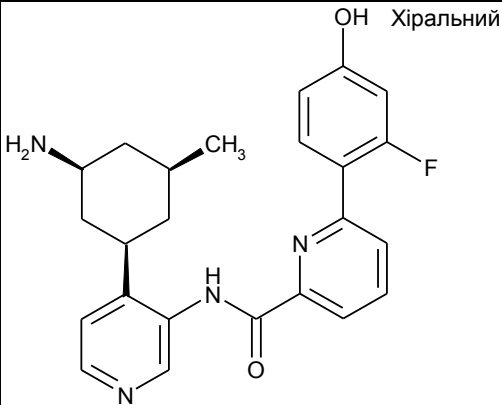
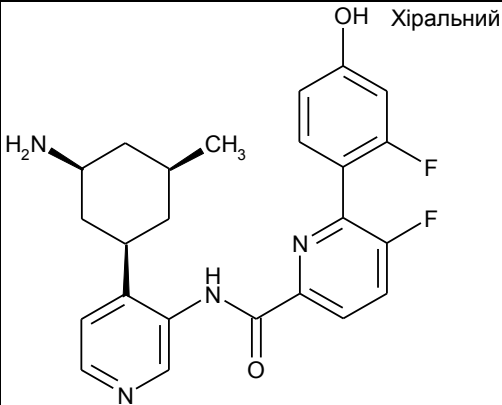
1	<p>Хіральний</p> <p>6-(2,6-дифторфеніл)-5-фтор-N-(4-((1R,3S,5S)-3-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)піколінамід</p>	
4	<p>Хіральний</p> <p>N-(4-((1R,3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-4-гідроксифеніл)-5-фторпіколінамід</p>	
5	<p>Хіральний</p> <p>N-(4-((1R,3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2-фтор-5-гідроксифеніл)піколінамід</p>	
6	<p>Хіральний</p> <p>N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2-фтор-4-гідроксифеніл)піколінамід</p>	
7	<p>Хіральний</p> <p>N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2-фтор-5-гідроксифеніл)піколінамід</p>	

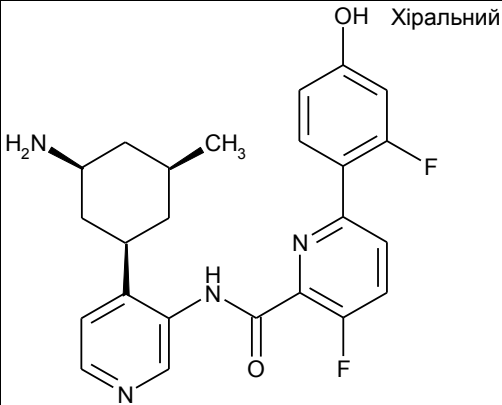
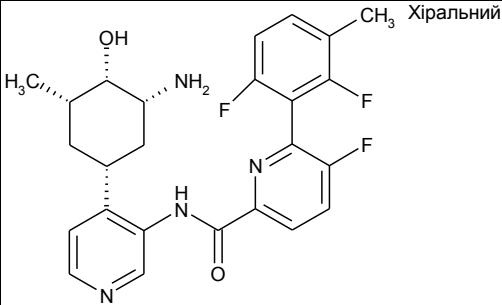
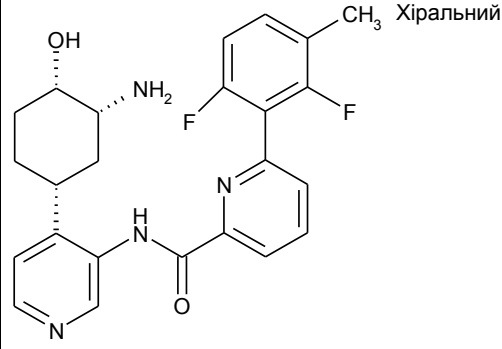
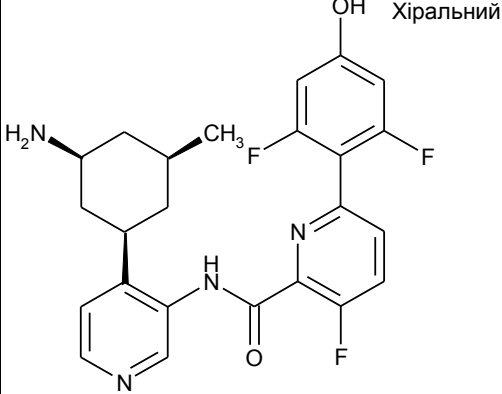
8	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-4-гідроксифеніл)піколінамід
9	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2-фтор-4-гідроксифеніл)піколінамід
10	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,5R)-5-аміно-3,3-диметилциклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2-фтор-4-гідроксифеніл)піколінамід
11	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,5R)-5-аміно-3,3-диметилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-3-метилфеніл)-5-фторпіколінамід

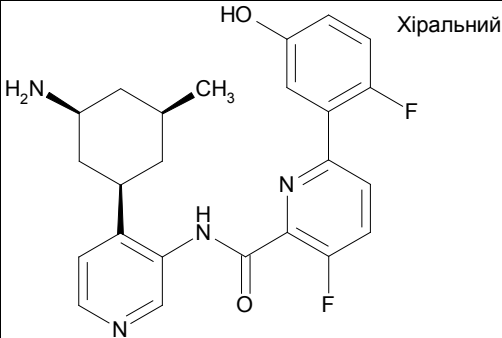
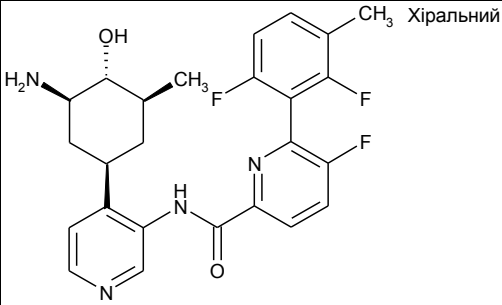
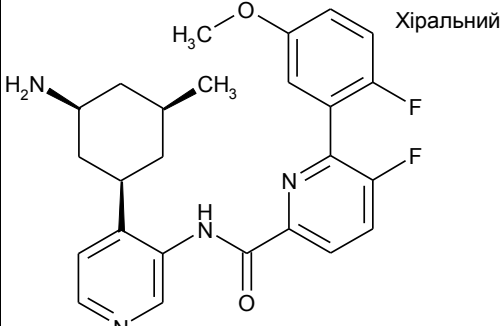
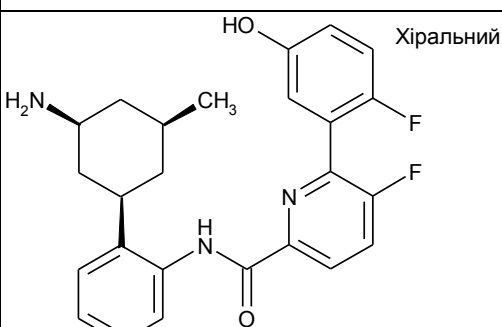
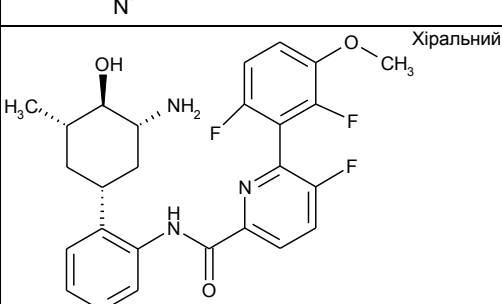
12	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,5R)-5-аміно-3,3-диметилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-3-метилфеніл)піколінамід
14	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2,3,5-трифторфеніл)піколінамід
15	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(3-етил-2,6-дифторфеніл)піколінамід
17	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3R,4S,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(3-етил-2,6-дифторфеніл)піколінамід
18	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3R,4S)-3-аміно-4-гідроксициклогексил)піридин-3-іл)-6-(3-етил-2,6-дифторфеніл)піколінамід

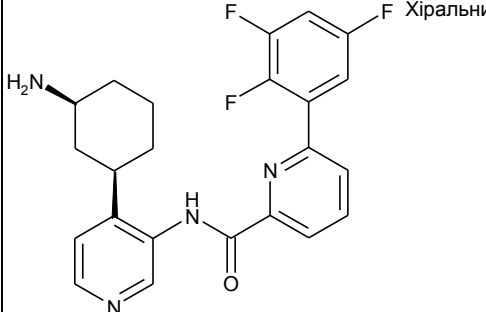
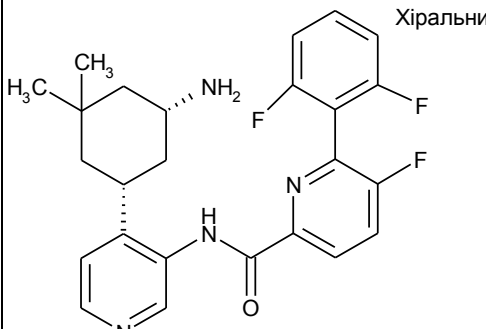
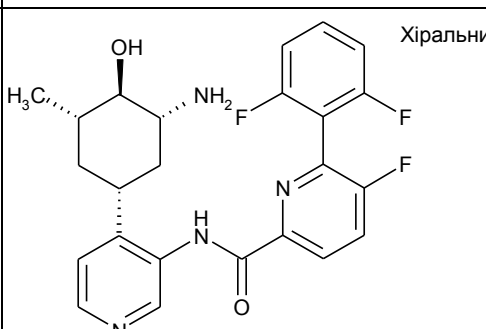
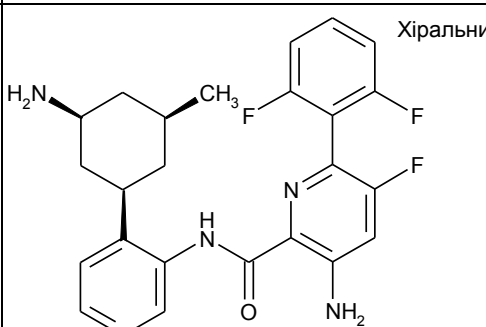
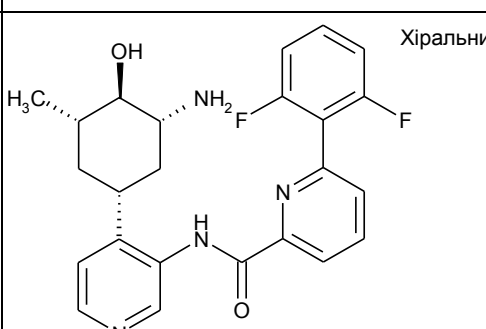
19		N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(3-етил-2,6-дифторфеніл)піколінамід
20		N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-3-метилфеніл)-5-фторпіколінамід
21		N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(3-етил-2,6-дифторфеніл)піколінамід
27		N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-3-метилфеніл)-5-фторпіколінамід
28		N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-3-метилфеніл)піколінамід
29		N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-3-метилфеніл)піколінамід

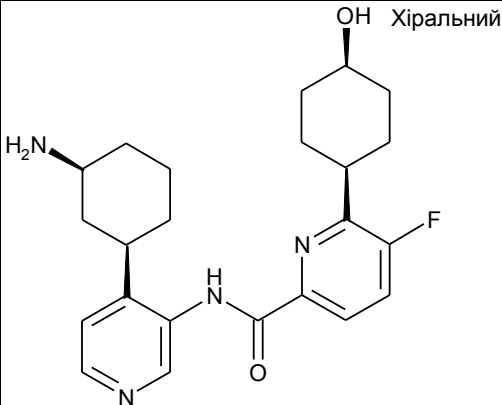
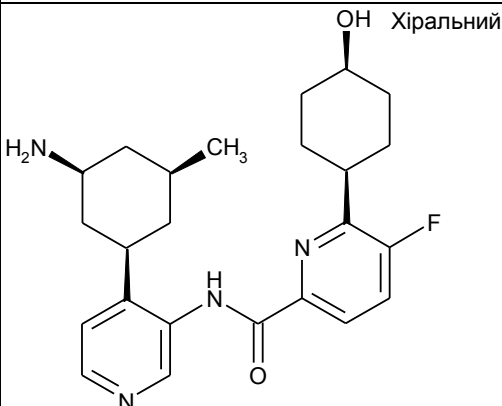
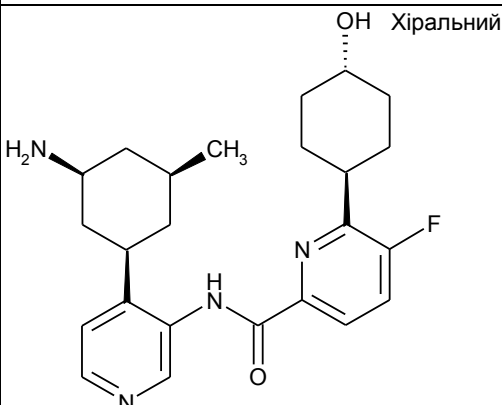
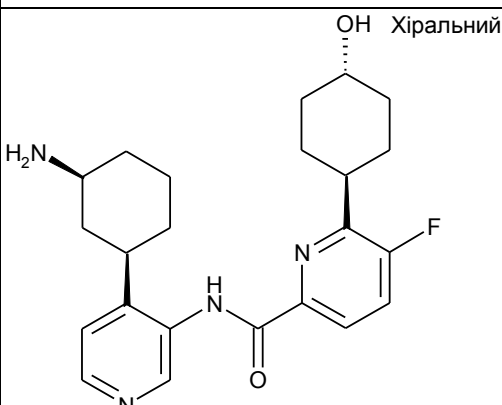
30		N-(4-((1R,3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-3-метилфеніл)піколінамід
31		N-(4-((1R,3R,4S,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-3-метилфеніл)піколінамід
32		N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-4-гідроксифеніл)-5-фторпіколінамід
33		N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2-фтор-5-гідроксифеніл)піколінамід
34		N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-3-фтор-6-(2-фтор-5-гідроксифеніл)піколінамід

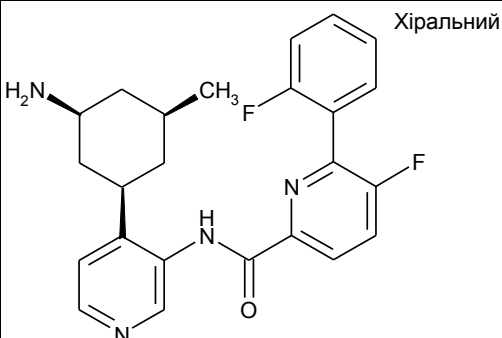
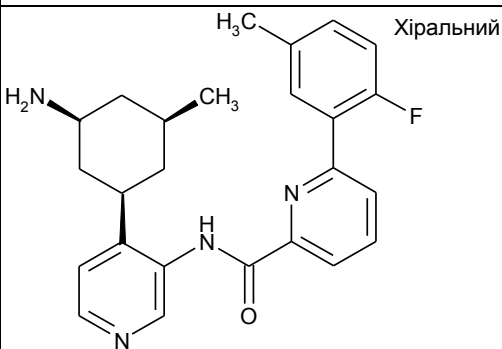
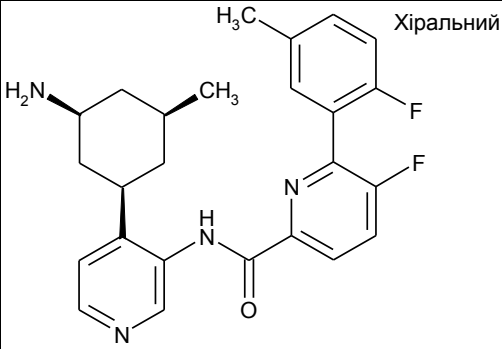
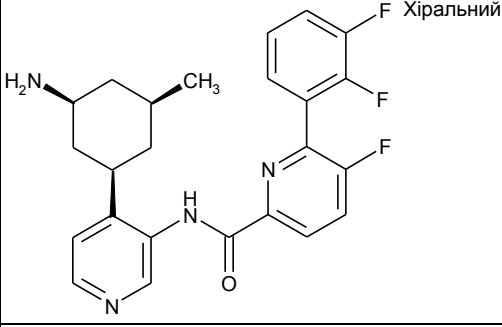
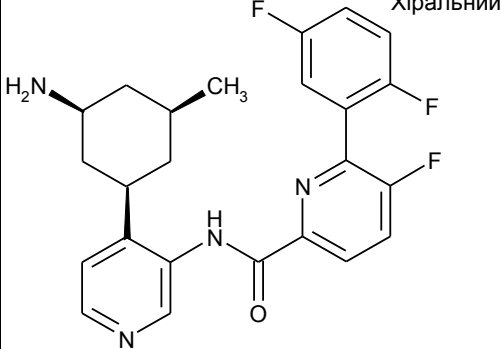
35	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2-фтор-5-гідроксифеніл)піколінамід
36	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-4-гідроксифеніл)піколінамід
37	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2-фтор-4-гідроксифеніл)піколінамід
38	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2-фтор-4-гідроксифеніл)піколінамід

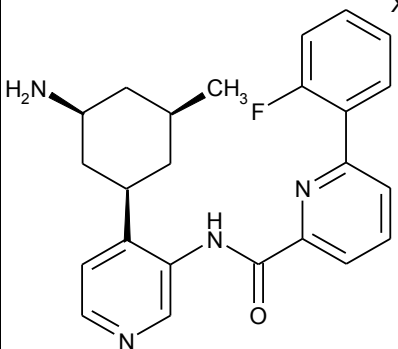
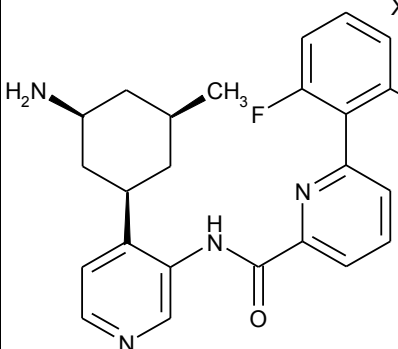
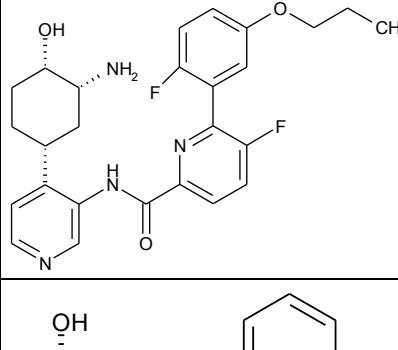
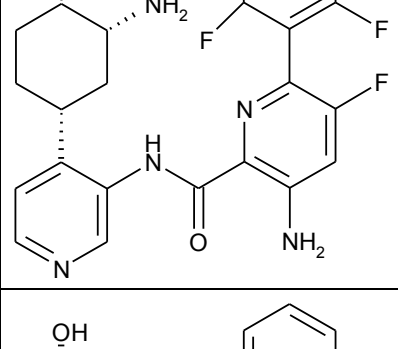
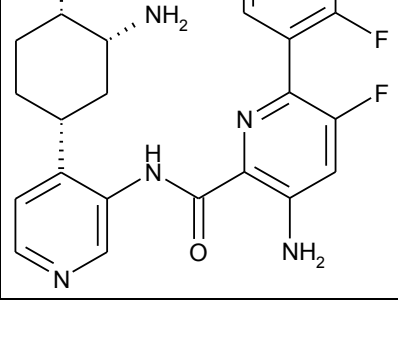
39		N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-3-фтор-6-(2-фтор-4-гідроксифеніл)піколінамід
40		N-(4-((1R,3R,4S,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-3-метилфеніл)-5-фторпіколінамід
41		N-(4-((1R,3R,4S)-3-аміно-4-гідроксициклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-3-метилфеніл)піколінамід
42		N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-4-гідроксифеніл)-3-фторпіколінамід

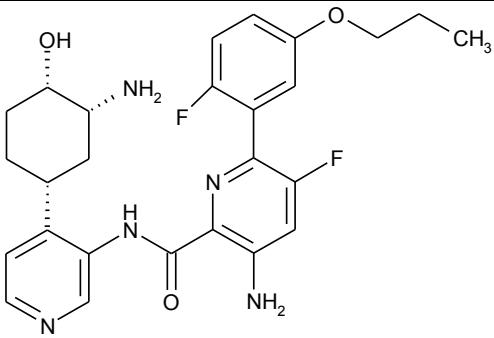
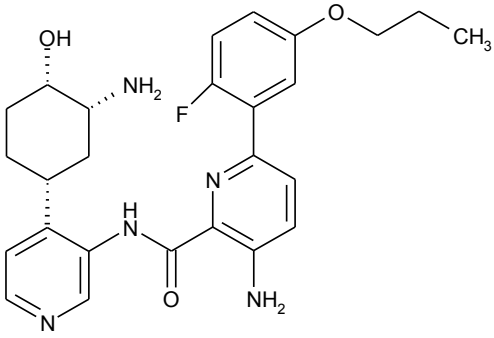
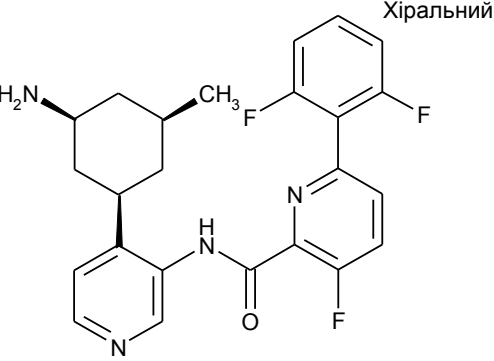
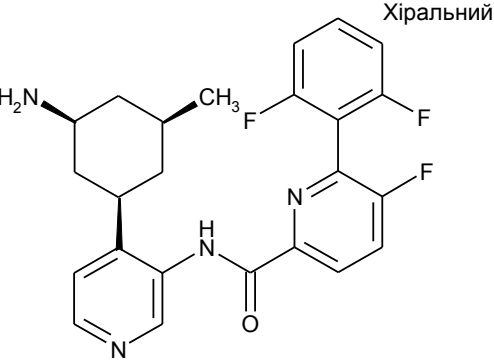
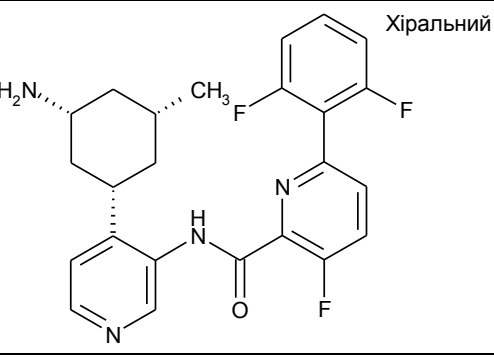
43		N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-3-фтор-6-(2-фтор-5-гідроксифеніл)піколінамід
44		N-(4-((1R,3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-3-метилфеніл)-5-фторпіколінамід
45		N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2-фтор-5-метоксифеніл)піколінамід
46		N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2-фтор-5-гідроксифеніл)піколінамід
47		N-(4-((1R,3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-3-метоксифеніл)-5-фторпіколінамід

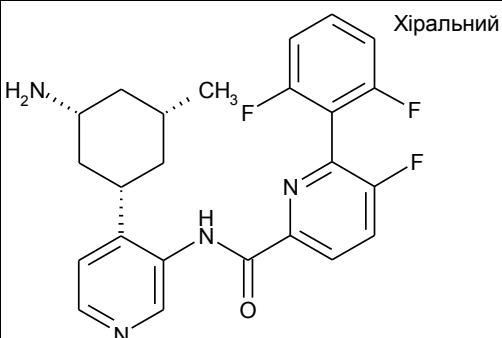
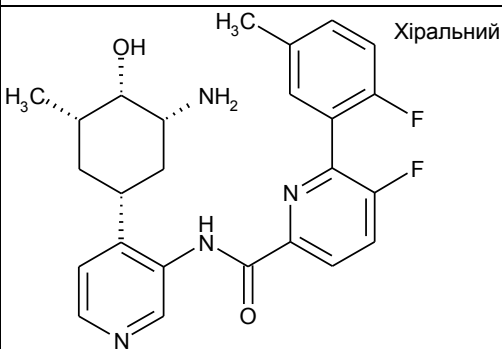
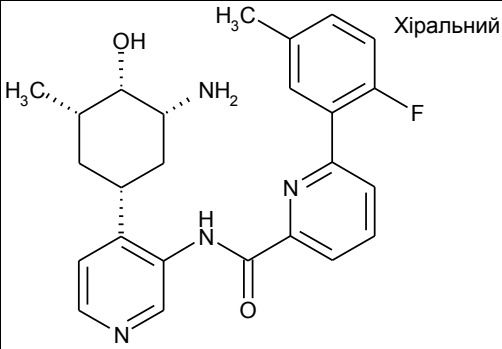
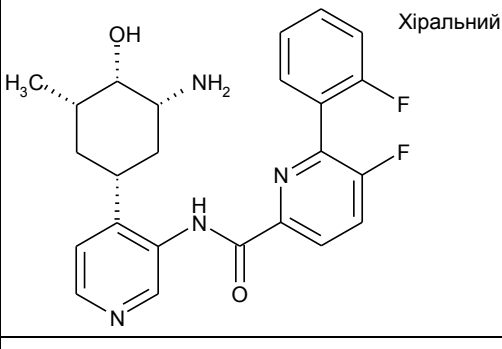
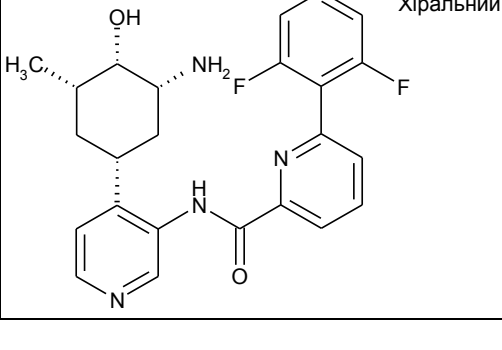
48		N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,3,5-трифторфеніл)піколінамід
49		N-(4-((1R,5R)-5-аміно-3,3-диметилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
50		N-(4-((1R,3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
51		3-аміно-N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
52		N-(4-((1S,3S,4S,5R)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)піколінамід

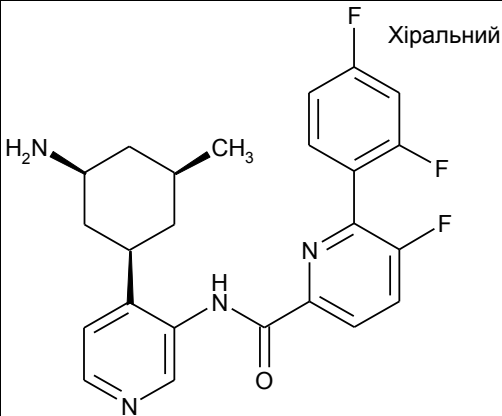
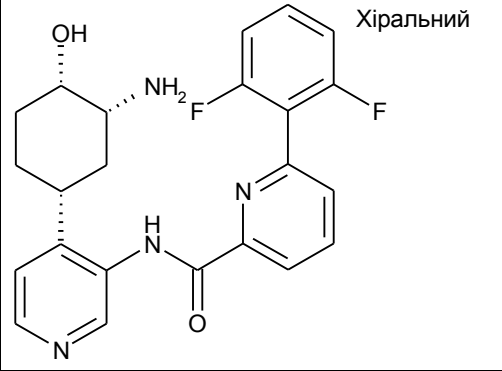
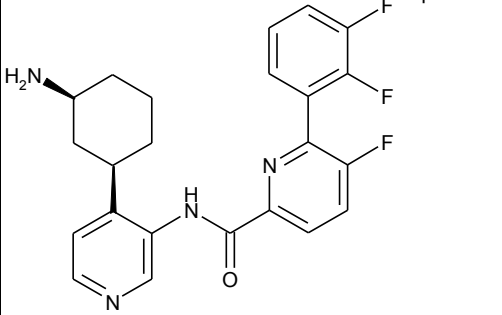
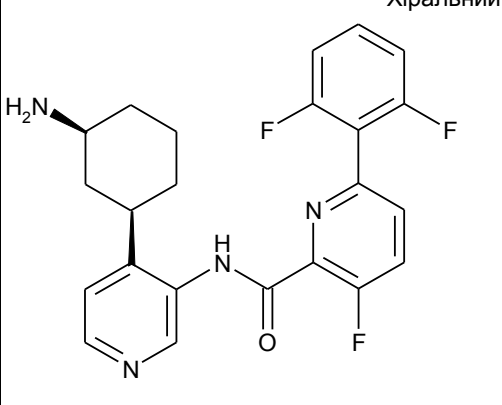
53	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-((1S,4S)-4-гідроксициклогексил)піколінамід
54	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-((1S,4S)-4-гідроксициклогексил)піколінамід
55	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-((1R,4R)-4-гідроксициклогексил)піколінамід
56	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-((1R,4R)-4-гідроксициклогексил)піколінамід

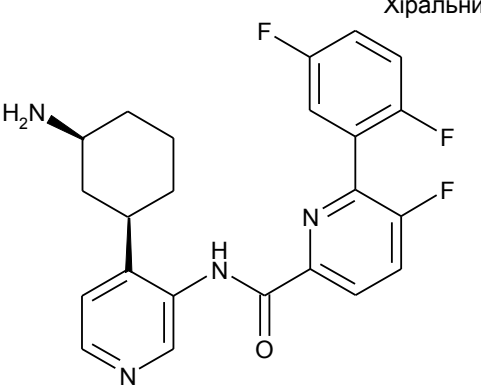
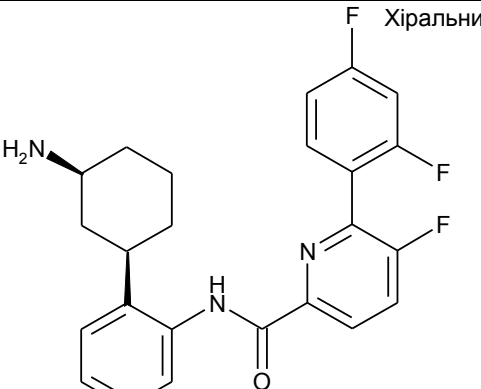
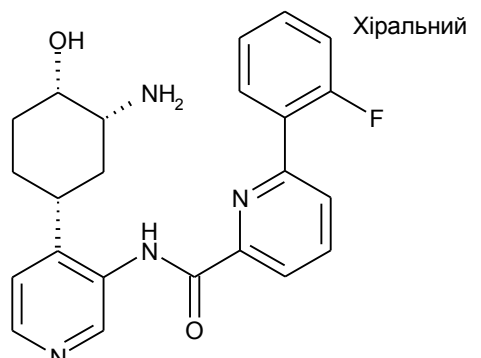
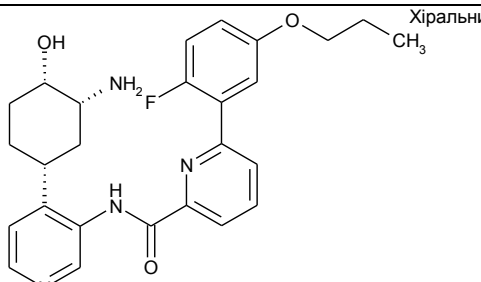
57	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2-фторфеніл)піколінамід
58	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2-фтор-5-метилфеніл)піколінамід
59	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2-фтор-5-метилфеніл)піколінамід
60	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,3-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
61	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,5-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід

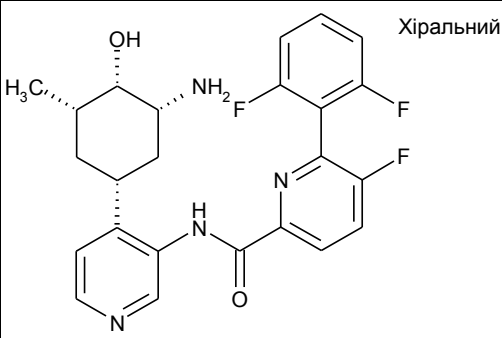
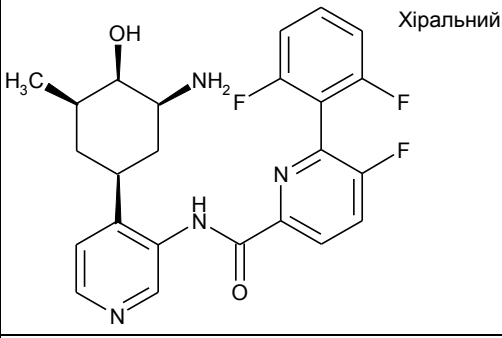
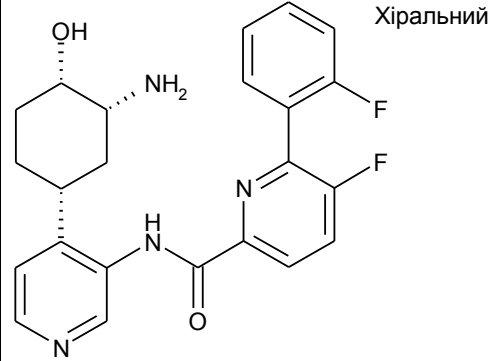
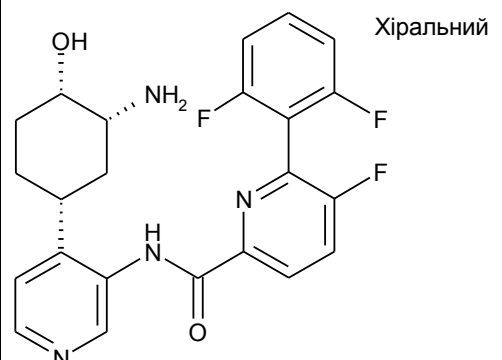
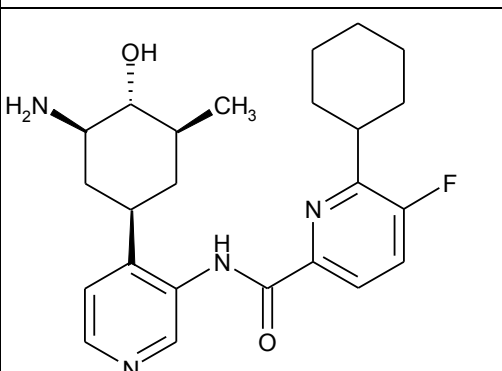
62	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2-фторфеніл)піколінамід
63	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)піколінамід
64	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3R,4S)-3-аміно-4-гідроксициклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2-фтор-5-пропоксифеніл)піколінамід
65		3-аміно-N-(4-((1R,3R,4S)-3-аміно-4-гідроксициклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
66		3-аміно-N-(4-((1R,3R,4S)-3-аміно-4-гідроксициклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2-фторфеніл)піколінамід

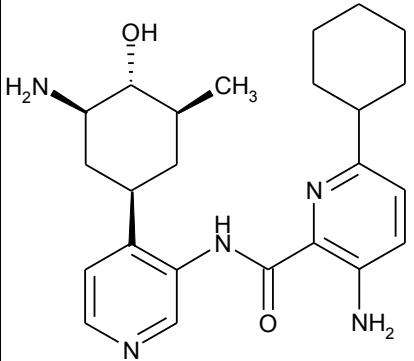
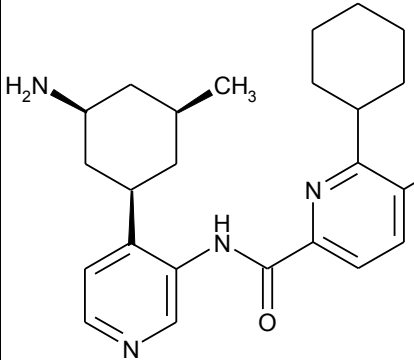
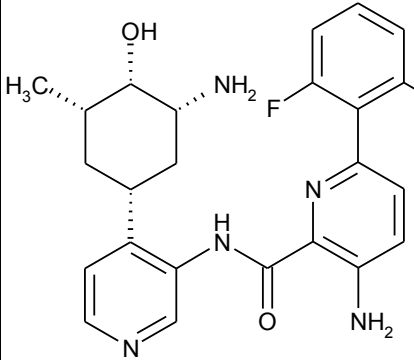
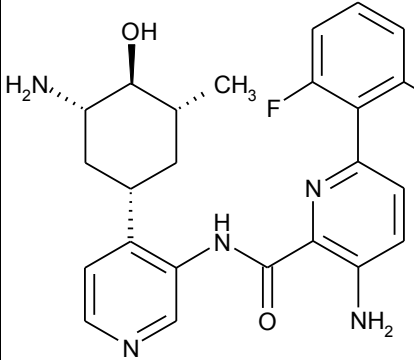
67		3-аміно-N-(4-((1R,3R,4S)-3-аміно-4-гідроксициклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2-фтор-5-пропоксифеніл)піколінамід
68		3-аміно-N-(4-((1R,3R,4S)-3-аміно-4-гідроксициклогексил)піридин-3-іл)-6-(2-фтор-5-пропоксифеніл)піколінамід
69	<p>Хіральний</p> 	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-3-фторпіколінамід
70	<p>Хіральний</p> 	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
71	<p>Хіральний</p> 	N-(4-((1S,3R,5R)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-3-фторпіколінамід

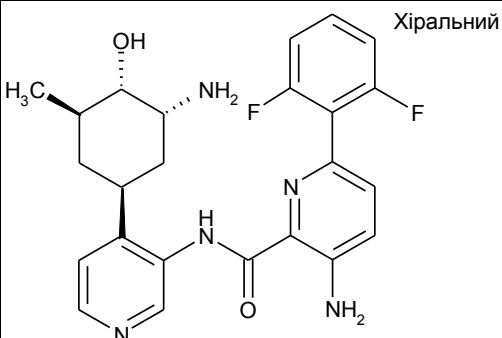
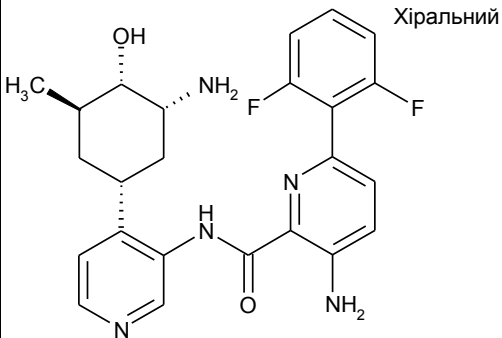
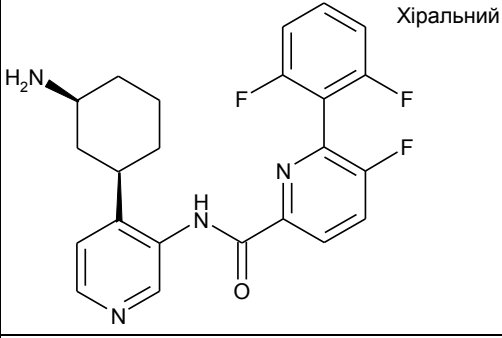
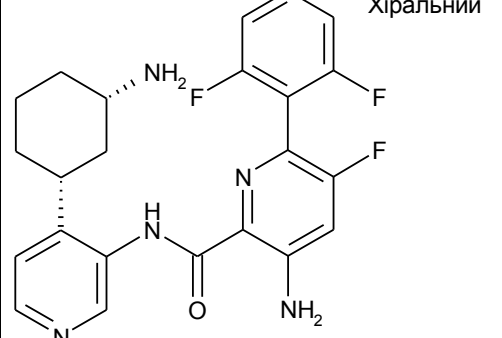
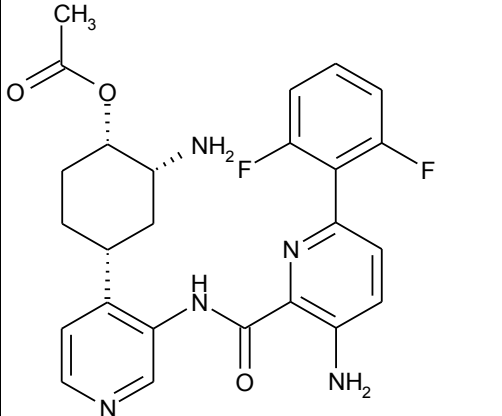
72	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1S,3R,5R)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
73	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3R,4S,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2-фтор-5-метилфеніл)піколінамід
74	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3R,4S,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2-фтор-5-метилфеніл)піколінамід
75	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3R,4S,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2-фторфеніл)піколінамід
76	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3R,4S,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)піколінамід

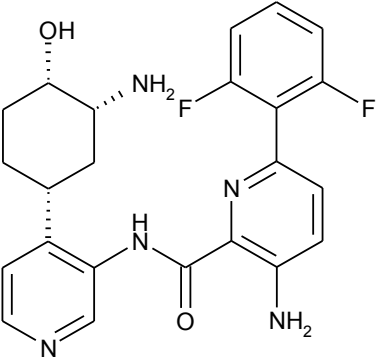
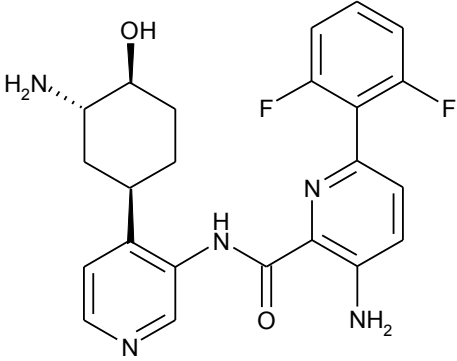
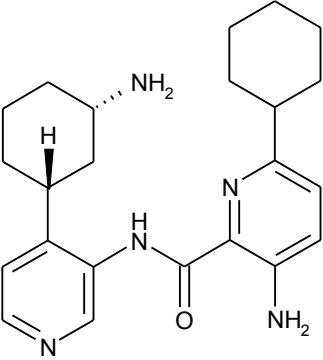
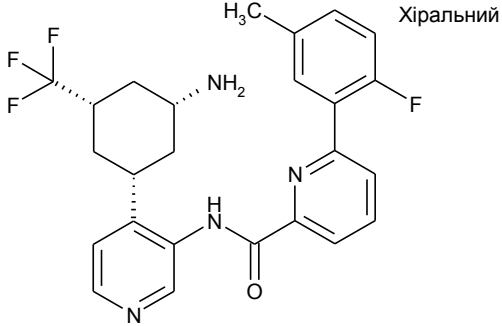
77	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,4-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
78	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3R,4S)-3-аміно-4-гідроксициклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)піколінамід
79	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,3-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
80	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-3-фторпіколінамід

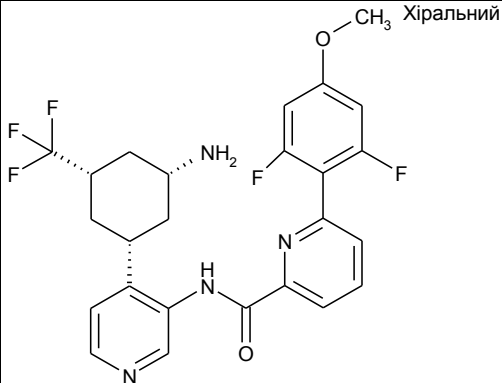
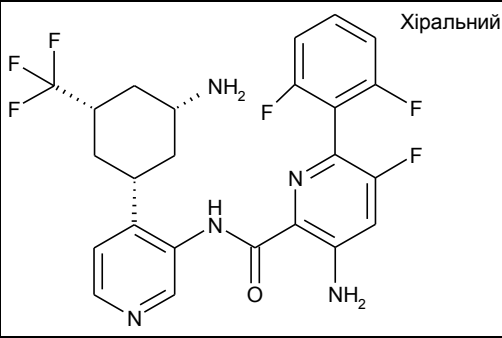
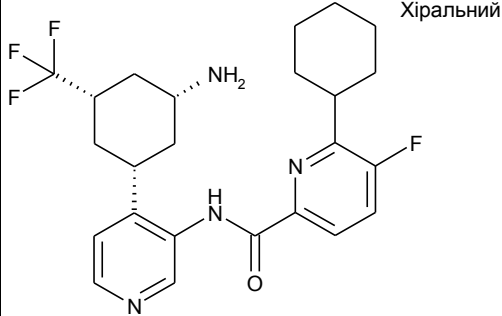
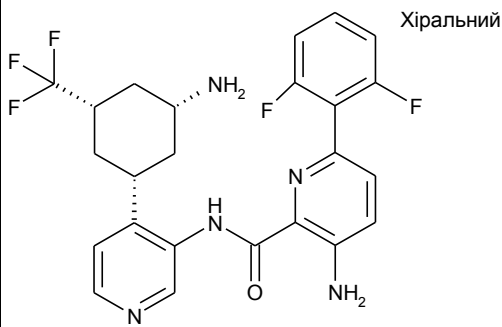
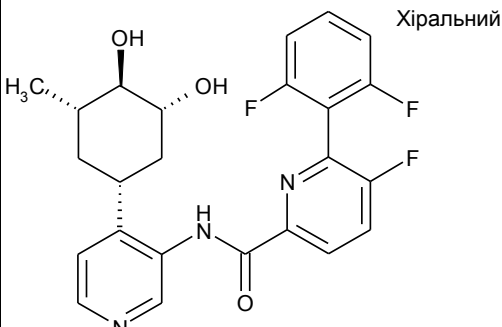
81	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,5-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
82	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,4-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
83	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3R,4S)-3-аміно-4-гідроксициклогексил)піридин-3-іл)-6-(2-фторфеніл)піколінамід
84	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3R,4S)-3-аміно-4-гідроксициклогексил)піридин-3-іл)-6-(2-фтор-5-пропоксифеніл)піколінамід

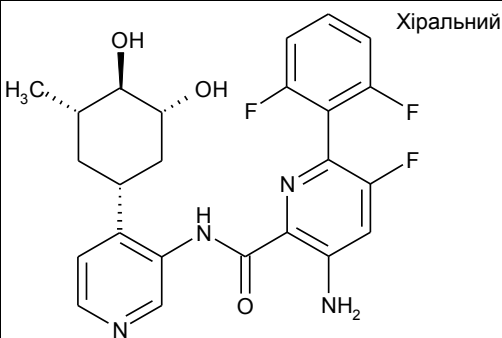
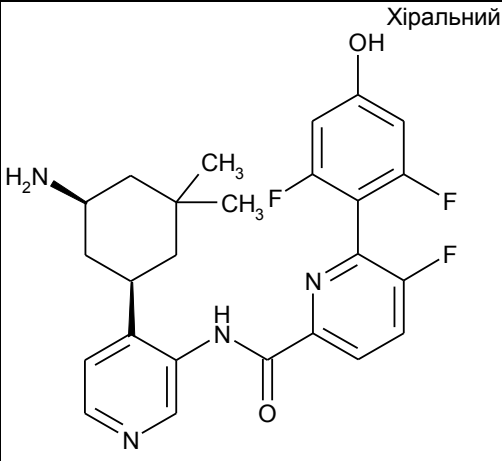
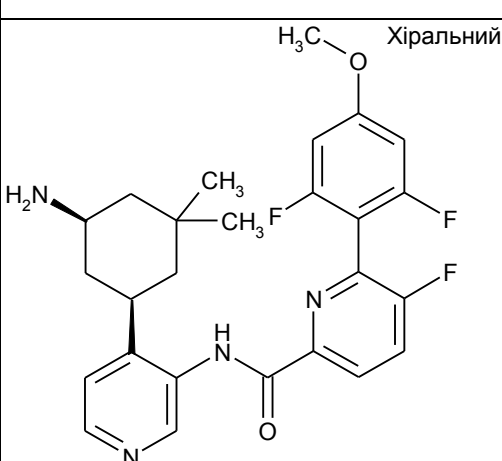
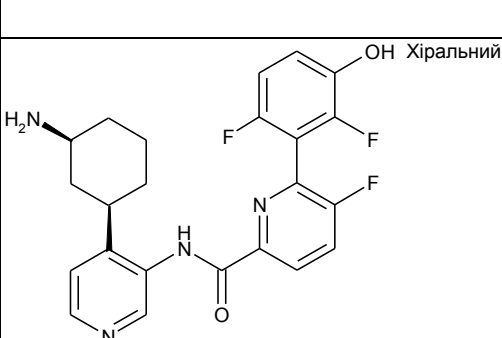
85	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3R,4S,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
86	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3R,4S,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
87	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3R,4S)-3-аміно-4-гідроксициклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2-фторфеніл)піколінамід
88	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1S,3S,4R)-3-аміно-4-гідроксициклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
89		N-(4-(3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-циклогексил-5-фторпіколінамід

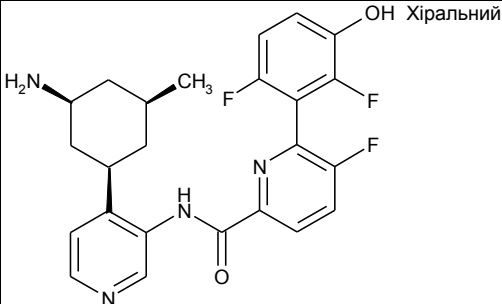
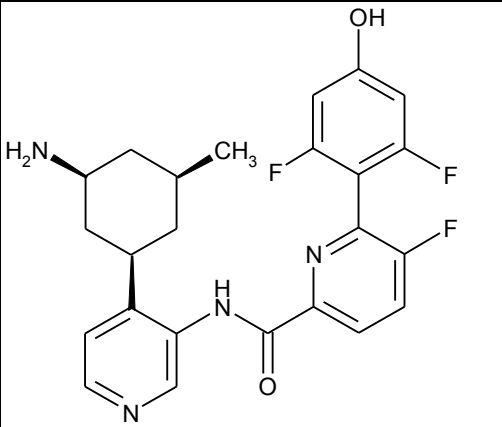
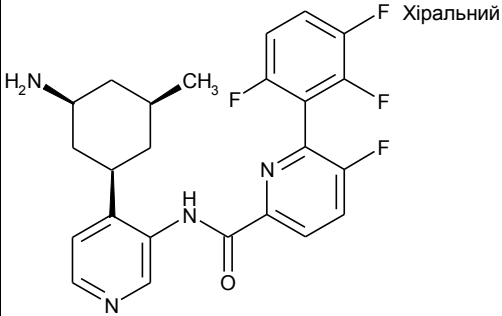
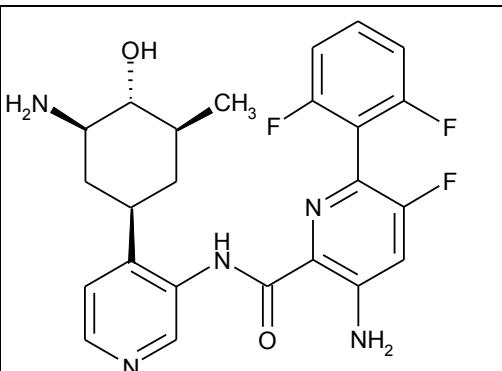
90		3-аміно-N-(4-(3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-циклогексилпіколінамід
91		N-(4-(3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-циклогексил-5-фторпіколінамід
94		3-аміно-N-(4-(3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)піколінамід
95		3-аміно-N-(4-(3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)піколінамід

97	 <p>Хіральний</p>	3-аміно-N-(4-(3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)піколінамід
98	 <p>Хіральний</p>	3-аміно-N-(4-(3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)піколінамід
99	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
100	 <p>Хіральний</p>	3-аміно-N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
101		2-аміно-4-(3-(3-аміно-6-(2,6-дифторфеніл)піколінамід)піридин-4-іл)циклогексилацетат

102		3-аміно-N-(4-(3-аміно-4-гідроксициклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)піколінамід
104		3-аміно-N-(4-((1R,3S,4S)-3-аміно-4-гідроксициклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)піколінамід
106		3-аміно-N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-циклогексилпіколінамід
108		N-(4-((1R,3R,5S)-3-аміно-5-(трифторметил)циклогексил)піридин-3-іл)-6-(2-фтор-5-метилфеніл)піколінамід

109	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3R,5S)-3-аміно-5-(трифторметил)циклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)піколінамід
110	 <p>Хіральний</p>	3-аміно-N-(4-((1R,3R,5S)-3-аміно-5-(трифторметил)циклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
111	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3R,5S)-3-аміно-5-(трифторметил)циклогексил)піридин-3-іл)-6-циклогексил-5-фторпіколінамід
112	 <p>Хіральний</p>	3-аміно-N-(4-((1R,3R,5S)-3-аміно-5-(трифторметил)циклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)піколінамід
117	 <p>Хіральний</p>	6-(2,6-дифторфеніл)-N-(4-((1R,3R,4R,5S)-3,4-дигідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-5-фторпіколінамід

121	 <p>Хіральний</p>	3-аміно-6-(2,6-дифторфеніл)-N-(4-((1R,3R,4R,5S)-3,4-дигідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-5-фторпіколінамід
122	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,5R)-5-аміно-3,3-диметилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-4-гідроксифеніл)-5-фторпіколінамід
123	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,5R)-5-аміно-3,3-диметилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)-5-фторпіколінамід
124	 <p>Хіральний</p>	N-(4-((1R,3S)-3-аміноциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-3-гідроксифеніл)-5-фторпіколінамід

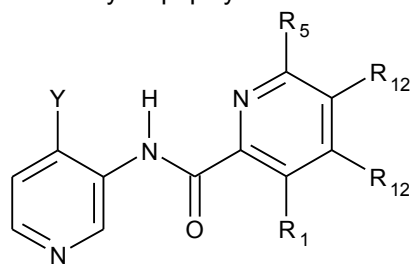
125		N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-3-гідроксифеніл)-5-фторпіколінамід
128		N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-4-гідроксифеніл)-5-фторпіколінамід
129		N-(4-((1R,3S,5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-5-фтор-6-(2,3,6-трифторфеніл)піколінамід
130		3-аміно-N-(4-(3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід

131		3-аміно-N-(4-(3-аміно-4-гідроксициклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
132		3-аміно-N-(4-(3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
133		3-аміно-N-(4-(3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід
134		N-(4-(3-аміно-4-гідрокси-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід

[illegible]

або її фармацевтично прийнятна сіль.

14. Сполука формули II



5 або її стереоізомер, таутомер або фармацевтично прийнятна сіль, у якій

У являє собою піперидиніл, заміщений метилом, гідроксигрупою і аміногрупою;

R_1 вибраний з групи, що включає водень, NH_2 і фтор;

R_{12} у кожному випадку незалежно вибраний з групи, що включає водень і галоген; та

10 R₅ вибраний з групи, що включає піридил, фторпіридил, циклогексил і феніл, де зазначений феніл містить до 3 замісників, вибраних з групи, що включає фтор, гідроксигрупу та метил.

15. Сполука за п. 14, у якій Y являє собою 3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл.

16. Сполука за п. 14 або 15, у якій R_1 являє собою водень.

17. Сполука за п. 16, у якій R_5 являє собою дифторфеніл.

15 18. Сполука за п. 14 або п. 15, у якій R_5 являє собою 2,6-дифторфеніл.

19. Сполука за п. 14, вибрана з групи, що включає
N-(4-((3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід.

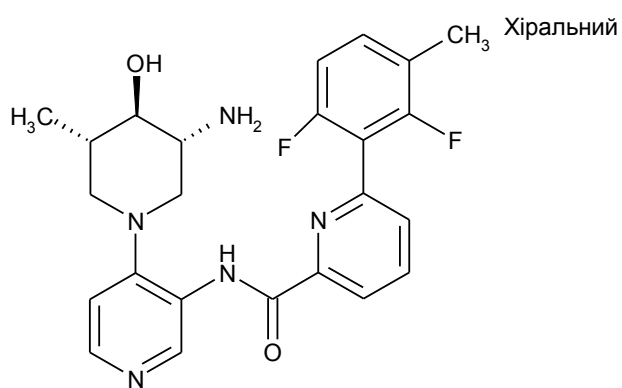
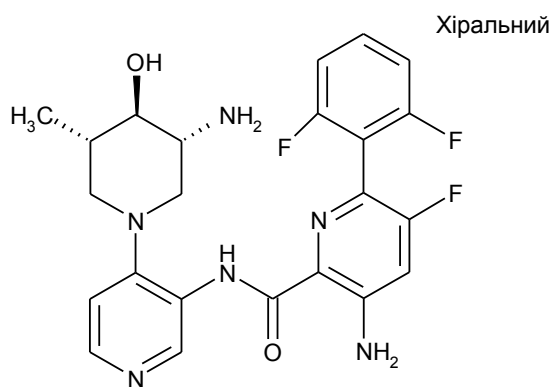
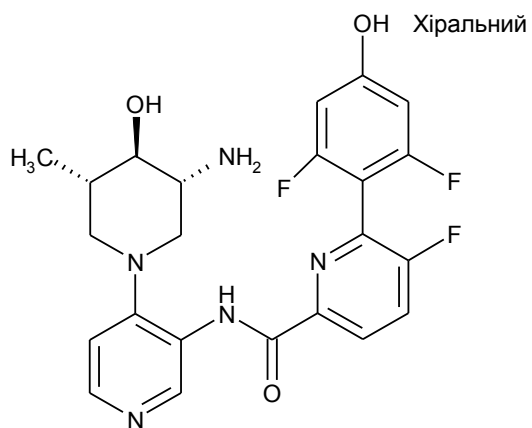
3-аміно-N-(4-((3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2,6-
дифторфеніл)-5-фторпіколінамід і

N-(4-((3R,4R,5S)-3-аміно-4-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифтор-3-метилфеніл)-5-фторпіколінамід.

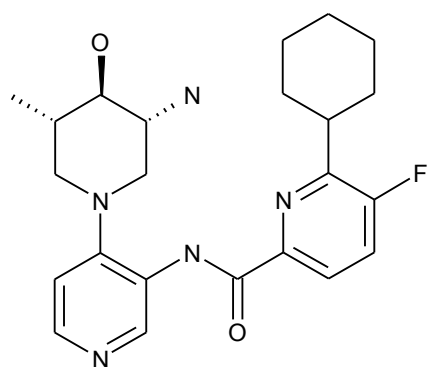
20. Сполука за будь-яким з пп. 14-19, призначена для застосування для лікування патологічного стану шляхом модуляції активності провірусної інтеграції кінази Мелоні (кінази PIM).

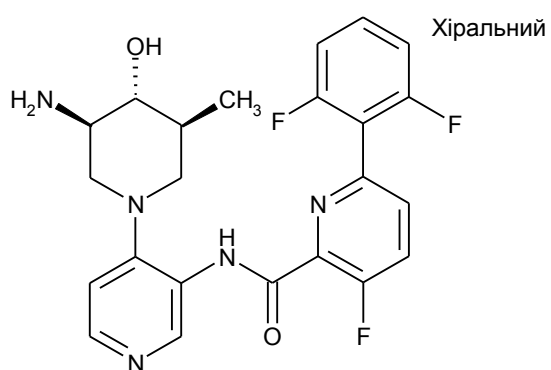
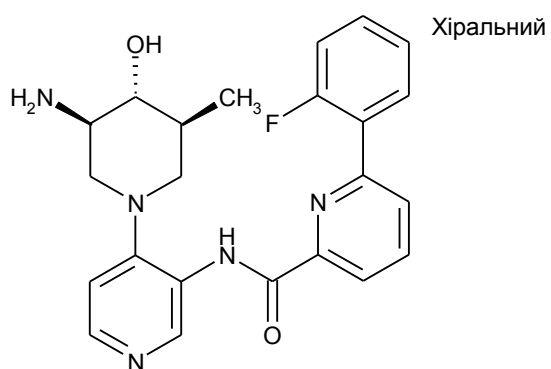
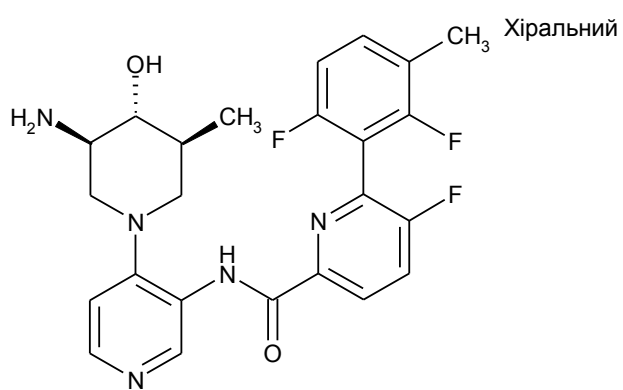
25 21. Сполука за п. 20, де патологічним станом є рак, вибраний з групи, що включає карциному легенів, підшлункової залози, щитовидної залози, яєчників, сечового міхура, молочної залози, передміхурової залози або товстої кишки, меланому, мієлолейкоз, множинну мієлому та еритролейкоз, ворсинчасту аденому товстої кишки і остеосаркому.

22. Сполука за п. 14, вибрана з групи, що включає:

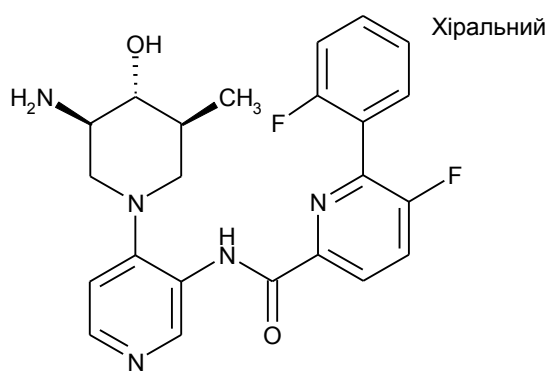


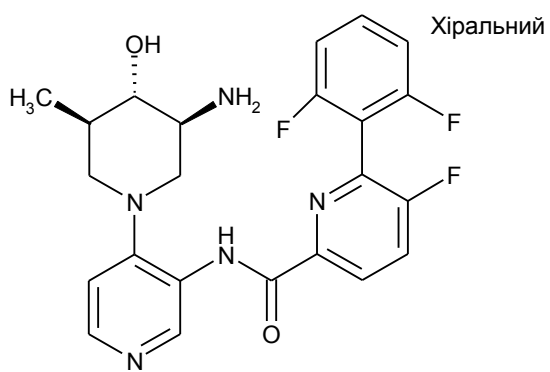
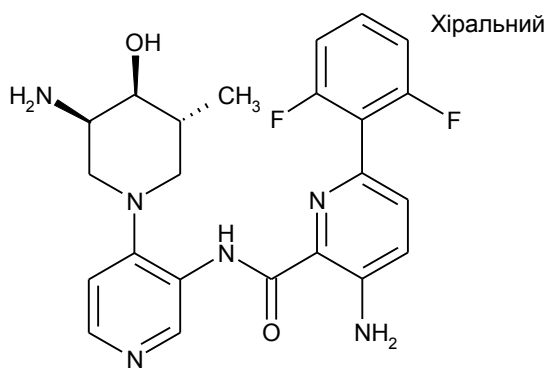
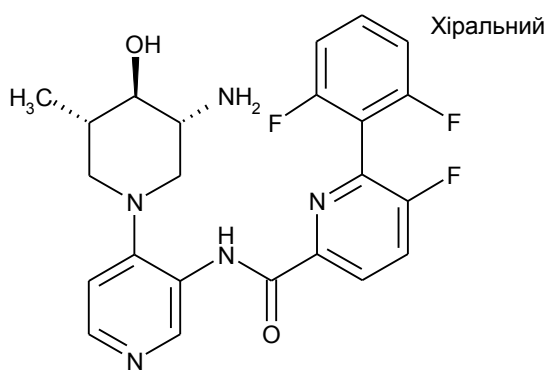
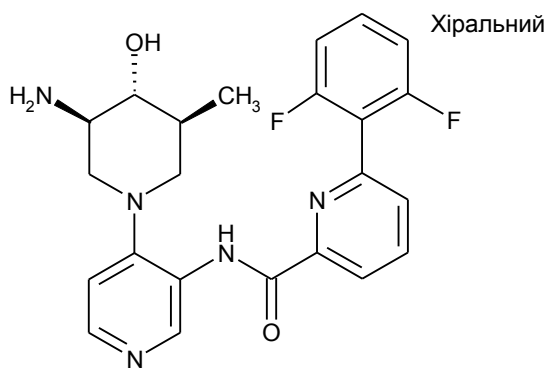
5

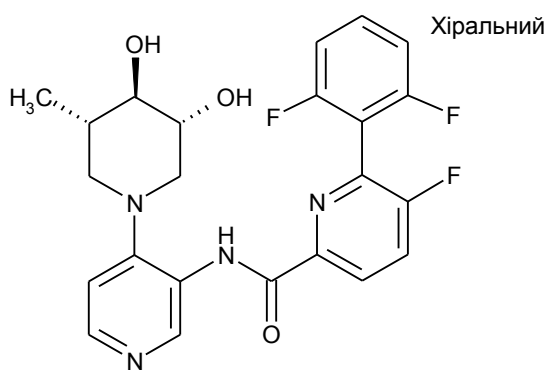
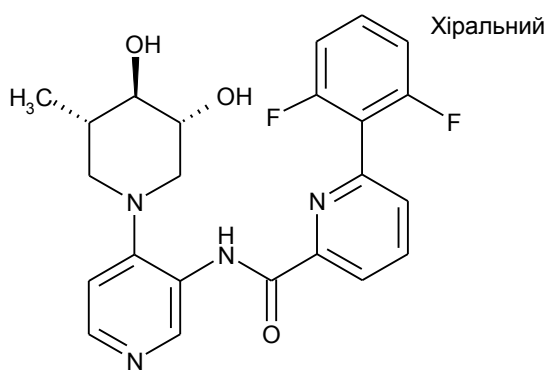
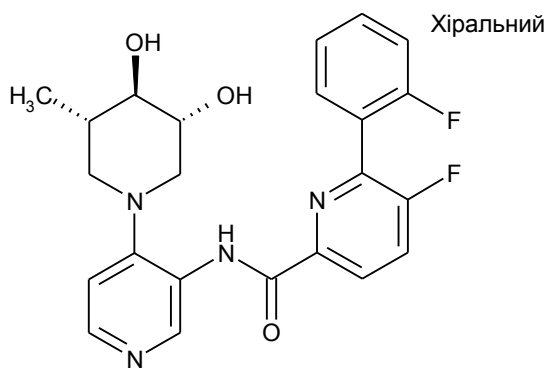




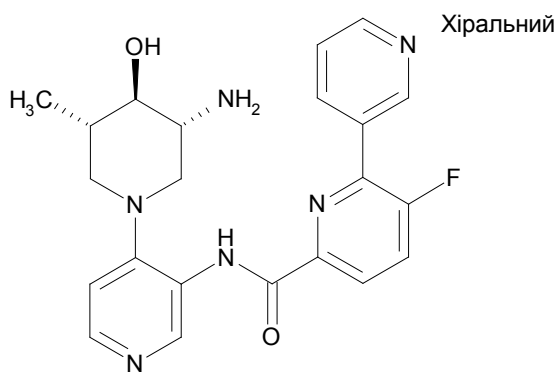
5

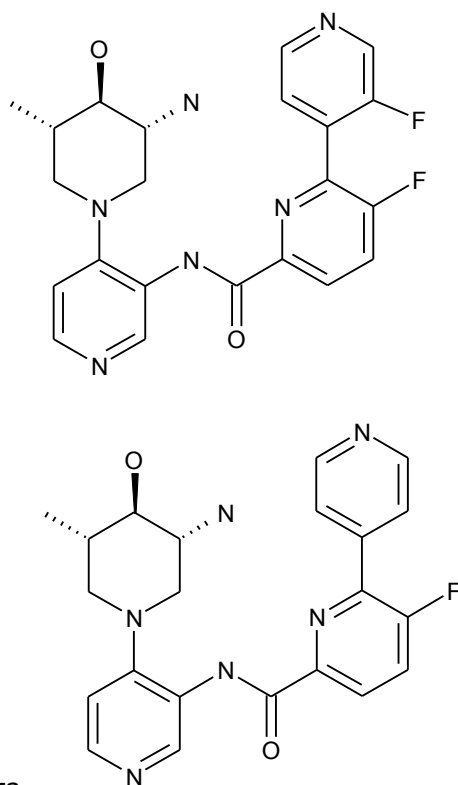






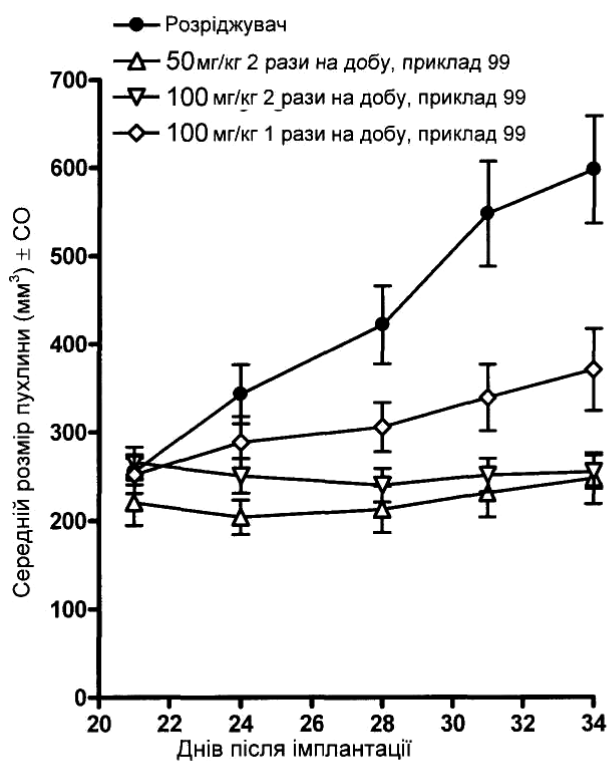
5





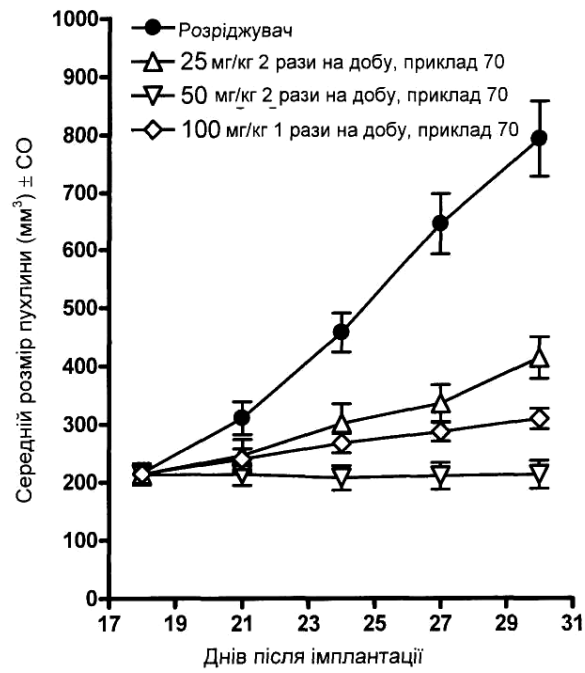
- та
або її фармацевтично прийнятна сіль.
- 5 23. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 14-22 та фармацевтично прийнятний носій або наповнювач.

Приклад 99 (пероральне введення)



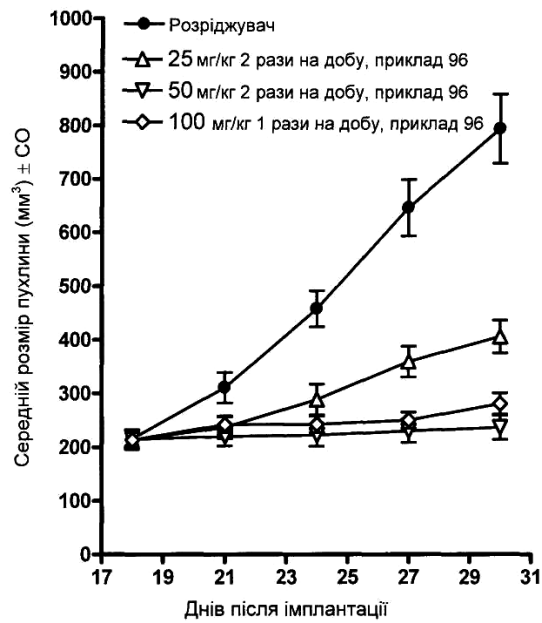
Фіг. 1

Приклад 70 (пероральне введення)



Фіг. 2

Приклад 96 (пероральне введення)



Фіг.3

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601