

Уровень техники

Сахарный диабет является серьезным заболеванием, от которого страдает более 100 миллионов людей по всему миру. В Соединенных Штатах более 12 миллионов страдающих диабетом, при этом 600000 новых случаев диагностируется ежегодно. Сахарный диабет является определительным термином для группы расстройств, характеризующихся патологическим гомеостазом глюкозы, приводящим к повышению уровня сахара в крови. Существует много типов диабета, но самыми распространенными являются диабет 1 типа (также обозначаемый как инсулинов зависимый сахарный диабет или ИЗСД) и диабет 2 типа (также обозначаемый как инсулиннезависимый сахарный диабет или ИНСД).

Этиология различных типов диабета не одинакова; тем не менее, каждый страдающий диабетом имеет, как правило, два признака: гиперпродукция глюкозы печенью и снижение или отсутствие способности переносить глюкозу из крови в клетки, где она становится главным источником энергии организма.

Люди, не имеющие диабета, задействуют инсулин, продуцируемый поджелудочной железой гормон, чтобы переносить глюкозу из крови в клетки организма. Тем не менее, люди с диабетом либо не продуцируют инсулин, либо не могут эффективно использовать продуцируемый ими инсулин; тем самым они не могут переносить глюкозу в свои клетки. Глюкоза накапливается в крови, создавая состояние, называемое гипергликемия, и с течением времени может вызывать серьезные проблемы со здоровьем.

Диабет является синдромом со взаимосвязанными метаболическим, сосудистым и нейропатическим компонентами. Метаболический синдром, обычно характеризующийся гипергликемией, включает изменения в обмене углеводов, жиров и белков, вызванные отсутствием или значительным снижением секреции инсулина и/или неэффективным действием инсулина. Сосудистый синдром состоит из нарушений кровеносных сосудов, приводящих к сердечно-сосудистым, сетчаточным и почечным осложнениям. Нарушения периферической и автономной нервной системы также являются частью диабетического синдрома.

Диабет также осложняется развитием заболевания почек, заболевания глаз и нарушений нервной системы. Заболевание почек, также называемое нефропатией, развивается, когда "фильтрующий механизм" почек повреждается и белок поступает в мочу в избыточном количестве и, в конечном счете, почка перестает функционировать. Диабет также является ведущей причиной повреждения сетчатки на тыльной стороне глаза и повышает риск катаракты и глаукомы. В конечном счете, диабет связан с повреждением нервов, особенно, ног и ступней, которое нарушает способность чувствовать боль и способствует тяжелым инфекциям. Взятые вместе осложнения диабета являются одной из ведущих причин смерти среди населения.

Многие люди с ИНСД ведут сидячий образ жизни и страдают ожирением, они весят приблизительно на 20% больше, чем рекомендуется для их роста и телосложения. Более того, ожирение характеризуется гиперинсулинемией и инсулинерезистентностью, свойством общим с ИНСД, гипертензией и атеросклерозом.

Ожирение, которое является результатом дисбаланса между потреблением калорий и расходом энергии, высоко коррелирует с инсулинерезистентностью и диабетом у экспериментальных животных и людей. Тем не менее, молекулярные механизмы, которые вовлечены в синдромы ожирения и диабета, не ясны. В период начального развития ожирения повышенная секреция инсулина компенсирует инсулинерезистентность и защищает пациентов от гипергликемии (Le Stunff et al., Diabetes 43:696-702 (1989)). Однако с течением времени функция β -клеток ухудшается и развивается инсулиннезависимый сахарный диабет у приблизительно 20% людей с ожирением (Pederson, P., Diab. Metab. Rev. 5:505-509 (1989)) и (Brancati, F.L. et al., Arch. Intern. Med. 159:957-963 (1999)). Учитывая его высокую распространенность в современном обществе, ожирение, таким образом, становится ведущим фактором риска ИНСД (Hill, J.O. et al., Science 280:1371-1374 (1998)). Тем не менее, факторы, которые предрасполагают часть пациентов к изменению секреции инсулина в ответ на накопление жиров, остаются неизвестными. Наиболее частыми заболеваниями, сочетающимися с ожирением, являются сердечно-сосудистые заболевания (особенно гипертензия), диабет (ожирение усугубляет развитие диабета), заболевания желчного пузыря (особенно рак) и заболевания репродуктивной системы. Исследование показывает, что даже умеренное снижение массы тела может соответствовать существенному снижению риска развития ишемической болезни сердца.

Ожирение также существенно повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Коронарная недостаточность, атеросклеротическая болезнь и сердечная недостаточность находятся на первом плане сердечно-сосудистых осложнений, вызванных ожирением. Предполагается, что если бы все население имело бы идеальный вес, риск коронарной недостаточности снизился бы на 25% и риск сердечной недостаточности и мозговых сосудистых явлений на 35%. Частота развития коронарных заболеваний удваивается у субъектов младше 50 лет, у которых есть 30% избыток массы тела. Пациенты с диабетом сталкиваются с 30% снижением продолжительности жизни. После 45 лет больные диабетом примерно в три раза более вероятно по сравнению с людьми без диабета имеют существенное заболевание сердца и до 5 раз более вероятно - инсульт. Эти находки подчеркивают взаимоотношения между факторами риска ИНСД, ожирения и ишемической болезни сердца, так же как потенциальную ценность интегрированного подхода, включающего лечение и ожирения, и диабета (Perry, L.J. et al., BMJ. 310:560-564 (1995)).

Диабет 2 типа происходит от прогрессирующей потери функции β -клеток поджелудочной железы при наличии инсулинерезистентности, приводящей к общему снижению продукции инсулина (Prentki, M. et al., "Islet failure in type 2 diabetes", J. Clin. Invest., 116:1802-1812 (2006)). β -Клетки являются типом клеток, которые накапливают и высвобождают инсулин в ответ на повышение в плазме уровня глюкозы или в ответ на гормональные сигналы желудочно-кишечного тракта, следующие за поглощением пищи. Факты предполагают, что при диабете 2 типа уровень клеточной смерти β -клеток (апоптоза) превышает образование новых β -клеток, что приводит к суммарному снижению количества β -клеток (Butler, A.E. et al., "P-cell deficit and increased P-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes", Diabetes. 52:102-110 (2003)). Апоптоз β -клеток может усиливаться вследствие постоянных подъемов уровней глюкозы в плазме (глюкотоксичности) и/или уровней липидов в плазме (липотоксичности).

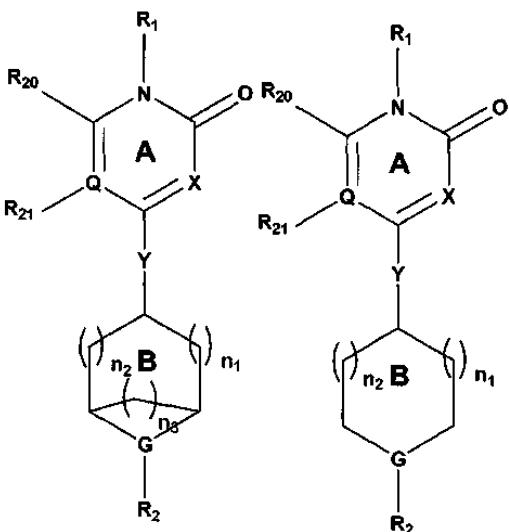
Рецепторы, сопряженные с G-белком (GPCRs), экспрессированные на β -клетках, как известно, модулируют высвобождение инсулина в ответ на изменения уровней глюкозы в плазме (Ahren, B., "Autonomic regulation of islet hormone secretion - Implications for health and disease", Diabetologia. 43:393-410 (2003)). Эти рецепторы GPCRs, специфично связанные с повышением цАМФ посредством α -субъединицы Gs G-белка, как было показано, улучшают глюкозостимулированное высвобождение инсулина из β -клеток. цАМФ-стимулирующие рецепторы GPCRs на β -клетках включают GLP-I, GIP, β 2-адренорецепторы и GPR119. Повышение концентрации цАМФ в β -клетках, как известно, приводит к активации РКА, который, как полагают, предотвращает открытие калиевых каналов на поверхности β -клеток. Снижение оттока ионов К деполяризует β -клетки, что приводит к току в клетку ионов Ca^{++} , что способствует высвобождению инсулина.

GPR119 (например, человеческий GPR119, GenBank® Accession No. AAP72125 и его аллели; например мышиный GPR119, GenBank® Accession No. AY288423 и его аллели) является GPCR, расположенный в хромосомной позиции Xp26.1 (Fredricksson, R. et al., "Seven evolutionarily conserved human rhodopsin G protein-coupled receptors lacking close relatives", FEBS Lett. 554:381-388 (2003)). Этот receptor сопряжен с Gs и при стимуляции вызывает повышение цАМФ в клетках множества типов, включая производные β -клеток инсулиномы (Soga, T. et al., "Lysophosphatidylcholine enhances glucose-dependent insulin secretion via an orphan G-protein-coupled receptor", Biochem Biophys Res Comm. 326:744-751 (2005), WO 04/065380, WO 04/076413, WO 05/007647, WO 05/007658, WO 05/121121, WO 06/083491 и EP 1338651). Этот receptor, как было показано, располагается на β -клетках поджелудочной железы у множества биологических видов, так же как в конкретных типах клеток желудочно-кишечного тракта. Активация GPR119 с помощью лигандов агонистов, таких как лизофосфатидилхолин, вызывает глюкозозависимое повышение секреции инсулина из первичных островков мыши и различных клеточных линий инсулиномы, таких как NIT-1 и HIT-T15 (Soga, T. et al., "Lysophosphatidylcholine enhances glucose-dependent insulin secretion via an orphan G-protein-coupled receptor", Biochem. Biophys. Res. Comm., 326:744-751 (2005), Chu, Z.L. et al., "A role for P-cell-expressed GPR119 in glycemic control by enhancing glucose-dependent insulin release". Endocrinology. doi: 10:1210/en 2006-1608 (2007)).

Когда активаторы GPR119 вводят перед пероральным тестом на толерантность к глюкозе либо нормальным мышам, либо мышам, склонным к диабету в результате генетической мутации, наблюдается улучшение толерантности к глюкозе. Краткосрочное повышение в плазме глюкагонподобного пептида-1 и уровней инсулина в плазме также наблюдаются у этих пролеченных животных (Chu, Z.L. et al., "A role for β -cell-expressed GPR119 in glycemic control by enhancing glucose-dependent insulin release", Endocrinology, doi: 10:1210/en 2006-1608 (2007)). Наряду с воздействием на уровни глюкозы в плазме активаторы GPR119 также демонстрируют снижение кратковременного потребления пищи и снижение массы тела у крыс после длительного введения (Overton, H.A. et al., "Deorphanization of a G protein-coupled receptor for oleoylethanolamide and its use in the discovery of small-molecule hypophagic agents", Cell Metabolism 3:167-175 (2006), WO 05/007647, WO 05/007658).

Сущность изобретения

В соответствии с настоящим изобретением созданы соединения, которые имеют общую структурную формулу I или формулу IA



Формула I

Формула IA

или его энантиомера, диастереомера, сольвата или фармацевтически приемлемой соли, имеющих кольцо А и кольцо В, где

кольцо А необязательно замещено одним или большим количеством R, представленного как R₂₀ и R₂₁,

G представляет собой CH или N,

Q представляет собой C,

Х представляет собой СН или N,

Y представляет собой O, OCR₉R₉ или S,

n_1 имеет значения 0-2.

n_1 имеет значения 0-2,
 n_2 имеет значения 0-2.

n_2 имеет значения 0-2,
 n_3 имеет значения 1-2.

R_1 представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или большим количеством членов, выбранных из R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} и R_{1e} .

R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} и R_{1e} , каждый независимо, выбирают из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_6)алкила, галогена, $-NH_2$, $-CN$, $-OR_{11}$, $-OH$, $-SH$, $-SR_{11}$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-S(=O)R_{11}$, $-S(O)_2R_{11}$, $-NR_9C(=O)NHCH_3$, пирролидинила и $-NR_9S(O)_2R_8$, где (a) каждый пирролидинил может быть необязательно замещен одним-тремя R_6 , и (b) (C_1-C_4)алкил может быть необязательно замещен одним-тремя R_7 .

R_2 представляет собой фенил, оксадиазолил, бензоксазолил, пиридинил, пиримидинил, $-S(O)_2R_5$, $-C(=O)NR_3R_5$, $-C(=O)R_5$ или $-C(=O)OR_5$, где каждый фенил, оксадиазолил, бензоксазолил, пиридинил, пиримидинил может быть необязательно замещен одним-тремя R_6 .

R_3 представляет собой водород.

R_5 представляет собой водород, R_5 представляет собой (C_1-C_6)алкил, (C_2-C_4)алкенил, (C_2-C_4)алкинил, фенил, 3-6-членную насыщенную или частично ненасыщенную (содержащую 1 или 2 двойные связи) циклическую углеводородную группу, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, тиофенил, пиразолил, пиридинил, хинолинил или хиноксалинил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним-тремя R_6 .

R_6 независимо выбирают из (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_6) алкила, фенила, (C_2-C_4) алкенила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, пиридинила, пиридинида, галогена, $-CN$, $-OCF_3$, $-OR_{10}$, $-OH$ и $=O$, где каждый алкил, фенил, циклическая группа, пиридинил или пиридиниил может быть необязательно замещен 0-5 R_{9a} ,

R₇ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, -CN, -NO₂ и -OH,

R_8 независимо выбирают из группы, состоящей из (C_1-C_6) алкила или 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими циклами, выбранными из фенила или нафтила, каждая из которых может быть необязательно замещена одним или большим количеством R_{8a} .

R_8a независимо выбираются из галоген(C_1-C_6)алкила, 3-6-членной насыщенной или частично насыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, галогена, $-CN$, $-OR_1$ и $=O$.

R_9 независимо выбирают из водорода, (C_1 - C_6)алкила или 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, где каждый алкил или циклическая группа могут быть необязательно замещены 0-5 R_{9a} ,

R_{9a} независимо выбирают из галогена, (C_1 - C_6)галогеналкила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, OH, (C_1 - C_6)алкокси, CN и =O;

R_{10} независимо выбирают из (C_1 - C_6)алкила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила; или фенила, где каждый алкил, циклическая группа и фенил могут быть необязательно замещены 0-3 R_{10a} ;

R_{10a} независимо выбирают из галогена, (C_1 - C_6)галогеналкила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, OH, (C_1 - C_6)алкокси, CN и =O;

R_{11} независимо выбирают из (C_1 - C_6)алкила и 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, где циклическая группа может быть необязательно замещена 0-3 R_{11a} ,

R_{11a} независимо выбирают из галогена, (C_1 - C_6)галогеналкила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, OH, (C_1 - C_6)алкокси, CN и =O;

R_{14} независимо выбирают из водорода, (C_1 - C_6)алкила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила; или фенила; и

R_{20} и R_{21} , каждый независимо, выбирают из группы, состоящей из водорода, (C_1 - C_6)алкила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила; галогена и -CN.

Соединения по настоящему изобретению модулируют активность сопряженных с G-белком рецепторов. Предпочтительно соединения по настоящему изобретению модулируют активность сопряженного с G-белком рецептора GPR119 ("GPR119"). Соответственно, соединения по настоящему изобретению могут применяться в лечении множества заболеваний или расстройств, связанных с GPR119, таких как диабет и связанные с ним заболевания, микрососудистые осложнения диабета, макрососудистые осложнения диабета, сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром и составляющие его компоненты, ожирение и другие заболевания. Примеры заболеваний или расстройств, связанных с модулированием сопряженного с G-белком рецептора GPR119, которые могут быть предотвращены, модулированы или пролечены согласно настоящему изобретению, включают, помимо прочего, диабет, гипергликемию, нарушенную толерантность к глюкозе, инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, ретинопатию, нейропатию, нефропатию, замедленное заживление ран, атеросклероз и его последствия, нарушенное функционирование сердца, ишемию миокарда, инсульт, метаболический синдром, гипертензию, ожирение, дислипидемию, гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию, низкий уровень ЛВП, высокий уровень ЛНП, несердечную ишемию, инфекцию, рак, сосудистый рестеноз, панкреатит, нейродегенеративные заболевания, расстройства обмена липидов, когнитивные нарушения и деменцию, заболевания костей, ВИЧ протеаза-ассоциированную липодистрофию и глаукому.

Кроме того, настоящее изобретение относится к препарату, который производится путем использования соединения с формулой I и/или IA в качестве единственного активного ингредиента или путем комбинирования (a) соединения с формулой I и/или IA (используя какое-либо из воплощений соединения, перечисленных в данном описании) и (b) дополнительного активного ингредиента, например ингибитора дипептидилпептидазы IV (DPP4) (например, выбранный из саксаглиптина, ситаглиптина, вильдаглиптина иalogлиптина).

Настоящее изобретение предусматривает соединения с формулой I и IA, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и способы применения таких соединений. В частности, настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения с формулой I и/или IA, одно или в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

Кроме того, в соответствии с настоящим изобретением предусматривается способ профилактики, модулирования или замедления прогрессирования или начала заболеваний или расстройств, связанных с активностью сопряженного с G-белком рецептора GPR119, таких как указанные выше или ниже, при

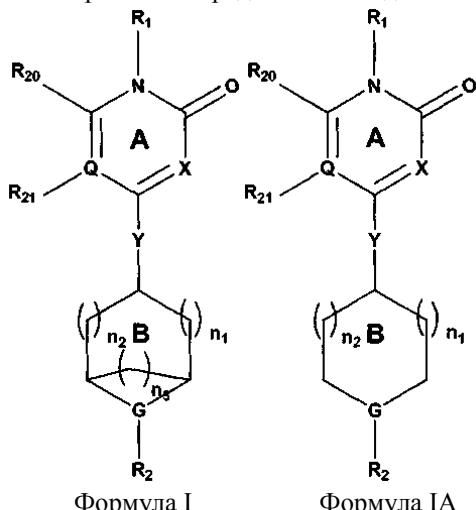
этом терапевтически эффективное количество соединения с формулой I и/или IA вводят млекопитающему, т.е. человеку, пациенту, при необходимости в лечении.

Соединения по изобретению могут применяться в качестве монотерапии в комбинации с другими соединениями по настоящему изобретению или в комбинации с одним или более другим(и) агентом(ами).

Более того, настоящее изобретение предусматривает способ профилактики, модулирования или лечения заболеваний, указанных выше или ниже, при этом терапевтически эффективное количество комбинации соединения с формулой I или IA и другого соединения с формулой I или IA и/или по меньшей мере одного терапевтического агента другого типа вводят млекопитающему, т.е. человеку, пациенту, при необходимости в лечении.

Описание изобретения

В соответствии с настоящим изобретением предложены соединения формулы I и формулы IA



включая их энантиомеры, диастереомеры, сольваты и фармацевтически приемлемые соли, имеющие кольцо А и кольцо В, где

кольцо А необязательно замещено одним или большим количеством R, представленного как R₂₀ и R₂₁,

G представляет собой CH или N,

Q представляет собой C,

X представляет собой CH или N,

Y представляет собой O, OCR₉R₉ или S,

n₁ имеет значения 0-2,

n₂ имеет значения 0-2,

n₃ имеет значения 1-2;

R₁ представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или большим количеством членов, выбранных из R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} и R_{1e};

R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} и R_{1e}, каждый независимо, выбирают из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₆)алкила, галогена, -NH₂, -CN, -OR₁₁, -OH, -SH, -SR₁₁, -C(=O)NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -S(=O)R₁₁, -S(O)₂R₁₁, -NR₉C(=O)NHCH₃, пирролидинила и -NR₉S(O₂)R₈, где (a) каждый пирролидинил может быть необязательно замещен одним-тремя R₆; и (b) (C₁-C₄)алкил может быть необязательно замещен одним-тремя R₇;

R₂ представляет собой фенил, оксадиазолил, бензоксазолил, пиридинил, пирамидинил, -S(O)₂R₅, -C(=O)NR₃R₅, -C(=O)R₅ или -C(=O)OR₅, где каждый фенил, оксадиазолил, бензоксазолил, пиридинил, пирамидинил может быть необязательно замещен одним-тремя R₆;

R₃ представляет собой водород;

R₅ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₄)алкенил, (C₂-C₄)алкинил, фенил, 3-6-членную насыщенную или частично ненасыщенную (содержащую 1 или 2 двойные связи) циклическую углеводородную группу, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, тиофенил, пиразолил, пиридинил, хинолинил или хиноксалинил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним-тремя R₆;

R₆ независимо выбирают из (C₁-C₆)алкила, галоген(C₁-C₆)алкила, фенила, (C₂-C₄)алкенила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, пиридинила, пирамидинила, галогена, -CN, -OCF₃, -OR₁₀, -OH и =O, где каждый алкил, фенил, циклическая группа, пиридинил или пирамидинил может быть необязательно

замещен 0-5 R_{9a};

R₇ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, -CN, -NO₂ и -OH;

R₈ независимо выбирают из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила или 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, каждая из которых может быть необязательно замещена одним или большим количеством R_{8a};

R_{8a} независимо выбирают из галоген(C₁-C₆)алкила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, галогена, -CN, -OR₁₄ и =O;

R₉ независимо выбирают из водорода, (C₁-C₆)алкила или 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, где каждый алкил или циклическая группа могут быть необязательно замещены 0-5 R_{9a};

R_{9a} независимо выбирают из галогена, (C₁-C₆)галогеналкила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, OH, (C₁-C₆)алкокси, CN и =O;

R₁₀ независимо выбирают из (C₁-C₆)алкила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила; или фенила, где каждый алкил, циклическая группа и фенил могут быть необязательно замещены 0-3 R_{10a};

R_{10a} независимо выбирают из галогена, (C₁-C₆)галогеналкила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, OH, (C₁-C₆)алкокси, CN и =O;

R₁₁ независимо выбирают из (C₁-C₆)алкила и 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, где циклическая группа может быть необязательно замещена 0-3 R_{11a};

R_{11a} независимо выбирают из галогена, (C₁-C₆)галогеналкила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, OH, (C₁-C₆)алкокси, CN и =O;

R₁₄ независимо выбирают из водорода, (C₁-C₆)алкила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, или фенила, и

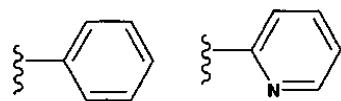
R₂₀ и R₂₁, каждый независимо, выбирают из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₆)алкила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, галогена и -CN.

Термины "формула I" и "формула IA" и все их воплощения включают их энантиомеры, диастереомеры, сольваты и фармацевтически приемлемые соли.

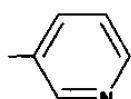
В одном из частных воплощений обеспечено соединение формулы I или IA, где

R₁ представляет собой фенил, пиридинил, пираzinил или пиримидинил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или большим количеством членов, выбранных из R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} и R_{1e}.

В следующем частном воплощении обеспечено соединение формулы I или IA, где R₁ представляет собой



или



каждый из которых может быть необязательно замещен одним или большим количеством членов, выбранных из группы, состоящей из R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} и R_{1e}.

В следующем частном воплощении обеспечено соединение формулы I или IA, где

кольцо А необязательно замещено одним или большим количеством R, представленного как R₂₀ и R₂₁,

G представляет собой CH или N;

Q представляет собой C;

X представляет собой CH или N;

Y представляет собой O, OCR₉R₉ или S;

n₁ имеет значения 0-2;

n₂ имеет значения 0-2;

n₃ имеет значения 1-2;

R₁ представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или большим количеством членов, выбранных из R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} и R_{1e},

R₂ представляет собой фенил, оксадиазолил, бензоксазолил, пиридинил, пиримидинил, -C(=O)NR₃R₅, -C(=O)R₅ или -C(=O)OR₅, где фенил, оксадиазолил, бензоксазолил, пиридинил, пиримидинил, каждый, может быть необязательно замещен одним-тремя R₆.

В еще одном частном воплощении обеспечено соединение формулы I или IA, где

кольцо А необязательно замещено одним или большим количеством R, представленного как R₂₀ и R₂₁;

G представляет собой CH или N;

Q представляет собой C;

X представляет собой CH или N;

Y представляет собой O, OCR₉R₉ или S;

n₁ имеет значения 0-2;

n₂ имеет значения 0-2;

n₃ имеет значения 1-2;

R₁ представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или большим количеством членов, выбранных из R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} и R_{1e};

R₂ представляет собой оксадиазолил, бензоксазолил, пиридинил, пиримидинил или -C(=O)OR₅, где оксадиазолил, бензоксазолил, пиридинил и пиримидинил может быть необязательно замещен одним-тремя R₆.

В следующем частном воплощении обеспечено соединение формулы I или IA, где

кольцо А необязательно замещено одним или большим количеством R, представленного как R₂₀ и R₂₁;

G представляет собой CH или N;

Q представляет собой C;

X представляет собой CH или N;

Y представляет собой O, OCR₉R₉ или S;

n₁ имеет значения 0-2;

n₂ имеет значения 0-2;

n₃ имеет значения 1-2;

R₁ представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или большим количеством членов, выбранных из R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} и R_{1e}; и

R₂ представляет собой оксадиазолил, бензоксазолил, пиридинил, пиримидинил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним-тремя R₆.

В следующем частном воплощении обеспечено соединение формулы I, где

кольцо А необязательно замещено одним или большим количеством R, представленного как R₂₀ и R₂₁;

G представляет собой CH или N;

Q представляет собой C;

X представляет собой CH;

Y представляет собой O, OCR₉R₉ или S;

n₁ имеет значения 0-2;

n₂ имеет значения 0-2;

R₁ представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или большим количеством членов, выбранных из R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} и R_{1e};

R₂ представляет собой фенил, оксадиазолил, бензоксазолил, пиридинил, пиримидинил, -S(O)₂R₅, -C(=O)NR₃R₅, -C(=O)R₅ или -C(=O)OR₅, где каждый фенил, оксадиазолил, бензоксазолил, пиридинил, пиримидинил может быть необязательно замещен одним-тремя R₆; и

R₂₀ представляет собой водород.

В следующем частном воплощении обеспечено соединение формулы I, где кольцо A необязательно замещено одним или большим количеством R, представленного как R₂₀ и R₂₁;

G представляет собой CH или N;

Q представляет собой C;

X представляет собой CH;

Y представляет собой O, OCR₉R₉ или S;

n₁ имеет значения 0-2;

n₂ имеет значения 0-2;

n₃ имеет значение 2;

R₁ представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или большим количеством членов, выбранных из R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} и R_{1e};

R₂ представляет собой фенил, оксадиазолил, бензоксазолил, пиридинил, пирамидинил, -S(O)₂R₅, -C(=O)NR₃R₅, -C(=O)R₅ или -C(=O)OR₅, где каждый фенил, оксадиазолил, бензоксазолил, пиридинил и пирамидинил может быть необязательно замещен одним-тремя R₆, и

R₂₀ представляет собой водород.

В следующем частном воплощении обеспечено соединение формулы IA, где кольцо A необязательно замещено одним или большим количеством R, представленного как R₂₀ и R₂₁,

G представляет собой CH или N,

Q представляет собой C,

X представляет собой CH,

Y представляет собой O, OCR₉R₉ или S,

n₁ имеет значение 1,

n₂ имеет значение 1,

R₁ представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или большим количеством членов, выбранных из R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} и R_{1e},

R_{1a}, R_{1b}, R_{1d} и R_{1e}, каждый независимо, выбирают из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₆)алкила, галогена, -NH₂, -CN, -OR₁₁, -OH, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -S(=O)R₁₁, -S(O)₂R₁₁ и -NR₉S(O₂)R₈, где (C₁-C₆)алкил может быть необязательно замещен одним или большим количеством R₇,

R_{1c} выбирают из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₆)алкила, галогена, -NH₂, -CN, -OR₁₁, -OH, -SH, -SR₁₁, -C(=O)NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, S(=O)R₁₁, -S(O)₂R₁₁, пирролидинила и -NR₉S(O₂)R₈, где (a) каждый пирролидинил может быть необязательно замещен одним-тремя R₆, и (b) (C₁-C₆)алкил может быть необязательно замещен одним-тремя R₇,

R₂ представляет собой оксадиазолил, бензоксазолил, пиридинил, пирамидинил или -C(=O)OR₅, где оксадиазолил, бензоксазолил, пиридинил, пирамидинил может быть необязательно замещен одним-тремя R₆, и

R₂₀ представляет собой водород.

В следующем частном воплощении обеспечено соединение формулы IA, где кольцо A необязательно замещено одним или большим количеством R, представленного как R₂₀ и R₂₁,

G представляет собой N,

Q представляет собой C,

X представляет собой CH,

Y представляет собой O,

n₁ имеет значение 1,

n₂ имеет значение 1,

R₁ представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или большим количеством членов, выбранных из R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} и R_{1e},

R_{1a}, R_{1b}, R_{1d} и R_{1e}, каждый независимо, выбирают из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₆)алкила, галогена, -NH₂, -CN, -OR₁₁, -OH, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -S(=O)R₁₁, -S(O)₂R₁₁ и -NR₉S(O₂)R₈, где (C₁-C₆)алкил может быть необязательно замещен одним или большим количеством R₇,

R_{1c} выбирают из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₆)алкила, галогена, -NH₂, -CN, -OR₁₁, -OH, -SH, -SR₁₁, -C(=O)NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, S(=O)R₁₁, -S(O)₂R₁₁, пирролидинила и -NR₉S(O₂)R₈, где (a) каждый пирролидинил может быть необязательно замещен одним-тремя R₆, и (b) (C₁-C₆)алкил может быть необязательно замещен одним-тремя R₇,

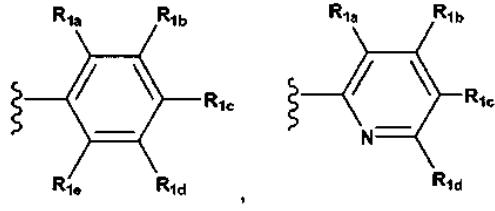
R₂ представляет собой оксадиазолил, бензоксазолил, пиридинил, пирамидинил или -C(=O)OR₅, где оксадиазолил, бензоксазолил, пиридинил, пирамидинил может быть необязательно замещен одним-тремя R₆, и

R₂₀ представляет собой водород.

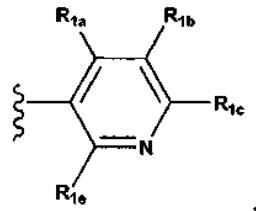
В еще одном частном воплощении обеспечено соединение формулы IA, где

кольцо А необязательно замещено одним или большим количеством R, представленного как R₂₀ и R₂₁,

G представляет собой N,
Q представляет собой C,
X представляет собой CH,
Y представляет собой O,
n₁ имеет значение 1,
n₂ имеет значение 1,
R₁ представляет собой



или



R_{1a}, R_{1b}, R_{1d} и R_{1e}, каждый независимо, выбирают из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₆)алкила, галогена, -NH₂, -CN, -OR₁₁, -OH, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -S(=O)R₁₁, -S(O)₂R₁₁ и -NR₉S(O₂)R₈, где (C₁-C₆)алкил может быть необязательно замещен одним или большим количеством R₇,

R_{1c} выбирают из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₆)алкила, галогена, -NH₂, -CN, -OR₁₁, -OH, -SH, -SR₁₁, -C(=O)NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, S(=O)R₁₁, -S(O)₂R₁₁, пирролидинила и -NR₉S(O₂)R₈, где (a) каждый пирролидинил может быть необязательно замещен одним-тремя R₆, и (b) (C₁-C₆)алкил может быть необязательно замещен одним-тремя R₇,

R₂ представляет собой пиридинил, пиримидинил или -C(=O)OR₅, где пиридинил и пиримидинил, каждый, может быть необязательно замещен одним или большим количеством R₆,

R₂₀ представляет собой водород и

R₂₁ выбирают из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₃)алкила, галогена и -CN.

Одна частная группа соединений представляет собой группу воплощений соединений формулы I.

Другая частная группа соединений представляет собой группу воплощений соединений формулы IA (отмечая, что для соединений формулы I отсутствует значок n₃ в формуле).

Для каждого из воплощений, описанных в настоящей заявке, дополнительные и более частные значения терминов, используемых в каждом из воплощений, могут быть выбраны из нижеследующих определений, эти значения могут быть использованы индивидуально в любом из воплощений или в любой комбинации. Следует подчеркнуть, что при любом появлении "=O", он может быть использован при включении на подходящее место в связанной структуре, как будет оценено средним специалистом.

Гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклик, гетероциклизированный алкил, используемые при каждом появлении, могут содержать 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S.

R₁ может быть выбран из фенила и 5-6-членного гетероарила, включающего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или большим количеством членов, выбранных из R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} и R_{1e}, где

а) фенил и гетероарил, каждый, может быть необязательно замещен одним или большим количеством членов, выбранных из 1-3 R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} и R_{1e}; и

б) R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} и R_{1e}, каждый независимо, выбирают из водорода, (C₁-C₆)алкила, галогена, -NH₂, -CN, -OR₁₁, -OH, -SH, -SR₁₁, -C(=O)NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -S(=O)R₁₁, -S(O)₂R₁₁, -NR₉C(=O)NHCH₃, пирролидинила и -NR₉S(O₂)R₈, где (a) каждый пирролидинил может быть необязательно замещен одним-тремя R₆; и (b) (C₁-C₄)алкил может быть необязательно замещен одним-тремя R₇, где

и) R₆ независимо выбирают из (C₁-C₆)алкила, галоген(C₁-C₆)алкила, фенила, (C₂-C₄)алкенила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, пиридинила, пиримидинила, галогена, -CN, -OCF₃, -OR₁₀, -OH и =O, где каждый алкил, фенил, циклическая группа, пиридинил или пиримидинил может быть необязательно замещен 0-5 R_{9a};

ii) R₇ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, -CN, -NO₂ и -OH;

iii) R_8 независимо выбирают из группы, состоящей из (C_1-C_6)алкила или 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, каждая из которых может быть необязательно замещена одним или большим количеством R_{8a} , где R_{8a} независимо выбирают из галоген(C_1-C_6)алкила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, галогена, $-CN$, $-OR_{14}$ и $=O$;

iv) R₉ независимо выбирают из водорода, (C₁-C₆)алкила или 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, где каждый алкил или циклическая группа могут быть необязательно замещены 0-5 R_{9a}, где R_{9a} независимо выбирают из галогена, (C₁-C₆)галогеналкила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, OH, (C₁-C₆)алкокси, CN и =O;

v) R_{10} независимо выбирают из (C_1-C_6)алкила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила; или фенила, где каждый алкил, циклическая группа и фенил могут быть необязательно замещены 0-3 R_{10a} , где R_{10a} независимо выбирают из галогена, (C_1-C_6)галогеналкила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, OH, (C_1-C_6)алкокси, CN и =O;

vi) R_{11} независимо выбирают из (C_1 - C_6)алкила и 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, где циклическая группа может быть необязательно замещена 0-3 R_{11a} , где R_{11a} независимо выбирают из галогена, (C_1 - C_6)галогеналкила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, OH , (C_1 - C_6)алкокси, CN и $=O$;

R_2 может быть выбран из фенила, оксадиазолила, бензоксазолила, пиридинила, пиримидинила, $-S(O)_2R_5$, $-C(=O)NR_3R_5$, $-C(=O)R_5$ или $-C(=O)OR_5$, где

и) каждый фенил, оксадиазолил, бензоксазолил, пиридинил, пиримидинил может быть необязательно замещен одним-тремя R₆, где R₆ независимо выбирают из (C₁-C₆)алкила, галоген(C₁-C₆)алкила, фенила, (C₂-C₄)алкенила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, пиридинила, пиримидинила, галогена, -CN, -OCF₃, -OR₁₀, -OH и =O, где каждый алкил, фенил, циклическая группа, пиридинил или пиримидинил может быть необязательно замещен 0-5 R_{9a};

ii) R_5 выбирают из группы, состоящей из (C_1-C_6)алкила, (C_2-C_4)алкенила, (C_2-C_4)алкинила, фенила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила; тиофенила, пиразолила, пиридинила, хинолинила или хинокалинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним-тремя R_6 , где R_6 является таким, как определено в i); и

iii) R₁₀ независимо выбирают из (C₁-C₆)алкила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила; или фенила, где каждый алкил, циклическая группа и фенил могут быть необязательно замещены 0-3 R_{10a}, где R_{10a} независимо выбирают из галогена, (C₁-C₆)галогеналкила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, OH, (C₁-C₆)алкокси, CN и =O.

R_5 может быть выбран из группы, состоящей из (C_1-C_6)алкила, (C_2-C_4)алкенила, (C_2-C_4)алкинила, фенила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила; тиофенила, пиразолила, пиридинила, хинолинила или хиноксантина, где

i) каждый из которых может быть необязательно замещен одним-тремя R₆;

ii) R₆ независимо выбирают из (C₁-C₆)алкила, галоген(C₁-C₆)алкила, фенила, (C₂-C₄)алкенила, 3-6-

тила, где циклическая группа может быть необязательно замещена 0-3 R_{11a}.

R_{11a} выбирают из галогена, (C₁-C₆)галогеналкила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, OH, (C₁-C₆)алкокси, CN и =O.

R₁₄ независимо выбирают из водорода, (C₁-C₆)алкила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, или фенила.

R₂₀ и R₂₁, каждый независимо, выбирают из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₆)алкила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, галогена и -CN.

В одном из частных воплощений соединения по настоящему изобретению выбирают из группы соединений, представленных в примерах.

Во втором воплощении настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению, необязательно, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

В третьем воплощении настоящее изобретение относится к способу профилактики, ингибиования или замедления прогрессирования или начала заболеваний или нарушений, связанных с активностью сопряженного с G-белком рецептора GPR119, включающего введение млекопитающему пациенту, например человеку, нуждающемуся в профилактике, модулировании или лечении, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению, самого по себе, или, необязательно, в комбинации с другим соединением по настоящему изобретению и/или по крайней мере одного другого типа терапевтического агента.

Примеры заболеваний или расстройств, связанных с активностью сопряженного с G-белком рецептора GRP119, которые могут быть предотвращены, модулированы или пролечены согласно настоящему изобретению, включают помимо прочего диабет, гипергликемию, нарушенную толерантность к глюкозе, инсулинерезистентность, гиперинсулинемию, ретинопатию, нейропатию, нефропатию, замедленное заживание ран, атеросклероз и его следствия, нарушенное функционирование сердца, ишемию миокарда, инсульт, метаболический синдром, гипертензию, ожирение, дислипидемию, гиперлипидемию, гипер триглицеридемию, гиперхолестеринемию, низкий уровень ЛВП, высокий уровень ЛНП, несердечную ишемию, инфекцию, рак, сосудистый рестеноз, панкреатит, нейродегенеративные заболевания, липидные расстройства, когнитивные нарушения и деменцию, заболевания костей, ВИЧ протеазассоциированную липодистрофию и глаукому.

В четвертом воплощении настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения формулы I или IA (используя воплощения любых соединений, перечисленных выше) и терапевтически эффективное количество ингибитора дипептидилпептидазы-IV (DPP4) (например, член, выбранный из саксаглиптина, ситаглиптина, вилдаглиптина и алоглиптина).

Изобретение может быть воплощено в других конкретных формах без отклонений от его духа или существенных признаков. Указанное изобретение также охватывает все комбинации альтернативных аспектов изобретения, отмеченных в настоящем описании. Следует понимать, что любое и все воплощения по настоящему изобретению могут быть взяты в соединении с любым другим воплощением для описания дополнительных воплощений по настоящему изобретению. Кроме того, любые элементы воплощения могут быть объединены с любым и всеми другими элементами любого из воплощений для описания дополнительных воплощений.

Определения

Описанные в настоящем изобретении соединения могут иметь асимметричные центры. Соединения по настоящему изобретению, содержащие асимметрично замещенный атом, могут быть выделены в оптически активной или рацемической формах. Хорошо известны из уровня техники способы получения оптически активных форм, например, путем разложения рацемических форм или с помощью синтеза из оптически активных исходных продуктов. Большинство геометрических изомеров олефинов, C=N с двойными связями и им подобные могут также присутствовать в соединениях, описанных в настоящем изобретении, и все такие стабильные изомеры рассмотрены в настоящем изобретении. Описаны цис- и транс-геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в качестве отдельных изометрических форм. Имеются в виду все хиальные, диастереомерные, рацемические формы и все геометрически изомерные формы структуры, за исключением конкретной стереохимии или изомерной формы, являющейся конкретно обозначенной.

Один энантиомер соединений формулы I или формулы IA может демонстрировать более высокую активность по сравнению с другим. Таким образом, вся стереохимия рассмотрена как часть настоящего изобретения. Когда требуется, разделение рацемического продукта может быть осуществлено с помо-

щью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) путем разделения, используя агент разделения, например камфорхлорид, как описано в Youner, S.D. et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2602-2605 (1995).

С учетом того что соединения формул I и IA и их соли могут существовать в их таутомерной форме, все такие таутомерные формы рассмотрены в настоящем описании, как часть настоящего изобретения.

Термин "замещенный", как используют в настоящем изобретении, означает, что любой один или большее количество атомов водорода на обозначенном атоме или в кольце замещен путем выбора из обозначенной группы при условии, что обозначенная валентность атома или нормальная валентность атома в кольце не превышена и что замещение приводит к стабильному соединению. Когда заместитель представляет собой кетогруппу (т.е. =O), тогда 2 атома углерода на атоме являются замещенными.

Когда любая переменная (например, R₄) встречается более чем один раз в любом компоненте или формуле соединения, ее определение при каждом появлении не зависит от ее определения при любом другом появлении. Таким образом, например, если группа демонстрирует замещение с помощью (R₄)_m и m имеет значения 0-3, тогда указанная группа может быть необязательно замещена с помощью вплоть до трех R₄ групп и R₄ при каждом появлении выбирают независимо от определения R₄. Также комбинации заместителей и/или переменных являются допустимыми только, если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Когда связь с заместителем представляет собой перекрестную связь, соединяющую два атома в кольце, тогда такой заместитель может быть связан с любым атомом на кольце. Когда заместитель представлен без указания атома, через который такой заместитель связан с остальной частью соединения указанной формулы, тогда такой заместитель может быть связан через любой атом в таком заместителе. Комбинации заместителей и/или переменных являются допустимыми, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

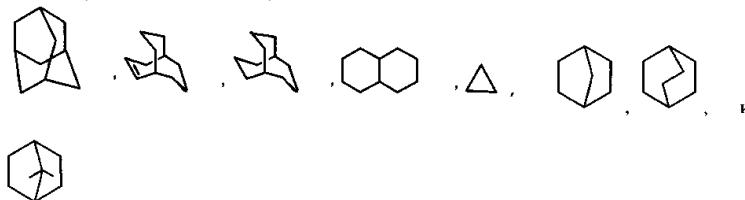
Как используют в настоящем изобретении, термин "алкил" предназначен, чтобы включать как разветвленную, так и прямую цепь насыщенных алифатических углеводородных групп, содержащих от 1 до 20 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 10 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 8 атомов углерода в нормальной цепи, например метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, изобутил, пентил, гексил, изогексил, гептил, 4,4-диметилпентил, октил, 2,2,4-триметилпентил, нонил, децил, унденил, додецил, различные разветвленные цепи их изомеров и им подобные, так же как такие группы могут необязательно включать от 1 до 4 заместителей, например галоген, например F, Br, Cl, I или CF₃, алкил, алкокси, арил, арилокси, арил(арил) или диарил, арилалкил, арилалкилокси, алкенил, циклоалкил, циклоалкилалкил, циклоалкилалкилокси, амино, гидрокси, гидроксиалкил, ацил, гетероарил, гетероарилокси, гетероарилалкил, гетероарилалкокси, арилоксиалкил, алкилтио, арилалкилтио, арилоксиарил, алкиламино, алканоиламино, арилкарбониламино, нитро, циано, тиол, галогеналкил, тригалогеналкил и/или алкилтио.

Если иное не обозначено, термин "алкенил", как используют в настоящем изобретении, сам по себе или как часть другой группы относится к радикалам с прямой или разветвленной цепью, содержащим от 2 до 20 атомов углерода, предпочтительно от 2 до 12 атомов углерода и более предпочтительно от 2 до 8 атомов углерода в нормальной цепи, которые включают от одной до шести двойных связей в нормальной цепи, например винил, 2-пропенил, 3-бутенил, 2-бутенил, 4-пентенил, 3-пентенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 2-гептенил, 3-гептенил, 4-гептенил, 3-октенил, 3-ноненил, 4-доценил, 3-ундоценил, 4-додоценил, 4,8,12-тетрадекатриенил и им подобные, и которые могут быть необязательно замещены от 1 до 4 заместителями, а именно, галогеном, галогеналкилом, алкилом, алкокси, алкенилом, алкинилом, арилом, арилалкилом, циклоалкилом, амино, гидрокси, гетероарилом, циклогетероалкилом, алканоиламино, алкиламида, арилкарбониламино, нитро, циано, тиолом, алкилтио и/или любым из алкильных заместителей, представленных в настоящем изобретении.

Если иное не обозначено, термин "алкинил", как используют в настоящем изобретении, сам по себе или как часть другой группы относится к радикалам с прямой или разветвленной цепью, содержащим от 2 до 20 атомов углерода, предпочтительно от 2 до 12 атомов углерода и более предпочтительно от 2 до 8 атомов углерода в нормальной цепи, которые включают одну тройную связь в нормальной цепи, например 2-пропинил, 3-бутинил, 2-бутинил, 4-пентинил, 3-пентинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 2-гептенил, 4-гептенил, 3-октиныл, 3-нонинил, 4-децинил, 3-ундецинил, 4-додецинил и им подобные, и которые могут быть необязательно замещены от 1 до 4 заместителями, а именно, галогеном, галогеналкилом, алкилом, алкокси, алкенилом, алкинилом, арилом, арилалкилом, циклоалкилом, амино, гетероарилом, циклогетероалкилом, гидрокси, алканоиламино, алкиламида, арилкарбониламино, нитро, циано, тиолом и/или алкилтио и/или любым из алкильных заместителей, представленных в настоящем изобретении.

Если иное не обозначено, термин "циклоалкил", как используют в настоящем изобретении, сам по себе или как часть другой группы включает насыщенные или частично ненасыщенные (содержащие 1 или 2 двойные связи) циклические углеводородные группы, содержащие от 1 до 10 колец, предпочтительно от 1 до 3 колец, включая моноциклический алкил, бициклический алкил (или бициклоалкил) и трициклический алкил, содержащие в целом от 3 до 20 атомов углерода, образующих кольцо, предпочт-

тительно от 3 до 15 атомов углерода, более предпочтительно от 3 до 10 атомов углерода, образующих кольцо, и которые могут быть конденсированы с 1 или 2 ароматическими кольцами, как описано для арила, которые включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил, циклододецил, циклогексенил,



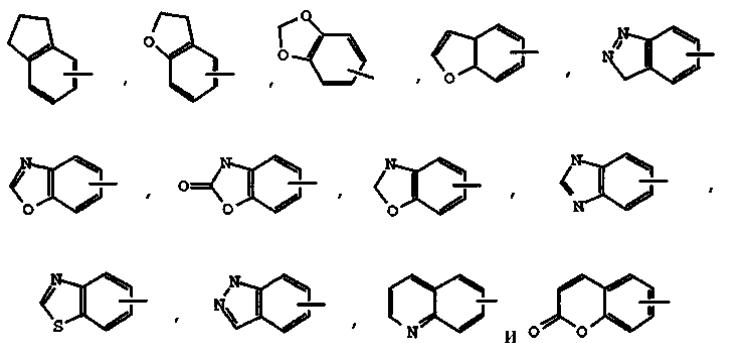
любая из данных групп может быть необязательно замещена от 1 до 4 заместителями, например галогеном, алкилом, алкокси, гидрокси, арилом, арилокси, арилалкилом, циклоалкилом, алкиламидо, алканоилиамино, оксо, ацилом, арилкарбониламино, амино, нитро, циано, тиолом и/или алкилтио и/или любыми заместителями для алкила.

Если алкильные группы, как определено выше, имеют простые связи для присоединения к другим группам по двум различным атомам углерода, их определяют как "алкиленовые" группы и могут быть необязательно замещены, как определено выше для термина "алкил".

Если алкенильные группы, как определено выше, и алкинильная группа, как определено выше, соответственно, имеют простые связи для присоединения по двум различным атомам углерода, их определяют как "алкениленовые группы" и "алкиниленовые группы", соответственно, и могут быть необязательно замещены, как определено выше для "алкенила" и "алкинила".

Термин "гало" или "галоген", как используют в настоящем изобретении, относится к фтору, хлору, брому и иоду; и термин "галогеналкил" предназначен, чтобы включить как разветвленную, так и прямую цепь насыщенных алифатических углеводородных групп, например CF_3 , имеющих конкретное число атомом углерода, замещенных 1 или более атомами галогена (например, $-\text{C}_v\text{F}_w$, где v равно от 1 до 3 и w равно от 1 до $(2v+1)$).

Если иное не обозначено, термин "арил", как используют в настоящем изобретении, сам по себе или как часть другой группы относится кmonoциклическим ибициклическим ароматическим группам, содержащим от 6 до 10 атомов углерода в части кольца (например, фенил или нафтил, включая 1-нафтил и 2-нафтил) и могут необязательно включать от 1 до 3 дополнительных колец, конденсированных с карбонатическим кольцом или гетероциклическим кольцом (например, арил, циклоалкил, гетероарил или циклогетероалкильные кольца, например



и могут быть необязательно замещены через доступные атомы углерода с помощью 1, 2 или 3 заместителей, например, таких как водород, галоген, галогеналкил, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, алкенил, трифторметил, трифторметокси, алкинил, циклоалкилалкил, циклогетероалкил, циклогетероалкилалкил, арил, гетероарил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, арилалкокси, арилтио, арилазо, гетероарилалкил, гетероарилалкенил, гетероарилгетероарил, гетероарилокси, гидрокси, нитро, циано, амино, замещенный амино, где амино включает 1 или 2 заместителя (которые представляют собой алкил, арил или любые другие арильные соединения, упомянутые в определениях), тиол, алкилтио, арилтио, гетероарилтио, арилтиоалкил, алкоксиарилтио, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкиламинокарбонил, ариламиноарбонил, алкоксиарбонил, аминокарбонил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкилкарбонилиамино, арилкарбониламино, арилсульфинил, арилсульфинилалкил, арилсульфониламино или арилсульфонаминокарбонил и/или любые из алкильных заместителей, представленных в настоящем изобретении.

Если иное не обозначено, термин "низший алкокси", "алкокси", "арилокси" или "аралкокси", как используют в настоящем изобретении, сам по себе или как часть другой группы включает любые из указанных выше алкильных, аралкильных или арильных групп, связанных с атомом кислорода.

Если иное не обозначено, термин "амино", как используют в настоящем изобретении, сам по себе или как часть другой группы относится к аминогруппе, которая может быть замещена одним или двумя заместителями, которые могут быть одинаковыми или различными, например, таким как алкил, арил,

арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, циклогетероалкил, циклогетероалкилалкил, циклоалкилалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, алcoxиалкил или тиоалкил. Кроме того, заместители амино-группы могут быть взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, чтобы образовать 1-пирролидинил, 1-пиперидинил, 1-азепинил, 4-морфолинил, 4-тиаморфолинил, 1-пиперазинил, 4-алкил-1-пиперазинил, 4-арилалкил-1-пиперазинил, 4-диарилалкил-1-пиперазинил, 1-пирролидинил, 1-пиперидинил или 1-азепинил, необязательно замещенные алкилом, алcoxи, алкилтио, галогеном, трифторметилом или гидрокси.

Если иное не обозначено, термин "низший алкилтио", "алкилтио", "арилтио" или "аралкилтио", как используют в настоящем изобретении, сам по себе или как часть другой группы включает любые из указанных выше алкильных, аралкильных или арильных групп, связанных с атомом серы.

Если иное не обозначено, термин "низший алкиламино", "алкиламино", "ариламино" или "арилалкиламино", как используют в настоящем изобретении, сам по себе или как часть другой группы включает любой из указанных выше алкильных, арильных или аралкильных групп, связанных с атомом азота.

Как используют в настоящем изобретении, термин "гетероциклик" или "гетероциклическая система" пред назначен, чтобы обозначить стабильное, содержащее от 4 до 14 членов моноциклическое, бициклическое или трициклическое гетероциклическое кольцо, которое является насыщенным или частично ненасыщенным и которое содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, NH, O и S, и включают любую бициклическую группу, в которой любое из определенных выше гетероциклических колец является конденсированным с бензольным кольцом. Гетероатомы азота и серы могут необязательно быть окисленными. Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к его боковой группе на любом гетероатоме или атome углерода, которое приводит к стабильной структуре. Гетероциклические кольца, описанные в настоящем изобретении, могут быть замещены по атому углерода или по атому азота, если полученное соединение является стабильным. Если специально отмечено, атом азота в гетероцикле может быть необязательно квантернизирован. Предпочтительным является то, что когда общее число атомов S и O в гетероцикле превышает 1, тогда эти гетероатомы не являются смежными по отношению друг к другу.

Примеры гетероциклов включают, но без ограничения, пирролидинил, 4-пиперидонил; хроманил, декагидрохинолинил, дигидрофуро[2,3-6]тетрагидрофуран, индолинил, изохроманил, изоиндолинилоктагидроизохинолинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, морфолинил, дигидрофуранил, тетрагидротиофенил, пиридинил, дигидропиридинил, 1,4-диоксанил и 1,3-диоксанил. Также включенными являются конденсированные кольцевые и спиросоединения, содержащие, например, указанные выше гетероциклы.

Как используют в настоящем изобретении, термин "ароматическая гетероциклическая система" или "гетероарил" как предназначается, обозначает стабильное, содержащее от 5 до 7 членов моноциклическое или бициклическое или содержащее от 7 до 10 членов бициклическое гетероциклическое ароматическое кольцо, которое состоит из атомов углерода и из от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и является ароматическим по природе.

Примерами гетероарилов являются 1Н-индазол, 2Н,6Н-1,5,2-дитиазинил, индолил, 4aN-карбазол, 4Н-хинолизинил, 6Н-1,2,5-тиадиазинил, акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бентиазолил, бензетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолонил, карбазолил, 4aN-карбазолил, π-карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2Н,6Н-1,5,2-дитиазолил, дигидрофуро[2,3-6]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил (бензимидазолил), изотиазолил, изоксазолил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолидинилперимидинил, фенантридинил, фенантролинил, фенаразинил, феназинил, фенотиазолил, феноксатинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, птеридинил, пуринил, пиридинил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиразолотриазинил, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимидазол, пиридотиазол, пиридинил, пиридинил, пирролидинил, хиназолинил, хинолинил, 4Н-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, карболинил, 6Н-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, тетразолил и ксантенил. В другом аспекте изобретения примерами гетероарилов являются индолил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензоксазолил, бентиазолил, бензетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, циннолинил, фуранил, имидазолил, индазолил, индолил, изохинолинил изотиазолил, изоксазолил, оксазолил, пиразинил, пиразолил, пиразолотриазинил, пиридазинил, пиридинил, хиназолинил, хинолинил, тиазолил, тиенил и тетразолил.

Термин "гетероцикликалкил", как используют в настоящем изобретении, сам по себе или как часть другой группы относится к гетероциклической группе, как определено выше, связанной через атом C или гетероатом с алкильной цепью.

Термин "гетероарилалкил" или "гетероарилалкенил", как используют в настоящем изобретении, сам по себе или как часть другой группы относится к гетероарильной группе, как определено выше, связанной через атом С или гетероатом с алкильной цепью, алкиленом или алкениленом, как определено выше.

Термин "циано", как используют в настоящем изобретении, относится к -CN-группе.

Термин "нитро", как используют в настоящем изобретении, относится к -NO₂-группе.

Термин "гидрокси", как используют в настоящем изобретении, относится к -OH-группе.

Выражение "фармацевтически приемлемый", применяют в настоящем изобретении по отношению к тем соединениям, продуктам, композициям и/или формам дозирования, которые находятся в рамках означенного медицинского заключения, подходящих для применения в контакте с тканями человека и животных, без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соразмерным с обоснованным соотношением выгода/риска.

Как используют в настоящем изобретении, термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, где исходное соединение изменяют путем получения кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но без ограничения, неорганические или органические соли кислотных остатков, например аминов, щелочные или органические соли кислотных остатков, например карбоновых кислот, и им подобные. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или четвертичные аммонийные соли исходного соединения, образованного, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие пригодные нетоксичные соли включают те, которые получены из неорганических кислот, как, например, соляная, бромисто-водородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и им подобные, и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, виннокаменная, лимонная, аскорбиновая, памовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изетионовая и им подобные.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основный или кислотный остаток, с помощью обычных химических способов. Как правило, такие соли могут быть получены путем взаимодействия свободных кислотных или основных форм указанного соединения с стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в водном или в органическом растворителе или в их смеси, как правило, в безводной среде, аналогичной эфиру, этилацетату, этанолу, изопропанолу или ацетонитрилу, являются предпочтительными. Перечни подходящих солей представлены в Remington's Pharmaceutical Sciences. 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, p. 1418 (1985), раскрытие которого при этом включено как ссылка.

Любое соединение, которое может быть превращено *in vivo*, чтобы обеспечить биоактивный агент (т.е. соединения формулы I или IA), представляет собой пролекарство в границе и духе изобретения.

Термин "пролекарство(а)", как используют в настоящем изобретении, включает сложные эфиры и карбонаты, образованные путем взаимодействия одного или большего количества гидроксилов соединений формулы I или IA с алкилом, аллокси или арилом, замещенных агентами ацилирования, используя методики, известные среднему специалисту из уровня техники, для получения ацетатов, пивалатов, метилкарбонатов, бензоатов и им подобным.

Различные формы пролекарств хорошо известны из уровня техники и описаны в

a) The Practice Medicinal Chemistry. Camille G. Wermuth et al., Ch. 31 (Academic Press, 1996),

b) Design Prodrugs, edited by H. Bundgaard (Elsevier, 1985),

c) A Textbook Drug Design and Development. P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch. 5, pp. 113-191 (Harwood Academic Publishers, 1991), and

d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

Указанные ссылки включены в настоящее изобретение как ссылки, в особенности относительно описания пролекарств.

Кроме того, соединения формул I и IA являются результатом их получения, предпочтительно выделения и очистки для получения композиции, содержащей весовое количество, эквивалентное или большее чем 99% соединения формулы I или IA ("по существу чистое" соединение), которое затем используют или формируют, как описано в настоящем изобретении. Такие "по существу чистые" соединения формул I и IA также рассмотрены в настоящем описании как часть настоящего изобретения.

Рассмотрены все стереоизомеры соединений настоящего изобретения или в смеси, или в чистой, или, по существу, чистой форме. Соединения по настоящему изобретению могут иметь асимметрические центры по любому атому углерода, включая любой один из заместителей R, и/или демонстрируют полиморфизм. Поэтому соединения формул I и IA могут существовать в энантиомерных или диастереомерных формах или в их смесях. Процессы получения могут использовать рацематы, энантиомеры или диастереомеры в виде исходных продуктов. Когда получают диастереомерные или энантиомерные продукты, они могут быть разделены с помощью обычных способов, например хроматографической или фракционной кристаллизацией.

Термин "стабильное соединение" и "стабильная структура" предназначены для обозначения соединения, которое является достаточно устойчивым, чтобы сохраняться при выделении из реакционной смеси с очисткой до полезной степени чистоты и формирования в эффективный терапевтический агент. Настоящее изобретение предназначено, чтобы получить устойчивые соединения.

Термин "терапевтически эффективное количество" предназначен, чтобы включить количество соединения по настоящему изобретению самого по себе, или количество комбинаций заявленных соединений, или количество соединений по настоящему изобретению в комбинации с другими активными компонентами, эффективными для модулирования GPR119 или эффективными для лечения или предотвращения различных нарушений.

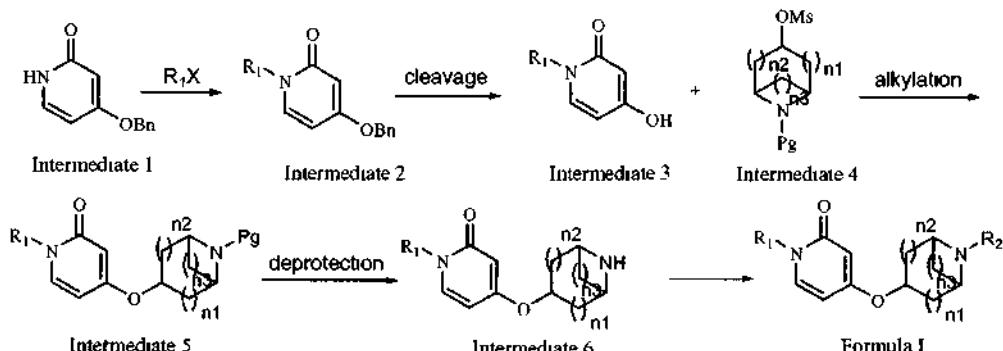
Как используют в настоящем изобретении, термин "лечение" или "обработка" рассматривает лечение состояния болезни у млекопитающего, в особенности у человека, и включает: (a) предотвращение состояния болезни, встречающегося у млекопитающего, в особенности, когда такое млекопитающее предрасположено к состоянию болезни, но еще не диагностировано на его наличие; (b) модулирование состояния болезни, т.е. прекращение его прогрессирования; и/или (c) снятие состояния болезни, т.е. вызов регрессии состояния болезни.

Синтез

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены рядом способов хорошо известных среднему специалисту из уровня техники органического синтеза. Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы, используя способы, описанные ниже, вместе с синтетическими способами, известными из уровня техники, т.е. синтетической органической химии или последующих изменений, как оценено средним специалистом. Предпочтительные способы включают, но без ограничения, те, которые описаны ниже. Все приведенные ссылки в настоящем изобретении при этом включены в своей полноте как ссылки.

Новые соединения формул I и IA могут быть получены, используя реакции и методики, описанные в этом разделе. Реакции проводят в подходящих растворителях с использованием реагентов и продуктов, являющихся подходящими для эффективного преобразования. Также в описании синтетических способов, описанных ниже, понятно, что все предлагаемые условия реакции, включая растворитель, реакционную атмосферу, реакционную температуру, продолжительность эксперимента и методики обработки, выбраны, чтобы быть стандартными условиями для данной реакции, которые должны быть с готовностью признаны средним специалистом. Средний специалист в области органического синтеза понимает, что присутствующие функциональности на различных частях указанной молекулы должны быть совместимы с реагентами и предлагаемыми реакциями. Не все соединения формул I и IA, попадающие в данный класс, могут быть совместимы с некоторыми требуемыми условиями реакции, описанными в ряде способов. Такие ограничения по заместителям, которые являются совместимыми с условиями реакции, очевидны для среднего специалиста и поэтому могут быть использованы альтернативные способы.

Схема 1



где Intermediate = промежуточное соединение,

Cleavage = расщепление,

Alkylation = алкилирование,

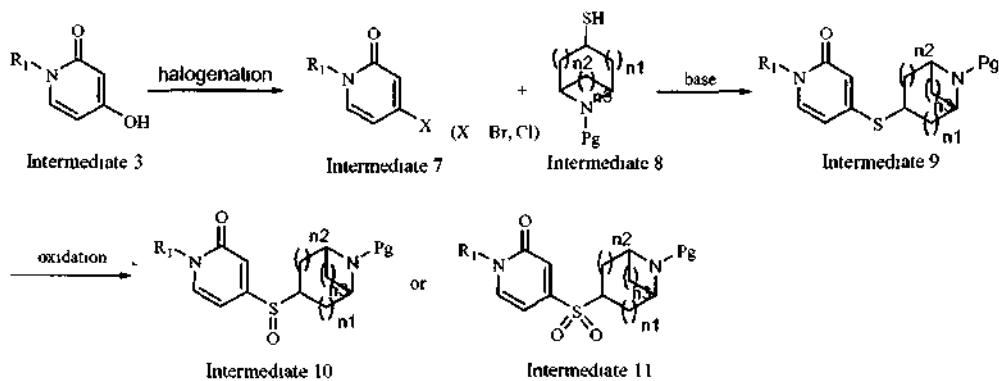
Deprotection = снятие защиты,

Formula = формула.

Соединения формул I и IA могут быть получены с помощью методик, описанных на схеме 1. Промежуточное соединение 1, полученное из коммерческих источников, может взаимодействовать с R_1X (где R_1 отличный от H, является тем, как определено по отношению к формулам I и IA, и X представляет собой галоид) в присутствии лиганда, например 8-гидроксихинолина, CuI (I) и основания, например K_2CO_3 , в подходящем растворителе, например ДМФА, DMSO и так далее, при повышенной температуре, что дает на выходе промежуточное соединение 2. Отщепление бензильной группы от промежуточного соединения 2 может быть проведено, используя способы, известные из уровня техники, например гидрогенолиз, катализируемый палладием. Промежуточное соединение 3 может затем быть алкилировано с помощью промежуточного соединения 4, которое может быть получено с помощью реакции соответст-

вующих спиртов с метансульфонилхлоридом в присутствии основания, например K_2CO_3 , при повышенной температуре. Указанные выше спирты являются коммерчески доступными или могут быть получены с помощью большинства способов, хорошо известных среднему специалисту (типичные примеры могут быть найдены в Sandler, S. et al., *Organic Functional Group Preparations*. Vol. I (Academic Press, Inc., 1983)). Удаление защитной группы промежуточного соединения 5 может быть осуществлено с помощью подходящих реагентов, хорошо известных среднему специалисту (для конкретной детализации см. Greene et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis* (John Wiley & Sons Inc., 1991)). Продукт со снятой защитой может затем быть обработан R_2X (где R_2 является тем, как определено в формулах I и IA, и X представляет собой уходящую группу, например галоид, мезилат, трифлат и так далее), которые являются коммерчески доступными или могут быть получены с помощью большинства способов, известных из уровня техники, в ряде условий, которые являются рутинными для среднего специалиста в области органического синтеза, чтобы получить соединения формул I и IA. Альтернативно, промежуточное соединение 6 может также взаимодействовать с изоциатами или изотиоцианатами в присутствии основания, например Et_3N , чтобы обеспечить соединения формул I и IA.

Схема 2



где Intermediate = промежуточное соединение,

Halogenation = галогенирование,

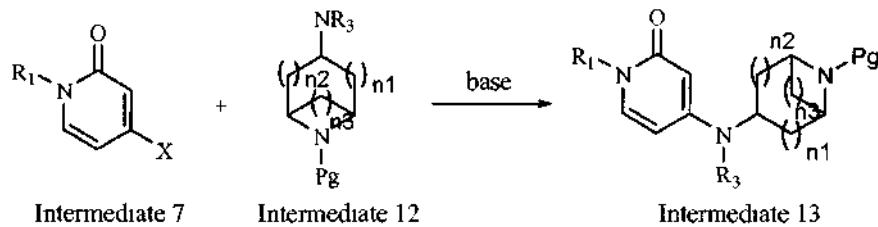
Base = основание,

Oxidation = окисление,

Or = или.

Соединения формул I и IA, где Y является тем, как описано для S, S(=O) или S(O)₂, могут быть получены с помощью методик, представленных на схеме 2. Галогенирование промежуточного соединения 3, проводимое, как описано на схеме I, может быть выполнено с помощью $POBr_3$, PBr_3 или $POCl_3$, используя условия, известные среднему специалисту. Галогенированный пиридин может затем взаимодействовать с промежуточным соединением 8, которое может быть получено в соответствии с методикой, описанной в US 6556384 B1 (Owen, D. et al.), который включен как ссылка в настоящее описание для раскрытия указанного процесса, в присутствии основания, например NaH , что дает на выходе промежуточное соединение 9. Окисление промежуточного соединения 9 окислителем, например mCPBA, в подходящем растворителе, например CH_2Cl_2 , дает промежуточное соединение 10 и промежуточное соединение 11. Промежуточное соединение 9, промежуточное соединение 10 или промежуточное соединение 11 могут быть превращены затем в соединения формул I и IA, следуя методикам, описанным выше на схеме 1, заменяя промежуточное соединение 9, 10 или 11 на промежуточное соединение 5.

Схема 3



где Intermediate = промежуточное соединение,

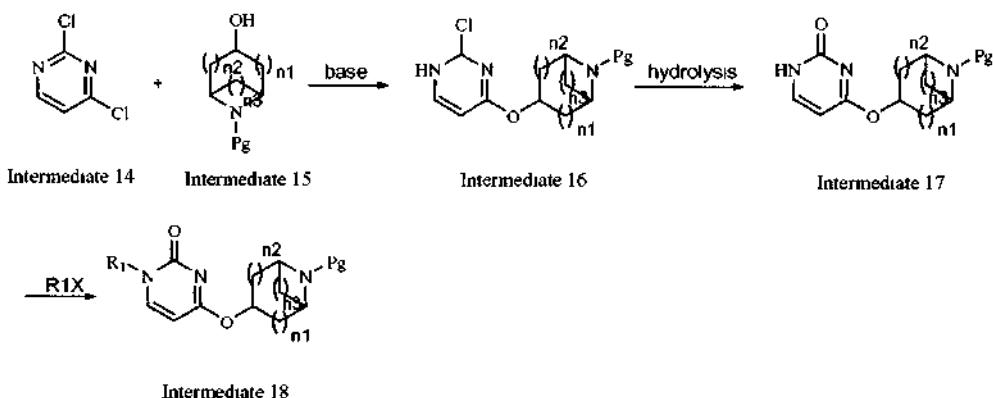
Base = основание.

Соединения формул I и IA, где Y является NR_3 , могут быть получены с помощью методик, представленных на схеме 3. Промежуточное соединение 7, полученное, как описано на схеме 2, может взаимодействовать с промежуточным соединением 12, которое является коммерчески доступными или может быть получено с помощью способов, известных среднему специалисту, в присутствии катализатора, например $Pd(P(tBu)_3)_2$, и основания, например $NaOtBu$, в подходящем растворителе, например толуоле, что дает на выходе промежуточное соединение 13. Продукты могут затем быть дополнительно преобразова-

ны в соединения формул I и IA, используя методики, описанные выше на схеме 1, заменяя промежуточное соединение 13 на промежуточное соединение 5.

Альтернативно, соединения формул I и IA, где Y является NR_3 , могут также быть получены с помощью методик, аналогичных тем, которые представлены на схеме 3. Указанные соединения по изобретению могут быть альтернативно получены путем обработки соединений формул I и IA, где $\text{R}_3 = \text{H}$, подходящим электрофилом R_3X (где X представляет собой галоид, мезилат, трифлат и так далее) в присутствии основания, например K_2CO_3 , CsCO_3 , NaOtBu и так далее.

Схема 4



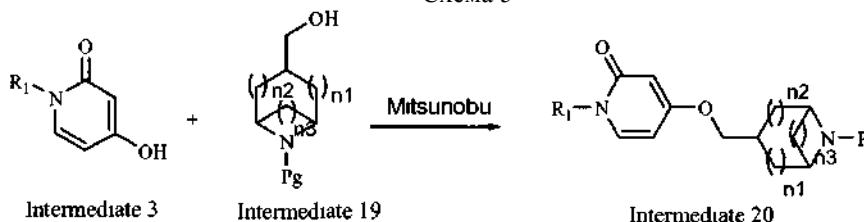
где Intermediate = промежуточное соединение,

Base = основание,

Hydrolysis = гидролиз.

Альтернативно, соединения формул I и IA могут быть синтезированы с помощью методик, представленных на схеме 4. Промежуточное соединение 14, полученное из коммерческих источников, может взаимодействовать с промежуточным соединением 15, которое является коммерчески доступным или может быть получено с помощью большинства способов, хорошо известных среднему специалисту (типичные примеры могут быть найдены в Sandler, S. et al., Organic Functional Group Preparations. Vol. I (Academic Press, Inc., 1983)), в присутствии основания, например NaH , что дает на выходе промежуточное соединение 16. Гидролиз промежуточного соединения 16 может быть проведен путем обработки DABCO в присутствии основания, например K_2CO_3 , в смеси диоксан/вода при повышенной температуре. Промежуточное соединение 17 может затем взаимодействовать с R_1X (где R_1 является тем, как определено по отношению к формуле I или IA, и X представляет собой галоид) в присутствии лиганда, например 8-гидроксихинолина, CuI (I) и основания, например K_2CO_3 , в подходящем растворителе, например ДМФА, DMSO и так далее, при повышенной температуре, что дает на выходе промежуточное соединение 18. Промежуточное соединение 18 может быть превращено затем в соединения формул I и IA, следуя методикам, описанным выше на схеме 1, заменяя промежуточное соединение 18 на промежуточное соединение 5.

Схема 5

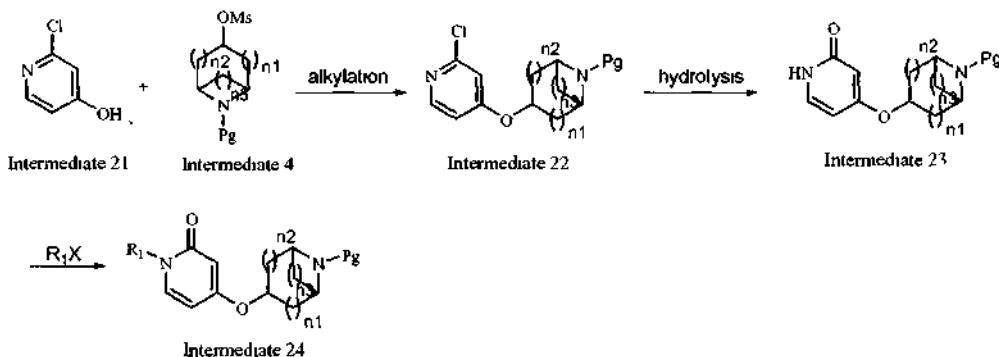


где Intermediate = промежуточное соединение,

Mitsunobu = реакция по Митсунобу.

Соединения формул I и IA могут быть получены с помощью методик, представленных на схеме 5. Промежуточное соединение 3, полученное, как описано на схеме I, может взаимодействовать с промежуточным соединением 19, которое является коммерчески доступными или может быть получено с помощью большинства способов, хорошо известных среднему специалисту (типичные примеры могут быть найдены в Sandler, S. et al., Organic Functional Group Preparations. Vol. I (Academic Press, Inc., 1983)), через реакцию по Митсунобу, что дает на выходе промежуточное соединение 20, которое может быть превращено в соединение формул I или IA, используя методики, описанные выше на схеме 1, заменяя промежуточное соединение 20 на промежуточное соединение 5.

Схема 6



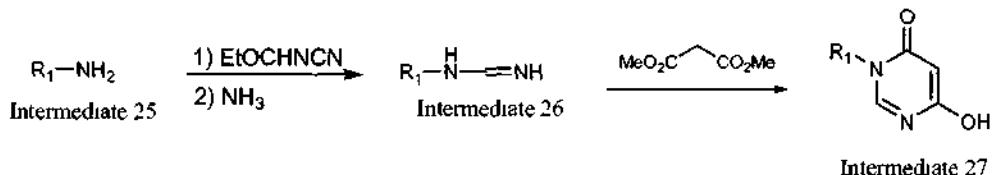
где Intermediate = промежуточное соединение,

Alkylation = алкилирование,

Hydrolysis = гидролиз.

Альтернативно, соединения формул I и IA могут быть синтезированы, как представлено на схеме 6. Промежуточное соединение 21, полученное из коммерческих источников, может взаимодействовать с промежуточным соединением 4, полученным, как описано на схеме I, что дает промежуточное соединение 22. Гидролиз промежуточного соединения 22 может быть проведен путем обработки DABCO в присутствии основания, например K_2CO_3 , в смеси диоксан/вода при повышенной температуре. Промежуточное соединение 23 может быть обработано R_1X (где R_1 является тем, как определено по отношению к формуле I или IA, и X представляет собой галоид) в присутствии лиганда, например ДМФА, DMSO и так далее, при повышенной температуре, что дает на выходе промежуточное соединение 24. Промежуточное соединение 24 может быть введено затем в соединения формул I и IA, следуя методикам, описанным выше на схеме 1, заменяя промежуточное соединение 24 на промежуточное соединение 5.

Схема 7



где Intermediate = промежуточное соединение.

Соединения формул I и IA могут также быть получены с помощью методик, представленных на схеме 7. Промежуточное соединение 25 ($R_{11}-NH_2$, где R_{11} , как определено в формулах I и IA), которое является коммерчески доступным или может быть получено с помощью способов, очевидных для среднего специалиста, может быть преобразовано в промежуточный формамидин 26 по двухстадийной методике, описанной у Donetti, A. et al. (J. Med. Chem. 27:380 (1984)). Промежуточное соединение 26 может взаимодействовать с диметилмалонатом, что дает на выходе промежуточное соединение 27, используя методики из уровня техники (J. Med. Chem., 45:3639 (2002)). Промежуточное соединение 27 может затем быть введено в соединения формул I и IA, следуя методикам, описанным выше на схеме 1, заменяя промежуточное соединение 28 на промежуточное соединение 3.

Сокращения

Следующие сокращения используют в примерах и в описании.

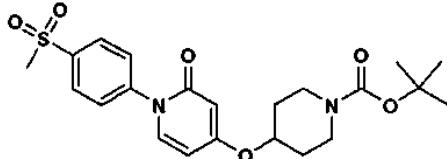
EtOAc = этилацетат, ДМФА = диметилформамид, THF = тетрагидрофуран, K_2CO_3 = калия карбонат, Na_2CO_3 = карбонат натрия, $MgSO_4$ = сульфат магния, SiO_2 = диоксид кремния, CH_2Cl_2 = хлористый метилен, $MeOH$ = метанол, HCl = соляная кислота, CS_2CO_3 = карбонат цезия, KOH = гидроксид калия, DME = 1,2-диметоксиэтан, $Pd(dppf)Cl_2$ = [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), $t\text{-BuONa}$ = трет-бутилоксид натрия, $Pd_2(dbu)_3$ = трис(дibenзилиденакетон)дипалладия(0), TFA = трифтормукусная кислота, BINAP = рац-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтинил, DABCO = 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан, mCPBA = м-хлорпероксибензойная кислота, min = минута(ы), h или hr = час(ы), мл = миллилитр, г = грамм(ы), мг = миллиграмм(ы), ммоль = миллимоль(и), LRMS = масс-спектрометрия низкого разрешения, NMR = ядерный магнитный резонанс.

Примеры

Ниже следующие примеры предлагаются как иллюстративные, как часть области и особых воплощений изобретения и не предназначены для ограничения области изобретения. Сокращения и химические символы имеют их обычные и привычные значения, если иное не обозначено. Если иное не обозначено, соединения, описанные в настоящем изобретении, получают, выделяют и характеризуют, ис-

пользуя схемы и другие способы, раскрытые в настоящем изобретении, или могут быть получены, используя то же самое.

Пример 1. Получение трет-бутил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Стадия А. Получение 4-(бензилокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она.

Смесь 4-бензилокси-2(1Н)-пиридана (6,87 г, 34,1 ммоль, Aldrich), 4-бромфенилметилсульфона (8,01 г, 34,1 ммоль, Combi-Blocks Inc.), иодида меди(I) (1,30 г, 6,82 ммоль, Aldrich), 8-гидроксихинолина (0,99 г, 6,82 ммоль, Alfa Aesar) и карбоната калия (6,12 г, 44,3 ммоль, EMD) в DMSO (100 мл) нагревают при температуре 145°C в течение 6 ч, охлаждают до комнатной температуры и затем разбавляют 10% водным раствором NH₄OH (50 мл) и EtOAc (100 мл). Полученную смесь фильтруют и твердое вещество промывают H₂O и EtOAc, что дает 8,0 г сырого продукта в виде твердого вещества зеленоватого цвета. MS (ESI) 356 (M+H).

Стадия В. Получение 4-гидрокси-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она.

Перемешиваемую суспензию 4-(бензилокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она (3,0 г, 8,44 ммоль) и палладия на активированном угле (1,63 г, 10 вес.%, влажность, Aldrich) в ТГФ (150 мл) и метаноле (250 мл) помещают в атмосферу водорода (из баллона) на 1 ч. Полученную смесь продувают азотом и затем разбавляют ТГФ (150 мл) и метанолом (50 мл). После перемешивания в атмосфере азота в течение 30 мин смесь фильтруют через плотный слой из Целита® 545, вспомогательного фильтрующего материала, и фильтрат упаривают при пониженном давлении, что дает 2,28 г сырого продукта в виде твердого вещества темно-зеленоватого цвета. MS (ESI) 266 (M+H).

Стадия С. Получение трет-бутил-4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилата.

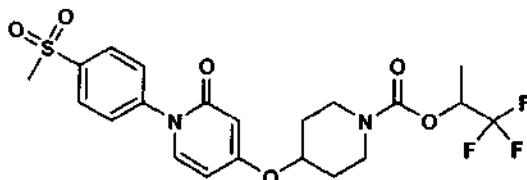
К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-гидрокси-1-пиперидинкарбоксилата (10,28 г, 51,08 ммоль, Aldrich) и Et₃N (14,25 мл, 102,16 ммоль, EMD) в CH₂Cl₂ (300 мл) при комнатной температуре добавляют по каплям метансульфонилхлорид (4,35 мл, 56,19 ммоль, Aldrich). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч и промывают 0,1N водным раствором HCl, H₂O и рассолом. Органический слой сушат Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме, что дает на выходе 143 г сырого продукта в виде твердого вещества светло-оранжевого цвета.

Стадия D.

Перемешиваемую смесь 4-гидрокси-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она (2,27 г, 8,55 ммоль), трет-бутил-4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилата (36 г, 12,83 ммоль) и карбоната калия (2,36 г, 17,1 ммоль, EMD) в ДМФА (50 мл) нагревают при температуре 90°C в течение ночи и затем охлаждают до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляют EtOAc и H₂O и водный слой дополнительно экстрагируют EtOAc (2×). Объединенные экстракты промывают смесью H₂O/рассол (1:1, 3×), сушат (Na₂SO₄) и упаривают. Остаток очищают с помощью фреш-хроматографии (от 0 до 10% смесь MeOH/CH₂Cl₂), что дает на выходе 2,57 г (67%) соединения по примеру 1 в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.07 (д, J = 8.80 Гц, 2H), 7.62 (д, J = 8.80 Гц, 2H), 7.23 (д, J = 7.70 Гц, 1H), 6.06 (дд, J = 7.42, 2.47 Гц, 1H), 5.97 (д, J = 2.75 Гц, 1H), 4.38-4.57 (м, 1H), 3.63-3.78 (м, 2H), 3.22-3.45 (м, 2H), 3.09 (с, 3H), 1.93-2.03 (м, 2H), 1.69-1.85 (м, 2H), 1.48 (с, 9H). MS (ESI) 449 (M+H).

Пример 2. Получение 1,1,1-трифторметил-4-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Стадия А. Получение 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она гидрохлорида.

Смесь трет-бутил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата (2,515 г, 5,61 ммоль) и хлористого водорода (40М раствор в диоксане, 35,0 мл, Aldrich) в метаноле (45 мл) перемешивают в течение 1 ч и затем концентрируют в вакууме. Полученное твердое вещество растворяют в метаноле и упаривают, что дает 2,28 г сырого продукта в виде твердого вещества темно-желтого цвета. MS (ESI) 349 (M+H).

Стадия В. Получение 1,1,1-трифторметил-4-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата.

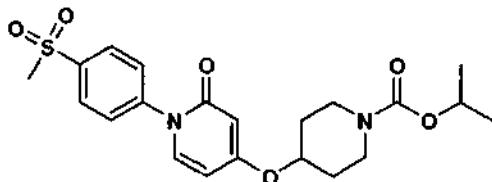
К смеси 1,1,1-трифтор-2-пропанола (114,1 мг, 1,0 ммоль, Matrix Scientific) и triphosgene (98 мг, 0,33 ммоль, Aldrich) в этиловом эфире (10 мл) при температуре -40°C добавляют по каплям пиридин (80 мкл, 1,0 ммоль, EMD) в этиловом эфире (1,0 мл). Реакционную смесь нагревают до температуры 0°C и перемешивают в течение 6 ч. Колбу, содержащую указанную выше реакционную смесь, помещают в ходильник на ночь и затем фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме на бане со льдом до образования бесцветного масла, которое используют непосредственно на следующей стадии.

Стадия С.

К суспензии 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она гидрохлорида (30,8 мг, 0,08 ммоль) в CH₂Cl₂ добавляют дизопропилэтиламин (70 мкл, 0,40 ммоль, Aldrich) с последующим добавлением 1,1,1-трифторпропан-2-илхлорформиата (1/3 продукт со стадии В, 0,33 ммоль) в CH₂Cl₂ (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин и затем упаривают при пониженном давлении, что дает на выходе сырой продукт, который очищают с помощью preparative HPLC (колонка C18, 10-100% ацетонитрил в воде, содержащий 0,05% трифторуксусной кислоты), что дает соединение по примеру 2 (16,8 мг, твердое вещество грязно-белого цвета, 43%) при лиофилизации.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.07 (д, J = 8.80 Гц, 2H), 7.59 (д, J = 8.80 Гц, 2H), 7.25 (д, J = 7.70, 1H), 6.03-6.22 (м, 2H), 5.17-5.36 (м, 1H), 4.57 (м, 1H), 3.64-3.85 (м, 2H), 3.37-3.56 (м, 2H), 3.10 (с, 3H), 1.95-2.08 (м, 2H), 1.76-1.93 (м, 2H), 1.42 (д, J = 6.60 Гц, 3H). MS (ESI) 489 (M+H).

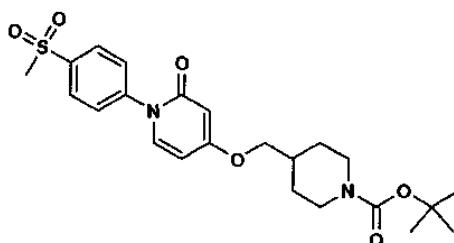
Пример 3. Получение изопропил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



К раствору трет-бутил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата (53 мг, 0,118 ммоль) в CH₂Cl₂ (1,0 мл) добавляют по каплям TFA (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч и упаривают при пониженном давлении. Остаток затем растворяют в CH₂Cl₂ (1,5 мл) с последующим добавлением Et₃N (82 мкл, 0,59 ммоль) и изопропилхлорформиата (0,295 мл, 0,295 ммоль, Aldrich). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин, гасят H₂O (0,2 мл) и затем упаривают досуха. Сырой продукт очищают с помощью preparative HPLC (C18 колонка, 10-100% метанол в воде, содержащей 0,05% раствора трифторуксусной кислоты), что дает соединение по примеру 3 (44,5 мг твердое вещество белого цвета, 87%) при лиофилизации.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.09 (д, J = 8.80 Гц, 2H), 7.61 (д, J = 8.25 Гц, 2H), 7.30 (д, J = 7.70 Гц, 1H), 6.28 (д, J = 2.20 Гц, 1H), 6.19 (дд, J = 7.70, 2.20 Гц, 1H), 4.86-5.00 (м, 1H), 4.51-4.63 (м, 1H), 3.77 (видимый широкий с, 2H), 3.33-3.44 (м, 2H), 3.11 (с, 3H), 1.96-2.11 (м, 2H), 1.73-1.86 (м, J = 7.15 Гц, 2H), 1.26 (д, J = 6.05 Гц, 6H). MS (ESI) 435 (M+H).

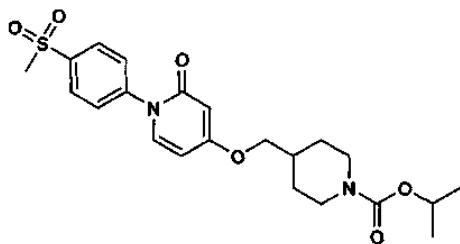
Пример 4. Получение трет-бутил-4-((1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата



К перемешиваемому раствору трифенилfosфина (86,6 мг, 0,33 ммоль, Aldrich) в ТГФ (1,5 мл) добавляют 4-гидрокси-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-он (39,8 мг, 0,15 ммоль), N-Вос-4-пиперидинметанол (71,0 мг, 0,33 ммоль, Aldrich) и дизопропилазодикарбоксилат (63,9 мкл, 0,33 ммоль, Aldrich). Реакционную смесь перемешивают в течение 1,5 ч, гасят метанолом (1,5 мл) и затем упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью флем-хроматографии (0-100% смесь EtOAc/гексан), что дает 33 мг (48%) соединения по примеру 4 в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.06 (д, J = 8.80 Гц, 2H), 7.61 (д, J = 8.80 Гц, 2H), 7.22 (д, J = 7.70 Гц, 1H), 6.06 (дд, J = 7.70, 2.75 Гц, 1H), 5.94 (д, J = 2.20 Гц, 1H), 4.18 (видимый широкий с, 2H), 3.83 (д, J = 6.05 Гц, 2H), 3.09 (с, 3H), 2.75 (видимый широкий с, 2H), 1.91-2.09 (м, 1H), 1.71-1.85 (м, 2H), 1.47 (с, 9H), 1.19-1.38 (м, 2H). MS (ESI) 464 (M+H).

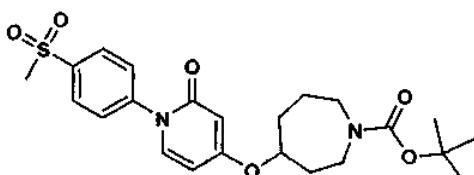
Пример 5. Получение изопропил-4-((1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 5 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя трет-бутил-4-((1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат на трет-бутил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.07 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.61 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.23 (д, J=7.70 Гц, 1H), 6.09 (дд, J=7.70, 2.75 Гц, 1H), 6.01 (д, J=2.75 Гц, 1H), 4.87-4.98 (м, 1H), 4.23 (видимый широкий с, 2H), 3.85 (д, J=6.05 Гц, 2H), 3.09 (с, 3H), 2.79 (т, J=12.65 Гц, 2H), 1.87-2.06 (м, 1H), 1.76-1.87 (д, J=12.10 Гц, 2H), 1.18-1.37 (м, 6H), 1.25 (д, J=6.05 Гц, 6H). MS (ESI) 449 (M+H).

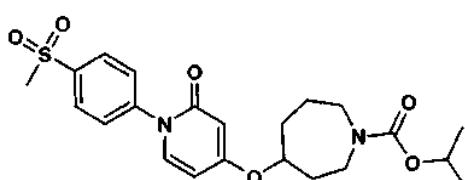
Пример 6. Получение трет-бутил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)азепан-1-карбоксилата



Соединение по примеру 6 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 1, заменяя трет-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилат (SynChem, Inc.) на трет-бутил-4-гидрокси-1-пиперидинкарбоксилат на стадии С.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.07 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.61 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.22 (д, J=7.70 Гц, 1H), 6.03 (д, J=7.70 Гц, 1H), 5.91 (с, 1H), 4.40-4.51 (м, 1H), 3.32-3.60 (м, 4H), 3.09 (с, 3H), 2.06-2.17 (м, 1H), 1.87-2.03 (м, 4H), 1.63-1.73 (м, 1H), 1.48 (с, 9H). MS (ESI) 463 (M+H).

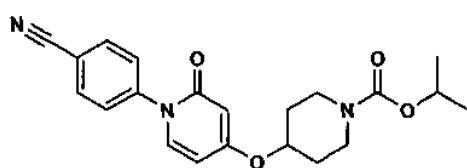
Пример 7. Получение изопропил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)азепан-1-карбоксилата



Соединение по примеру 7 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя трет-бутил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)азепан-1-карбоксилат на трет-бутил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.08 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.61 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.29 (д, J=7.70 Гц, 1H), 6.22 (с, 1H), 6.17 (д, J=7.70 Гц, 1H), 4.90-5.02 (м, 1H), 4.48-4.56 (м, 1H), 3.36-3.63 (м, 4H), 3.11 (с, 3H), 1.91-2.17 (м, 5H), 1.64-1.77 (м, 1H), 1.27 (д, J=6.05 Гц, 6H). MS (ESI) 449 (M+H).

Пример 8. Получение изопропил-4-(1-(4-цианофенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Стадия А. Получение 4-гидроксиридин-2(1Н)-она.

Перемешиваемую смесь 4-бензилокси-2(1Н)-пиридина (5,0 г, 24,85 ммоль, Aldrich) и палладия на активированном угле (2,6 г, 10 вес.%, влажность, Aldrich) в метаноле (200 мл) в атмосфере водорода (из баллона) в течение 2 ч. Полученную смесь продувают азотом и затем разбавляют метанолом (50 мл) и CH₂Cl₂ (10 мл). После перемешивания в атмосфере азота в течение 30 мин смесь фильтруют через плотный слой из Целита® 545, вспомогательного фильтрующего материала, и фильтрат упаривают при пониженном давлении, что дает 2,73 г сырого продукта в виде твердого вещества светло-оранжевого цвета.

Стадия В. Получение изопропил-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-

карбоксилата.

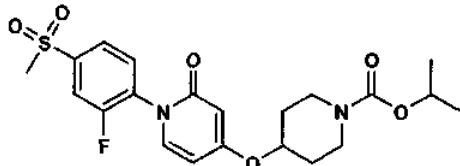
Перемешиваемую смесь 4-гидроксиридин-2(1Н)-она (1,5 г, 13,5 ммоль), изопропил-4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилата (5,0 г, 18,9 ммоль, получают в соответствии с методикой, описанной на стадии С для примера 1) и карбоната калия (3,7 г, 27,0 ммоль, EMD) в ДМФА (80 мл) нагревают при температуре 140°C в течение 2 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляют EtOAc и H₂O и водный слой дополнительно экстрагируют EtOAc (7×). Объединенные экстракты промывают насыщенным водным раствором NH₄Cl (2×), сушат (Na₂SO₄) и упаривают. Остаток очищают с помощью флеш-хроматографии (от 0 до 100% смесь EtOAc/гексан и затем 5% смесь MeOH/CH₂Cl₂), что дает на выходе 1,67 г (44%) продукта в виде твердого вещества грязно-белого цвета. MS (ESI) 281 (M+H).

Стадия С.

Смесь изопропил-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата (42 мг, 0,15 ммоль,), 4-бромбензонитрила (27,3 мг, 0,15 ммоль, Aldrich), иодида меди(I) (5,7 мг, 0,03 ммоль, Aldrich), 8-гидроксихинолина (4,4 мг, 0,03 ммоль, Alfa Aesar) и карбоната калия (26,9 мг, 0,195 ммоль, EMD) в DMSO (0,6 мл) нагревают в условиях микроволнового облучения (160°C, 30 мин), затем охлаждают до комнатной температуры и наконец очищают с помощью препаративной HPLC (С 18 колонка, 0-100% метанол в воде, содержащей 0,05% раствора трифторуксусной кислоты), что дает соединение по примеру 8 (23,1 мг, твердое вещество грязно-белого цвета, 40%) при лиофилизации.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.79 (d, J=8.80 Гц, 2H), 7.53 (d, J=8.80 Гц, 2H), 7.21 (d, J=7.70 Гц, 1H), 6.04 (dd, J=7.70, 2.75 Гц, 1H), 5.96 (d, J=2.75 Гц, 1H), 4.89-4.99 (m, 1H), 4.44-4.55 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.33-3.43 (m, 2H), 1.93-2.05 (m, 2H), 1.72-1.85 (m, 2H), 1.26 (d, J=6.05 Гц, 6H). MS (ESI) 382 (M+H).

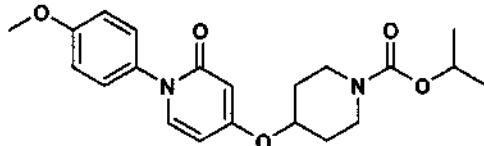
Пример 9. Получение изопропил-4-(1-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 9 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 8, заменяя 1-бром-2-фтор-4-(метилсульфонил)бензол (получают в соответствии с методикой, описанной в International Patent Application WO 2004/089885) на 4-бромбензонитрил на стадии С, за исключением того, что реакционную смесь нагревают при температуре 180°C при микроволновом облучении в течение 1 ч.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.84-7.89 (m, 2H), 7.62 (t, J=7.70 Гц, 1H), 7.17 (d, J=7.70 Гц, 1H), 6.11-6.20 (m, 2H), 4.88-5.01 (m, 1H), 4.47-4.61 (m, 1H), 3.70-3.83 (m, 2H), 3.35-3.48 (m, 2H), 3.12 (c, 3H), 1.96-2.06 (m, 2H), 1.73-1.86 (m, 2H), 1.26 (d, J=6.60 Гц, 6H). MS (ESI) 453 (M+H).

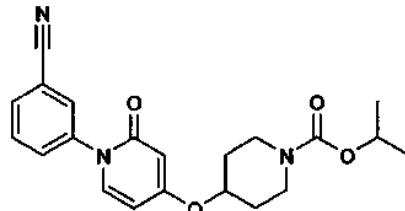
Пример 10. Получение изопропил-4-(1-(4-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 10 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 8, заменяя 1-бром-4-метоксибензол на 4-бромбензонитрил на стадии С.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7.50 (d, J=7.70 Гц, 1H), 7.26 (d, J=8.80 Гц, 2H), 7.04 (d, J=8.80 Гц, 2H), 6.21 (dd, J=7.70, 2.75 Гц, 1H), 6.04 (d, J=2.75 Гц, 1H), 4.82-4.92 (m, 1H), 4.64-4.74 (m, 1H), 3.84 (c, 3H), 3.69-3.80 (m, 2H), 3.36-3.45 (m, 2H), 1.96-2.07 (m, 2H), 1.68-1.79 (m, 2H), 1.26 (d, J=6.05 Гц, 6H). MS (ESI) 387 (M+H).

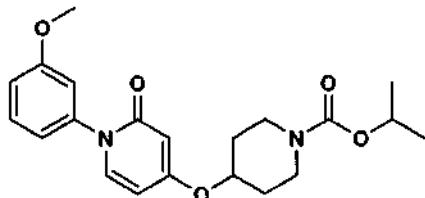
Пример 11. Получение изопропил-4-(1-(3-цианофенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 11 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 8, заменяя 3-бромбензонитрил на 4-бромбензонитрил на стадии С.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.56-7.81 (м, 4H), 7.26 (д, J=7.70 Гц, 1H), 6.26 (д, J=2.75 Гц, 1H), 6.16 (дд, J=7.70, 2.75 Гц, 1H), 4.89-5.05 (м, 1H), 4.50-4.62 (м, 1H), 3.77 (видимый широкий с, 2H), 3.33-3.47 (м, 2H), 1.93-2.09 (м, 2H), 1.74-1.85 (м, 2H), 1.26 (д, J=6.05 Гц, 6H). MS (ESI) 382 (M+H).

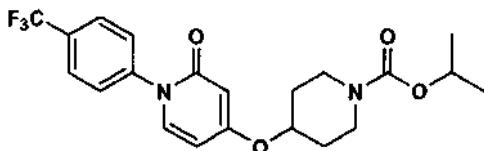
Пример 12. Получение изопропил-4-(1-(3-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 12 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 8, заменяя 1-бром-3-метоксибензол на 4-бромбензонитрил на стадии С.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.39 (т, J=1.91 Гц, 1H), 7.33 (д, J=7.70 Гц, 1H), 6.98 (дд, J=8.25, 2.20 Гц, 1H), 6.91 (д, J=8.25 Гц, 1H), 6.89 (т, J=2.20 Гц, 1H), 6.41 (д, J=2.20 Гц, 1H), 6.16 (дд, J=7.70, 2.75 Гц, 1H), 4.89-4.98 (м, 1H), 4.51-4.60 (м, 1H), 3.83 (с, 3H), 3.77 (видимый широкий с, 2H), 3.33-3.44 (м, 2H), 1.96-2.06 (м, 2H), 1.79 (видимый широкий с, 2H), 1.26 (д, J=6.05 Гц, 6H). MS (ESI) 387 (M+H).

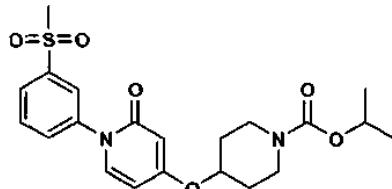
Пример 13. Получение изопропил-4-(2-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 13 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 8, заменяя 1-бром-4-(трифторметил)бензол на 4-бромбензонитрил на стадии С.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.76 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.52 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.25 (д, J=7.1 Гц, 1H), 6.01-6.17 (м, 2H), 4.83-5.03 (м, 1H), 4.44-4.59 (м, 1H), 3.76 (видимый широкий с, 2H), 3.29-3.47 (м, 2H), 1.90-2.11 (м, 2H), 1.80 (видимый широкий с, 2H), 1.26 (д, J=6.05 Гц, 6H). MS (ESI) 425 (M+H).

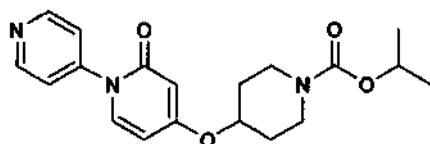
Пример 14. Получение изопропил-4-(1-(3-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 14 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 8, заменяя 1-бром-3-(метилсульфонил)бензол (доступный от Oakwood Pruduct Inc.) на 4-бромбензонитрил на стадии С.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.01 (м, 1H), 7.95 (с, 1H), 7.72 (м, 2H), 7.30 (д, J=7.70 Гц, 1H), 6.11-6.23 (м, 2H), 4.88-5.02 (м, 1H), 4.47-4.62 (м, 1H), 3.72-3.82 (м, 2H), 3.31-3.47 (м, 2H), 3.11 (с, 3H), 1.95-2.08 (м, 2H), 1.81 (видимый широкий с, 2H), 1.26 (д, J=6.60 Гц, 6H). MS (ESI) 435 (M+H).

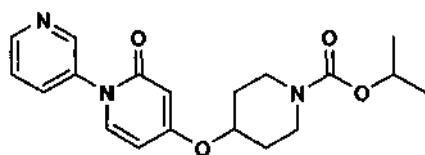
Пример 15. Получение изопропил-4-(2-оксо-1-(пиридин-4-ил)-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата, TFA соли



Соединение по примеру 15 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 8, заменяя 4-бромпиридина на 4-бромбензонитрила гидрохлорид на стадии С.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 14.50 (широкий с, 2H), 8.34 (широкий с, 2H), 7.32 (д, J=7.15 Гц, 1H), 6.18 (д, J=7.15 Гц, 1H), 6.06 (с, 1H), 4.88-4.99 (м, 1H), 4.53 (видимый широкий с, 1H), 3.76 (видимый широкий с, 2H), 3.34-3.44 (м, 2H), 2.00 (видимый широкий с, 2H), 1.80 (видимый широкий с, 2H), 1.26 (д, J=6.05 Гц, 6H). MS (ESI) 358 (M+H).

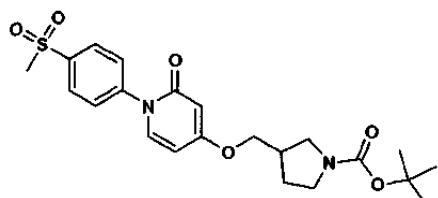
Пример 16. Получение изопропил-4-(2-оксо-1-(пиридин-3-ил)-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 16 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 8, заменяя 3-бромпиридин на 4-бромбензонитрил на стадии С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.74 (широкий с, 2H), 8.08 (д, $J=8.25$ Гц, 1H), 7.69 (широкий с, 1H), 7.29 (д, $J=8.25$ Гц, 1H), 6.13-6.18 (м, 2H), 4.88-5.01 (м, 1H), 4.46-4.62 (м, 1H), 3.70-3.83 (м, 2H), 3.31-3.46 (м, 2H), 1.93-2.07 (м, 2H), 1.74-1.86 (м, 2H), 1.26 (д, $J=6.60$ Гц, 6H). MS (ESI) 358 ($M+H$).

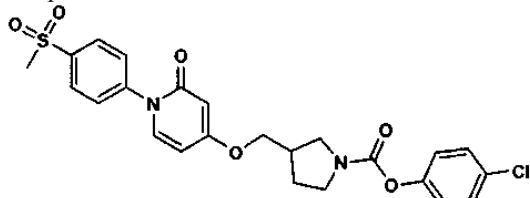
Пример 17. Получение трет-бутил-3-((1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)метил)пирролидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 17 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 1, заменяя трет-бутил-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат на трет-бутил-4-гидрокси-1-пиперидинкарбоксилат на стадии С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.07 (д, $J=8.25$ Гц, 2H), 7.61 (д, $J=8.80$ Гц, 2H), 7.22 (д, $J=7.70$ Гц, 1H), 6.02-6.11 (м, 1H), 5.95 (д, $J=2.75$ Гц, 1H), 3.86-4.02 (м, 2H), 3.32-3.67 (м, 3H), 3.12-3.30 (м, 1H), 3.09 (с, 3H), 2.65-2.75 (м, 1H), 2.03-2.15 (м, 1H), 1.72-1.83 (м, 1H), 1.48 (с, 9H). MS (ESI) 449 ($M+H$).

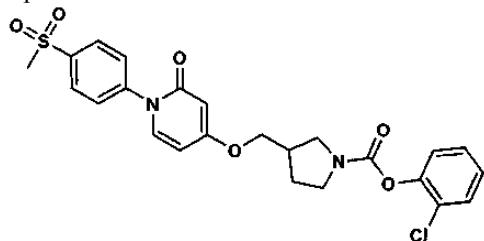
Пример 18. Получение 4-хлорфенил-3-((1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)метил)пирролидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 18 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, стадия А и стадия С, заменяя трет-бутил-3-((1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)метил)пирролидин-1-карбоксилат на трет-бутил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат на стадии А и 4-хлорфенилхлорформиат на 1,1,1-трифторметан-2-илхлорформиат на стадии С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.07 (д, $J=8.25$ Гц, 2H), 7.61 (д, $J=8.25$ Гц, 2H), 7.32 (д, $J=8.80$ Гц, 2H), 7.25 (дд, $J=7.70, 3.30$ Гц, 1H), 7.09 (д, $J=8.80$ Гц, 2H), 6.06-6.12 (м, 1H), 5.98-6.03 (м, 1H), 3.92-4.09 (м, 2H), 3.49-3.92 (м, 3H), 3.34-3.48 (м, 1H), 3.09 (с, 3H), 2.73-2.89 (м, 1H), 2.12-2.29 (м, 1H), 1.79-1.97 (м, 1H). MS (ESI) 503 ($M+H$).

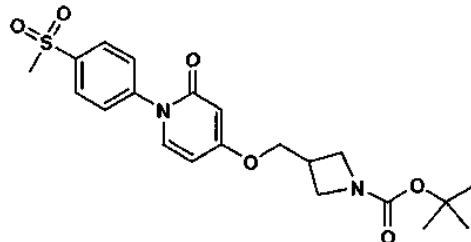
Пример 19. Получение 2-хлорфенил-3-((1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)метил)пирролидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 19 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, стадия А и стадия С, заменяя трет-бутил-3-((1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)метил)пирролидин-1-карбоксилат на трет-бутил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат на стадии А и 2-хлорфенилхлорформиат на 1,1,1-трифторметан-2-илхлорформиат на стадии С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.08 (д, $J=8.80$ Гц, 2H), 7.61 (д, $J=8.80$ Гц, 2H), 7.43 (д, $J=8.25$ Гц, 1H), 7.23-7.31 (м, 3H), 7.14-7.19 (м, 1H), 6.10-6.21 (м, 2H), 3.38-4.14 (м, 6H), 3.10 (с, 3H), 2.77-2.93 (м, 1H), 2.15-2.32 (м, 1H), 1.83-2.00 (м, 1H). MS (ESI) 503 ($M+H$).

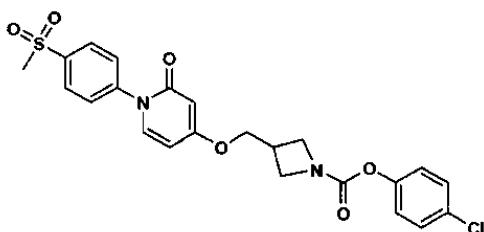
Пример 20. Получение трет-бутил-3-((1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)метил)азетидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 20 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 1, заменяя трет-бутил-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилат на трет-бутил-4-гидрокси-1-пиперидинкарбоксилат на стадии С.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.07 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.62 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.23 (д, J=7.70 Гц, 1H), 6.07 (дд, J=7.70, 2.75 Гц, 1H), 5.97 (д, J=2.75 Гц, 1H), 4.06-4.14 (м, 4H), 3.79 (дд, J=8.80, 4.95 Гц, 2H), 3.09 (с, 3H), 2.94-3.05 (м, 1H), 1.46 (с, 9H). MS (ESI) 435 (M+H).

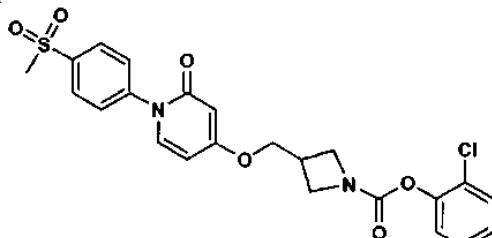
Пример 21. Получение 4-хлорфенил-3-((1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)метил)азетидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 21 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, стадия А и стадия С, заменяя трет-бутил-3-((1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)метил)азетидин-1-карбоксилат на трет-бутил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат на стадии А и 4-хлорфенилхлорформиат на 1,1,1-трифторметан-2-илхлорформиат на стадии С.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.09 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.62 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.29-7.36 (м, 3H), 7.05-7.12 (м, 2H), 6.16-6.25 (м, 2H), 4.38 (видимый широкий с, 1H), 4.28 (видимый широкий с, 1H), 4.21 (д, J=6.05 Гц, 2H), 4.09 (видимый широкий с, 1H), 4.00 (видимый широкий с, 1H), 3.14-3.23 (м, 1H), 3.11 (с, 3H). MS (ESI) 489 (M+H).

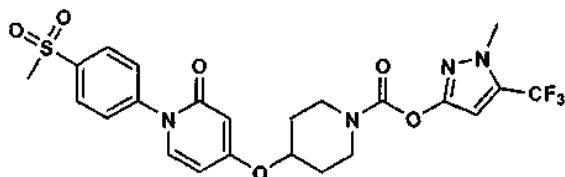
Пример 22. Получение 2-хлорфенил-3-((1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)метил)азетидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 22 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, стадия А и стадия С, заменяя трет-бутил-3-((1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)метил)азетидин-1-карбоксилат на трет-бутил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат на стадии А и 2-хлорфенилхлорформиат на 1,1,1-трифторметан-2-илхлорформиат на стадии С.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.09 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.62 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.43 (дд, J=7.97, 1.37 Гц, 1H), 7.32 (д, J=7.70 Гц, 1H), 7.16-7.31 (м, 3H), 6.28 (д, J=2.20 Гц, 1H), 6.25 (дд, J=7.70, 2.75 Гц, 1H), 4.41 (видимый широкий с, 1H), 4.31 (видимый широкий с, 1H), 4.23 (д, J=6.05 Гц, 2H), 4.20 (видимый широкий с, 1H), 4.04 (видимый широкий с, 1H), 3.15-3.26 (м, 1H), 3.11 (с, 3H). MS (ESI) 489 (M+H).

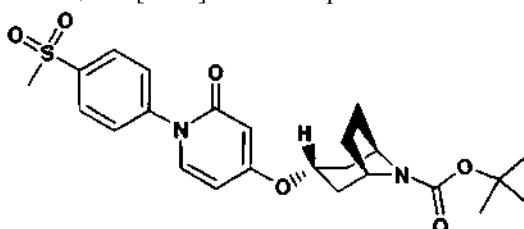
Пример 23. Получение 1-метил-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 23 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, заменяя 1-метил-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ол на 1,1,1-трифторм-2-пропанол на стадии В.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.08 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.62 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.26 (д, J=7.70 Гц, 1H), 6.50 (с, 1H), 6.09 (дд, J=7.70, 2.75 Гц, 1H), 6.02 (д, J=2.75 Гц, 1H), 4.55-4.63 (м, 1H), 3.91 (с, 3H), 3.82-3.92 (м, 1H), 3.73-3.83 (м, 1H), 3.63-3.73 (м, 1H), 3.54-3.63 (м, 1H), 3.10 (с, 3H), 2.01-2.12 (м, 2H), 1.86-1.98 (м, 2H). MS (ESI) 489 (M+H).

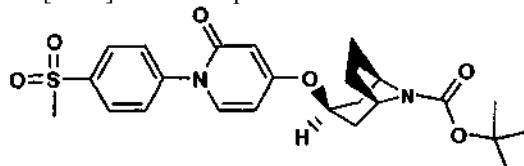
Пример 24. Получение (3-экзо)-трет-бутил-3-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата



Соединение по примеру 24 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 1, заменяя (3-эндо)-трет-бутил-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат на трет-бутил-4-гидрокси-1-пиперидинкарбоксилат на стадии С.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.07 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.61 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.20 (д, J=7.70 Гц, 1H), 5.97-6.02 (м, 2H), 4.66-4.81 (м, 1H), 4.37 (видимый широкий с, 1H), 4.28 (видимый широкий с, 1H), 3.09 (с, 3H), 1.99-2.19 (м, 4H), 1.65-1.90 (м, 4H), 1.49 (с, 9H). MS (ESI) 475 (M+H).

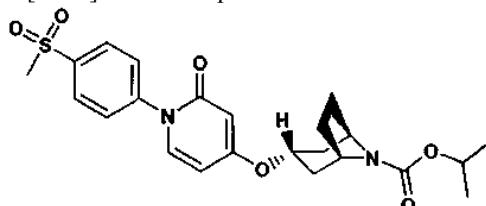
Пример 25. Получение (3-эндо)-трет-бутил-3-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата



Соединение по примеру 25 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 1, заменяя (3-экзо)-трет-бутил-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат на трет-бутил-4-гидрокси-1-пиперидинкарбоксилат на стадии С.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.07 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.61 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.24 (д, J=7.70 Гц, 1H), 6.03 (дд, J=7.70, 2.75 Гц, 1H), 5.85 (д, J=2.20 Гц, 1H), 4.62 (т, J=4.40 Гц, 1H), 4.29 (видимый широкий с, 1H), 4.21 (видимый широкий с, 1H), 3.09 (с, 3H), 1.92-2.29 (м, 8H), 1.48 (с, 9H). MS (ESI) 475 (M+H).

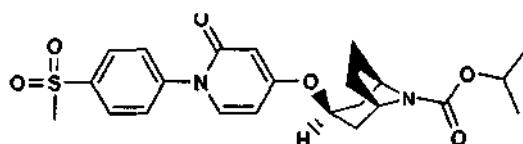
Пример 26. Получение (3-экзо)изопропил-3-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата



Соединение по примеру 26 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя (3-экзо)-трет-бутил-3-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат на трет-бутил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.07 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.61 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.22 (д, J=7.70 Гц, 1H), 6.06 (д, J=2.75 Гц, 1H), 6.03 (дд, J=7.70, 2.75 Гц, 1H), 4.91-5.03 (м, 1H), 4.70-4.81 (м, 1H), 4.41 (видимый широкий с, 1H), 4.36 (видимый широкий с, 1H), 3.10 (с, 3H), 1.99-2.23 (м, 4H), 1.66-1.92 (м, 4H), 1.27 (д, J=6.05 Гц, 6H). MS (ESI) 461 (M+H).

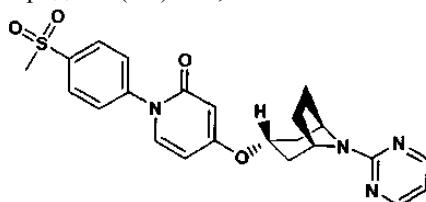
Пример 27. Получение (3-эндо)изопропил-3-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата



Соединение по примеру 27 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя (3-эндо)-трет-бутил-3-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат на трет-бутил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.08 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.61 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.26 (д, J=7.70 Гц, 1H), 6.09 (дд, J=7.70, 2.75 Гц, 1H), 5.97 (д, J=2.75 Гц, 1H), 4.92-5.00 (м, 1H), 4.63 (т, J=4.67 Гц, 1H), 4.30 (видимый широкий с, 2H), 3.10 (с, 3H), 1.96-2.35 (м, 8H), 11.27 (д, J=6.60 Гц, 6H). MS (ESI) 461 (M+H).

Пример 28. Получение (3-экзо)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(8-(пиридин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илокси)пиридин-2(1Н)-она, TFA соли



Стадия А. Получение (3-экзо)-4-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она гидрохлорида.

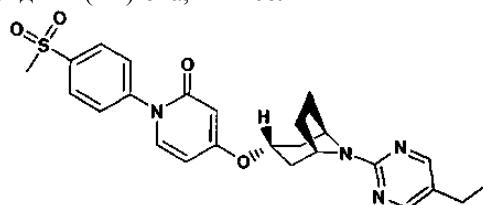
(3-Экзо)-4-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она гидрохлорид получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, стадия А, заменяя (3-экзо)-трет-бутил-3-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат на трет-бутил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат. MS (ESI) 375 (M+H).

Стадия В.

Смесь (3-экзо)-4-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она гидрохлорида (41 мг, 0,10 ммоль,), 2-бромпиридинина (31,8 мг, 0,20 ммоль, Alfa Aesar) и карбоната калия (55,2 мг, 0,40 ммоль, EMD) в ДМФА (0,8 мл) выдерживают в условиях микроволнового облучения (160°C, 30 мин) и затем охлаждают до комнатной температуры. Реакционную смесь очищают с помощью preparative HPLC (C 18 колонка, 0-100% метанол в воде, содержащей 0,05% раствора трифторуксусной кислоты), что дает соединение по примеру 28 (170 мг, твердое вещество желтого цвета, TFA соль, 30%) при лиофилизации.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.53 (д, J=4.95 Гц, 2H), 8.08 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.60 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.23 (д, J=7.70 Гц, 1H), 6.70 (т, J=5.22 Гц, 1H), 6.25 (д, J=2.20 Гц, 1H), 6.03 (дд, J=7.70, 2.75 Гц, 1H), 4.98 (м, 2H), 4.86-4.97 (м, 1H), 3.10 (с, 3H), 2.26-2.40 (м, 2H), 2.14-2.27 (м, 2H), 1.92-2.03 (м, 2H), 1.79-1.92 (м, 2H). MS (ESI) 461 (M+H).

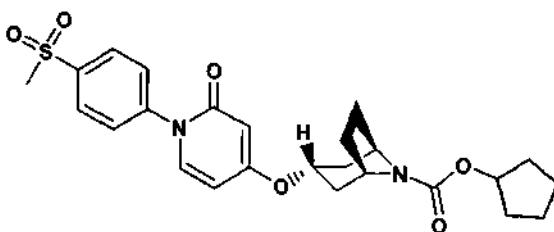
Пример 29. Получение (3-экзо)-4-(8-(5-этилпиридин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она, TFA соли



Соединение по примеру 29 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 28, заменяя 2-хлор-5-этилпиридин на 2-бромпиридин на стадии В, за исключением того, что реакционную смесь нагревают при микроволновом облучении при температуре 160°C в течение 1 ч.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.35 (с, 2H), 8.07 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.61 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.19 (д, J=7.70 Гц, 1H), 6.07 (д, J=2.20 Гц, 1H), 5.96 (дд, J=7.70, 2.75 Гц, 1H), 4.81-4.97 (м, 2H), 3.09 (с, 3H), 2.54 (кв, J=7.33 Гц, 2H), 2.14-2.30 (м, 4H), 1.78-1.98 (м, 4H), 1.24 (т, J=7.70 Гц, 3H). MS (ESI) 481 (M+H).

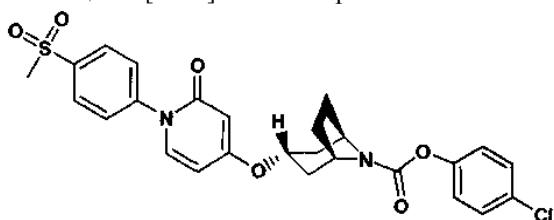
Пример 30. Получение (3-экзо)цикlopентил-3-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата



Соединение по примеру 30 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, стадия С, заменяя (3-эзо)-4-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она гидрохлорид на 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она гидрохлорид и циклопентилхлорформиат на 1,1,1-трифторметан-2-илхлорформиат.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.08 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.61 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.26 (д, J=7.70 Гц, 1H), 6.25 (д, J=2.75 Гц, 1H), 6.10 (дд, J=7.70, 2.75 Гц, 1H), 5.15-5.19 (м, 1H), 4.71-4.83 (м, 1H), 4.42 (видимый широкий с, 1H), 4.32 (видимый широкий с, 1H), 3.10 (с, 3H), 2.03-2.21 (м, 4H), 1.51-1.94 (м, 12H). MS (ESI) 487 (M+H).

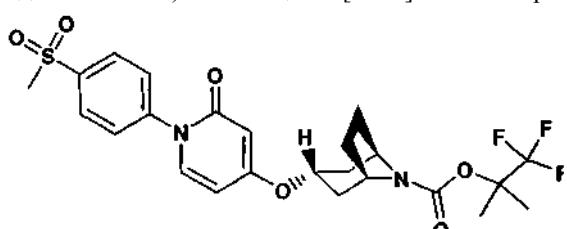
Пример 31. Получение (3-эзо)-4-хлорфенил-3-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата



Соединение по примеру 31 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, стадия С, заменяя (3-эзо)-4-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она гидрохлорид на 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она гидрохлорид и 4-хлорфенилхлорформиат на 1,1,1-трифторметан-2-илхлорформиат.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.08 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.62 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.34 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.22 (д, J=7.15 Гц, 1H), 7.10 (д, J=8.80 Гц, 2H), 5.98-6.06 (м, 2H), 4.75-4.85 (м, 1H), 4.58 (видимый широкий с, 1H), 4.51 (видимый широкий с, 1H), 3.10 (с, 3H), 2.08-2.36 (м, 4H), 1.77-2.00 (м, 4H). MS (ESI) 529 (M+H).

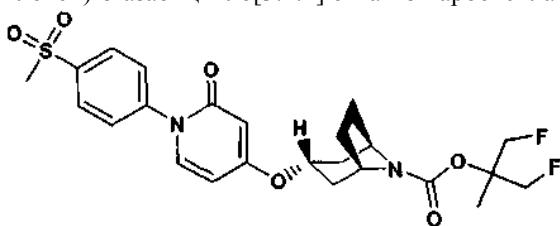
Пример 32. Получение (3-эзо)-1,15I-трифторметан-2-ил-3-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата



Соединение по примеру 32 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, стадии В-С, заменяя 2-(трифторметил)пропан-2-ол на 1,1,1-трифторметан-2-пропанол на стадии В и (3-эзо)-4-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она гидрохлорид на 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она гидрохлорид на стадии С.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.07 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.61 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.21 (д, J=7.70 Гц, 1H), 6.01 (дд, J=7.70, 2.75 Гц, 1H), 5.97 (д, J=2.75 Гц, 1H), 4.69-4.79 (м, 1H), 4.38 (видимый широкий с, 1H), 4.30 (видимый широкий с, 1H), 3.09 (с, 3H), 2.00-2.26 (м, 4H), 1.67-1.90 (м, 4H), 1.73 (д, J=16.50 Гц, 6H). MS (ESI) 529 (M+H).

Пример 33. Получение (3-эзо)-1,3-дифторметан-2-ил-3-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата

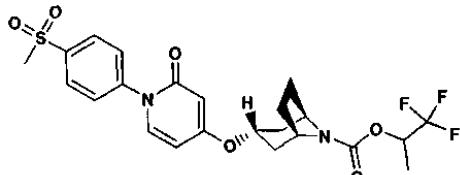


Соединение по примеру 33 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, стадии

В-С, заменяя 1,3-дифтор-2-метилпропан-2-ол на 1,1,1-трифтор-2-пропанол на стадии В и (3-экзо)-4-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она гидрохлорид на 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она гидрохлорид на стадии С.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.07 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.61 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.21 (д, J=7.70 Гц, 1H), 6.01 (дд, J=7.42, 2.47 Гц, 1H), 5.97 (д, J=2.75 Гц, 1H), 4.69-4.78 (м, 2H), 4.63 (дд, J=9.35, 2.20 Гц, 1H), 4.54 (дд, J=9.35, 2.20 Гц, 1H), 4.37 (видимый широкий с, 1H), 4.32 (видимый широкий с, 1H), 3.09 (с, 3H), 2.03-2.23 (м, 4H), 1.69-1.89 (м, 4H), 1.56 (т, J=2.20 Гц, 3H). MS (ESI) 511 (M+H).

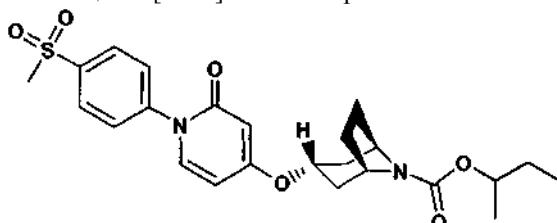
Пример 34. Получение (3-экзо)-1,14-трифторпропан-2-ил-3-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата



Соединение по примеру 34 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, стадия С, заменяя (3-экзо)-4-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она гидрохлорид на 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она гидрохлорид.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.08 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.61 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.24 (д, J=7.70 Гц, 1H), 6.16 (с, 1H), 6.01-6.11 (м, 1H), 5.23-5.36 (м, 1H), 4.72-4.83 (м, 1H), 4.38-4.49 (м, 2H), 3.10 (с, 3H), 1.65-2.31 (м, 8H), 1.38-1.51 (м, 3H). MS (ESI) 515 (M+H).

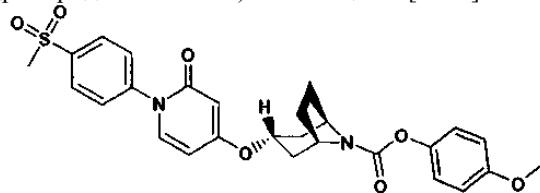
Пример 35. Получение (3-экзо)-сес-бутил-3-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата



Соединение по примеру 35 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, стадии В-С, заменяя 2-бутанол на 1,1,1-трифтор-2-пропанол на стадии В и (3-экзо)-4-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она гидрохлорид на 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она гидрохлорид на стадии С.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.08 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.61 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.25 (д, J=7.70 Гц, 1H), 6.22 (д, J=2.75 Гц, 1H), 6.09 (дд, J=7.42, 2.47 Гц, 1H), 4.72-4.84 (м, 2H), 4.33-4.46 (м, 2H), 3.10 (с, 3H), 2.00-2.23 (м, 4H), 1.50-1.95 (м, 6H), 1.25 (д, J=6.05 Гц, 3H), 0.94 (видимый широкий с, 3H). MS (ESI) 475 (M+H).

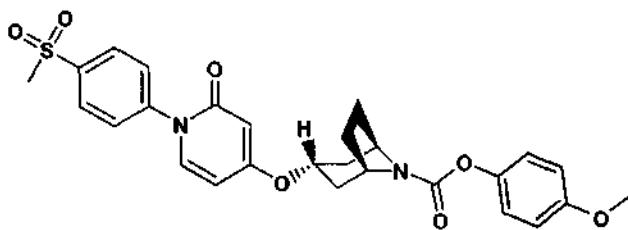
Пример 36. Получение (3-экзо)-1-метил-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ил-3-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата



Соединение по примеру 36 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, стадии В-С, заменяя 1-метил-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ол на 1,1,1-трифтор-2-пропанол на стадии В и (3-экзо)-4-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она гидрохлорид на 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она гидрохлорид на стадии С.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.10 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.61 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.32 (д, J=7.70 Гц, 1H), 6.61 (д, J=2.75 Гц, 1H), 6.54 (с, 1H), 6.22 (дд, J=7.70, 2.75 Гц, 1H), 4.82-4.94 (м, 1H), 4.58-4.65 (м, 1H), 4.48-4.57 (м, 1H), 3.93 (с, 3H), 3.12 (с, 3H), 2.07-2.35 (м, 4H), 1.84-2.00 (м, 4H). MS (ESI) 567 (M+H).

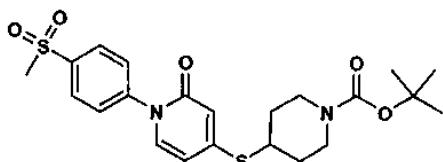
Пример 37. Получение (3-экзо)-4-метоксифенил-3-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата



Соединение по примеру 37 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, стадия С, заменяя (3-экзо)-4-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она гидрохлорид на 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она гидрохлорид и 4-метоксифенилхлорформиат на 1,1,1-трифторметилпропан-2-илхлорформиат.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.09 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.61 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.28 (д, J=7.70 Гц, 1H), 7.06 (д, J=8.80 Гц, 2H), 6.89 (д, J=8.80 Гц, 2H), 6.35 (д, J=2.75 Гц, 1H), 6.14 (дд, J=7.70, 2.20 Гц, 1H), 4.79-4.92 (м, 1H), 4.60 (видимый широкий с, 1H), 4.51 (видимый широкий с, 1H), 3.80 (с, 3H), 3.11 (с, 3H), 2.08-2.35 (м, 4H), 1.77-2.01 (м, 4H). MS (ESI) 525 (M+H).

Пример 38. Получение трет-бутил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илтио)пиперидин-1-карбоксилата



Стадия А. Получение 4-бром-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она.

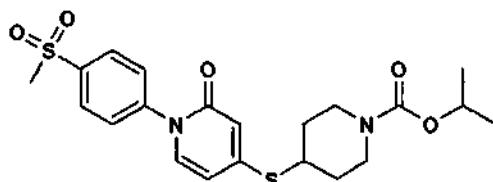
Смесь 4-гидрокси-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она (106,1 мг, 0,4 ммоль) и фосфорного ангидрида (573,4 мг, 2,0 ммоль, Alfa Aesar) нагревают при температуре 100°C в течение 45 мин и затем охлаждают до комнатной температуры. К полученному выше остатку добавляют насыщенный водный раствор NaHCO₃ при температуре 0°C с последующим экстрагированием с помощью CH₂Cl₂ (3×). Объединенные экстракты промывают насыщенным водным раствором NaHCO₃ и рассолом, сушат (Na₂SO₄) и упаривают. Остаток очищают с помощью фреш-хроматографии (от 0 до 100% смесь EtOAc/гексан), что дает на выходе 60,7 мг (46%) продукта в виде твердого вещества желтого цвета. MS (ESI) 328 (M+H).

Стадия Б.

К раствору трет-бутил-4-меркаптопиперидин-1-карбоксилата (65,2 мг, 0,3 ммоль, полученному в соответствии с методикой, описанной в US 6566384 B1), в ДМФА (1,5 мл) при температуре 0°C добавляют гидрид натрия (37 мг, 1,0 ммоль, 65% дисперсия в неорганическом масле, Aldrich). После перемешивания при температуре 0°C в течение 30 мин добавляют 4-бром-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она (82 мг, 0,25 ммоль) в ДМФА (1,2 мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 50 мин и затем гасят насыщенным водным раствором NH₄Cl (0,5 мл). Реакционную смесь разбавляют EtOAc и H₂O и водный слой дополнительно экстрагируют EtOAc (3×). Объединенные экстракты промывают смесью рассол/H₂O (1:1, 3×), сушат (Na₂SO₄) и упаривают. Остаток очищают с помощью фреш-хроматографии (от 0 до 100% смесь EtOAc/гексан), что дает на выходе 100,6 мг (72%) соединения по примеру 38 в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.08 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.62 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.18 (д, J=7.15 Гц, 1H), 6.41 (д, J=2.20 Гц, 1H), 6.14 (дд, J=7.15, 2.20 Гц, 1H), 3.98 (видимый широкий с, 2H), 3.43-3.52 (м, 1H), 3.03-3.16 (м, 2H), 3.10 (с, 3H), 2.06-2.16 (м, 2H), 1.61-1.73 (м, 2H), 1.47 (с, 9H). MS (ESI) 465 (M+H).

Пример 39. Получение изопропил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илтио)пиперидин-1-карбоксилата

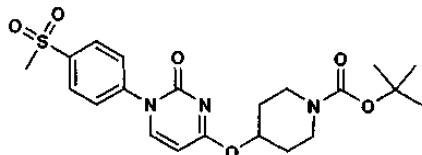


Соединение по примеру 39 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя трет-бутил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илтио)пиперидин-1-карбоксилат на трет-бутил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.09 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.62 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.22 (д, J=7.70 Гц, 1H), 6.66 (д, J=1.65 Гц, 1H), 6.27 (дд, J=7.42, 1.92 Гц, 1H), 4.88-5.00 (м, 1H), 4.04 (видимый широкий с, 2H),

3.47-3.58 (м, 1H), 3.12-3.17 (м, 2H), 3.11 (с, 3H), 2.08-2.16 (м, 2H), 1.61-1.73 (м, 2H), 1.26 (д, J=6.05 Гц, 6H). MS (ESI) 451 (M+H).

Пример 40. Получение трет-бутил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропирамидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Стадия А. Получение трет-бутил-4-(2-хлорпирамидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата.

К раствору трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (1,0 г, 5,0 ммоль, Aldrich) в ДМФА (15,0 мл) при температуре 0°C добавляют несколькими порциями гидрид натрия (0,55 г, 15,0 ммоль, 65% дисперсия в неорганическом масле, коммерчески доступный от Sigma-Aldrich Corporation). После перемешивания при температуре 0°C в течение 10 мин добавляют 2,4-дихлорпирамидин (745 мг, 5,0 ммоль, коммерчески доступный от Sigma-Aldrich Corporation) в ДМФА (10,0 мл). Полученную смесь перемешивают при температуре 0°C в течение 10 мин и при комнатной температуре в течение 2 ч и затем гасят насыщенным водным раствором NH₄Cl (1,5 мл). Реакционную смесь разбавляют EtOAc и H₂O и водный раствор дополнительно экстрагируют EtOAc (2×). Объединенные органические экстракты промывают H₂O (3×) и рассолом, сушат (Na₂SO₄) и упаривают. Остаток очищают с помощью фреш-хроматографии (от 0 до 50% смесь EtOAc/гексан), что дает на выходе 409,3 мг (26%) продукта в виде полутвердого вещества грязно-белого цвета. MS (ESI) 314 (M+H).

Стадия В. Получение трет-бутил-4-(2-оксо-1,2-дигидропирамидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата.

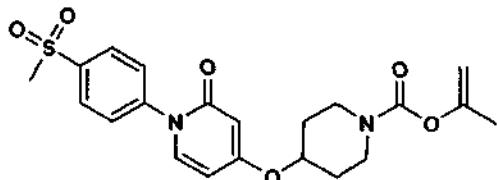
Смесь трет-бутил-4-(2-хлорпирамидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата (341,5 мг, 0,90 ммоль), карбоната калия (225,6 мг, 1,64 ммоль, EMD) и 1,4-диазацикло[2.2.2]октана (48,8 мг, 0,44 ммоль, коммерчески доступный от Alfa Aesar) в смеси диоксан/H₂O (10 мл/10 мл) нагревают при температуре 70°C в течение 6 ч, охлаждают до комнатной температуры и затем упаривают. Остаток очищают с помощью фреш-хроматографии (от 0 до 10% смесь MeOH/CH₂Cl₂), что дает на выходе 275 мг (85%) продукта в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Стадия С.

Смесь трет-бутил-4-(2-оксо-1,2-дигидропирамидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата (266,5 мг, 0,90 ммоль), 4-бромфенилметилсульфона (212,2 мг, 0,90 ммоль, коммерчески доступный от Sigma-Aldrich Corporation), иодида меди (I) (60,4 мг, 0,32 ммоль, коммерчески доступный от Sigma-Aldrich Corporation), 8-гидроксихинолина (47 мг, 0,32 ммоль, коммерчески доступный от Alfa Aesar) и карбоната калия (188 мг, 1,35 ммоль, EMD) в DMSO (7,5 мл) нагревают в условиях микроволнового облучения (160°C, 30 мин) и затем охлаждают до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и затем фильтруют. Фильтрат промывают H₂O и водный слой снова экстрагируют EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывают смесь H₂O/рассол (1:1, 4×), сушат (Na₂SO₄) и упаривают. Остаток очищают с помощью фреш-хроматографии (от 0 до 100% смесь EtOAc/гексан, дважды), что дает на выходе 168,5 мг (55%) соединения по примеру 40 в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.08 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.63 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.54 (д, J=7.15 Гц, 1H), 6.05 (д, J=7.70 Гц, 1H), 5.44-5.57 (м, 1H), 3.80 (видимый широкий с, 2H), 3.18-3.31 (м, 2H), 3.10 (с, 3H), 1.95-2.08 (м, 2H), 1.65-1.85 (м, 2H), 1.48 (с, 9H). MS (ESI) 450 (M+H).

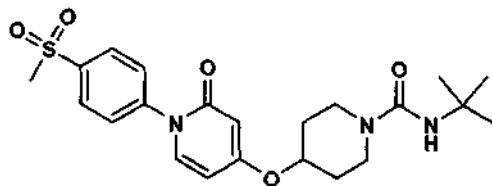
Пример 41. Получение проп-1-ен-2-ил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропирамидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 41 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, стадия С, заменяя изопропенилхлорформиат на 1,1,1-трифтормопропан-2-илхлорформиат.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.07 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.62 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.24 (д, J=7.15 Гц, 1H), 6.06 (дд, J=7.70, 2.75 Гц, 1H), 5.98 (д, J=2.75 Гц, 1H), 4.69 (д, J=5.50 Гц, 2H), 4.50-4.59 (м, 1H), 3.72-3.83 (м, 2H), 3.43-3.53 (м, 2H), 3.09 (с, 3H), 1.99-2.08 (м, 2H), 1.97 (с, 3H), 1.86 (видимый широкий с, 2H). MS (ESI) 433 (M+H).

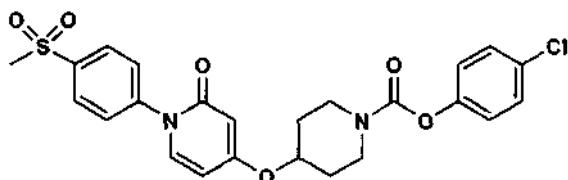
Пример 42. Получение трет-бутил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропирамидин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксамида



К суспензии 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она гидрохлорида (20 мг, 0,052 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,0 мл) добавляют Et_3N (36,2 мкл, 0,26 ммоль) с последующим добавлением трет-бутилизоцианата (14,8 мкл, 0,13 ммоль, коммерчески доступный от Sigma-Aldrich Corporation). Реакционную смесь перемешивают в течение 1,5 ч и упаривают при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью препаративной HPLC (C18 колонка, 0-100% метанол в воде, содержащей 0,05% раствора трифтормукусной кислоты), что дает 15,4 мг (62%) соединения по примеру 42 в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.10 (д, $J=8.80$ Гц, 2H), 7.61 (д, $J=8.25$ Гц, 2H), 7.36 (д, $J=7.70$ Гц, 1H), 6.51 (д, $J=2.75$ Гц, 1H), 6.30 (дд, $J=7.42, 2.47$ Гц, 1H), 4.54-4.68 (м, 1H), 3.55-3.70 (м, 2H), 3.26-3.39 (м, 2H), 3.12 (с, 3H), 2.01-2.13 (м, 2H), 1.80-1.95 (м, 2H), 1.37 (с, 9H). MS (ESI) 448 ($M+\text{H}$).

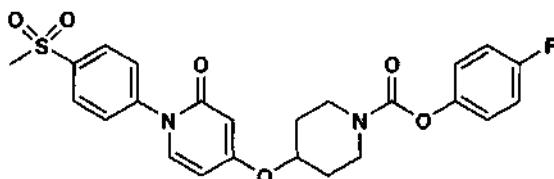
Пример 43. Получение 4-хлорфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 43 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, заменяя 4-хлорфенилхлорформиат на 1,1,1-трифтормпропан-2-илхлорформиат на стадии С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.01 (д, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.55 (д, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.25 (д, $J=7.5$ Гц, 2H), 7.20 (д, $J=7.5$ Гц, 1H), 7.00 (д, $J=7.5$ Гц, 2H), 6.07-6.09 (м, 2H), 4.55 (видимый широкий с, 1H), 3.70-3.89 (м, 2H), 3.47-3.63 (м, 2H), 3.04 (с, 3H), 1.94-2.09 (м, 2H), 1.89-1.91 (м, 2H). MS (ESI) 503 ($M+\text{H}$).

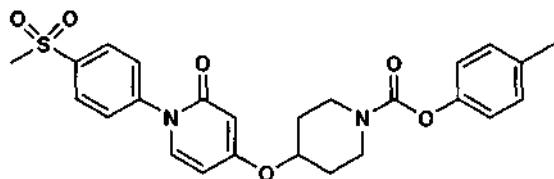
Пример 44. Получение 4-фторфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 44 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, заменяя 4-фторфенилхлорформиат на 1,1,1-трифтормпропан-2-илхлорформиат на стадии С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.02 (д, $J=7.5$ Гц, 2H), 7.55 (д, $J=7.5$ Гц, 2H), 7.20 (д, $J=7.5$ Гц, 1H), 7.09 (д, $J=8.5$ Гц, 2H), 6.93 (д, $J=8.5$ Гц, 2H), 6.15-6.20 (м, 2H), 4.57 (видимый широкий с, 1H), 3.70-3.89 (м, 2H), 3.45-3.63 (м, 2H), 3.05 (с, 3H), 1.92-2.06 (м, 2H), 1.79-1.89 (м, 2H). MS (ESI) 487 ($M+\text{H}$).

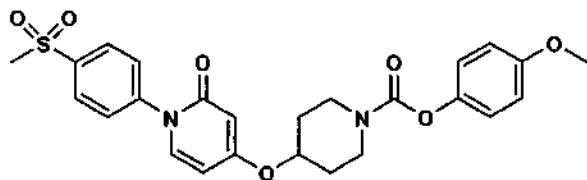
Пример 45. Получение 4-метилфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 45 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, заменяя 4-метилфенилхлорформиат на 1,1,1-трифтормпропан-2-илхлорформиат на стадии С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.02 (д, $J=7.5$ Гц, 2H), 7.56 (д, $J=7.5$ Гц, 2H), 7.20 (д, $J=7.5$ Гц, 1H), 6.98-7.02 (м, 4H), 6.15-6.20 (м, 2H), 4.57 (видимый широкий с, 1H), 3.70-3.89 (м, 2H), 3.45-3.63 (м, 2H), 3.05 (с, 3H), 2.27 (с, 3H), 1.92-2.06 (м, 2H), 1.79-1.89 (м, 2H). MS (ESI) 483 ($M+\text{H}$).

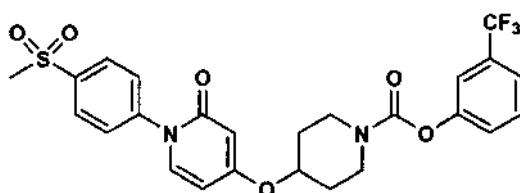
Пример 46. Получение 4-метоксифенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 46 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, заменяя 4-метоксифенилхлорформиат на 1,1,1-трифторпропан-2-илхлорформиат на стадии С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.02 (д, $J=7.5$ Гц, 2H), 7.55 (д, $J=7.5$ Гц, 2H), 7.20 (д, $J=7.5$ Гц, 1H), 6.95 (д, $J=8.5$ Гц, 2H), 6.81 (д, $J=8.5$ Гц, 2H), 6.07-6.10 (м, 2H), 4.55 (видимый широкий с, 1H), 3.74-3.89 (м, 2H), 3.73 (с, 3H), 3.44-3.59 (м, 2H), 3.03 (с, 3H), 1.92-2.06 (м, 2H), 1.79-1.89 (м, 2H). MS (ESI) 499 ($M+H$).

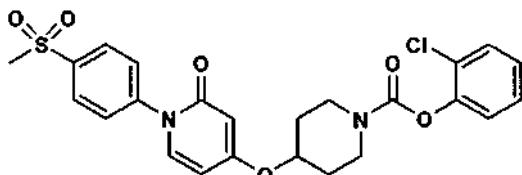
Пример 47. Получение 3-трифторметилфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 47 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, заменяя 3-трифторметилфенилхлорформиат на 1,1,1-трифторпропан-2-илхлорформиат на стадии С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.02 (д, $J=7.5$ Гц, 2H), 7.55 (д, $J=7.5$ Гц, 2H), 7.40-7.47 (м, 2H), 7.34 (с, 1H), 7.25-7.30 (м, 1H), 7.22 (д, $J=7.5$ Гц, 1H), 6.07-6.10 (м, 2H), 4.57 (видимый широкий с, 1H), 3.70-3.89 (м, 2H), 3.47-3.64 (м, 2H), 3.03 (с, 3H), 1.92-2.06 (м, 2H), 1.79-1.89 (м, 2H). MS (ESI) 537 ($M+H$).

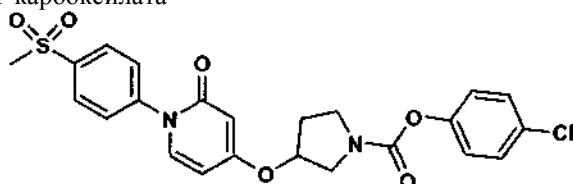
Пример 48. Получение 2-хлорфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 48 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, заменяя 2-хлорфенилхлорформиат на 1,1,1-трифторпропан-2-илхлорформиат на стадии С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.02 (д, $J=7.5$ Гц, 2H), 7.55 (д, $J=7.5$ Гц, 2H), 7.37 (д, $J=7.5$ Гц, 1H), 7.06-7.22 (м, 4H), 6.07-6.09 (м, 2H), 4.56 (видимый широкий с, 1H), 3.89-3.95 (м, 1H), 3.72-3.82 (м, 1H), 3.61-3.69 (м, 1H), 3.45-3.55 (м, 1H), 3.03 (с, 3H), 1.92-2.06 (м, 2H), 1.79-1.89 (м, 2H). MS (ESI) 503 ($M+H$).

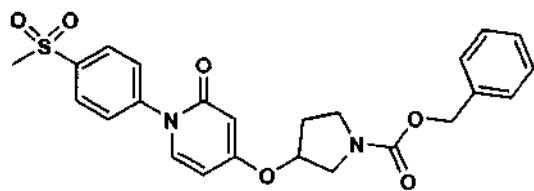
Пример 49. Получение (\pm) -4-хлорфенил-3-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пирролидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 49 получают в соответствии с методикой, описанной в примерах 1 и 2, заменяя трет-бутил-3-(метилсульфонилоксипирролидин-1-карбоксилат на трет-бутил-4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилат в примере 1 на стадии С и 4-хлорфенилхлорформиат на 1,1,1-трифторпропан-2-илхлорформиат в примере 2 на стадии С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.01 (д, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.55 (д, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.26 (д, $J=7.5$ Гц, 2H), 7.20 (д, $J=7.5$ Гц, 1H), 7.04 (д, $J=7.5$ Гц, 2H), 6.00-6.05 (м, 1H), 5.95 (с, 1H), 4.92 (видимый широкий с, 1H), 3.70-3.89 (м, 2H), 3.53-3.86 (м, 2H), 3.04 (с, 3H), 2.13-2.35 (м, 2H). MS (ESI) 489 ($M+H$).

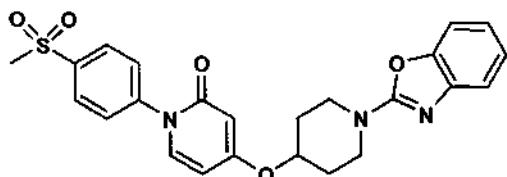
Пример 50. Получение (\pm) -бензил-3-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пирролидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 50 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 49, заменяя бензилхлорформиат на 4-хлорфенилхлорформиат.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.00 (д, J=8.3 Гц, 2H), 7.53 (д, J=8.3 Гц, 2H), 7.22-7.35 (м, 5H), 7.18 (д, J=7.5 Гц, 1H), 5.98 (д, J=7.8 Гц, 2H), 5.88 (д, J=7.8 Гц, 2H), 5.09 (с, 2H), 4.84 (видимый широкий с, 1H), 3.45-3.79 (м, 4H), 3.02 (с, 3H), 2.06-2.25 (м, 2H). MS (ESI) 469 (M+H).

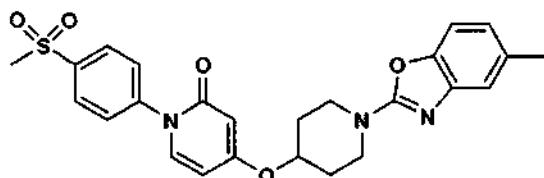
Пример 51. Получение 4-(1-(бензо[d]оксазол-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1H)-она



Соединение по примеру 51 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, заменяя 2-хлорбензоксазол на 1,1,1-трифторпропан-2-илхлорформиат на стадии С, и реакционную смесь нагревают при температуре 100°C в течение 10 мин.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.00 (д, J=7.5 Гц, 2H), 7.55 (д, J=7.5 Гц, 2H), 7.35 (д, J=7.5 Гц, 1H), 7.20 (видимый т, J=8.5 Гц, 2H), 7.14 (т, J=8.5 Гц, 1H), 7.01 (т, J=8.5 Гц, 1H), 6.01 (д, J=7.5 Гц, 1H), 5.94 (с, 1H), 4.56 (видимый широкий с, 1H), 3.87-3.95 (м, 2H), 3.68-3.75 (м, 2H), 3.02 (с, 3H), 2.03-2.12 (м, 2H), 1.89-1.97 (м, 2H). MS (ESI) 466 (M+H).

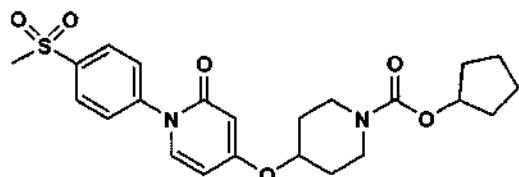
Пример 52. Получение 4-(1-(5-метилбензо[d]оксазол-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1H)-она



Соединение по примеру 52 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 51, заменяя 2-хлор-5-метилбензоксазол на 2-хлорбензоксазол.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.07 (д, J=7.5 Гц, 2H), 7.61 (д, J=7.5 Гц, 2H), 7.22-7.26 (м, 2H), 7.15 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.88 (д, J=8.0 Гц, 1H), 6.08 (д, J=7.5 Гц, 1H), 5.99 (с, 1H), 4.62 (видимый широкий с, 1H), 3.91-3.98 (м, 2H), 3.68-3.85 (м, 2H), 3.09 (с, 3H), 2.10-2.28 (м, 2H), 1.98-2.07 (м, 2H). MS (ESI) 480 (M+H).

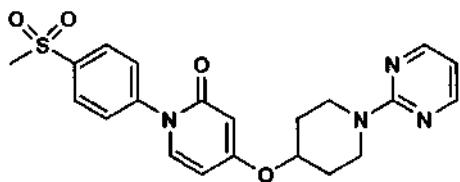
Пример 53. Получение циклопропил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 53 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, заменяя циклопропилхлорформиат на 1,1,1-трифторпропан-2-илхлорформиат на стадии С.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.05 (д, J= 8.5 Гц, 2H), 7.60 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.23 (д, J=7.5 Гц, 1H), 6.04 (д, J=7.5 Гц, 1H), 5.98 (с, 1H), 5.09-5.13 (м, 1H), 4.47-4.50 (м, 1H), 3.69-3.76 (м, 2H), 3.34-3.40 (м, 2H), 3.08 (с, 3H), 1.55-2.06 (м, 12H). MS (ESI) 461 (M+H).

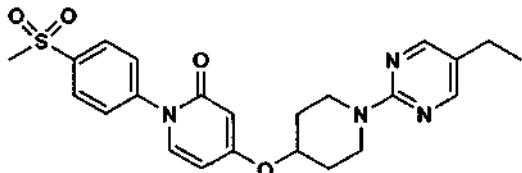
Пример 54. Получение 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(пиrimидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1H)-она



Соединение по примеру 54 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 51, заменяя 2-хлорпиримидин на 2-хлорбензоксазол.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.29 (д, J=4.8 Гц, 2H), 8.00 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.55 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.17 (д, J=7.5 Гц, 1H), 6.49 (д, J=4.8 Гц, 1H), 6.00 (д, J=7.5 Гц, 1H), 5.95 (с, 1H), 4.52-4.55 (м, 1H), 4.10-4.19 (м, 2H), 3.65-3.76 (м, 2H), 3.03 (с, 3H), 1.98-2.06 (м, 2H), 1.77-1.89 (м, 2H). MS (ESI) 427 (M+H).

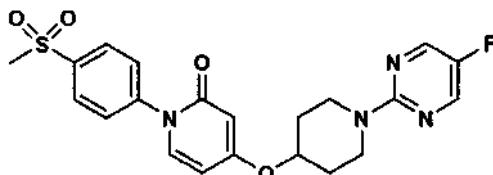
Пример 55. Получение 4-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1H)-она



Соединение по примеру 55 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 51, заменяя 2-хлор-5-этилпиримидин на 2-хлорбензоксазол.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.27 (с, 2H), 8.05 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.61 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.23 (д, J=7.5 Гц, 1H), 6.09 (д, J=7.5 Гц, 1H), 5.99 (с, 1H), 4.60-4.64 (м, 1H), 4.10-4.19 (м, 2H), 3.85-4.02 (м, 2H), 3.08 (с, 3H), 2.51 (кв, J=7.1 Гц, 2H), 2.03-2.14 (м, 2H), 1.89-1.98 (м, 2H), 1.23 (т, J=7.1 Гц, 3H). MS (ESI) 455 (M+H).

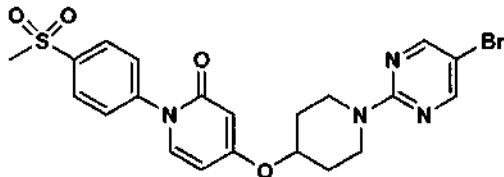
Пример 56. Получение 4-(1-(5-фторпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1H)-она



Соединение по примеру 56 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 51, заменяя 2-хлор-5-фторпиримидин на 2-хлорбензоксазол.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.23 (с, 2H), 8.05 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.60 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.23 (д, J=7.5 Гц, 1H), 6.08 (д, J=7.5 Гц, 1H), 6.01 (с, 1H), 4.56-4.61 (м, 1H), 4.10-4.19 (м, 2H), 3.69-4.76 (м, 2H), 3.08 (с, 3H), 2.03-2.11 (м, 2H), 1.80-1.92 (м, 2H). MS (ESI) 445 (M+H).

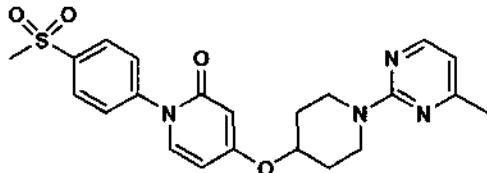
Пример 57. Получение 4-(1-(5-бромпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1H)-она



Соединение по примеру 57 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 51, заменяя 2-хлор-5-бромпиримидин на 2-хлорбензоксазол.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.33 (с, 2H), 8.07 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.62 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.24 (д, J=7.5 Гц, 1H), 6.08 (д, J=7.5 Гц, 1H), 6.03 (с, 1H), 4.58-4.64 (м, 1H), 4.08-4.15 (м, 2H), 3.72-4.82 (м, 2H), 3.09 (с, 3H), 1.99-2.12 (м, 2H), 1.82-1.94 (м, 2H). MS (ESI) 505 (M+H).

Пример 58. Получение 4-(1-(4-метилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1H)-она

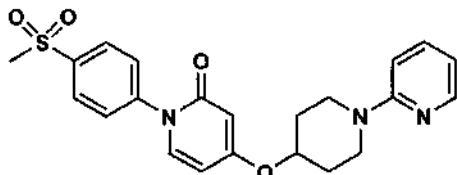


Соединение по примеру 58 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 51, заменяя

2-хлор-4-метилпиримидин на 2-хлорбензоказол.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.16 (д, J=6.1 Гц, 1H), 8.10 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.55 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.19 (д, J=7.5 Гц, 1H), 6.45 (д, J=6.1 Гц, 1H), 6.00 (д, J=7.5 Гц, 1H), 5.94 (с, 1H), 4.55-4.60 (м, 1H), 4.11-4.18 (м, 2H), 3.87-4.96 (м, 2H), 3.03 (с, 3H), 2.39 (с, 3H), 2.01-2.12 (м, 2H), 1.82-1.94 (м, 2H). MS (ESI) 441 (M+H).

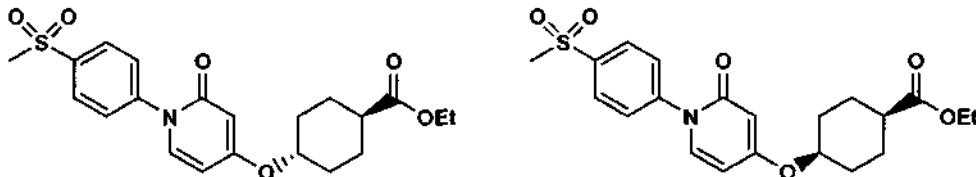
Пример 59. Получение 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1H)-она



Соединение по примеру 59 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 51, заменяя 2-хлорпиримидин на 2-хлорбензоказол.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.10 (д, J=8.5 Гц, 2H), 8.09 (д, J=8.1 Гц, 1H), 7.68 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.55-7.61 (м, 2H), 6.92 (д, J=8.1 Гц, 1H), 6.87 (т, J=8.1 Гц, 1H), 6.26 (д, J=7.5 Гц, 1H), 6.09 (с, 1H), 4.83-4.89 (м, 1H), 3.88-3.96 (м, 2H), 3.43-3.51 (м, 2H), 3.07 (с, 3H), 2.09-2.17 (м, 2H), 1.80-1.90 (м, 2H). MS (ESI) 426 (M+H).

Примеры 60 и 61. Получение транс-этил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)циклогексанкарбоксилата и цис-этап-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)циклогексанкарбоксилата



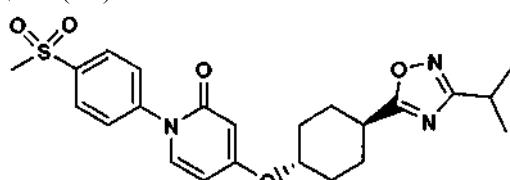
Соединение по примерам 60 и 61 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 1, заменяя смесь цис- и транс-этап-4-гидроксициклогексанкарбоксилат на t-трет-бутил-4-гидрокси-1-пиперидинкарбоксилат, что дает на выходе разделенные с помощью фреш-хроматографии продукты (от 0 до 100% EtOAc в гексане).

Соединение по примеру 60

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.06 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.60 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.23 (д, J=1.5 Гц, 1H), 6.09 (с, 1H), 6.06 (д, J=7.5 Гц, 1H), 4.24-4.31 (м, 1H), 4.13 (кв., J=7.2 Гц, 2H), 3.08 (с, 3H), 2.31-2.46 (м, 2H), 2.10-2.25 (м, 2H), 1.47-1.70 (м, 5H), 1.26 (т, J=7.2 Гц, 3H). MS (ESI) 420 (M+H), и соединение по примеру 61

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.06 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.60 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.29 (д, J=1.5 Гц, 1H), 6.35 (с, 1H), 6.21 (д, J=7.5 Гц, 1H), 4.54-4.61 (м, 1H), 4.13 (кв., J=7.2 Гц, 2H), 3.08 (с, 3H), 2.31-2.46 (м, 2H), 2.10-2.25 (м, 2H), 1.47-1.70 (м, 5H), 1.25 (т, J=12 Гц, 3H). MS (ESI) 420 (M+H).

Пример 62. Получение 4-((транс)-4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклогексилокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1H)-она



Стадия А. Получение транс-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)циклогексанкарбоксилата.

К перемешиваемому раствору транс-этил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)циклогексанкарбоксилата (500 мг, 1,19 ммоль) в MeOH (10 мл), воде (1 мл) и ДМФА (1 мл) при комнатной температуре добавляют гидроксид натрия (120 мг, 3,0 ммоль, коммерчески доступный от EM Science). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи и затем концентрируют в вакууме досуха. Остаток распределяют между EtOAc и водой. Реакционную смесь затем подкисливают до значения pH, равного 2, с помощью концентрированной HCl и перемешивают в течение 20 мин. Твердое вещество отфильтровывают и промывают EtOAc. Твердое вещество сушат в вакууме, что дает на выходе 454 мг требуемого продукта в виде твердого вещества белого цвета. MS (ESI) 392 (M+H).

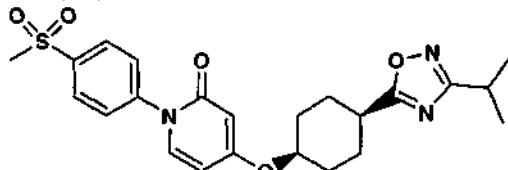
Стадия В.

К перемешиваемому раствору транс-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)циклогексанкарбоксилата (100 мг, 0,26 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл) при комнатной темпе-

туре добавляют карбонилдиимидацол (41 мг, 0,26 ммоль, коммерчески доступный от Sigma-Aldrich Corporation). Реакционную смесь нагревают до температуры 100°C в течение 30 мин и добавляют изопропиллоксим (27 мг, 0,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи и затем гасят рассолом. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc. Органические слои объединяют, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме до получения масла бледно-желтого цвета. Масло очищают с помощью фреш-хроматографии (от 0 до 100% EtOAc в гексане), что дает на выходе 52 мг соединения по примеру 62 в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.06 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.60 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.25 (д, J=7.5 Гц, 1H), 6.26 (с, 1H), 6.15 (д, J=7.5 Гц, 1H), 4.31-4.42 (м, 1H), 3.09 (с, 3H), 2.96-3.08 (м, 2H), 2.21-2.45 (м, 5H), 1.76-1.88 (м, 3H), 1.61-1.73 (м, 2H), 1.31 (д, J=6.9 Гц, 6H). MS (ESI) 458 (M+H).

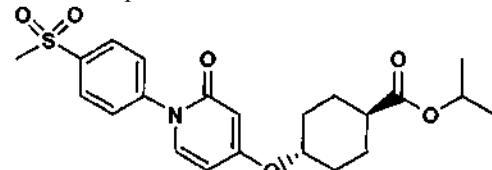
Пример 63. Получение 4-((цик-4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклогексилокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она



Соединение по примеру 63 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 62, заменяя цис-этил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)циклогексанкарбоксилат на транс-этил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)циклогексанкарбоксилат.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.04 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.59 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.20 (д, J=7.5 Гц, 1H), 6.05 (д, J=7.5 Гц, 1H), 5.94 (с, 1H), 4.52-4.58 (м, 1H), 3.09 (с, 3H), 2.99-3.08 (м, 2H), 1.95-2.19 (м, 6H), 1.73-1.85 (м, 2H), 1.32 (д, J=7.0 Гц, 6H). MS (ESI) 458 (M+H).

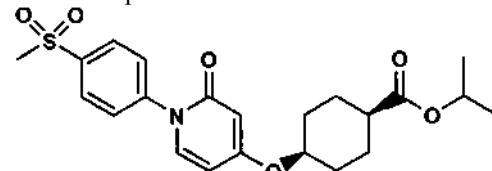
Пример 64. Получение транс-изопропил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)циклогексанкарбоксилата



К перемешиваемому раствору транс-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)циклогексанкарбоксилата (100 мг, 0,26 ммоль) и дизопропилэтамина (65 мг, 0,5 ммоль, коммерчески доступный от Sigma-Aldrich Corporation) в сухом ДМФА (2 мл) при комнатной температуре добавляют изопропилиодид (85 мг, 0,5 ммоль, коммерчески доступный от Sigma-Aldrich Corporation). Реакционную смесь нагревают до температуры 100°C в течение ночи. Затем ее охлаждают до комнатной температуры и концентрируют в вакууме до получения твердого вещества коричневого цвета. Твердое вещество очищают с помощью фреш-хроматографии (от 0 до 100% EtOAc в гексане), что дает на выходе 65 мг соединения по примеру 64 в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.06 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.60 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.24 (д, J=7.5 Гц, 1H), 6.08 (с, 1H), 6.06 (д, J=7.5 Гц, 1H), 5.01 (sept, J=6.0 Гц, 1H), 4.24-4.28 (м, 1H), 3.09 (с, 3H), 2.28-2.35 (м, 1H), 2.18-2.25 (м, 2H), 2.06-2.11 (м, 2H), 1.47-1.73 (м, 4H), 1.23 (д, J=6.0 Гц, 6H). MS (ESI) 434 (M+H).

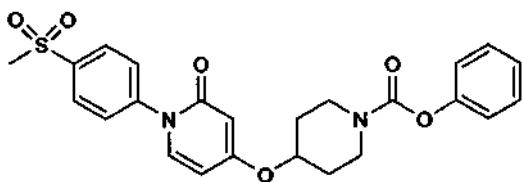
Пример 65. Получение цис-изопропил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)циклогексанкарбоксилата



Соединение по примеру 65 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 66, заменяя цис-этил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)циклогексанкарбоксилат на транс-этил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)циклогексанкарбоксилат.

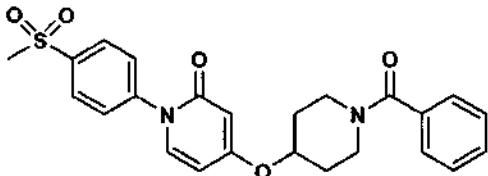
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.03 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.59 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.20 (д, J=7.5 Гц, 1H), 6.05 (д, J=7.5 Гц, 1H), 5.96 (с, 1H), 5.00 (sept, J=6.2 Гц, 1H), 4.44-4.48 (м, 1H), 3.08 (с, 3H), 2.36-2.41 (м, 1H), 1.99-2.08 (м, 2H), 1.83-1.95 (м, 2H), 1.63-1.79 (м, 4H), 1.21 (д, J=6.2 Гц, 6H). MS (ESI) 434 (M+H).

Пример 66. Получение фенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



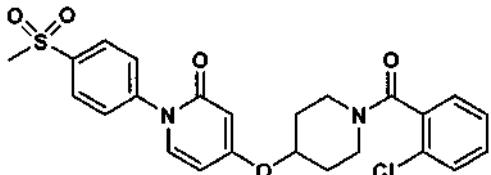
Соединение по примеру 66 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя фенилхлорформиат на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 469 ($M+H$).

Пример 67. Получение 4-(1-бензоилпиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она



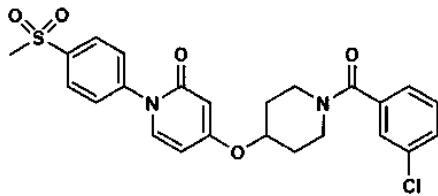
Соединение по примеру 67 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя бензоилхлорид на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 453 ($M+H$).

Пример 68. Получение 4-(1-(2-хлорбензоил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1H)-она



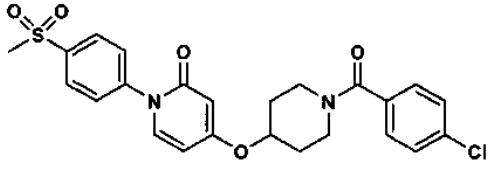
Соединение по примеру 68 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя 2-хлорбензоилхлорид на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 488 ($M+H$).

Пример 69. Получение 4-(1-(3-хлорбензоил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1H)-она



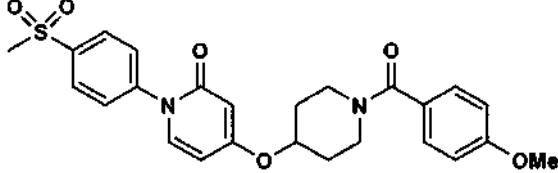
Соединение по примеру 69 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя 3-хлорбензоилхлорид на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 488 ($M+H$).

Пример 70. Получение 4-(1-(4-хлорбензоил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1H)-она



Соединение по примеру 70 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя 4-хлорбензоилхлорид на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 488 ($M+H$).

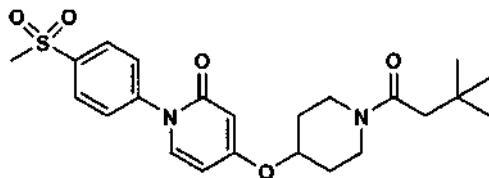
Пример 71. Получение 4-(1-(4-метоксибензоил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1H)-она



Соединение по примеру 71 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя 4-метоксибензоилхлорид на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 483 ($M+H$).

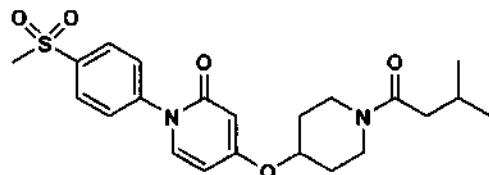
Пример 72. Получение 4-(1-(3,3-диметилбутил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фе-

нил)пиридин-2(1Н)-она



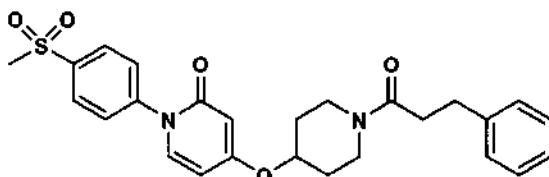
Соединение по примеру 72 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя 3,3-диметилбутианоилхлорид на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 447 ($M+H$).

Пример 73. Получение 4-(1-(3-метилбутианоил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она



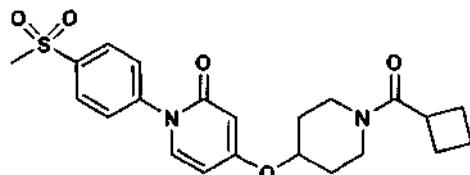
Соединение по примеру 73 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя 3-метилбутианоилхлорид на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 433 ($M+H$).

Пример 74. Получение 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(3-фенилпропаноил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она



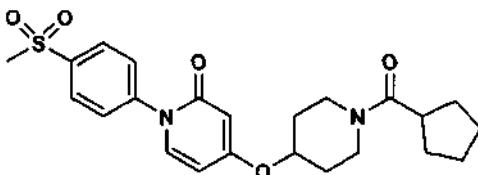
Соединение по примеру 74 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя 3-фенилпропаноилхлорид на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 481 ($M+H$).

Пример 75. Получение 4-(1-(цикlobутанкарбонил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она



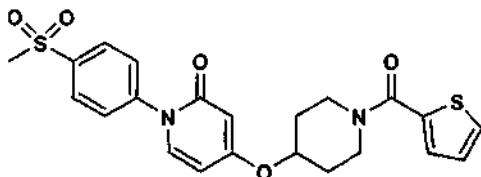
Соединение по примеру 75 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя циклобутанкарбонилхлорид на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 431 ($M+H$).

Пример 76. Получение 4-(1-(цикlopентанкарбонил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она



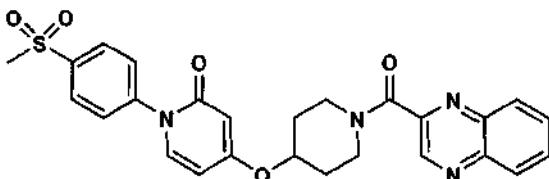
Соединение по примеру 76 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя циклопентанкарбонилхлорид на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 445 ($M+H$).

Пример 77. Получение 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(тиофен-2-карбонил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она



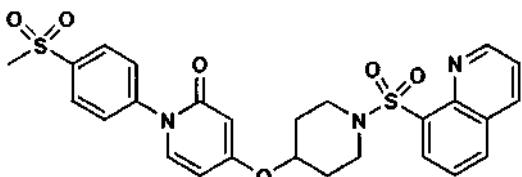
Соединение по примеру 77 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя тиофен-2-карбонилхлорид на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 459 ($M+H$).

Пример 78. Получение 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(хиноксалин-2-карбонил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она, TFA соли



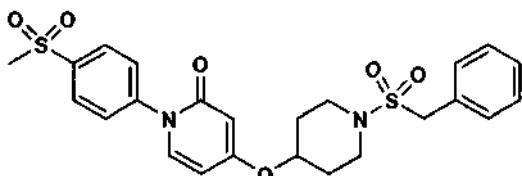
Соединение по примеру 78 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя хиноксалин-2-карбонилхлорид на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 505 (M+H).

Пример 79. Получение 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(хинолин-8-илсульфонил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она, TFA соли



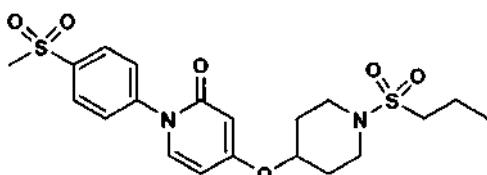
Соединение по примеру 79 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя хинолин-8-илсульфонилхлорид на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 540 (M+H).

Пример 80. Получение 4-(1-(бензилсульфонил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1H)-она



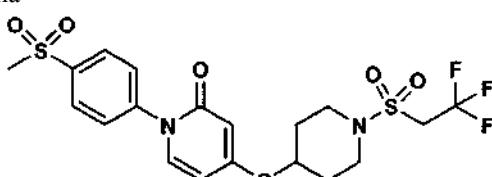
Соединение по примеру 80 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя бензилсульфонилхлорид на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 503 (M+H).

Пример 81. Получение 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(пропилсульфонил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1H)-она



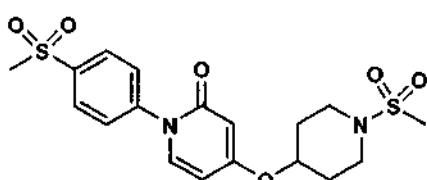
Соединение по примеру 81 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя пропилсульфонилхлорид на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 455 (M+H).

Пример 82. Получение 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(2,2,2-трифторэтилсульфонил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1H)-она



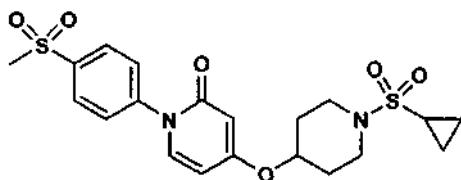
Соединение по примеру 82 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя 2,2,2-трифторэтилсульфонилхлорид на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 495 (M+H).

Пример 83. Получение 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1H)-она



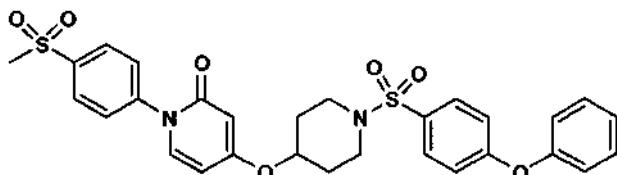
Соединение по примеру 83 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя метилсульфонилхлорид на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 427 (M+H).

Пример 84. Получение 4-(1-(циклогексилсульфонил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1H)-она



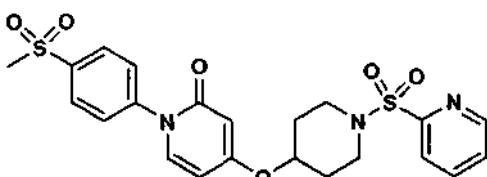
Соединение по примеру 84 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя циклопропилсульфонилхлорид на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 453 (M+H).

Пример 85. Получение 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(4-феноксифенилсульфонил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она



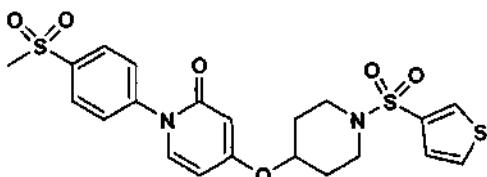
Соединение по примеру 85 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя феноксифенилсульфонилхлорид на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 581 (M+H).

Пример 86. Получение 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(пиридин-2-илсульфонил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она, TFA соли



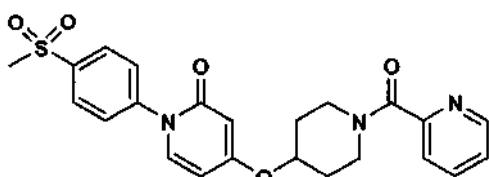
Соединение по примеру 86 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя пиридин-2-илсульфонилхлорид на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 490 (M+H).

Пример 87. Получение 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(тиофен-3-илсульфонил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она



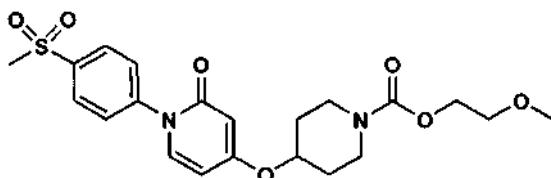
Соединение по примеру 87 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя тиофен-3-илсульфонилхлорид на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 495 (M+H).

Пример 88. Получение 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-николиноилпиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она



Соединение по примеру 88 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя николиноилхлорид на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 454 (M+H).

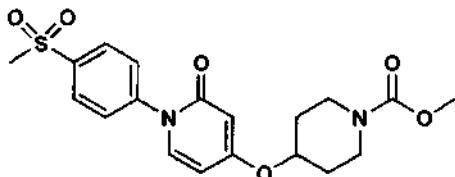
Пример 89. Получение 2-метоксиэтил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 89 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя 2-метоксиэтилхлорформиат на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 451 (M+H).

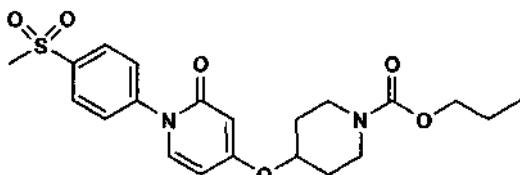
Пример 90. Получение метил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-

илюкси)пиперидин-1-карбоксилата



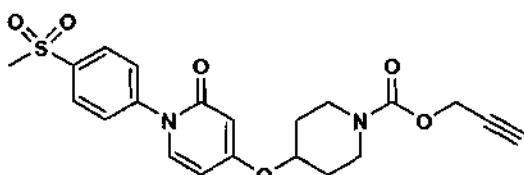
Соединение по примеру 90 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя метилхлорформиат на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 407 (M+H).

Пример 91. Получение пропил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илюкси)пиперидин-1-карбоксилата



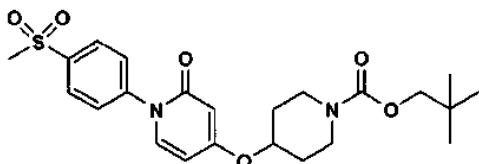
Соединение по примеру 91 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя пропилхлорформиат на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 435 (M+H).

Пример 92. Получение проп-2-инил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илюкси)пиперидин-1-карбоксилата



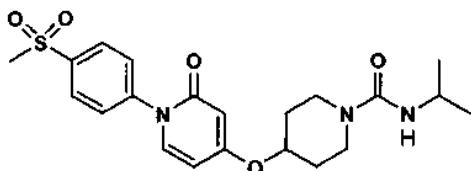
Соединение по примеру 92 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя проп-2-инилхлорформиат на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 431 (M+H).

Пример 93. Получение 2,2-диметилпропил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илюкси)пиперидин-1-карбоксилата



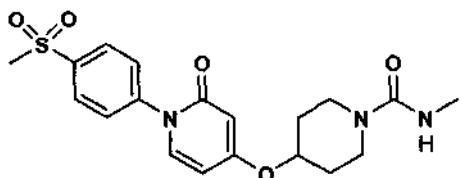
Соединение по примеру 93 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя 2,2-диметилпропилхлорформиат на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 463 (M+H).

Пример 94. Получение N-изопропил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илюкси)пиперидин-1-карбоксамида



Соединение по примеру 94 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя изопропилизоцианат на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 434 (M+H).

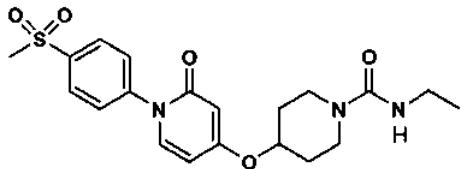
Пример 95. Получение N-метил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илюкси)пиперидин-1-карбоксамида



Соединение по примеру 95 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя метилизоцианат на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 406 (M+H).

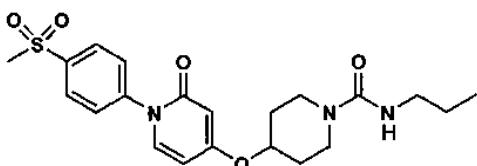
Пример 96. Получение N-этил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-

илюкси)пиперидин-1-карбоксамида



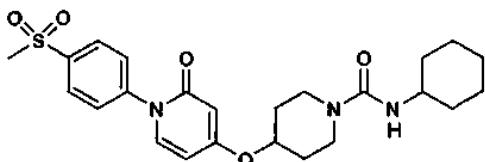
Соединение по примеру 96 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя этилизоцианат на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 420 ($M+H$).

Пример 97. Получение N-пропил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илюкси)пиперидин-1-карбоксамида



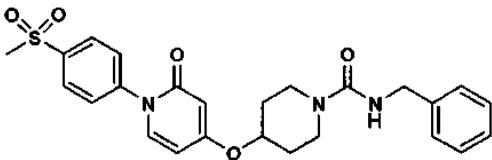
Соединение по примеру 97 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя пропилизоцианат на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 434 ($M+H$).

Пример 98. Получение N-циклогексил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илюкси)пиперидин-1-карбоксамида



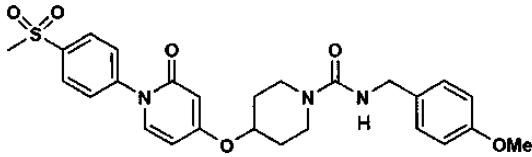
Соединение по примеру 98 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя циклогексилизоцианат на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 474 ($M+H$).

Пример 99. Получение N-бензил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илюкси)пиперидин-1-карбоксамида



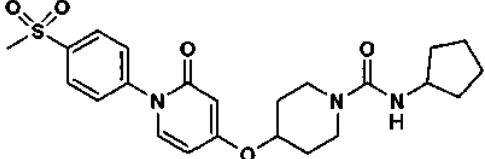
Соединение по примеру 99 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя бензилизоцианат на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 481 ($M+H$).

Пример 100. Получение N-4-метоксибензил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илюкси)пиперидин-1-карбоксамида



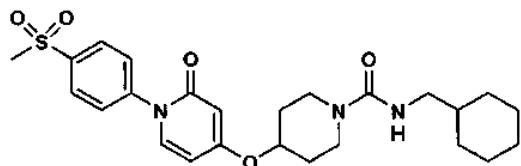
Соединение по примеру 100 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя 4-метоксибензилизоцианат на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 512 ($M+H$).

Пример 101. Получение N-цикlopентил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илюкси)пиперидин-1-карбоксамида



Соединение по примеру 101 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, заменяя циклопентилизоцианат на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 460 ($M+H$).

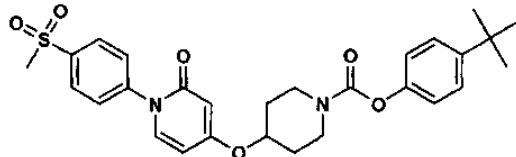
Пример 102. Получение N-циклогексилметил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илюкси)пиперидин-1-карбоксамида



Соединение по примеру 102 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 3, с замещением циклогексилметилизоцианата на изопропилхлорформиат. MS (ESI) 488 (M+H).

Пример 103.

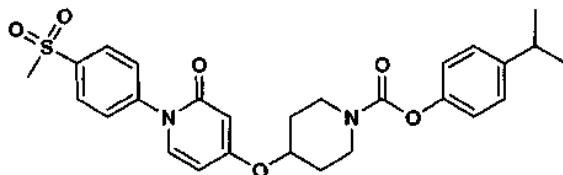
Получение 4-трет-бутилфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 103 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, заменяя 4-трет-бутилфенол на 1,1,1-трифтор-2-пропанол на стадии В.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.08 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.63 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.38 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.19-7.30 (м, 1H), 7.03 (д, J=8.80 Гц, 2H), 6.09 (дд, J=7.70, 2.75 Гц, 1H), 6.02 (д, J=2.75 Гц, 1H), 4.52-4.66 (м, 1H), 3.90 (видимый широкий с, 1H), 3.77-3.89 (м, 1H), 3.59-3.72 (м, 1H), 3.56 (видимый широкий с, 1H), 3.10 (с, 9H), 2.08 (м, 2H), 1.83-1.99 (м, 2H), 1.32 (с, 9H). MS (ESI) 525 (M+H).

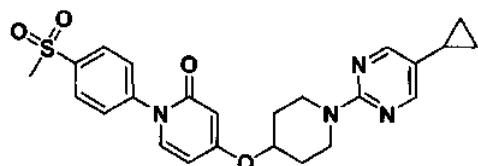
Пример 104. Получение 4-изопропилфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 104 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, заменяя 4-изопропилфенол на 1,1,1-трифтор-2-пропанол на стадии В.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.09 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.62 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.29 (д, J=7.70 Гц, 1H), 7.22 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.02 (д, J=8.25 Гц, 2H), 6.13-6.21 (м, 2H), 4.57-4.66 (м, 1H), 3.91 (видимый широкий с, 1H), 3.79-3.89 (м, 1H), 3.59-3.69 (м, 1H), 3.55 (видимый широкий с, 1H), 3.10 (с, 3H), 2.85-2.96 (м, 1H), 2.09 (видимый широкий с, 2H), 1.84-2.00 (м, 2H), 2.4 (д, J=6.60 Гц, 6H). MS (ESI) 511 (M+H).

Пример 105. Получение 4-(1-(5-циклогексилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она

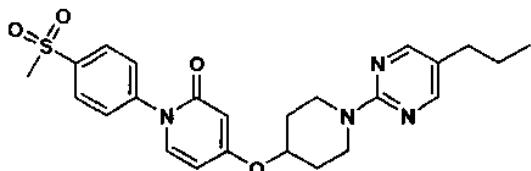


Смесь 4-(1-(5-бромпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она (47,0 мг, 0,093 ммоль), карбоната калия (64 мг, 0,47 ммоль, EMD) и циклопропилбороновой кислоты (24 мг, 0,28 ммоль, Aldrich) в ТГФ (0,8 мл) и воды (0,1 мл) дегазируют в вакууме и продувают аргоном. К полученной смеси добавляют дихлорметановый комплекс 1,1'-бис(дифенилfosfino)ферроценпалладия(II) дихлорида (7,65 мг, 9,30 мкмоль, Aldrich) и затем перемешивают в атмосфере аргона при температуре 66°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры с последующим добавлением еще одной порции циклопропилбороновой кислоты (24 мг, 0,28 ммоль, Aldrich) и дихлорметанового комплекса 1,1'-бис(дифенилfosfino)ферроценпалладия(II) дихлорида (7,65 мг, 9,30 мкмоль, Aldrich). Реакционную смесь перемешивают в атмосфере аргона при температуре 66°C в течение еще 3 ч и затем концентрируют в вакууме до получения твердого вещества коричневого цвета. Твердое вещество очищают с помощью фреш-хроматографии (SiO₂, от 0 до 100% EtOAc в гексане), что дает на выходе 18 мг соединения по примеру 105 в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.13 (с, 2H) 8.07 (д, J=8.31 Гц, 2H), 7.62 (д, J=8.31 Гц, 2H), 7.23 (д, J=7.83 Гц, 1H), 6.06 (д, J=7.82 Гц, 1H), 6.00 (с, 1H), 4.55-4.59 (м, 1H), 4.15-4.21 (м, 2H), 3.59-3.66 (м, 2H), 3.09 (с, 3H), 2.03-2.10 (м, 2H), 1.79-1.88 (м, 2H), 1.68-1.75 (м, 1H), 0.88-0.94 (м, 2H), 0.56-0.62 (м, 2H). MS (ESI) 467 (M+H).

Пример 106. Получение 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-

4-илокси)пиридин-2(1Н)-она, TFA соли



Стадия А. Получение 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она гидрохлорида.

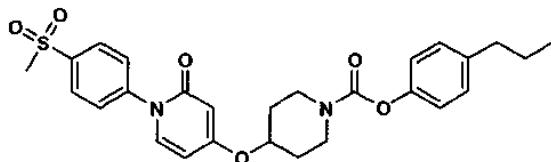
Смесь трет-бутил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата (5,279 г, 11,77 ммоль) и хлористого водорода (37% в H₂O, 40 мл, EMD) перемешивают в течение 20 мин и затем концентрируют в вакууме. Полученное твердое вещество растворяют в метаноле (80 мл) и добавляют диэтиловый эфир (300 мл). Полученное твердое вещество отфильтровывают, что дает 4,52 г требуемого продукта в виде твердого вещества грязно-белого цвета. MS (ESI) 349 (M+H).

Стадия В.

К перемешиваемой суспензии 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она гидрохлорида (4,50 г, 11,7 ммоль) и карбоната калия (6,46 г, 46,8 ммоль, EMD) в сухом ДМФА (180 мл) при комнатной температуре добавляют 2-хлор-5-пропилпirimидин (2,75 г, 17,54 ммоль, WAKO). Реакционную смесь нагревают до температуры 100°C в течение 12 ч и затем концентрируют в вакууме до получения твердого вещества коричневого цвета. Твердое вещество очищают с помощью флеш-хроматографии (SiO₂, от 0 до 15% MeOH в CH₂Cl₂ и SiO₂, от 0 до 100% EtOAc в CH₂Cl₂), что дает на выходе 3,988 г соединения по примеру 106 в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.17 (с, 2H), 8.07 (д, J=8.31 Гц, 2H), 7.62 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.23 (д, J=7.83 Гц, 1H), 6.07 (дд, J=7.83, 2.45 Гц, 1H), 6.02 (д, J=2.45 Гц, 1H), 4.54-4.61 (м, 1H), 4.15-4.23 (м, 2H), 3.59-3.69 (м, 2H), 3.09 (с, 3H), 2.41 (т, J=7.58 Гц, 2H), 2.04-2.12 (м, 2H), 1.79-1.90 (м, 2H), 1.53-1.62 (м, 2H), 0.94 (т, J=7.34 Гц, 3H). MS (ESI) 469 (M+H).

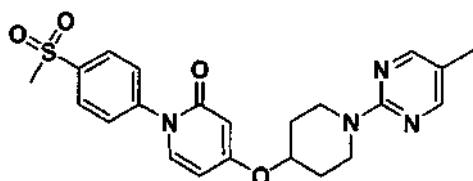
Пример 107. Получение 4-пропилфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 107 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, заменяя 4-пропилфенол на 1,1,1-трифторм-2-пропанол на стадии В.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.08 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.62 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.24-7.29 (м, 1H), 7.17 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.01 (д, J=8.80 Гц, 2H), 6.11 (дд, J=7.70, 2.20 Гц, 1H), 6.07 (д, J=2.75 Гц, 1H), 4.53-4.66 (м, 1H), 3.91 (видимый широкий с, 1H), 3.78-3.88 (м, 1H), 3.59-3.71 (м, 1H), 3.52-3.60 (м, 1H), 3.10 (с, 3H), 2.50-2.64 (м, 2H), 2.09 (видимый широкий с, 2H), 1.80-1.98 (м, 2H), 1.55-1.72 (м, 2H), 0.94 (т, J=7.42 Гц, 3H). MS (ESI) 511 (M+H).

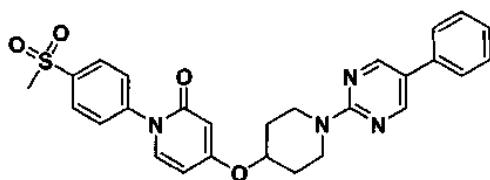
Пример 108. Получение 4-(1-(5-метилпirimидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она, TFA соли



Соединение по примеру 108 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 105, заменяя метилбороновую кислоту (Aldrich) на циклопропилбороновую кислоту, за исключением того, что сырой продукт очищают с помощью preparative HPLC (колонка C18, 10-100% MeOH в воде, содержащей 0,1% раствора трифтормукусной кислоты), что дает соединение по примеру 108 при лиофилизации.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ч. на млн 8.30 (с, 2H), 8.12 (д, J=8.31 Гц, 2H), 7.69 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.60 (д, J=7.83 Гц, 1H), 6.28 (дд, J=7.58, 2.69 Гц, 1H), 6.10 (д, J=2.45 Гц, 1H), 4.78-4.85 (м, 1H), 4.12-4.20 (м, 2H), 3.68-3.77 (м, 2H), 3.18 (с, 3H), 2.19 (с, 3H), 2.05-2.17 (м, 2H), 1.80-1.90 (м, 2H). MS (ESI) 441 (M+H).

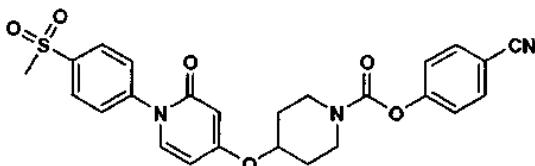
Пример 109. Получение 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-фенилпirimидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она, TFA соли



Соединение по примеру 109 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 105, заменяя фенилбороновую кислоту (Aldrich) на циклопропилбороновую кислоту и заменяя ДМФА на ТГФ. Реакционную смесь нагревают в условиях микроволнового облучения при температуре 120°C в течение 10 мин.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.56 (с, 2H), 8.06 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.62 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.40-7.50 (м, 4H), 7.31-7.38 (м, 1H), 7.23 (д, J=7.34 Гц, 1H), 6.07 (дд, J=7.83, 2.45 Гц, 1H), 6.02 (д, J=2.93 Гц, 1H), 4.57-4.66 (м, 1H), 4.19-4.28 (м, 2H), 3.70-3.80 (м, 2H), 3.08 (с, 3H), 2.05-2.15 (м, 2H), 1.83-1.94 (м, 2H). MS (ESI) 503 (M+H).

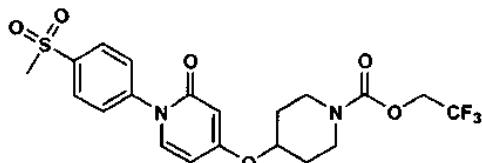
Пример 110. Получение 4-цианофенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 110 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, заменяя 4-гидроксибензонитрил на 1,1,1-трифтор-2-пропанол на стадии В.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.08 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.69 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.62 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.22-7.35 (м, 3H), 6.11 (дд, J=7.42, 2.47 Гц, 1H), 6.05 (д, J=2.75 Гц, 1H), 4.57-4.65 (м, 1H), 3.86-3.95 (м, 1H), 3.76-3.86 (м, 1H), 3.63-3.72 (м, 1H), 3.55-3.64 (м, 1H), 3.10 (с, 3H), 2.09 (видимый широкий с, 2H), 1.89-1.99 (м, 2H). MS (ESI) 494 (M+H).

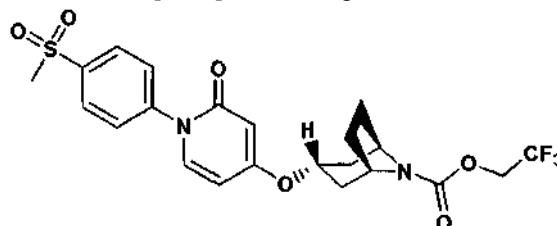
Пример 111. Получение 2,2,2-трифторэтил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 111 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, заменяя 2,2,2-трифторэтанол на 1,1,1-трифтор-2-пропанол на стадии В.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.09 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.61 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.31 (д, J=7.70 Гц, 1H), 6.29 (д, J=2.20 Гц, 1H), 6.20 (дд, J=7.70, 2.75 Гц, 1H), 4.56-4.65 (м, 1H), 4.44-4.57 (м, 2H), 3.71-3.83 (м, 2H), 3.46-3.58 (м, 2H), 3.11 (с, 3H), 2.02 (д видимый широкий с, 2H), 1.86 (видимый широкий с, 2H). MS (ESI) 475 (M+H).

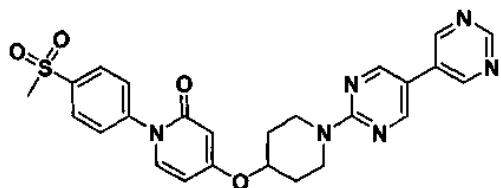
Пример 112. Получение (1R,5R)-2,2,2-трифторэтил-3-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата



Соединение по примеру 112 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, заменяя (3-экзо)-трет-бутил-3-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (пример 25) на трет-бутил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат на стадии А и 2,2,2-трифторэтанол на 1,1,1-трифтор-2-пропанол на стадии В.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.08 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.61 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.20-7.32 (м, 1H), 6.24 (д, J=2.75 Гц, 1H), 6.09 (дд, J=7.70, 2.75 Гц, 1H), 4.73-4.87 (м, 1H), 4.54-4.67 (м, 1H), 4.39-4.55 (м, 3H), 3.10 (с, 3H), 2.17-2.30 (м, 2H), 2.04-2.19 (м, 2H), 1.68-1.94 (м, 4H). MS (ESI) 501 (M+H).

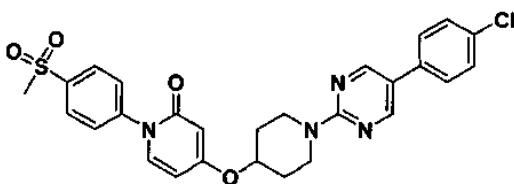
Пример 113. Получение 4-(1-(5,5'-бипирамидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она



Соединение по примеру 113 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 109, заменяя пиридин-5-илбороновую кислоту (Maybridge) на фенилбороновую кислоту, за исключением того, что сырое твердое вещество очищают с помощью фреш-хроматографии (SiO_2 , от 0 до 10% MeOH в CH_2Cl_2).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч. на млн 9.13 (с, 3Н), 8.84 (с, 2Н), 8.03 (д, $J=8.31$ Гц, 2Н), 7.69 (д, $J=8.80$ Гц, 2Н), 7.65 (д, $J=7.34$ Гц, 1Н), 6.05-6.14 (м, 2Н), 4.76-4.86 (м, 1Н), 4.25-4.35 (м, 2Н), 3.55-3.65 (м, 2Н), 3.28 (с, 3Н), 2.00-2.11 (м, 2Н), 1.58-1.69 (м, 2Н). MS (ESI) 505 (M+H).

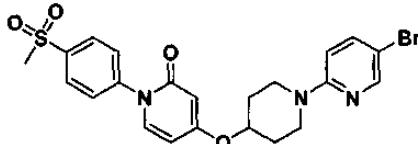
Пример 114. Получение 4-(1-(5-(4-хлорфенил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она



Соединение по примеру 114 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 106, заменяя 2-хлор-5-(4-хлорфенил)пиридин (Peakdale) на 2-хлор-5-пропилпиридин на стадии В. Реакционную смесь нагревают в условиях микроволнового облучения при температуре 140-160°C в течение 50 мин. Сырое твердое вещество очищают с помощью фреш-хроматографии (SiO_2 , от 0 до 100% EtOAc в гексане).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч. на млн 8.72 (с, 2Н), 8.00-8.05 (м, 2Н), 7.67-7.71 (м, 4Н), 7.65 (д, $J=7.82$ Гц, 1Н), 7.40-7.55 (м, 2Н), 6.07-6.13 (м, 2Н), 4.76-4.83 (м, 1Н), 4.24-4.33 (м, 2Н), 3.53-3.62 (м, 2Н), 3.28 (с, 3Н), 2.01-2.09 (м, 2Н), 1.58-1.68 (м, 2Н). MS (ESI) 537 (M+H).

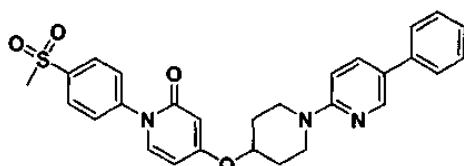
Пример 115. Получение 4-(1-(5-бромпиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она



Соединение по примеру 115 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 114, заменяя 5-бром-2-фторпиридин (Aldnch) на 2-хлор-5-(4-хлорфенил)пиридин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч. на млн 8.20 (д, $J=2.45$ Гц, 1Н), 8.04-8.09 (м, 2Н), 7.59-7.64 (м, 2Н), 7.56 (дд, $J=9.05, 2.20$ Гц, 1Н), 7.23 (д, $J=7.82$ Гц, 1Н), 6.62 (д, $J=9.29$ Гц, 1Н), 6.06 (дд, $J=7.58, 2.69$ Гц, 1Н), 6.00 (д, $J=2.45$ Гц, 1Н), 4.53-4.60 (м, 1Н), 3.84-3.92 (м, 2Н), 3.41-3.52 (м, 2Н), 3.09 (с, 3Н), 2.05-2.14 (м, 2Н), 1.84-1.94 (м, 2Н). MS (ESI) 504 (M+H).

Пример 116. Получение 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-фенилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она

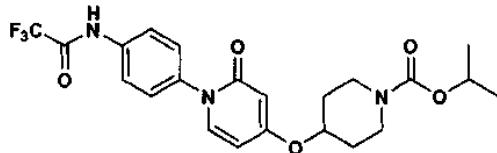


Соединение по примеру 116 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 105, заменяя 4-(1-(5-бромпиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-он на 4-(1-(5-бромпиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-он, заменяя фенилбороновую кислоту (Aldnch) на циклопропилбороновую кислоту и заменяя ДМФА на ТГФ. Реакционную смесь нагревают в условиях микроволнового облучения при температуре 120°C в течение 10 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч. на млн 8.37 (д, $J=2.45$ Гц, 1Н), 7.95 (д, $J=8.31$ Гц, 2Н), 7.77 (дд, $J=9.05, 2.20$ Гц, 1Н), 7.51-7.63 (м, 5Н), 7.34 (т, $J=7.58$ Гц, 2Н), 7.21 (т, $J=7.82$ Гц, 1Н), 6.90 (д, $J=8.80$ Гц, 1Н), 5.98-6.04 (м, 2Н), 4.65-4.73 (м, 1Н), 3.92-4.00 (м, 2Н), 3.26-3.34 (м, 2Н), 3.20 (с, 3Н), 1.92-2.00 (м, 2Н), 1.51-1.61 (м, 2Н). MS (ESI) 502 (M+H).

Пример 117. Получение изопропил-4-(2-оксо-1-(4-(2,2,2-трифторацетамило)фенил)-1,2-дигидро-

пиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Стадия А. Получение изопропил-4-(1-(4-аминофенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата.

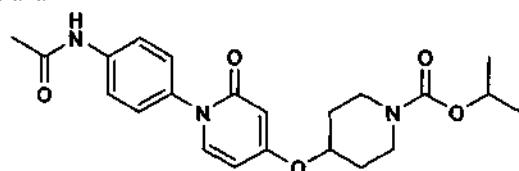
Изопропил-4-(1-(4-аминофенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат получают в соответствии с методикой, описанной в примере 8, заменяя трет-бутил-4-иодофенилкарбамат на 4-бромбензонитрил на стадии С, и расщеплении ВОС защитной группы, появляющейся в ходе реакции. MS (ESI) 372 (M+H).

Стадия В.

Смесь изопропил-4-(1-(4-аминофенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата (20 мг, 0,054 ммоль), пиридина (0,022 мл, 0,269 ммоль, EMD) и метансульфонилхлорида (0,013 мл, 0,162 ммоль, Aldrich) в CH₂Cl₂ (0,5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин и затем упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью preparative HPLC (C18 колонка, 20-100% метанол в воде, содержащей 0,05% раствора трифтормукусной кислоты), что дает соединение по примеру 117 (12,4 мг, твердое вещество грязно-белого цвета, 49%) при лиофилизации.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9.72 (с, 1H), 7.55 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.24-7.29 (м, 1H), 7.18 (д, J=8.80 Гц, 2H), 6.05-6.24 (м, 2H), 4.86-5.01 (м, 1H), 4.52-4.64 (м, 1H), 3.76 (видимый широкий с, 2H), 3.37-3.52 (м, 2H), 1.93-2.12 (м, 2H), 1.76-1.88 (м, 2H), 1.27 (д, J=6.05 Гц, 6H). MS (ESI) 468 (M+H).

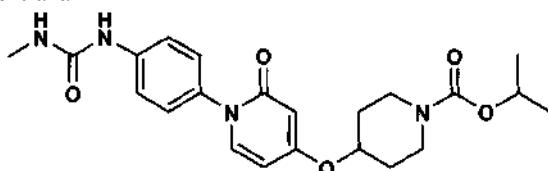
Пример 118. Получение изопропил-4-(1-(4-ацетамидофенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 118 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 117, заменяя ацетилхлорид на метансульфонилхлорид на стадии В.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.44 (д, J=1.70 Гц, 1H), 7.48 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.29 (д, J=7.70 Гц, 1H), 7.18 (д, J=8.25 Гц, 2H), 6.25 (д, J=2.75 Гц, 1H), 6.15 (дд, J=7.42, 2.47 Гц, 1H), 4.90-5.02 (м, 1H), 4.49-4.62 (м, 1H), 3.76 (видимый широкий с, 2H), 3.34-3.48 (м, 2H), 2.14 (с, 3H), 1.93-2.07 (м, 2H), 1.80 (видимый широкий с, 2H). MS (ESI) 449 (M+H).

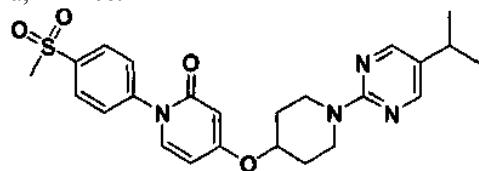
Пример 119. Получение изопропил-4-(1-(4-(3-метилуреидо)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 118 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 117, заменяя метилизоцианат на метансульфонилхлорид на стадии В.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.78 (широкий с, 1H), 7.23-7.29 (м, 1H), 7.11-7.18 (м, 2H), 7.05-7.11 (м, 1H), 6.05-6.17 (м, 2H), 4.88-5.00 (м, 1H), 4.51-4.60 (м, 1H), 3.68-3.81 (м, 2H), 3.36-3.50 (м, 2H), 2.79 (с, 3H), 1.99 (видимый широкий с, 2H), 1.82 (видимый широкий с, 2H), 1.27 (д, J=6.60 Гц, 6H). MS (ESI) 429 (M+H).

Пример 120. Получение 4-(1-(5-изопропилпиrimидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она, TFA соли



Стадия А. Получение проп-1-ен-2-илбороновой кислоты.

К перемешиваемому раствору проп-1-ен-2-илмагнийбромида (0,5N раствор в ТГФ, 20 мл, 10,00 ммоль, Aldrich) в ТГФ (12,00 мл) при комнатной температуре добавляют trimетилборат (3,34 мл, 30,0

ммоль, Aldrich). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2,5 ч и затем охлаждают до температуры 0°C. К реакционной смеси добавляют хлористый водород (1N раствор в H₂O, 12 мл) и перемешивают в течение 10 мин. Полученную смесь экстрагируют диэтиловым эфиром (2×20 мл). Органические слои объединяют, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме, что дает на выходе 600 мг сырого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия В. Получение 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-(проп-1-ен-2-ил)пирамидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она.

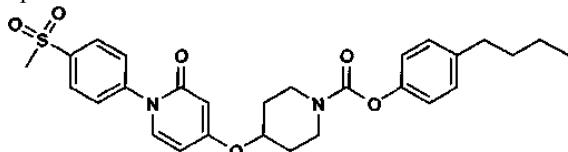
Смесь 4-(1-(5-бромпирамидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она (103 мг, 0,20 ммоль), карбоната калия (140 мг, 1,02 ммоль, EMD) и проп-1-ен-2-илбороновой кислоты (52,4 мг, 0,610 ммоль) в ДМФА (1,8 мл) и воде (0,2 мл) дегазируют в вакууме и продувают аргоном. К полученной смеси добавляют дихлорметановый комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорида (16,72 мг, 0,020 ммоль, Aldrich) и затем нагревают в условиях микроволнового облучения при температуре 120°C в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрируют в вакууме до получения твердого вещества коричневого цвета. Твердое вещество очищают с помощью флем-хроматографии (SiO₂, от 0 до 100% EtOAc в гексане), что дает на выходе 25 мг требуемого продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета. MS (ESI) 467 (M+H).

Стадия С.

Перемешиваемую суспензию 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-(проп-1-ен-2-ил)пирамидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она (25 мг, 0,054 ммоль) и палладия на активированном угле (20 мг, 10 вес.%, влажность, Aldrich) в MeOH (10 мл) помещают в атмосферу водорода (1 атм) на 1 ч. Полученную смесь продувают аргоном и затем фильтруют через 45 мкм шприцевой фильтр. Фильтрат концентрируют в вакууме до получения масла желтого цвета. Масло очищают с помощью препаративной HPLC (колонка C18, 10-100% MeOH в воде, содержащей 0,1% раствора трифтормукусной кислоты), что дает на выходе 12,3 мг соединения по примеру 120 в виде твердого вещества белого цвета при лиофилизации.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.22 (с, 2H), 7.97-8.04 (м, 2H), 7.52-7.59 (м, 2H), 7.17 (д, J=7.34 Гц, 1H), 6.02 (дд, J=7.82, 2.45 Гц, 1H), 5.98 (д, J=2.45 Гц, 1H), 4.48-4.60 (м, 1H), 4.04-4.15 (м, 2H), 3.59-3.72 (м, 2H), 3.03 (с, 3H), 2.68-2.81 (м, 1H), 1.95-2.09 (м, 2H), 1.75-1.90 (м, 2H), 1.18 (д, J=6.85 Гц, 6H). MS (ESI) 469 (M+H).

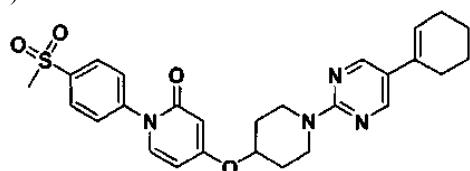
Пример 121. Получение 4-бутилфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 110 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, заменяя 4-н-бутилфенол на 1,1,1-трифтор-2-пропанол на стадии В.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.09 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.61 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.37 (д, J=7.15 Гц, 1H), 7.17 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.00 (д, J=8.25 Гц, 2H), 6.52 (д, J=2.75 Гц, 1H), 6.31 (дд, J=7.70, 2.20 Гц, 1H), 4.62-4.72 (м, 1H), 3.89-4.00 (м, 1H), 3.87 (видимый широкий с, 1H), 3.66 (видимый широкий с, 1H), 3.56 (видимый широкий с, 1H), 3.11 (с, 3H), 2.53-2.66 (м, 2H), 2.12 (видимый широкий с, 2H), 1.88-1.98 (м, 2H), 1.52-1.64 (м, 2H), 1.27-1.42 (м, 2H), 0.92 (т, J=7.42 Гц, 3H). MS (ESI) 525 (M+H).

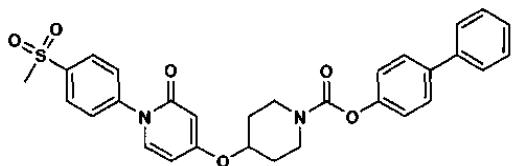
Пример 122. Получение 4-(1-(5-циклогексенилпирамидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она



Соединение по примеру 122 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 109, заменяя циклогексенилбороновую кислоту (Combi-Phos) на фенилбороновую кислоту.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч. на млн 8.43 (с, 2H), 8.03 (д, J=8.31 Гц, 2H), 7.68 (д, J=8.31 Гц, 2H), 7.64 (д, J=7.82 Гц, 1H), 6.02-6.15 (м, 3H), 4.70-4.84 (м, 1H), 4.16-4.29 (м, 2H), 3.44-3.57 (м, 2H), 3.28 (с, 3H), 2.25-2.35 (м, 2H), 2.09-2.19 (м, 2H), 1.93-2.07 (м, 2H), 1.65-1.76 (м, 2H), 1.53-1.64 (м, 4H). MS (ESI) 507 (M+H).

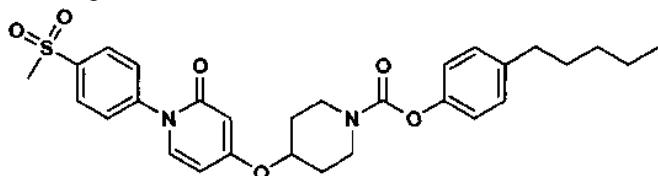
Пример 123. Получение бифенил-4-ил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 123 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, заменяя бифенил-4-ол на 1,1,1-трифторм-2-пропанол на стадии В.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.08 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.63 (д, J=7.70 Гц, 2H), 7.58 (т, J=1.91 Гц, 4H), 7.44 (т, J=7.42 Гц, 2H), 7.35 (т, J=6.87 Гц, 1H), 7.24-7.28 (м, 1H), 7.19 (д, J=8.25 Гц, 2H), 6.09 (дд, 1H), 6.01 (д, J=2.75 Гц, 1H), 4.54-4.66 (м, 1H), 3.94 (видимый широкий с, 1H), 3.84 (видимый широкий с, 1H), 3.67 (видимый широкий с, 1H), 3.69 (видимый широкий с, 1H), 3.10 (с, 3H), 2.10 (видимый широкий с, 2H), 1.95 (видимый широкий с, 2H). MS (ESI) 555 (M+H).

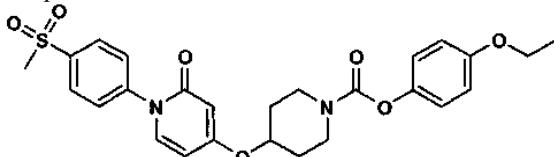
Пример 124. Получение 4-пентилфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-и-юкси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 124 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, заменяя 4-пентилфенол (Alfa Aesar) на 1,1,1-трифтор-2-пропанол на стадии В.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.10 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.61 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.38 (д, J=7.15 Гц, 1H), 7.17 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.00 (д, J=8.25 Гц, 2H), 6.57 (д, J=2.20 Гц, 1H), 6.34 (дд, J=7.42, 2.47 Гц, 1H), 4.62-4.75 (м, 1H), 3.79-4.03 (м, 2H), 3.62 (м, 2H), 3.12 (с, 3H), 2.46-2.71 (м, 2H), 2.13 (видимый широкий с, 2H), 1.93 (м, 2H), 1.52-1.69 (м, 2H), 1.22-1.44 (м, 4H), 0.89 (т, J=6.87 Гц, 3H). MS (ESI) 539 (M+H).

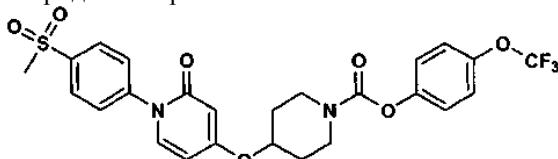
Пример 125. Получение 4-этоксифенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пiperидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 125 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, заменяя 4-этоксиленол на 1,1,1-трифтор-2-пропанол на стадии В.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.09 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.61 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.35 (д, J=7.70 Гц, 1H), 7.01 (д, J=8.80 Гц, 2H), 6.87 (д, J=8.80 Гц, 2H), 6.48 (д, J=2.20 Гц, 1H), 6.29 (дд, J=7.70, 2.75 Гц, 1H), 4.61-4.72 (м, 1H), 4.01 (кв., J=6.78 Гц, 2H), 3.93 (видимый широкий с, 1H), 3.80-3.89 (м, 1H), 3.60-3.70 (м, 1H), 3.55 (видимый широкий с, 1H), 3.11 (с, 3H), 2.12 (видимый широкий с, 2H), 1.86-1.98 (м, 2H), 1.41 (т, J=6.87 Гц, 3H). MS (ESI) 513 (M+H).

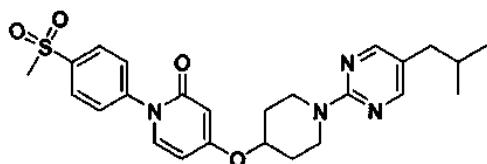
Пример 126. Получение 4-(трифторметокси)фенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илоксипиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 126 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, заменяя 4-(трифторметоксигенол (Aldrich) на 1,1,1-трифтор-2-пропанол на стадии В.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 8.10 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.61 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.38 (д, J=7.70 Гц, 1H), 7.23 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.15 (д, J=8.80 Гц, 2H), 6.56 (д, J=2.75 Гц, 1H), 6.33 (дд, J=7.70, 2.20 Гц, 1H), 4.61-4.78 (м, 1H), 3.90-4.01 (м, 1H) 3.85 (видимый широкий с, 1H), 3.68 (видимый широкий с, 1H), 3.57 (видимый широкий с, 1H), 3.12 (с, 3H), 2.13 (видимый широкий с, 2H), 1.87-1.99 (м, 2H). MS (ESI) 553 (M+H).

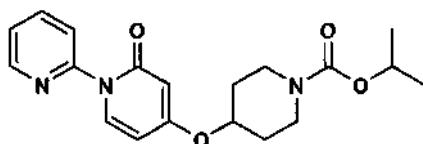
Пример 127. Получение 4-(1-(5-изобутилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она



Соединение по примеру 127 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 120, стадия В и С, заменяя 2-метилпроп-1-енилбороновую кислоту (Synthonix) на проп-1-ен-2-илбороновую кислоту на стадии В. Сырой продукт очищают с помощью фреш-хроматографии (SiO_2 , от 0 до 100% EtOAc в CH_2Cl_2).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч. на млн 8.14 (с, 2H), 8.07 (д, $J=8.31$ Гц, 2H), 7.62 (д, $J=8.80$ Гц, 2H), 7.23 (д, $J=7.82$ Гц, 1H), 6.07 (дд, $J=7.82$, 2.45 Гц, 1H), 6.02 (д, $J=2.45$ Гц, 1H), 4.53-4.62 (м, 1H), 4.14-4.24 (м, 2H), 3.60-3.71 (м, 2H), 3.09 (с, 3H), 2.30 (д, $J=7.34$ Гц, 2H), 2.03-2.13 (м, 2H), 1.81-1.90 (м, 2H), 1.70-1.80 (м, 1H), 0.91 (д, $J=6.85$ Гц, 6H). MS (ESI) 483 (M+H).

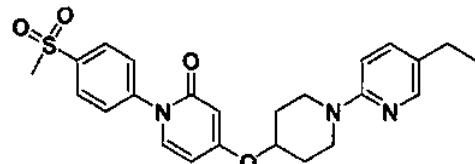
Пример 128. Получение изопропил-4-(2-оксо-1-(пиридин-2-ил)-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата, TFA соли



Соединение по примеру 128 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 8, заменяя 2-иодопиридин (TCl) на 4-бромбензонитрил на стадии С.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.56 (д, $J=4.0$ Гц, 1H), 7.94 (тд, $J=7.7$, 1.7 Гц, 1H), 7.82 (д, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.74 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.44 (дд, $J=6.8$, 5.1 Гц, 1H), 6.09 (дд, $J=7.8$, 2.7 Гц, 1H), 5.99 (д, $J=2.5$ Гц, 1H), 4.77 (спт, $J=6.3$ Гц, 1H), 4.63-4.71 (м, 1H), 3.64-3.74 (м, 2H), 3.22 (т, $J=10.0$ Гц, 2H), 1.84-2.01 (м, 2H), 1.44-1.65 (м, 2H), 1.18 (д, $J=6.3$ Гц, 6H). MS (ESI) 358 (M+H).

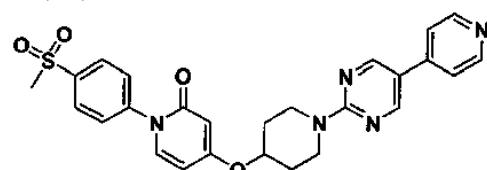
Пример 129. Получение 4-(1-(5-этилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она, TFA соли



Соединение по примеру 129 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 116, заменяя этилбороновую кислоту (Alfa Aesar) на фенилбороновую кислоту, за исключением того, что реакционную смесь нагревают в условиях микроволнового облучения при температуре 120-130°C в течение 25 мин и сырой продукт очищают с помощью preparative HPLC (C18 колонка, 10-100% MeOH в воде, содержащей 0,1% раствора трифторуксусной кислоты), что дает на выходе 4,7 мг соединения по примеру 129 при лиофилизации.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч. на млн 8.02 (д, $J=8.80$ Гц, 2H), 7.97 (с, 1H), 7.69 (д, $J=8.31$ Гц, 1H), 7.55 (д, $J=8.80$ Гц, 2H), 7.22 (д, $J=7.34$ Гц, 1H), 6.90 (д, $J=8.80$ Гц, 1H), 6.06 (с, 1H), 6.04 (с, 1H), 4.59-4.70 (м, 1H), 3.73-3.90 (м, 4H), 3.03 (с, 3H), 2.54 (кв., $J=7.66$ Гц, 2H), 1.99-2.19 (м, 4H), 1.18 (т, $J=7.58$ Гц, 3H). MS (ESI) 454 (M+H).

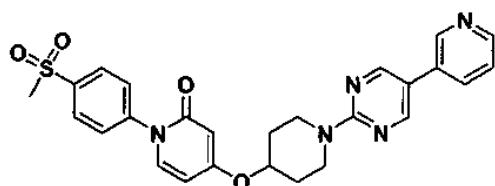
Пример 130. Получение 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-(пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она



Соединение по примеру 130 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 113, заменяя пиридин-4-илбороновую кислоту (Frontier Scientific) на пиримидин-5-илбороновую кислоту. Полученное твердое вещество промывают CH_2Cl_2 на конечной стадии очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч. на млн 8.88 (с, 2H), 8.56-8.62 (м, 2H), 7.99-8.08 (м, 2H), 7.67-7.75 (м, 4H), 7.65 (д, $J=7.82$ Гц, 1H), 6.10-6.14 (м, 1H), 6.09 (д, $J=2.45$ Гц, 1H), 4.78-4.86 (м, 1H), 4.24-4.44 (м, 2H), 3.55-3.72 (м, 2H), 3.29 (с, 3H), 1.99-2.15 (м, 2H), 1.58-1.75 (м, 2H). MS (ESI) 504 (M+H).

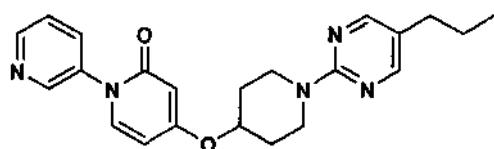
Пример 131. Получение 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она



Соединение по примеру 131 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 113, заменивая пиридин-3-илбороновую кислоту (Frontier Scientific) на пиридин-5-илбороновую кислоту.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч. на млн 8.89 (д, J=2.45 Гц, 1H), 8.78 (с, 2H), 8.53 (дд, J=4.65, 1.71 Гц, 1H), 8.05-8.10 (м, 1H), 8.00-8.05 (м, 2H), 7.67-7.73 (м, 2H), 7.65 (д, J=7.34 Гц, 1H), 7.43-7.49 (м, 1H), 6.10-6.15 (м, 1H), 6.09 (д, J=2.93 Гц, 1H), 4.76-4.86 (м, 1H), 4.24-4.35 (м, 2H), 3.55-3.66 (м, 2H), 3.29 (с, 3H), 2.00-2.12 (м, 2H), 1.57-1.71 (м, 2H). MS (ESI) 504 (M+H).

Пример 132. Получение 4-(1-(5-пропилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(пиридин-3-ил)пиридин-2(1H)-она, TFA соли



Стадия А. Получение трет-бутил-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата.

Перемешиваемую смесь 4-гидроксилиридин-2(1H)-она (1,2 г, 10,8 ммоль, получают в соответствии с методикой, описанной на стадии примера 8), трет-бутил-4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилата (4,83 г, 17,3 ммоль, получают в соответствии с методикой, описанной на стадии С примера 1) и карбоната калия (3,13 г, 22,7 ммоль) в ДМФА (45 мл) нагревают при температуре 90°C в течение 14 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляют EtOAc и H₂O и водный слой дополнительно экстрагируют EtOAc (5×). Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью фреш-хроматографии на силикагеле (от 0 до 10% MeOH/CH₂Cl₂), что дает на выходе 1,23 г (38,7%) продукта в виде твердого вещества розоватого цвета. MS (ESI) 295 (M+H).

Стадия В. Получение трет-бутил-4-(2-оксо-1-(пиридин-3-ил)-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата.

Смесь 3-иодопиридина (287 мг, 1,400 ммоль, TCI), трет-бутил-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата (206 мг, 0,7 ммоль), хинолин-8-ола (40,6 мг, 0,280 ммоль, Alfa Aesar), иодида меди(I) (9,49 мкл, 0,280 ммоль, Aldrich) и карбоната цезия (296 мг, 0,910 ммоль, Aldrich) в DMSO (0,8 мл) нагревают при температуре 125°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и водой и фильтруют. Фильтрат разделяют и водный слой дополнительно экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью фреш-хроматографии на силикагеле (0-10% смесь MeOH/CH₂Cl₂), что дает указанное в заголовке соединение (165,7 мг, 64%) в виде твердого вещества желтого цвета. MS (ESI) 372 (M+H).

Стадия С. Получение 4-(пиперидин-4-илокси)-1-(пиридин-3-ил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорида.

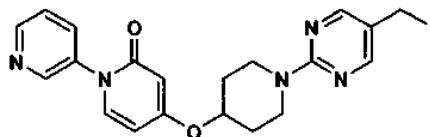
Смесь трет-бутил-4-(2-оксо-1-(пиридин-3-ил)-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата (142 мг, 0,382 ммоль), хлористого водорода (4,0М раствор в 1,4-диоксане, 1,5 мл, Aldrich) в MeOH (1,5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 45 мин и затем концентрируют, что дает продукт (115 мг) в виде твердого вещества светло-оранжевого цвета. Продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) 272 (M+H).

Стадия D.

Смесь 4-(пиперидин-4-илокси)-1-(пиридин-3-ил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорида (30,8 мг, 0,1 ммоль), 2-хлор-5-пропилпиридина (31,3 мг, 0,200 ммоль, Maybridge) и карбоната цезия (81 мг, 0,25 ммоль, Aldrich) в ДМФА (0,6 мл) нагревают в условиях микроволнового облучения (160°C, 30 мин). Реакционную смесь очищают с помощью препаративной HPLC (колонка C18, 0-85% метанол в воде, содержащей 0,05% раствора трифторуксусной кислоты), что дает соединение по примеру 132 (4,1 мг, клейкое твердое вещество грязно-белого цвета, 10,5%) при лиофилизации.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.86 (с, 1H), 8.78 (д, J=4.40 Гц, 1H), 8.43 (с, 2H), 8.22 (д, J=8.25 Гц, 1H), 7.78 (дд, J=7.97, 5.22 Гц, 1H), 7.37 (д, J=7.70 Гц, 1H), 6.34 (д, J=2.20 Гц, 1H), 6.26 (дд, J=7.70, 2.75 Гц, 1H), 4.67-4.82 (м, 1H), 3.95-4.19 (м, 4H), 2.55 (т, J=7.70 Гц, 2H), 2.01-2.22 (м, 4H), 1.57-1.73 (м, 2H), 0.99 (т, J=7.42 Гц, 3H). MS (ESI) 292 (M+H).

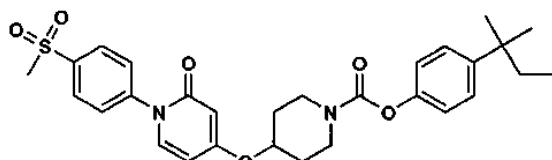
Пример 133. Получение 4-(1-(5-этилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(пиридин-3-ил)пиридин-2(1H)-она, TFA соли



Соединение по примеру 133 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 132, заменяя 2-хлор-5-этилпиримидин (Aldrich) на 2-хлор-5-пропилпиримидин на стадии D.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.94 (с, 1H), 8.81 (д, J=4.40 Гц, 1H), 8.43 (с, 2H), 8.31 (д, J=8.25 Гц, 1H), 7.86 (дд, J=7.70, 5.50 Гц, 1H), 7.42 (д, J=7.70 Гц, 1H), 6.38 (с, 1H), 6.30 (дд, J=7.70, 2.75 Гц, 2H), 4.74-4.81 (м, 1H), 3.94-4.18 (м, 4H), 2.63 (кв., J=7.70 Гц, 2H), 2.01-2.23 (м, 4H), 1.28 (т, J=7.70 Гц, 3H). MS (ESI) 378 (M+H).

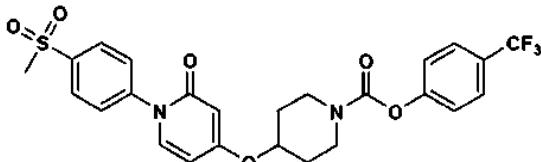
Пример 134. Получение 4-трет-пентилфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 134 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, заменяя 4-трет-пентилфенол (Aldrich) на 1,1,1-трифторм-2-пропанол на стадии В.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.09 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.62 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.29-7.33 (м, 3H), 7.03 (д, J=8.80 Гц, 2H), 6.25 (д, J=2.20 Гц, 1H), 6.19 (дд, J=7.70, 2.75 Гц, 1H), 4.54-4.68 (м, 1H), 3.93 (видимый широкий с, 1H), 3.84 (видимый широкий с, 1H), 3.64 (видимый широкий с, 1H), 3.55 (видимый широкий с, 1H), 3.11 (с, 3H), 2.10 (видимый широкий с, 2H), 1.85-1.98 (м, 2H), 1.63 (кв., J=7.70 Гц, 2H), 1.27 (с, 6H), 0.68 (т, J=7.42 Гц, 3H). MS (ESI) 539 (M+H).

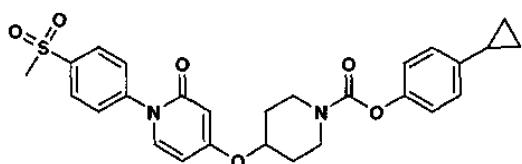
Пример 135. Получение 4-(трифторметил)фенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 135 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, заменяя 4-(трифторметил)фенол (Janssen) на 1,1,1-трифторм-2-пропанол на стадии В.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.09 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.63 (дд, J=14.30, 8.80 Гц, 4H), 7.35 (д, J=7.70 Гц, 1H), 7.25 (д, J=8.25 Гц, 2H), 6.45 (д, J=2.75 Гц, 1H), 6.27 (дд, J=7.70, 2.75 Гц, 1H), 4.63-4.72 (м, 1H), 3.89-3.99 (м, 1H), 3.85 (видимый широкий с, 1H), 3.68 (видимый широкий с, 1H), 3.51-3.63 (м, 1H), 3.11 (с, 3H), 2.13 (видимый широкий с, 2H), 1.88-2.01 (м, 2H). MS (ESI) 537 (M+H).

Пример 136. Получение 4-циклогексилфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Стадия А. Получение 4-бромфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата.

К смеси 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1H)-она гидрохлорида (154 мг, 0,40 ммоль) и дизопропилэтамина (0,35 мл, 0,20 ммоль) в CH₂Cl₂ (1,5 мл) при комнатной температуре добавляют 4-бромфенилхлорформиат (получают в соответствии с методикой, описанной на стадии В примера 2, заменяя 4-бромфенол на 1,1,1-трифторм-2-пропанол) в CH₂Cl₂ (1,0 мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, разбавляют CH₂Cl₂ и промывают водой и рассолом. Органический слой сушат (Na₂SO₄) и упаривают при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOAc/гексан), что дает указанное в заголовке соединение (159 мг, 73%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. MS (ESI) 547, 549 (M+H).

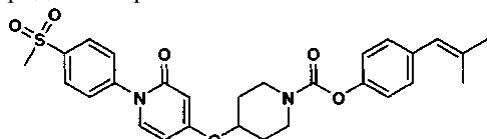
Стадия В.

Смесь 4-бромфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата (38,3 мг, 0,07 ммоль), дихлорметанового комплекса 1,1'-бис(дифенилfosфино)

ферроценпалладия(II) дихлорида (5,76 мг, 7,00 мкмоль, Combiphos Catalysts, Inc.), циклопропилбороновой кислоты (18,04 мг, 0,210 ммоль, Aldrich) и карбоната цезия (114 мг, 0,350 ммоль, Aldrich) в ДМФА (0,5 мл) и воде (0,1 мл) нагревают в условиях микроволнового облучения (120°C, 20 мин). Реакционную смесь очищают с помощью препаративной HPLC (колонка C18, 30-100% метанол в воде, содержащей 0,05% раствора трифтруксусной кислоты), что дает соединение по примеру 136 (4,1 мг, твердое вещество, окрашенное в бежевый цвет, 19%) при лиофилизации.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.08 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.62 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.28 (д, J=7.15 Гц, 1H), 7.06 (д, J=8.80 Гц, 2H), 6.99 (д, J=8.80 Гц, 2H), 6.12-6.19 (м, 2H), 4.53-4.67 (м, 1H), 3.91 (видимый широкий с, 1H), 3.83 (видимый широкий с, 1H), 3.63 (видимый широкий с, 1H), 3.49-3.57 (м, 1H), 3.10 (с, 3H), 2.09 (видимый широкий с, 2H), 1.81-1.99 (м, 3H), 0.94 (кв., J=6.60 Гц, 2H), 0.59-0.73 (м, 2H). MS (ESI) 509 (M+H).

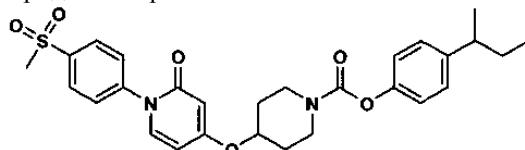
Пример 137. Получение 4-(2-метилпроп-1-енил)фенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 137 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 136, заменяя 2-метилпроп-1-енилбороновую кислоту (Synthonix) на циклопропилбороновую кислоту на стадии В.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.09 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.62 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.32 (д, J=7.70 Гц, 1H), 7.21 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.05 (д, J=8.80 Гц, 2H), 6.33 (с, 1H), 6.19-6.26 (м, 2H), 4.65 (д, J=3.30 Гц, 1H), 3.94 (видимый широкий с, 1H), 3.85 (видимый широкий с, 1H), 3.65 (видимый широкий с, 1H), 3.56 (видимый широкий с, 1H), 3.11 (с, 3H), 2.11 (видимый широкий с, 2H), 1.88-1.96 (м, 2H), 1.90 (с, 3H), 1.85 (с, 3H). MS (ESI) 523 (M+H).

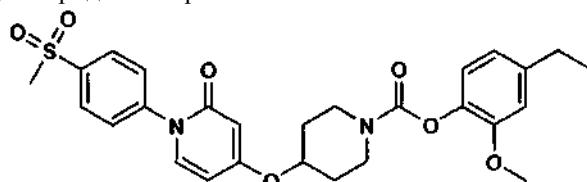
Пример 138. Получение 4-sec-бутилфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 138 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, заменяя 4-sec-бутилфенол (Aldrich) на 1,1,1-трифттор-2-пропанол на стадии В.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.09 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.61 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.37 (д, J=7.70 Гц, 1H), 7.17 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.02 (д, J=8.25 Гц, 2H), 6.52 (д, J=2.20 Гц, 1H), 6.31 (дд, J=7.70, 2.20 Гц, 1H), 4.64-4.72 (м, 1H), 3.97 (видимый широкий с, 1H), 3.85 (видимый широкий с, 1H), 3.66 (видимый широкий с, 1H), 3.56 (видимый широкий с, 1H), 3.11 (с, 3H), 2.54-2.65 (м, 1H), 2.12 (видимый широкий с, 2H), 1.86-1.96 (м, 2H), 1.53-1.63 (м, 2H), 1.22 (д, J=7.15 Гц, 3H), 0.82 (т, J=7.42 Гц, 3H). MS (ESI) 525 (M+H).

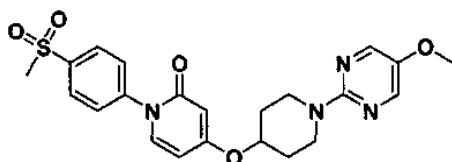
Пример 139. Получение 4-этил-2-метоксифенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 139 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, заменяя 4-этил-2-метоксифенол (Alfa Aesar) на 1,1,1-трифттор-2-пропанол на стадии В.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.08 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.62 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.33 (д, J=7.70 Гц, 1H), 6.98 (д, J=7.70 Гц, 1H), 6.74-6.80 (м, 2H), 6.36 (д, J=2.75 Гц, 1H), 6.24 (дд, J=7.70, 2.75 Гц, 1H), 4.61-4.69 (м, 1H), 3.98 (видимый широкий с, 1H), 3.79-3.87 (м, 1H), 3.84 (с, 3H), 3.67 (видимый широкий с, 1H), 3.55 (видимый широкий с, 1H), 3.10 (с, 3H), 2.64 (кв., J=7.70 Гц, 2H), 2.11 (видимый широкий с, 2H), 1.92 (видимый широкий с, 2H), 1.24 (т, J=7.70 Гц, 3H). MS (ESI) 527 (M+H).

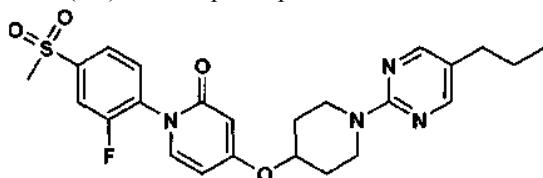
Пример 141. Получение 4-(1-(5-метоксипирамидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она



Соединение по примеру 141 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 106, заменяя 2-хлор-5-метоксипирамидин (Aldrich) на 2-хлор-5-пропилпиримидин на стадии В, за исключением того, что реакционную смесь перемешивают при температуре 100°C в течение 3 дней и сырое твердое вещество очищают с помощью фреш-хроматографии (SiO_2 , от 0 до 100% EtOAc в гексане).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч. на млн 8.20 (с, 2H), 7.98-8.06 (м, 2H), 7.65-7.73 (м, 2H), 7.63 (д, $J=7.34$ Гц, 1H), 6.06-6.13 (м, 1H), 6.04 (д, $J=2.45$ Гц, 1H), 4.67-4.79 (м, 1H), 4.07-4.20 (м, 2H), 3.76 (с, 3H), 3.35-3.47 (м, 2H), 3.27 (с, 3H), 1.94-2.04 (м, 2H), 1.49-1.64 (м, 2H). MS (ESI) 457 ($M+H$).

Пример 142. Получение 1-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она гидрохлорида



Стадия А. Получение 1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ола.

Суспензию пиперидин-4-ола (12 г, 119 ммоль), 2-хлор-5-пропилпиримидина (20,44 г, 131 ммоль) и карбоната калия (49,2 г, 356 ммоль) в ДМФА (100 мл) нагревают при температуре 110°C в течение 12 ч. Смесь разбавляют EtOAc (250 мл) и промывают трижды водой, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют, что дает масло желтого цвета. Масло очищают с помощью фреш-хроматографии (SiO_2 , 0-10% смесь $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), что дает на выходе продукт (19 г, 86 ммоль, 72,4% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. MS (ESI) 222.2 ($M+1$).

Стадия В. Получение 1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илметансульфоната.

К смеси 1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ола (16,1 г, 72,8 ммоль) и триэтиламина (10,14 мл, 72,8 ммоль) в CH_2Cl_2 (150 мл) при температуре 0°C добавляют метансульфонилхлорид (4,76 мл, 80 ммоль) медленно. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1,5 ч смесь гасят 15 мл воды, а затем 15 мл 1N раствором HCl. Органический слой собирают и водный слой экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои затем промывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 и рассолом. После высушивания над Na_2SO_4 органический слой концентрируют, что дает требуемый продукт 1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илметансульфонат (21 г, 70,1 ммоль, 96% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. MS (ESI) 300.2 ($M+1$).

Стадия С. Получение 4-(бензилокси)-1-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она.

4-(Бензилокси)пиридин-2(1Н)-он (6,12 г, 30,4 ммоль) в колбе для извлечения продукта объемом 500 мл помещают под вакуумом на 5 мин, затем помещают в атмосферу азота и добавляют ДМФА (100 мл), чтобы получить суспензию. Добавляют NaN (60% в масла) (1,271 г, 31,8 ммоль) в течение 10 мин, наблюдая медленное газообразование. Через 60 мин суспензия рыжего цвета становится густой и светлеет. Через 60 мин добавляют 1,2-дифтор-4-(метилсульфонил)бензол (5,31 г, 27,6 ммоль) и реакционную смесь помещают на масляную баню при температуре 110°C в атмосфере азота на 70 мин, чтобы получить суспензию рыжего цвета. К реакционной смеси добавляют 400 мл воды и 400 мл EtOAc , удаляют водный слой, промывают органический слой 400 мл рассола, сушат MgSO_4 , фильтруют и концентрируют, что дает 12 г порошка бледно-желтого цвета. Его очищают с помощью фреш-хроматографии (0,75-1,00% смесь $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) с последующей перекристаллизацией из EtOAc , что дает на выходе 5,39 г (14,4 ммоль, 52% выход) продукта в виде порошка белого цвета. MS (ESI) 374.4 ($M+1$).

Стадия D. Получение 1-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-4-гидроксипиридин-2(1Н)-она.

В колбу для извлечения продукта объемом 1 л добавляют 10% палладий на угле (1,75 г, 16,44 ммоль), помещают под вакуум на 5 мин, затем продувают азотом. Добавляют по 20 мл каждого из $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{TGF}$ для увлажнения твердого вещества, затем добавляют суспензию 4-(бензилокси)-1-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она (5,38 г, 14,41 ммоль) в ~80 мл каждого из $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{TGF}$ (общее количество по 100 мл каждого растворителя), поддерживая поток азота над смесью. Затем его быстро помещают под вакуум и затем помещают в атмосферу водорода на 105 мин, фильтруют через 60×60 мм плотный слой из Целита® 545, вспомогательного фильтрующего материала, используя дополнительные 200 мл каждого из MeOH и CH_2Cl_2 , и концентрируют фильтрат, что дает 4,4 г сырого продукта в виде порошка грязно-белого цвета. MS (ESI) 284.3 ($M+1$).

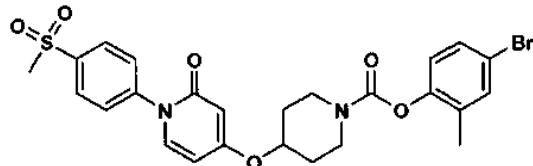
Стадия E.

К 1-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-4-гидроксипиридин-2(1Н)-ону (4,4 г, 15,53 ммоль) в колбе для извлечения продукта объемом 200 мл добавляют 75 мл ДМФА, смесь перемешивают в течение 5 мин, что-

бы способствовать частичной солюбилизации, затем добавляют 1-(5-пропилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илметансульфонат (6,9 г, 23,05 ммоль) и доводят до полного растворения, в то время как некоторое количество пиридона остается нерастворенным. Добавляют карбонат цезия (15,18 г, 46,6 ммоль) и помещают на масляную баню при температуре 90°C в атмосфере азота на 225 мин, чтобы получить суспензию коричневато-рыжего цвета. Добавляют реакционную смесь к 500 мл EtOAc, затем промывают водой (250 мл затем 3×150 мл), органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и затем концентрируют, что дает 8,7 г твердого вещества желтого цвета, которое очищают с помощью флеш-хроматографии (50-100% EtOAc в гексане, затем 0-50% MeOH в EtOAc), что дает 5,3 г (10,9 ммоль) твердого вещества грязно-белого цвета, которое затем перекристаллизовывают из смеси EtOAc/гексан, что дает электростатическое твердое вещество белого цвета. К этому продукту добавляют 100 мл этанола, что дает суспензию, к которой добавляют 7,33 мл 6N водного раствора HCl (44 ммоль = 4 экв.). Почти все растворяется после образования осадка белого цвета. Перемешивают в течение 45 мин, затем растворитель удаляют в вакууме, что дает 5,2 г порошка грязно-белого цвета. Добавляют 100 мл этанола и нагревают до температуры кипения с обратным холодильником. Твердое вещество только частично растворяется. Дают возможность остыть до комнатной температуры с перемешиванием. Фильтруют через 10 мин при комнатной температуре и твердое вещество промывают 2×10 мл этанола и 2×20 мл гексана. Сушат в вакууме, что дает соединение по примеру 142 (4,8 г, 9,1 ммоль, 59%) в виде порошка грязно-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 0.98 (т, J=7.42 Гц, 3H), 1.60-1.70 (м, 2H), 2.07-2.20 (м, 4H), 2.55 (т, J=7.42 Гц, 2H), 3.12 (с, 3H), 4.05-4.22 (м, 2H), 4.28-4.43 (м, 2H), 4.73 (широкий с, 1H), 6.06 (с, 1H), 6.11 (д, J=7.70 Гц, 1H), 7.18 (д, J=7.70 Гц, 1H), 7.64 (т, J=7.15 Гц, 1H), 7.87 (т, J=8.80 Гц, 2H), 8.42 (с, 2H). MS (ESI) 487.6 (M+).

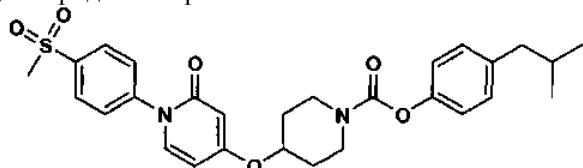
Пример 143. Получение 4-бром-2-метилфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 143 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, заменяя 4-бром-2-метилфенол на 1,1,1-трифторметанол на стадии В.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.11 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.68 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.60 (д, J=7.70 Гц, 1H), 7.43 (д, J=1.65 Гц, 1H), 7.35 (дд, J=8.52, 2.47 Гц, 1H), 6.98 (д, J=8.25 Гц, 1H), 6.29 (дд, J=7.70, 2.75 Гц, 1H), 6.10 (д, J=2.75 Гц, 1H), 4.77-4.84 (м, 1H), 4.00 (видимый широкий с, 1H), 3.83 (видимый широкий с, 1H), 3.70 (видимый широкий с, 1H), 3.49-3.57 (м, 1H), 3.18 (с, 3H), 2.06-2.22 (м, 2H), 2.19 (с, 3H), 1.81-1.94 (м, 2H). MS (ESI) 561, 563 (M+H).

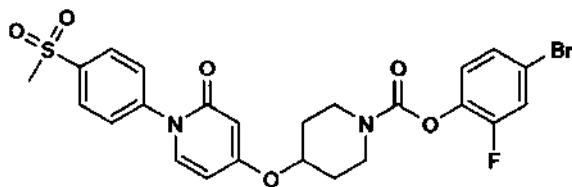
Пример 144. Получение 4-изобутилфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Суспензию 4-(2-метилпроп-1-енил)фенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата (30 мг, 0,057 ммоль) и палладия на угле (10 вес.%, влажность) (20 мг, 0,188 ммоль, Aldrich) в MeOH (4,0 мл) и ДМФА (0,5 мл) помещают в атмосферу водорода (из баллона) на 2 ч и вводят дополнительное количество палладия на угле (20 мг). Полученную смесь постоянно перемешивают в атмосфере водорода (из баллона) в течение 5 ч, разбавляют CH₂Cl₂, фильтруют через плотный слой из Целита® 545, вспомогательного фильтрующего материала, и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной HPLC (колонка C18, 30-100% метанола в воде, содержащей 0,05% раствора трифтормукусной кислоты), что дает соединение по примеру 144 (21,4 мг, твердое вещество желтого цвета, 71%) при лиофилизации.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 8.10 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.61 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.38 (д, J=7.70 Гц, 1H), 7.14 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.00 (д, J=8.25 Гц, 2H), 6.56 (д, J=2.20 Гц, 1H), 6.33 (дд, J=7.42, 2.47 Гц, 1H), 4.62-4.74 (м, 1H), 3.89-4.04 (м, 1H), 3.85 (видимый широкий с, 1H), 3.85 (видимый широкий с, 1H), 3.57 (видимый широкий с, 1H), 3.12 (с, 3H), 2.46 (д, J=7.15 Гц, 2H), 2.13 (видимый широкий с, 2H), 1.89-1.98 (м, 2H), 1.80-1.89 (м, 1H), 0.90 (д, J=6.60 Гц, 6H). MS (ESI) 525 (M+H).

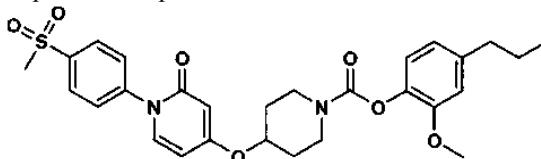
Пример 145. Получение 4-бром-2-фторфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 145 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, заменяя 4-бром-2-фторфенол (Aldrich) на 1,1,1-трифтор-2-пропанол на стадии В.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.07 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.62 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.33 (дд, J=9.35, 2.20 Гц, 1H), 7.25-7.30 (м, 2H), 7.08 (т, J=8.52 Гц, 1H), 6.08 (дд, J=7.70, 2.75 Гц, 1H), 5.99 (д, J=2.75 Гц, 1H), 4.56-4.65 (м, 1H), 3.84-3.96 (м, 1H), 3.74-3.84 (м, 1H), 3.64-3.74 (м, 1H), 3.54-3.64 (м, 1H), 3.10 (с, 3H), 2.08 (видимый широкий с, 2H), 1.95 (видимый широкий с, 2H). MS (ESI) 565, 567 (M+H).

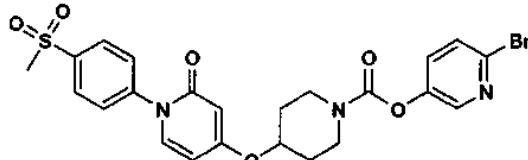
Пример 146. Получение 2-метокси-4-пропилфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 146 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, заменяя 2-метокси-4-пропилфенол (SAFC) на 1,1,1-трифтор-2-пропанол на стадии В.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.09 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.62 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.33 (д, J=7.15 Гц, 1H), 6.97 (д, J=7.70 Гц, 1H), 6.71-6.79 (м, 2H), 6.37 (д, J=2.75 Гц, 1H), 6.25 (дд, J=7.42, 2.47 Гц, 1H), 4.58-4.70 (м, 1H), 3.91-4.02 (м, 1H), 3.83 (с, 3H), 3.77-3.88 (м, 1H), 3.61-3.71 (м, 1H), 3.55 (видимый широкий с, 1H), 3.11 (с, 3H), 2.57 (т, J=7.70 Гц, 2H), 2.12 (видимый широкий с, 2H), 1.93 (видимый широкий с, 2H), 1.58-1.69 (м, 2H), 0.95 (т, J=7.42 Гц, 3H). MS (ESI) 541 (M+H).

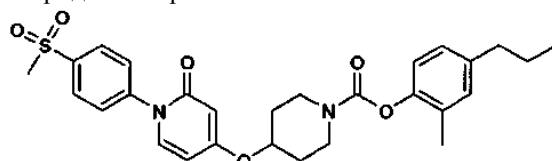
Пример 147. Получение 6-бромпиридин-3-ил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 147 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, заменяя 6-бромпиридин-3-ол (Synchem OHG) на 1,1,1-трифтор-2-пропанол на стадии В, за исключением того, что указанное в заголовке соединение очищают с помощью фреш-хроматографии на силикагеле.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.23 (д, J=3.30 Гц, 1H), 8.08 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.62 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.50 (д, J=8.25 Гц, 1H), 7.41 (дд, J=8.80, 2.75 Гц, 1H), 7.25 (д, J=7.24 Гц, 1H), 6.09 (дд, J=7.70, 2.20 Гц, 1H), 6.00 (д, J=2.20 Гц, 1H), 4.55-4.65 (м, 1H), 3.85-3.93 (м, 1H), 3.75-3.83 (м, 1H), 3.65-3.73 (м, 1H), 3.55-3.63 (м, 1H), 3.10 (с, 3H), 2.02-2.14 (м, 2H), 1.91-2.00 (м, 2H). MS (ESI) 548, 550 (M+H).

Пример 148. Получение 2-метил-4-пропилфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Стадия А. Получение (Z)-2-метил-4-(проп-1-енил)фенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата.

Смесь 4-бром-2-метилфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата (32,5 мг, 0,058 ммоль, пример 143), дихлорметанового комплекса 1,1'-бис(дифенилfosфин)ферроценпалладия(II) дихлорида (4,76 мг, 5,79 мкмоль, Combiphos Catalysts, Inc.), (Z)-проп-1-енилбороновой кислоты (14,92 мг, 0,174 ммоль, Aldrich) и карбоната цезия (94 мг, 0,289 ммоль, Aldrich) в ДМФА (0,6 мл) и воде (0,12 мл) нагревают в условиях микроволнового облучения (100°C, 20 мин). Реакционную смесь очищают с помощью препаративной HPLC (колонка C18, 40-100% метанол в воде, содержащей 0,05% раствор трифтруксусной кислоты), что дает указанное в заголовке соединение (21,8 мг, твердое вещество желтого цвета, 72%) при лиофилизации. MS (ESI) 523 (M+H).

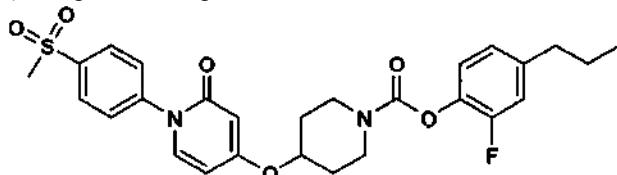
Стадия В.

Соединение по примеру 148 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 144, заме-

ная (Z)-2-метил-4-(проп-1-енил)фенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат на 4-(2-метилпроп-1-енил)фенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.10 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.62 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.35 (д, J=7.70 Гц, 1H), 6.93-7.04 (м, 3H), 6.48 (д, J=2.75 Гц, 1H), 6.29 (дд, J=7.70, 2.20 Гц, 1H), 4.64-4.71 (м, 1H), 3.92-4.04 (м, 1H), 3.81-3.92 (м, 1H), 3.68 (видимый широкий с, 1H), 3.56 (видимый широкий с, 1H), 3.12 (с, 3H), 2.54 (т, J=7.70 Гц, 2H), 2.07-2.22 (м, 2H), 2.19 (с, 3H), 1.93 (видимый широкий с, 2H), 1.56-1.68 (м, 2H), 0.94 (т, J=7.15 Гц, 3H). MS (ESI) 525 (M+H).

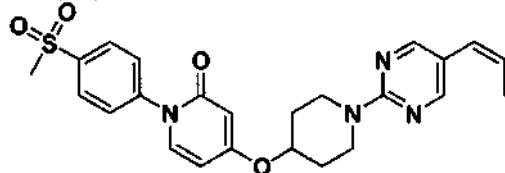
Пример 149. Получение 2-фтор-4-пропилфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 149 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 148, заменяя 4-бром-2-фторфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат на 4-бром-2-метилфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат на стадии А.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.09 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.62 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.32 (д, J=7.70 Гц, 1H), 7.07 (т, J=8.25 Гц, 1H), 6.91-7.00 (м, 2H), 6.31 (д, J=2.47 Гц, 2H), 6.22 (дд, J=7.70, 2.20 Гц, 1H), 4.60-4.72 (м, 1H), 3.88-3.99 (м, 1H), 3.83 (видимый широкий с, 1H), 3.68 (видимый широкий с, 1H), 3.57 (видимый широкий с, 1H), 3.11 (с, 3H), 2.50-2.61 (м, 2H), 2.11 (видимый широкий с, 2H), 1.94 (видимый широкий с, 2H), 1.57-1.69 (м, 2H), 0.94 (т, J=1.15 Гц, 3H). MS (ESI) 529 (M+H).

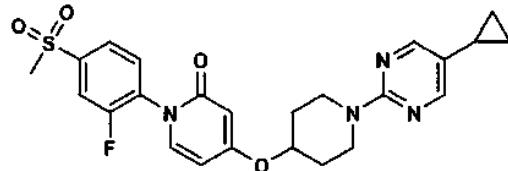
Пример 150. Получение (Z)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-(проп-1-енил)пирамидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она



Соединение по примеру 150 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 109, заменяя (Z)-проп-1-енилбороновую кислоту (Aldrich) на фенилбороновую кислоту, за исключением того, что сырое твердое вещество очищают с помощью флеш-хроматографии (SiO₂, от 0 до 100% EtOAc в CH₂Cl₂).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.31 (с, 2H), 8.07 (д, J=8.31 Гц, 2H), 7.62 (д, J=8.31 Гц, 2H), 7.23 (д, J=7.34 Гц, 1H), 6.17 (д, J=10.76 Гц, 1H), 6.05-6.10 (м, 1H), 6.02 (д, J=2.45 Гц, 1H), 5.72-5.83 (м, 1H), 4.55-4.63 (м, 1H), 4.16-4.25 (м, 2H), 3.65-3.76 (м, 2H), 3.09 (с, 3H), 2.02-2.14 (м, 2H), 1.88 (д, J=1.34 Гц, 3H), 1.80-1.86 (м, 2H). MS (ESI) 467 (M+H).

Пример 151. Получение 4-(1-(5-циклогексилпирамидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она, TFA соли



Стадия А. Получение 4-(1-(5-бромпирамидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она.

Смесь 1-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-4-(пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она гидрохлорида (100 мг, 0,248 ммоль, получают в соответствии с методикой, описанной в примере 9), 5-бром-2-хлорпирамидина (144 мг, 0,745 ммоль) и карбоната цезия (324 мг, 0,993 ммоль) в ДМФА (3 мл) помещают при микроволновом облучении и нагревают при температуре 160°C в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляют EtOAc (30 мл) и трижды промывают водой. Органический слой сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении, что дает сырое твердое вещество желтого цвета. Остаток очищают с помощью флеш-хроматографии (SiO₂, 0-100% смесь EtOAc/гексан), что дает твердое вещество белого цвета (70 мг, 53,9%). MS (ESI) 523 (M+H).

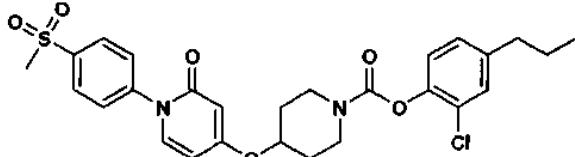
Стадия В.

В пробирку для микроволнового облучения добавляют 4-(1-(5-бромпирамидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-он (70 мг, 0,134 ммоль), циклогексилборо-

новую кислоту (34,5 мг, 0,401 ммоль), дихлорметановый комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорида (11,00 мг, 0,013 ммоль), K_2CO_3 (55,5 мг, 0,401 ммоль), ДМФА (2 мл) и воду (0,5 мл). Смесь нагревают при температуре 125°C при микроволновом облучении в течение 20 мин. Смесь разбавляют EtOAc (20 мл) и промывают водой (3×). Органический слой собирают и упаривают, что дает масло желтого цвета. Сырой продукт очищают с помощью препаративной HPLC (C18 колонка, 20-90% MeOH в воде, содержащей 0,1% раствор трифтруксусной кислоты), что дает соединение по примеру 151 (4,5 мг, 7%) в виде масла белого цвета.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ ч. на млн 8.36 (с, 2H), 7.75-7.93 (м, 2H), 7.56-7.67 (м, 1H), 7.18-7.25 (м, 1H), 6.43 (д, $J=2.75$ Гц, 1H), 6.25 (дд, $J=7.70, 2.20$ Гц, 1H), 4.75-4.79 (м, 1H), 3.90-4.15 (м, 4H), 3.13 (с, 3H), 1.97-2.23 (м, 4H), 1.73-1.92 (м, 1H), 0.97-1.16 (м, 2H), 0.57-0.83 (м, 2H). MS (ESI) 485 ($M+H$).

Пример 152. Получение 2-хлор-4-пропилфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Стадия А. Получение 4-бром-2-хлорфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата.

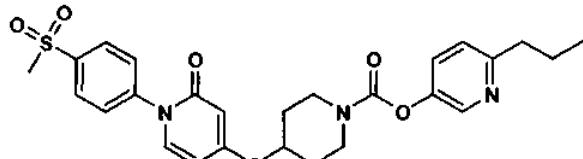
4-Бром-2-хлорфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, заменяя 4-бром-2-хлорфенол (Aldrich) на 1,1,1-трифт-2-пропанол на стадии В. MS (ESI) 581, 583 ($M+H$).

Стадия В.

Соединение по примеру 152 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 148, заменяя 4-бром-2-хлорфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат на 4-бром-2-метилфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат на стадии А.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8.08 (д, $J=8.80$ Гц, 2H), 7.62 (д, $J=8.80$ Гц, 2H), 7.21-7.29 (м, 1H), 7.02-7.15 (м, 2H), 6.11 (дд, $J=7.70, 2.75$ Гц, 1H), 6.04 (д, $J=2.75$ Гц, 1H), 4.55-4.68 (м, 1H), 3.96 (видимый широкий с, 1H), 3.82 (видимый широкий с, 1H), 3.70 (видимый широкий с, 1H), 3.58 (видимый широкий с, 1H), 3.10 (с, 3H), 2.49-2.62 (м, 2H), 2.04-2.19 (м, 2H), 1.94 (видимый широкий с, 2H), 1.55-1.70 (м, 2H), 0.94 (т, $J=7.42$ Гц, 3H). MS (ESI) 545 ($M+H$).

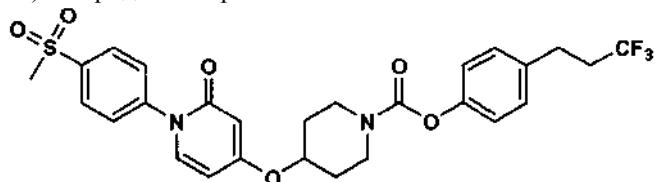
Пример 153. Получение 6-пропилпиридин-3-ил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата, TFA соли



Соединение по примеру 153 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 148, заменяя 6-бромпирид ин-3-ил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата (пример 147) на 4-бром-2-метилфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат на стадии А.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8.63 (д, $J=2.75$ Гц, 1H), 8.08 (д, $J=8.80$ Гц, 2H), 7.76 (дд, $J=8.80, 2.20$ Гц, 1H), 7.62 (д, $J=8.25$ Гц, 2H), 7.38 (д, $J=8.80$ Гц, 1H), 7.26 (д, $J=7.70$, 1H), 6.10 (дд, $J=7.70, 2.75$ Гц, 1H), 6.02 (д, $J=2.20$ Гц, 1H), 4.57-4.68 (м, 1H), 3.84-3.95 (м, 1H), 3.74-3.81 (м, 1H), 3.65-3.74 (м, 1H), 3.57-3.65 (м, 1H), 3.10 (с, 3H), 2.92 (т, $J=7.70$ Гц, 2H), 2.04-2.15 (м, 2H), 1.91-2.02 (м, 2H), 1.73-1.86 (м, 2H), 1.00 (т, $J=7.15$ Гц, 3H). MS (ESI) 512 ($M+H$).

Пример 154. Получение 4-(3,3,3-трифт-пропил)фенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Стадия А. Получение (E)-1-(бензилокси)-4-(3,3,3-трифт-проп-1-енил)бензола.

Смесь 4-(бензилокси)фенилбороновой кислоты (1026 мг, 4,50 ммоль, Alfa Aesar), (E)-1-бром-3,3,3-трифт-проп-1-ена (262 мг, 1,5 ммоль, SynQuest), дихлорметанового комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) дихлорида (122 мг, 0,15, Combiphos Catalysts, Inc.) и карбо-

ната цезия (2444 мг, 7,50 ммоль, Aldrich) в воде (0,5 мл) и ДМФА (3,0 мл) нагревают в условиях микроволнового облучения (90°C, 20 мин). Реакционную смесь разбавляют EtOAc и фильтруют. Фильтрат промывают водой и рассолом, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (от 0 до 100% смесь EtOAc/гексан), что дает на выходе указанное в заголовке соединение (310 мг, 74%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

Стадия В. Получение 4-(3,3,3-трифторметил)фенола.

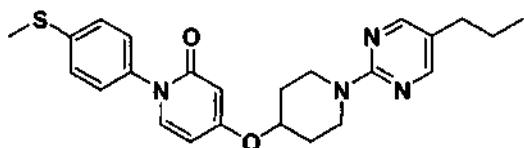
Раствор (E)-1-(бензилокси)-4-(3,3,3-трифторметил)бензола (305 мг, 1,096 ммоль) и палладия на угле (305 мг, 10 вес.%, влажность, Aldrich) в MeOH (15 мл) и ТГФ (5 мл) помещают в атмосферу водорода (1 атм) на 4 ч. Полученную смесь разбавляют CH_2Cl_2 и фильтруют через плотный слой из Целита® 545, вспомогательного фильтрующего материала. Фильтрат упаривают при пониженном давлении и затем очищают с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (от 0 до 30% смесь EtOAc/гексан), что дает на выходе указанное в заголовке соединение (151 мг, 72%) в виде бесцветного масла. MS (ESI) 189 (M+H).

Стадия С.

Соединение по примеру 154 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, заменив 4-(3,3,3-трифторметил)фенол на 1,1,1-трифторметилпропанол на стадии В.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.10 (д, $J=8.80$ Гц, 2Н), 7.62 (д, $J=8.80$ Гц, 2Н), 7.33 (д, $J=7.70$ Гц, 1Н), 7.20 (д, $J=8.25$ Гц, 2Н), 7.06 (д, $J=8.25$ Гц, 2Н), 6.40 (д, $J=2.75$ Гц, 1Н), 6.25 (дд, $J=7.70, 2.75$ Гц, 1Н), 4.59-4.71 (м, 1Н), 3.94 (видимый широкий с, 1Н), 3.79-3.91 (м, 1Н), 3.60-3.71 (м, 1Н), 3.51-3.60 (м, 1Н), 3.11 (с, 3Н), 2.81-2.94 (м, 2Н), 2.29-2.47 (м, 2Н), 2.11 (видимый широкий с, 2Н), 1.84-1.98 (м, 2Н). MS (ESI) 565 (M+H).

Пример 155. Получение 1-(4-(метилтио)фенил)-4-(1-(5-пропилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она



Стадия А. Получение бензил-4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилата.

К перемешиваемому раствору бензил-4-гидрокси-1-пиперидинкарбоксилата (3,55 мл, 23,4 ммоль, Aldrich) и Et_3N (7,18 мл, 51,5 ммоль, Aldrich) в CH_2Cl_2 (25 мл) при комнатной температуре добавляют по каплям раствор метансульфонилхлорида (1,99 мл, 25,8 ммоль, Acros) в CH_2Cl_2 (25 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч и промывают 1N водным раствором HCl, H_2O и рассолом. Органический слой сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме, что дает на выходе 7,43 г требуемого продукта в виде масла желтого цвета. MS (ESI) 314 (M+H).

Стадия В. Получение бензил-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата.

Перемешиваемую суспензию бензил-4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилата (1,97 г, 6,30 ммоль), 4-гидроксипиридин-2(1Н)-она (0,50 г, 4,5 ммоль, Aldrich), карбоната калия (1,43 г, 10,6 ммоль, EMD) и ДМФА (25 мл) нагревают при температуре 140°C в течение 2,5 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляют H_2O и экстрагируют EtOAc (2×). Органические слои объединяют и промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме до получения масла светло-желтого цвета. Масло очищают с помощью флеш-хроматографии (SiO_2 , от 0 до 10% MeOH в CH_2Cl_2), что дает на выходе 550 мг требуемого продукта в виде твердого вещества белого цвета. MS (ESI) 329 (M+H).

Стадия С. Получение бензил-4-(1-(4-(метилтио)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата.

Смесь бензил-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата (697 мг, 2,12 ммоль), (4-бромфенил)(метил)сульфана (431 мг, 2,12 ммоль, Aldrich), хинолин-8-ола (61,6 мг, 0,425 ммоль, Alfa Aesar), карбоната калия (381 мг, 2,76 ммоль, EMD), иодида меди(I) (81 мг, 0,43 ммоль, Alfa Aesar) в DMSO (6 мл) перемешивают при температуре 145°C в течение ночи в атмосфере аргона. Полученную смесь разбавляют H_2O и экстрагируют EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме до получения твердого вещества зеленого цвета. Твердое вещество очищают с помощью флеш-хроматографии (SiO_2 , от 0 до 5% MeOH в CH_2Cl_2), что дает на выходе 911 мг требуемого продукта в виде твердого вещества светло-зеленого цвета. MS (ESI) 451 (M+H).

Стадия D. Получение 1-(4-(метилтио)фенил)-4-(пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она.

К перемешиваемому раствору бензил-4-(1-(4-(метилтио)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата (367 мг, 0,815 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) при температуре 0°C добавляют иодотриметилсилен (0,33 мл, 2,4 ммоль, Aldrich). Реакционную смесь перемешивают в течение 40 мин и затем гасят при температуре 0°C HCl (1N раствор в H_2O , 5 мл). Полученную смесь разбавляют CH_2Cl_2 и экстрагируют H_2O . Слой H_2O подщелачивают NaOH (1N раствор в H_2O , 10 мл) и экстрагируют CH_2Cl_2

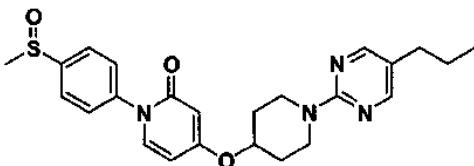
(2×). Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме, что дает на выходе 189 мг сырого продукта в виде твердого вещества грязно-белого цвета. MS (ESI) 317 ($\text{M}+\text{H}$).

Стадия E.

К перемешиваемой смеси 1-(4-(метилтио)фенил)-4-(пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она (175 мг, 0,552 ммоль) и карбоната калия (305 мг, 2,21 ммоль, EMD) в ДМФА (8,5 мл) добавляют при комнатной температуре 2-хлор-5-пропилпиримидин (130 мг, 0,828 ммоль, Wako). Реакционную смесь нагревают при температуре 100°C в течение 9 ч и затем концентрируют в вакууме. Полученное масло очищают с помощью флеш-хроматографии (SiO_2 , от 0 до 100% EtOAc в CH_2Cl_2), что дает на выходе 101 мг соединения по примеру 155 в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч. на млн 8.14 (с, 2H), 7.25-7.36 (м, 4H), 7.18 (д, $J=7.34$ Гц, 1H), 5.82-6.18 (м, 2H), 4.46-4.58 (м, 1H), 4.12-4.23 (м, 2H), 3.53-3.66 (м, 2H), 2.49 (с, 3H), 2.38 (т, $J=7.58$ Гц, 2H), 2.00-2.14 (м, 2H), 1.73-1.89 (м, 2H), 1.46-1.63 (м, 2H), 0.92 (т, $J=7.34$ Гц, 3H). MS (ESI) 437 ($\text{M}+\text{H}$).

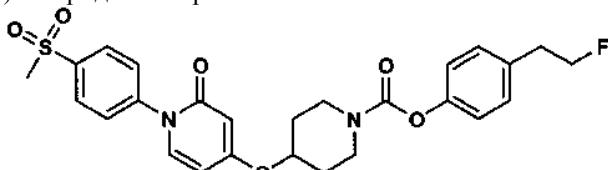
Пример 156. Получение (\pm) -1-(4-(метилсульфинил)фенил)-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она



К перемешиваемому раствору 1-(4-(метилтио)фенил)-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она (51,4 мг, 0,118 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) при температуре 0°C добавляют раствор 3-хлорпероксибензойной кислоты (26,4 мг, 0,118 ммоль) в 5 мл CH_2Cl_2 . Реакционную смесь перемешивают при температуре 0°C в течение 15 мин и затем гасят Na_2SO_3 (насыщенный раствор в H_2O). Органический слой промывают H_2O , рассолом, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме до получения твердого вещества белого цвета. Твердое вещество очищают с помощью флеш-хроматографии (SiO_2 , от 0 до 10% MeOH в CH_2Cl_2), что дает на выходе 50 мг требуемого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч. на млн 8.16 (с, 2H), 7.77 (д, $J=8.31$ Гц, 2H), 7.57 (д, $J=8.31$ Гц, 2H), 7.23 (д, $J=7.34$ Гц, 1H), 5.94-6.11 (м, 2H), 4.44-4.64 (м, 1H), 4.07-4.31 (м, 2H), 3.50-3.74 (м, 2H), 2.77 (с, 3H), 2.40 (т, $J=7.58$ Гц, 2H), 1.98-2.17 (м, 2H), 1.73-1.93 (м, 2H), 1.50-1.64 (м, 2H), 0.93 (т, $J=7.34$ Гц, 3H). MS (ESI) 453 ($\text{M}+\text{H}$).

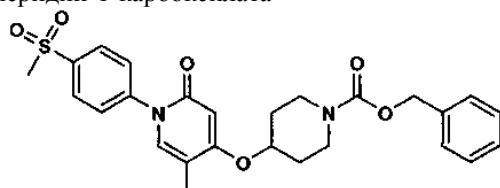
Пример 157. Получение 4-(2-фторэтил)фенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 157 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 154, заменив (E)-1-бром-2-фторэтен (SynQuest) на (E)-1-бром-3,3,3-трифторпроп-1-ен на стадии А.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8.08 (д, $J=8.80$ Гц, 2H), 7.62 (д, $J=8.80$ Гц, 2H), 7.20-7.29 (м, 3H), 7.06 (д, $J=8.25$ Гц, 2H), 6.09 (дд, $J=7.70, 2.20$ Гц, 1H), 6.00 (д, $J=2.20$ Гц, 1H), 4.67 (т, $J=6.32$ Гц, 1H), 4.62-4.65 (м, 2H), 3.91 (видимый широкий с, 1H), 3.78-3.85 (м, 1H), 3.62-3.69 (м, 1H), 3.53-3.60 (м, 1H), 3.10 (с, 3H), 3.04 (т, $J=6.60$ Гц, 1H), 2.99 (т, $J=6.32$ Гц, 1H), 2.03-2.13 (м, 2H), 1.87-1.97 (м, 2H). MS (ESI) 515 ($\text{M}+\text{H}$).

Пример 158. Получение бензил-4-(5-метил-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Стадия А. Получение бензил-4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилата.

К бензил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилату (48,8 г, 207 ммоль) в CH_2Cl_2 (400 мл) добавляют триэтиламин (57,8 мл, 415 ммоль), смесь охлаждают до температуры 0°C в атмосфере азота и затем добавляют метансульфонилхлорид (17,78 мл, 228 ммоль) в течение 15 мин, поддерживая внутреннюю температуру ниже 30°C. Через 2 ч при температуре 0°C реакционную смесь гасят 300 мл 0,1N водным раствором HCl, органический слой промывают 300 мл воды, 300 мл рассола, сушат MgSO_4 , фильтруют и

концентрируют, что дает продукт (69,5 г) в виде жидкости желтого цвета, которую используют без дополнительной очистки. MS (ESI) 314.4 (M+).

Стадия В. Получение 6-хлор-4-гидрокси-5-метилпиридин-2(1Н)-она.

Малонилдихлорид (25 г, 177 ммоль) добавляют к пропиононитрилу (30 мл, 420 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. 1,4-Диоксан (50 мл) добавляют к указанной выше гетерогенной смеси, что дает на выходе осадок, который собирают фильтрованием, промывают 1,4-диоксаном (2×20 мл) и сушат в вакуумной печи при температуре 55°C в течение 4 ч, чтобы обеспечить 6-хлор-4-гидрокси-5-метилпиридин-2(1Н)-он, HCl, H₂O (15,6 г, 73 ммоль, 34%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. MS (ESI) 314.4 (M+).

Стадия С. Получение 4-гидрокси-5-метилпиридин-2(1Н)-она.

6-Хлор-4-гидрокси-5-метилпиридин-2(1Н)-он, HCl, H₂O (1 г, 4,67 ммоль) растворяют в 30 мл EtOH и затем добавляют триэтиламин (0,473 г, 4,67 ммоль). Реакционную смесь откачивают под вакуумом и затем пропускают через 20×20 мм плотный слой из Целита® 545, вспомогательного фильтрующего материала, используя дополнительно 4×5 мл EtOH и элюант концентрируют до получения 162 г пены рыжего цвета. Добавляют 20 мл воды, нагревают до температуры кипения с обратным холодильником, вызывая почти полное растворение, затем дают возможность остыть до комнатной температуры. Указанную выше суспензию отфильтровывают и промывают 3×3 мл воды и сушат в вакууме до получения продукта (97 мг, 0,8 ммоль, 17%) в виде порошка бледно-рыжего цвета. MS (ESI) 126.1 (M+).

Стадия D. Получение бензил-4-(5-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата.

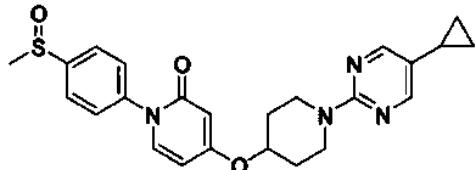
4-Гидрокси-5-метилпиридин-2(1Н)-он (554 мг, 4,43 ммоль), бензил-4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилат (2081 мг, 6,64 ммоль) и карбонат калия (1224 мг, 8,86 ммоль) перемешивают в DMFA (12 мл) при температуре 100°C в атмосфере азота в течение 14 ч. Добавляют 100 мл воды и 100 мл EtOAc и затем промывают EtOAc слой 2×100 мл дополнительным количеством воды. Органический слой сушат Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют, что дает 1454 мг коричневого цвета масла. Масло очищают с помощью фреш-хроматографии (0-5% MeOH/CH₂Cl₂), что дает продукт (280 мг, 0,82 ммоль, 18%) в виде пены бледно-рыжего цвета. MS (ESI) 343.4 (M+).

Стадия E.

Бензил-4-(5-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (34 мг, 0,099 ммоль), 4-бромфенилметилсульфон (23,35 мг, 0,099 ммоль), карбонат калия (20,59 мг, 0,149 ммоль) и иодид меди(I) (3,78 мг, 0,020 ммоль) объединяют в 0,4 мл DMSO, дегазируют пробулькованием под внутреннюю поверхность азотом в течение 20 с и затем нагревают на масляной бане при температуре 100°C в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляют 5 мл EtOAc, которую затем промывают 3 мл каждый раз соответственно насыщенным водным раствором NH₄Cl, NaHCO₃, NaCl, водой, сушат MgSO₄ и фильтруют. Фильтрат EtOAc затем очищают непосредственно с помощью фреш-хроматографии (EtOAc в виде элюанта), что дает на выходе продукт (24 мг, 0,048 ммоль, >49%) в виде пены желтого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 1.81-1.93 (м, 2H), 1,92-2.00 (м, 2H), 2.02 (с, 3H), 3.09 (с, 3H) 3.48-3.63 (м, 2H), 3.66-3.78 (м, 2H), 4.58 (широкий с, 1H), 5.16 (с, 2H), 5.96 (широкий с, 1H), 7.10 (широкий с, 1H), 7.30-7.45 (м, 5H), 7.61 (д, J=8.25 Гц, 2H), 8.06 (д, J=8.25 Гц, 2H). MS (ESI) 497.6 (M+).

Пример 159. Получение (±)-4-(1-(5-циклогексилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфинил)фенил)пиридин-2(1Н)-она



Стадия А. Получение 2-хлор-5-циклогексилпиримидина.

Смесь 5-бром-2-хлорпиримидина (100 мг, 0,517 ммоль, Aldrich), циклогексилбороновой кислоты (57,7 мг, 0,672 ммоль, Aldrich), трициклогексилфосфина (14,50 мг, 0,052 ммоль, Aldrich) и K₃PO₄ (384 мг, 1,81 ммоль, EMD) в толуоле (2 мл) и воде (0,110 мл) дегазируют в вакууме и продувают Ar, к полученной смеси добавляют ацетат палладия(II) (5,80 мг, 0,026 ммоль, Stem) и затем нагревают в условиях микроволнового облучения при температуре 120°C в течение 10 мин. Реакционную смесь гасят H₂O и затем экстрагируют EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме до получения масла желтого цвета. Масло очищают с помощью фреш-хроматографии (SiO₂, от 0 до 20% EtOAc в гексане), что дает на выходе 71 мг требуемого соединения в виде твердого вещества белого цвета. MS (ESI) 155 (M+H).

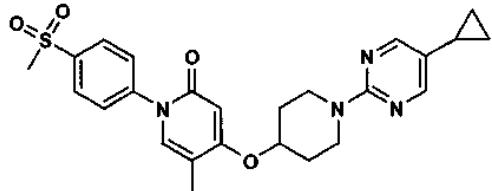
Стадия B.

Соединение по примеру 159 получают в соответствии с методикой, описанной в примерах 155 и

156, заменяя 2-хлор-5-циклогексилпиримидин на 2-хлор-5-пропилпиримидин в примере 155, стадия Е.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.13 (с, 2H), 7.77 (д, J=8.31 Гц, 2H), 7.57 (д, J=8.31 Гц, 2H), 7.23 (д, J=7.34 Гц, 1H), 6.04-6.09 (м, 1H), 5.98-6.03 (м, 1H), 4.51-4.62 (м, 1H), 4.12-4.24 (м, 2H), 3.56-3.68 (м, 2H), 2.77 (с, 3H), 1.98-2.13 (м, 2H), 1.77-1.89 (м, 2H), 1.66-1.77 (м, 1H), 0.86-0.95 (м, 2H), 0.53-0.65 (м, 2H). MS (ESI) 451 (M+H).

Пример 160. Получение 4-(1-(5-циклогексилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-5-метил-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она



Стадия А. Получение 5-метил-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она.

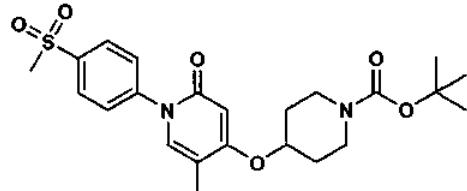
К суспензии 10% Pd/C (100 мг, 0,940 ммоль) в 5 мл MeOH в атмосфере азота добавляют соединение по примеру 158 (218 мг, 0,439 ммоль), откачивают под вакуумом, затем трижды водородом, затем помещают в атмосферу водорода из баллона на 150 мин. Реакционную смесь пропускают через 15 мм × 30 мм плотный слой из Целита® 545, вспомогательного фильтрующего материала, элюируя 15 мл дополнительного количества MeOH. Фильтрат концентрируют до получения 135 мг пены бледного серо-желтого цвета. MS (ESI) 363.2 (M+1).

Стадия В. Получение.

К соединению из стадии А, указанной выше (30 мг, 0,083 ммоль), добавляют 2-хлор-5-циклогексилпиримидин (25,6 мг, 0,166 ммоль) и карбонат калия (11,44 мг, 0,083 ммоль) в 0,3 мл ДМФА и затем нагревают на масляной бане при температуре 100°C в течение 15,5 ч. К реакционной смеси добавляют 2 мл EtOAc и затем промывают 2 мл каждый раз соответственно насыщенным водным раствором NH₄Cl, NaHCO₃, NaCl и водой. Слой EtOAc пропускают через 4 мм × 25 мм колонку из силикагеля, элюируя ~7 мл EtOAc. Концентрируют элюат до получения 38 мг масла бледно-желтого цвета, которое выкристаллизовывают из EtOAc, что дает на выходе соединение по примеру 160 (17 мг, 0,034 ммоль, 42%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 0.51-0.66 (м, 2H), 0.86-0.97 (м, 2H), 1.65-1.81 (м, 2H), 1.83-1.95 (м, 3H), 1.96-2.14 (м, 6H), 3.09 (с, 3H), 3.71-3.88 (м, 2H), 3.99-4.11 (м, 2H), 4.55-4.70 (м, 1H), 6.00 (с, 1H), 7.07 (с, 1H), 7.63 (д, J=8.80 Гц, 2H), 8.06 (д, J=8.80 Гц, 2H), 8.15 (с, 2H). MS (ESI) 481.3 (M+1).

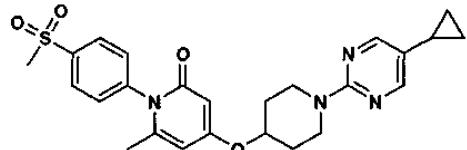
Пример 161. Получение трет-бутил-4-(5-метил-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение, полученное в примере 160, стадия А (30 мг, 0,083 ммоль), растворяют в дихлорметане (0,5 мл) и добавляют N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,022 мл, 0,124 ммоль) и DMAP (1,011 мг, 8,28 мкмоль), а затем ди-трет-бутилдикарбонат (19,87 мг, 0,091 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляют 2 мл CH₂Cl₂, затем смесь промывают 2 мл каждый раз соответственно насыщенным водным раствором NH₄Cl, NaHCO₃, NaCl и 2 мл воды. Органический слой пропускают через 4 мм id × 25 мм колонку из силикагеля, элюируя ~5 мл CH₂Cl₂ затем 5 мл 5% CH₃OH/CHCl₃. Концентрирование 5 мл 5% CH₃OH/CHCl₃ обеспечивает соединение по примеру 161 (34 мг, 0,074 ммоль, 89%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 1,46 (с, 9H), 1,77-1,89 (м, 2H), 1,92-2,09 (м, 5H), 3,09 (с, 3H), 3,33-3,52 (м, 2H), 3,57-3,71 (м, 2H), 4,48-4,63 (м, 1H), 5,98 (широкий с, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,61 (д, J=8.25 Гц, 2H), 8,05 (д, J=8.80 Гц, 2H). MS (ESI) 463.3 (M+1).

Пример 162. Получение 4-(1-(5-циклогексилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-6-метил-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она



Стадия А. Получение трет-бутил-4-(6-метил-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илюксии)пиперидин-1-карбоксилата.

Промежуточное соединение получают в соответствии с методикой, описанной в примере 1, заменяя 4-гидрокси-6-метилпиридин-2(1Н)-он на 4-(бензилокси)пиридин-2(1Н)-он на стадии А. MS (ESI) 463 (M+H).

Стадия В. Получение 6-метил-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(пиперидин-4-илюксии)пиридин-2(1Н)-она гидрохлорида.

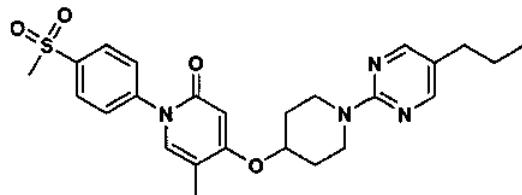
Соединение получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, заменяя трет-бутил-4-(6-метил-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илюксии)пиперидин-1-карбоксилат на трет-бутил-4-(1-(4-(метилсульфононил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илюксии)пиперидин-1-карбоксилат на стадии А. MS (ESI) 363 (M+H).

Стадия С.

Смесь 6-метил-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(пиперидин-4-илюксии)пиридин-2(1Н)-она гидрохлорида (44 мг, 0,110 ммоль), 2-хлор-5-циклогексилпириимида (20 мг, 0,129 ммоль) и карбоната цезия (180 мг, 0,552 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) помещают в закрытый сосуд и перемешивают при температуре 120°C в течение 10 ч. Реакционную смесь разбавляют EtOAc (20 мл) и трижды промывают водой. Затем органический слой сушат (Na_2SO_4) и упаривают при пониженном давлении, что дает твердое вещество желтого цвета. Остаток очищают с помощью фреш-хроматографии (SiO_2 , 0-100% смесь EtOAc/гексан), что дает соединение по примеру 162 (16 мг, 30,2% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ч. на млн 8.03-8.17 (м, 4H), 7.44 (д, $J=8.80$ Гц, 2H), 5.91 (с, 2H), 4.48-4.58 (м, 1H), 4.10-4.22 (м, 2H), 3.62 (ddd, $J=13.20, 8.80, 3.85$ Гц, 2H), 3.12 (с, 3H), 1.96-2.13 (м, 2H), 1.90 (с, 3H), 1.75-1.86 (м, 2H), 1.67-1.76 (м, 1H), 1.62 (с, 4H), 0.81-0.96 (м, 2H), 0.47-0.64 (м, 2H). MS (ESI) 481 (M+H).

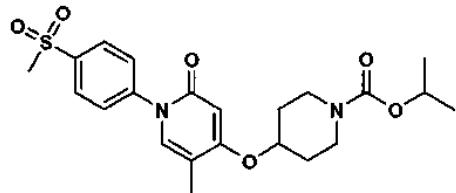
Пример 163. Получение 5-метил-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-пропилпириимидин-2-илюксии)пиперидин-4-илюксии)пиридин-2(1Н)-она гидрохлорида



Соединение, полученное в примере 160, стадия А (25 мг, 0,069 ммоль) и 2-хлор-5-пропилпириимидин (12,96 мг, 0,083 ммоль) растворяют в ДМФА (0,3 мл), добавляют карбонат калия (38,1 мг, 0,276 ммоль) и смесь помещают на масляную баню при температуре 100°C на 115 мин. К реакционной смеси добавляют 2 мл EtOAc и затем промывают последовательно 2 мл каждый раз насыщенным водным раствором NH_4Cl , NaHO_3 , NaCl и водой. Реакционную смесь сушат MgSO_4 , фильтруют и концентрируют до получения 31 мг твердого вещества рыжего цвета. К 31 мг твердого вещества добавляют 0,6 мл EtOH и затем 30 мкл 6N водного раствора HCl (0,18 ммоль = 26 экв.), вызывая полное растворение. Растворитель удаляют в вакууме, чтобы обеспечить 38 мг пены бледно-рыжего цвета. Указанный продукт быстро растворяют в 0,6 мл EtOH. К этому раствору добавляют гексан с инкрементом 30 мкл, до добавления 180 мкл, при этом наблюдают помутнение и затем образуется осадок. Смесь нагревают до температуры кипения с обратным холодильником, но только проявляется частичная солубилизация. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь фильтруют и промывают EtOH (0,3 мл), затем 2×1 мл гексана, чтобы обеспечить соединение по примеру 163 (22 мг, 0,042 ммоль, 61%) в виде порошка белого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_3) δ ч. на млн 1.01 (т, $J=7.42$ Гц, 3H), 1.18 (т, $J=7.15$ Гц, 1H), 1.57-1.77 (м, 2H), 2.02-2.18 (м, 5H), 2.18-2.36 (м, 2H), 2.49-2.71 (м, 2H), 3.19 (с, 3H), 4.07 (т, $J=5.50$ Гц, 4H), 4.97-5.10 (м, 1H), 6.29 (с, 1H), 7.64 (с, 1H), 7.72 (д, $J=8.25$ Гц, 2H), 8.14 (д, $J=8.80$ Гц, 2H), 8.53 (с, 2H). MS (ESI) 483.5 (M+I).

Пример 164. Получение изопропил-4-(5-метил-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илюксии)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение, полученное в примере 160, стадия А (25 мг, 0,069 ммоль) растворяют в дихлорметане (0,5 мл), к которому затем добавляют триэтиламин (0,029 мл, 0,207 ммоль) и изопропилкарбонатхлоридат (10,1 мг, 0,083 ммоль). Через 45 мин растворитель удаляют в вакууме и остаток очищают путем

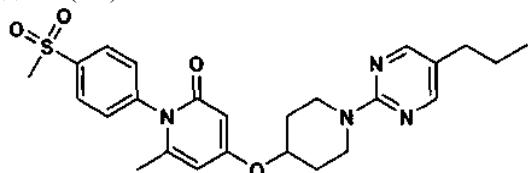
пропускания через UCT (United Chemical Technologies) 2,5 г C-18 картридж (#CEC181(2500)6) и элюирования следующим образом:

Фракция	Объем	Растворитель
1	25 мл	водой
2	25 мл	30% MeOH / водой
3-5	8 мл	100% MeOH

Фракцию 3 концентрируют в вакууме, что дает соединение по примеру 164 (24 мг, 0,052 ммоль, 76%) в виде пены рыжего цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₃) δ ч. на млн 1.27 (д, J=6.05 Гц, 6H), 2.02 (дд, J=8.52, 4.12 Гц, 2H), 2.05 (с, 3H), 3.18 (с, 3H), 3.47-3.55 (м, 2H), 3.67-3.76 (м, 2H), 4.77 (ддд, J=7.01, 3.44, 3.30 Гц, 1H), 4.88-4.92 (м, 1H), 6.06 (с, 1H), 7.45 (с, 1H), 7.67 (д, J=8.80 Гц, 2H), 8.10 (д, J=8.25 Гц, 2H). MS (ESI) 449.5.

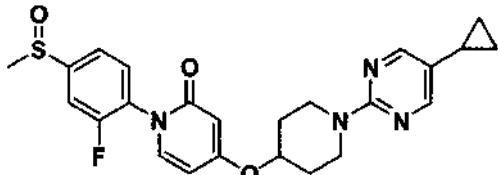
Пример 165. Получение 6-метил-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-пропилпирамидин-2-ил)пиперидин-4-илюксии)пиридин-2(1Н)-она



Соединение по примеру 165 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 162, стадия С, заменяя 2-хлор-5-пропилпирамидин на 2-хлор-5-циклогексилпирамидин.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.16 (с, 2H), 7.87 (дд, J=14.57, 7.97 Гц, 2H), 7.43-7.57 (м, 1H), 5.92 (д, J=9.90 Гц, 2H), 4.48-4.59 (м, 1H), 4.18 (ддд, J=10.03, 7.01, 3.30 Гц, 2H), 3.56-3.70 (м, 2H), 3.14 (с, 3H), 2.40 (т, J=7.42 Гц, 2H), 1.99-2.13 (м, 2H), 1.94 (с, 3H), 1.83 (ддд, J=12.65, 8.25, 3.85 Гц, 2H), 1.46-1.66 (м, 4H), 0.94 (т, 3H). MS (ESI) 501 (M+H).

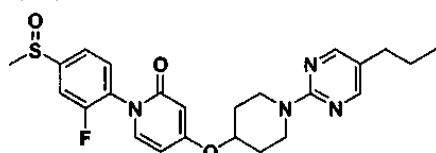
Пример 166. Получение (±)-4-(1-(5-циклогексилпирамидин-2-ил)пиперидин-4-илюксии)-1-(2-фтор-4-(метилсульфинил)фенил)пиридин-2(1Н)-она



Соединение по примеру 166 получают в соответствии с методикой, описанной в примерах 155 и 156, заменяя в примере 155 (4-бром-3-фторфенил)(метил)сульфан (Combi-Blocks) на (4-бромфенил)(метил)сульфан на стадии С и заменяя 2-хлор-5-циклогексилпирамидин (получают в соответствии с методикой, описанной на стадии примера 159) на 2-хлор-5-пропилпирамидин на стадии Е, за исключением того, что продукт стадии С очищают с помощью preparative HPLC (C 18 колонка, 10-100% MeOH в воде, содержащей 0,1% раствора трифторуксусной кислоты).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.11 (с, 2H), 7.44-7.63 (м, 3H), 7.11 (д, J=7.82 Гц, 1H), 6.00-6.07 (м, 1H), 5.94-6.01 (м, 1H), 4.45-4.63 (м, 1H), 4.09-4.25 (м, 2H), 3.55-3.67 (м, 2H), 2.77 (с, 3H), 1.97-2.14 (м, 2H), 1.76-1.90 (м, 2H), 1.64-1.75 (м, 1H), 0.79-0.95 (м, 2H), 0.51-0.64 (м, 2H). MS (ESI) 469 (M+H).

Пример 167. Получение (±)-1-(2-фтор-4-(метилсульфинил)фенил)-4-(1-(5-пропилпирамидин-2-ил)пиперидин-4-илюксии)пиридин-2(1Н)-она

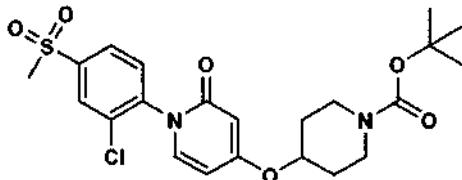


Соединение по примеру 167 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 155 и 156, заменяя в примере 155 (4-бром-3-фторфенил)(метил)сульфан (Combi-Blocks) на (4-бромфенил)(метил)сульфан на стадии С, за исключением того, что продукт со стадии С очищают с помощью preparative HPLC (C 18 колонка, 10-100% MeOH в воде, содержащей 0,1% раствора трифторуксусной кислоты).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.18 (с, 2H), 7.48-7.66 (м, 3H), 7.14 (д, J=7.34 Гц, 1H), 6.06-6.09 (м, 1H), 6.01-6.06 (м, 1H), 4.54-4.66 (м, 1H), 4.14-4.27 (м, 2H), 3.59-3.72 (м, 2H), 2.80 (с, 3H), 2.42 (т, J=7.58 Гц, 2H), 2.02-2.16 (м, 2H), 1.80-1.95 (м, 2H), 1.50-1.69 (м, 2H), 0.95 (т, J=7.34 Гц, 3H). MS (ESI) 471 (M+H).

Пример 168. Получение трет-бутил-4-(1-(2-хлор-4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидро-

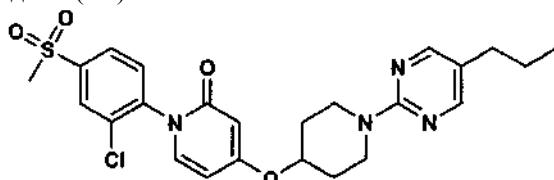
пиридин-4-илюксис)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 168 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 1, заменяя 2-хлор-1-фтор-4-(метилсульфонил)бензол на 1-бром-4-(метилсульфонил)бензол на стадии А и за исключением того, что гидрид натрия используют вместо иодида меди(I), 8-гидроксихинолина и карбоната калия и полученную смесь нагревают при температуре 100°C в течение 2 ч вместо нагревания при микроволновом облучении при температуре 145°C.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.16 (с, 1H), 7.98 (дд, J=8.25, 2.20 Гц, 1H), 7.61 (д, J=8.25 Гц, 1H), 7.05 (д, J=7.70 Гц, 1H), 6.08 (дд, J=7.70, 2.75 Гц, 1H), 5.99 (д, J=2.75 Гц, 1H), 4.41-4.60 (м, 1H), 3.75 (д, J=4.95 Гц, 2H), 3.27-3.41 (м, 2H), 3.14 (с, 3H), 1.95-2.05 (м, 2H), 1.80 (дд, J=7.70, 4.40 Гц, 2H), 1.42-1.55 (м, 9H). MS (ESI) 483 (M+H).

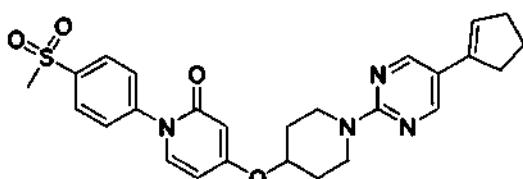
Пример 169. Получение 1-(2-хлор-4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-пропилпирамидин-2-ил)пиперидин-4-илюксис)пираридин-2(1H)-она



Соединение по примеру 169 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 168 и примере 162, заменяя 1-(2-хлор-4-(метилсульфонил)фенил)-4-(пиперидин-4-илюксис)пираридин-2(1H)-она гидрохлорид на 6-метил-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(пиперидин-4-илюксис)пираридин-2(1H)-она гидрохлорид и 2-хлор-5-пропилпирамидин на 2-хлор-5-циклогексилпирамидин на стадии С.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.19 (с, 2H), 8.16 (с, 1H), 7.99 (дд, J=8.25, 2.20 Гц, 1H), 7.62 (д, J=8.25 Гц, 1H), 7.06 (д, J=7.70 Гц, 1H), 6.10 (дд, J=7.70, 2.75 Гц, 1H), 6.05 (д, J=2.75 Гц, 1H), 4.55-4.64 (м, 1H), 4.23 (дд, J=11.55, 6.05 Гц, 2H), 3.59-3.69 (м, 2H), 3.14 (с, 3H), 2.43 (т, J=7.42 Гц, 2H), 2.11 (тд, J=6.32, 3.30 Гц, 2H), 1.88 (ддд, J= 8.39, 4.40, 4.26 Гц, 2H), 1.55-1.61 (м, 2H), 0.96 (т, 3H). MS (ESI) 503 (M+H).

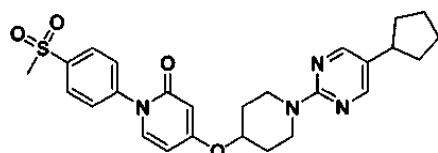
Пример 170. Получение 4-(1-(5-циклогексенилпирамидин-2-ил)пиперидин-4-илюксис)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пираридин-2(1H)-она



Соединение по примеру 170 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 109, заменяя циклогексенилбороновую кислоту (Combi-Blocks) на фенилбороновую кислоту, за исключением того, что реакционную смесь нагревают в условиях микроволнового облучения при температуре 120°C в течение 15 мин и что сырой продукт очищают с помощью фреш-хроматографии (SiO₂, от 0 до 100% EtOAc в CH₂Cl₂).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.40 (с, 2H), 8.04-8.11 (м, 2H), 7.57-7.67 (м, 2H), 7.18-7.24 (м, 1H), 6.07-6.11 (м, 1H), 6.03-6.07 (м, 1H), 6.01 (д, J=1.47 Гц, 1H), 4.50-4.65 (м, 1H), 4.16-4.26 (м, 2H), 3.64-3.77 (м, 2H), 3.09 (с, 3H) 2.59-2.72 (м, 2H), 2.43-2.57 (м, 2H), 2.04-2.17 (м, 2H), 1.94-2.04 (м, 2H), 1.78-1.92 (м, 2H). MS (ESI) 493 (M+H).

Пример 171. Получение 4-(1-(5-циклогексенилпирамидина-2-ил)пиперидин-4-илюксис)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пираридин-2(1H)-она

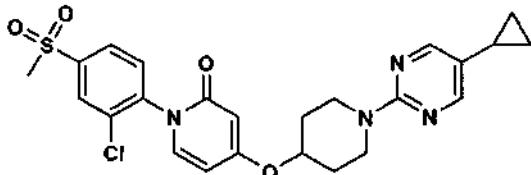


Соединение по примеру 171 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 120, стадия С, заменяя 4-(1-(5-циклогексенилпирамидин-2-ил)пиперидин-4-илюксис)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пираридин-2(1H)-она на 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-(проп-1-ен-2-ил)пирамидин-2-ил)пиперидин-4-илюксис)пираридин-2(1H)-она, за исключением того, что реакционную смесь перемешивают в тече-

ние 2 ч и что сырой продукт очищают с помощью флеш-хроматографии (SiO_2 , от 0 до 100% EtOAc в CH_2Cl_2).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч. на млн 8.15 (с, 2H), 8.00 (д, $J=8.80$ Гц, 2H), 7.56 (д, $J=8.80$ Гц, 2H), 7.16 (д, $J=7.34$ Гц, 1H), 6.00 (дд, $J=7.34$, 2.45 Гц, 1H), 5.95 (д, $J=2.45$ Гц, 1H), 4.45-4.57 (м, 1H), 4.06-4.19 (м, 2H), 3.50-3.61 (м, 2H), 3.03 (с, 3H), 2.69-2.81 (м, 1H), 1.92-2.08 (м, 4H), 1.68-1.85 (м, 4H), 1.56-1.69 (м, 2H), 1.36-1.46 (м, 2H). MS (ESI) 495 ($M+\text{H}$).

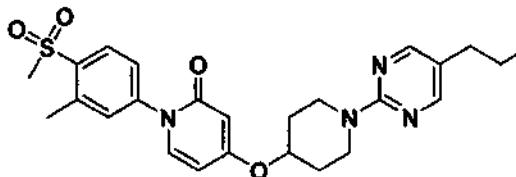
Пример 172. Получение 1-(2-хлор-4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-циклогексипримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она



Соединение по примеру 172 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 169, заменив 2-хлор-5-циклогексипримидин на 2-хлор-5-пропилпримидин.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ч. на млн 8.14-8.15 (м, 3H), 7.91-8.03 (м, 1H), 7.60 (д, $J=8.25$ Гц, 1H), 7.03 (д, $J=7.70$ Гц, 1H), 6.07 (дд, $J=7.42$, 2.47 Гц, 1H), 6.01 (д, $J=2.75$ Гц, 1H), 4.58 (ддд, $J=7.29$, 3.85, 3.71 Гц, 1H), 4.12-4.24 (м, 1H), 3.67 (м, 2H), 3.10-3.18 (м, 1H), 3.09 (с, 3H), 1.97-2.15 (м, 2H), 1.86 (д, $J=3.85$ Гц, 2H), 1.65-1.77 (м, 1H), 0.85-1.00 (м, 2H), 0.48-0.66 (м, 2H). MS (ESI) 501 ($M+\text{H}$).

Пример 173. Получение 1-(3-метил-4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-пропилпримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она



Стадия А. Получение 1-(5-пропилпримидин-2-ил)пиперидин-4-ола.

К перемешиваемому раствору пиперидин-4-ола (2,33 г, 23,0 ммоль, Aldrich) и карбоната калия (6,36 г, 46,0 ммоль, EMD) в ДМФА (15 мл) при комнатной температуре добавляют 2-хлор-5-пропилпримидин (4,33 г, 27,6 ммоль, Wako). Реакционную смесь нагревают при температуре 100°C в течение 3 ч, затем разбавляют H_2O . Полученную смесь экстрагируют EtOAc (2×). Органические слои объединяют, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме до получения масла коричневого цвета. Масло очищают с помощью флеш-хроматографии (SiO_2 , от 0 до 100% EtOAc в CH_2Cl_2), что дает на выходе 5,01 г требуемого продукта в виде твердого вещества белого цвета. MS (ESI) 222 ($M+\text{H}$).

Стадия В. Получение 1-(5-пропилпримидин-2-ил)пиперидин-4-илметансульфоната.

К перемешиваемому раствору 1-(5-пропилпримидин-2-ил)пиперидин-4-ола (9,2 г, 41,6 ммоль), Et_3N (12,85 мл, 91 ммоль, Aldrich) в CH_2Cl_2 (80 мл) при температуре 0°C добавляют по каплям раствор метансульфонилхлорида (3,54 мл, 45,7 ммоль, Acros) в CH_2Cl_2 (20 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч и промывают 1N раствором HCl в H_2O , насыщенным раствором NaHCO_3 в H_2O и рассолом. Органический слой сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме, что дает на выходе 11,7 г требуемого продукта в виде твердого вещества грязно-белого цвета. MS (ESI) 300 ($M+\text{H}$).

Стадия С. Получение 4-(1-(5-пропилпримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она.

Перемешиваемую суспензию 4-гидроксикиридин-2(1Н)-она (5,23 г, 47,1 ммоль, Aldrich), 1-(5-пропилпримидин-2-ил)пиперидин-4-илметансульфоната (11,7 г, 39,2 ммоль), карбоната калия (12,5 г, 90,0 ммоль, EMD) и DMSO (48 мл) нагревают при температуре 100°C в течение 3 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляют H_2O и экстрагируют EtOAc (2×). Органические слои объединяют и концентрируют в вакууме до получения твердого вещества коричневого цвета. Твердое вещество очищают с помощью флеш-хроматографии (SiO_2 , 100% EtOAc и затем SiO_2 , 10% MeOH в CH_2Cl_2), что дает на выходе 5,00 г требуемого продукта в виде твердого вещества грязно-белого цвета. MS (ESI) 315 ($M+\text{H}$).

Стадия D. Получение 4-бром-2-метил-1-(метилсульфонил)бензола.

Смесь 4-бром-1-иодо-2-метилбензола (240 мкл, 1,68 ммоль, Aldrich), иодида меди(I) (353 мг, 1,85 ммоль, Alfa Aesar), метансульфоновой кислоты, натриевой соли (688 мг, 6,74 ммоль, Alfa Aesar) и DMSO (7,2 мл) продувают аргоном и затем нагревают в условиях микроволнового облучения при температуре 125°C в течение 20 мин. Полученную смесь перемешивают при температуре 100°C в течение 3 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляют H_2O и экстрагируют EtOAc (2×). Органические слои объединяют и промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме

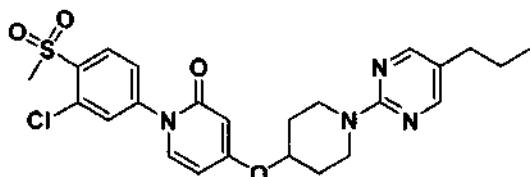
до получения твердого вещества белого цвета. Твердое вещество очищают с помощью флеш-хроматографии (SiO_2 , 0-50% EtOAc в гексане), что дает на выходе 270 мг требуемого продукта в виде твердого вещества белого цвета. MS (ESI) 249 ($M+\text{H}$).

Стадия E.

Смесь 4-бром-2-метил-1-(метилсульфонил)бензола (79 мг, 0,32 ммоль), 4-(1-(5-пропилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она (100 мг, 0,318 ммоль), хинолин-8-ола (18,5 мг, 0,127 ммоль, Alfa Aesar), карбоната калия (57,1 мг, 0,414 ммоль), иодида меди(I) (24,2 мг, 0,127 ммоль, Alfa Aesar) в DMSO (4 мл) перемешивают в атмосфере аргона при температуре 140°C в течение ночи. Полученную смесь разбавляют H_2O и экстрагируют EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме до получения масла зеленого цвета. Масло очищают с помощью флеш-хроматографии (SiO_2 , от 0 до 100% EtOAc в CH_2Cl_2), что дает на выходе 107,7 мг требуемого продукта в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч. на млн 8.10-8.22 (м, 3Н), 7.34-7.43 (м, 2Н), 7.18 (д, $J=7.82$ Гц, 1Н), 6.03 (дд, $J=7.58$, 2.20 Гц, 1Н), 5.99 (д, $J=2.45$ Гц, 1Н), 4.47-4.63 (м, 1Н), 4.13-4.22 (м, 2Н), 3.56-3.69 (м, 2Н), 3.09 (с, 3Н), 2.73 (с, 3Н), 2.39 (т, $J=7.58$ Гц, 2Н), 2.00-2.12 (м, 2Н), 1.75-1.92 (м, 2Н), 1.47-1.62 (м, 2Н), 0.92 (т, $J=7.34$ Гц, 3Н). MS (ESI) 483 ($M+\text{H}$).

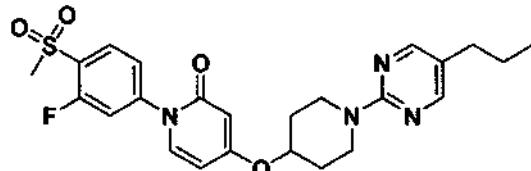
Пример 174. Получение 1-(3-хлор-4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-пропилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она



Соединение по примеру 174 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 173, заменяя 4-бром-2-хлор-1-иодобензол (Alfa-Aesar) на 4-бром-1-иодо-2-метилбензол на стадии D.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч. на млн 8.28 (д, $J=8.31$ Гц, 1Н), 8.18 (с, 2Н), 7.69 (д, $J=1.47$ Гц, 1Н), 7.52 (дд, $J=8.07$, 1.71 Гц, 1Н), 7.21 (д, $J=7.82$ Гц, 1Н), 6.08 (дд, $J=7.58$, 2.20 Гц, 1Н), 6.01 (д, $J=2.45$ Гц, 1Н), 4.52-4.63 (м, 1Н), 4.13-4.27 (м, 2Н), 3.58-3.71 (м, 2Н), 3.30 (с, 3Н), 2.42 (т, $J=7.34$ Гц, 2Н), 2.04-2.16 (м, 2Н), 1.78-1.94 (м, 2Н), 1.51-1.66 (м, 2Н), 0.95 (т, $J=7.34$ Гц, 3Н). MS (ESI) 503 ($M+\text{H}$).

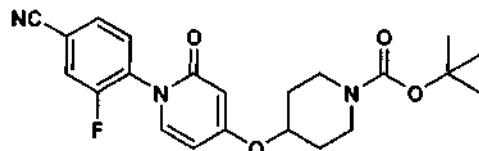
Пример 175. Получение 1-(3-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-пропилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она



Соединение по примеру 175 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 173, заменяя 4-бром-2-фтор-1-иодобензол (Aldrich) на 4-бром-1-иодо-2-метилбензол на стадии D.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч. на млн 8.15 (с, 2Н), 8.06 (т, $J=8.07$ Гц, 1Н), 7.42 (дд, $J=10.27$, 1.96 Гц, 1Н), 7.34 (дд, $J=8.56$, 1.71 Гц, 1Н), 7.19 (д, $J=7.34$ Гц, 1Н), 6.06 (дд, $J=7.82$, 2.45 Гц, 1Н), 5.98 (д, $J=2.45$ Гц, 1Н), 4.50-4.61 (м, 1Н), 4.12-4.25 (м, 2Н), 3.53-3.70 (м, 2Н), 3.23 (с, 3Н), 2.39 (т, $J=7.58$ Гц, 2Н), 1.99-2.15 (м, 2Н), 1.75-1.90 (м, 2Н), 1.45-1.62 (м, 2Н), 0.9 (т, $J=7.34$ Гц, 3Н). MS (ESI) 487 ($M+\text{H}$).

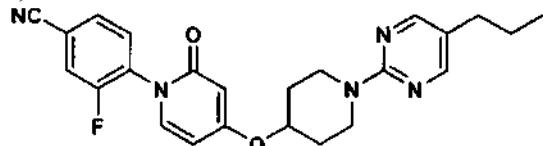
Пример 176. Получение трет-бутил-4-(1-(4-циано-2-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



К смеси трет-бутил-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата (730 мг, 2,480 ммоль, стадия А примера 132) и ДМФА (12 мл) при комнатной температуре добавляют гидрид натрия (114 мг, 2,85 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч добавляют 3,4-дифторбензонитрил (345 мг, 2,480 ммоль, Aldrich) и реакционную смесь нагревают при температуре 100°C в течение 1,5 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляют EtOAc и водой и водный слой дополнительно экстрагируют EtOAc (3×). Объединенные органические экстракты промывают водой и рассолом, сушат (MgSO_4) и упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане), что дает указанное в заголовке соединение (602,4 мг, 58,7%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.47-7.64 (м, 3H), 7.10 (д, J=7.70 Гц, 1H), 6.04 (дд, J=7.70, 2.20 Гц, 1H), 5.96 (д, J=2.20 Гц, 1H), 4.41-4.55 (м, 1H), 3.65-3.80 (м, 2H), 3.27-3.39 (м, 2H), 1.91-2.04 (м, 2H), 1.71-1.84 (м, 2H), 1.48 (с, 9H). MS (ESI) 358 (M+H-C₄H₈).

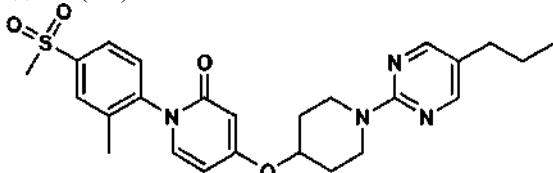
Пример 177. Получение 3-фтор-4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиrimидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2H)-ил)бензонитрила, TFA соли



Соединение по примеру 177 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 132, заменивая трет-бутил-4-(1-(4-циано-2-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (пример 176) на трет-бутил-4-(2-оксо-1-(пиридин-3-ил)-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат на стадии С.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.17 (с, 2H), 7.49-7.64 (м, 3H), 7.10 (д, J=7.70 Гц, 1H), 6.06 (дд, J=7.70, 2.75 Гц, 1H), 6.01 (д, J=2.20 Гц, 1H), 4.53-4.62 (м, 1H), 4.15-4.25 (м, 2H), 3.56-3.70 (м, 2H), 2.41 (т, J=7.70 Гц, 2H), 2.02-2.14 (м, 2H), 1.76-1.92 (м, 2H), 1.51-1.65 (м, 2H), 0.94 (т, J=7.15 Гц, 3H). MS (ESI) 434 (M+H).

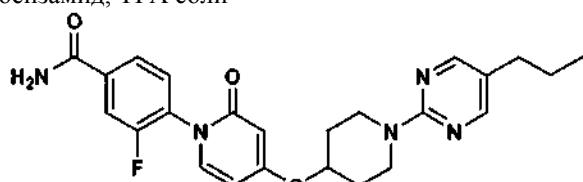
Пример 178. Получение 1-(2-метил-4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-пропилпиrimидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1H)-она



Соединение по примеру 178 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 162, заменивая 4-(1-(5-пропилпиrimидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1H)-он на изопропил-4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилат и 1-фтор-2-метил-4-(метилсульфонил)бензол на 4-бромбензонитрил на стадии С, за исключением того, что реакционную смесь нагревают при температуре 160°C в течение 20 мин с иодидом меди(I), карбонатом калия и хинолин-8-олом при микроволновом облучении, как описано на стадии А примера 1, вместо нагревания при кипении с обратным холодильником при температуре 120°C в присутствии карбоната цезия в течение 10 ч.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.21 (широкий с, 2H), 7.92 (с, 1H), 7.88 (д, J=7.70 Гц, 1H), 7.40 (д, J=7.70 Гц, 1H), 7.06 (д, J=6.05 Гц, 1H), 5.93-6.11 (м, 2H), 4.58 (широкий с, 1H), 4.21 (широкий с, 2H), 3.56-3.80 (м, 2H), 3.08 (с, 3H), 2.41 (т, J=7.42 Гц, 2H), 2.28 (с, 3H), 2.09 (д, J=9.90 Гц, 2H), 1.87 (широкий с, 2H), 1.48-1.65 (м, 2H), 0.93 (т, J=7.42 Гц, 3H). MS (ESI) 483 (M+H).

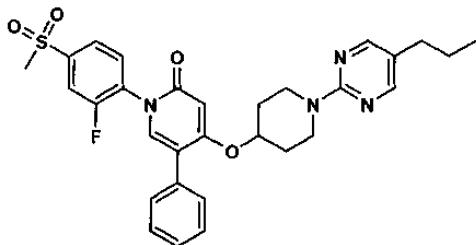
Пример 179. Получение 3-фтор-4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиrimидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2H)-ил)бензамид, TFA соли



Смесь 3-фтор-4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиrimидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2H)-ил)бензонитрила (55,9 мг, 0,129 ммоль, пример 177), ацетамида (30,5 мг, 0,516 ммоль, Aldrich) и хлорида цинка (70,3 мг, 0,516 ммоль, Alfa Aesar) в воде (1,5 мл) и ТГФ (1,5 мл) нагревают в условиях микроволнового облучения (155°C, 45 мин). Дополнительно вводят ацетамид (7,6 мг, 1 экв.) и хлорид цинка (17,5 мг, 1,0 экв.) и полученную смесь нагревают снова в условиях микроволнового облучения (155°C, 15 мин). Реакционную смесь разбавляют водой и CH₂Cl₂ и водный слой дополнительно экстрагируют CH₂Cl₂ (2×). Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью preparative HPLC (колонка C18, 0-60% ацетонитрил в воде, содержащей 0,05% раствора трифтормукусной кислоты), что дает соединение по примеру 179 (36,1 мг, 62%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.33 (с, 2H), 7.70 (т, J=9.01 Гц, 2H), 7.43 (т, J=7.69 Гц, 1H), 7.18 (д, J=7.71 Гц, 1H), 6.68 (широкий с, 1H), 6.06-6.17 (м, 2H), 5.89 (широкий с, 1H), 4.59-4.72 (м, 1H), 4.05-4.18 (м, 2H), 3.79-3.93 (м, 2H), 2.48 (т, J=7.69 Гц, 2H), 2.06-2.17 (м, 2H), 1.90-2.03 (м, 2H), 1.55-1.67 (м, 2H), 0.96 (т, J=7.25 Гц, 3H). MS (ESI) 452 (M+H).

Пример 180. Получение 1-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-5-фенил-4-(1-(5-пропилпиrimидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1H)-она



Стадия А. Получение 6-хлор-4-гидрокси-5-фенилпиридин-2(1Н)-она.

К малонилдихлориду (17,43 мл, 179 ммоль) в атмосфере азота в колбе для извлечения продукта объемом 200 мл добавляют 2-фенилацетонитрил (9,80 мл, 85 ммоль) и смесь перемешивают в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 23 ч. К полученной густой смеси коричневого цвета добавляют эфир (200 мл). Это приводит к образованию порошкообразному осадку коричневого цвета, который фильтруют при комнатной температуре, промывают эфиром (4×50 мл) и затем сушат в вакууме, что дает сырой продукт в виде порошка красновато-коричневого цвета (7,28 г). MS (ESI) 222 (M+H).

Стадия В. Получение 4-гидрокси-5-фенилпиридин-2(1H)-она.

Суспензию палладия на угле (480 мг, 50 вес.% влажность, 0,451 ммоль) и 6-хлор-4-гидрокси-5-фенилпиридин-2(1H)-она (1000 мг, 4,51 ммоль) в EtOH (40 мл) помещают в атмосферу водорода из баллона и перемешивают при температуре 60°C. После перемешивания в атмосфере водорода в течение 30 ч смесь фильтруют горячей через плотный слой из Целита® 545, вспомогательного фильтрующего материала, и промывают горячим этанолом. Фильтрат концентрируют, что дает 490 мг сырого продукта в виде твердого вещества желтого цвета. MS (ESI) 188 (M+H).

Стадия С. Получение 5-фенил-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1H)-она.

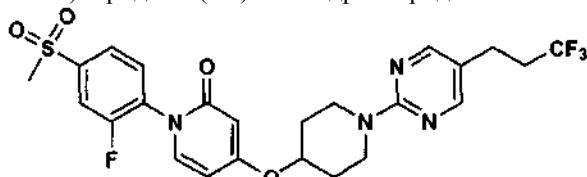
Соединение из стадии С получают в соответствии с методикой, описанной в примере 1, заменяя 4-гидрокси-5-фенилпиридин-2(1H)-он на 4-гидрокси-1-(4-(метилсульфонил)пиридин-2(1H)-он и 1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илметансульфонат на трет-бутил-4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилат на стадии D. MS (ESI) 391 (M+H).

Стадия D.

Соединение по примеру 180 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 8, заменяя 5-фенил-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1H)-он на изопропил-4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилат и 1,2-дифтор-4-(метилсульфонил)бензол на 4-бромбензонитрил на стадии С, за исключением того, что реакция при микроволновом облучении протекает при температуре 180°C в течение 25 мин.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.16 (широкий с, 2H), 7.82-7.93 (м, 2H), 7.64-7.74 (м, 1H), 7.30-7.46 (м, 5H), 7.19 (с, 1H), 6.12 (с, 1H), 4.71 (широкий с, 1H), 3.85 (широкий с, 4H), 3.04-3.18 (м, 3H), 2.42 (т, J=7.71 Гц, 2H), 1.82-2.11 (м, 4H), 1.49-1.65 (м, 2H), 0.93 (т, J=7.25 Гц, 3H). MS (ESI) 563 (M+H).

Пример 181. Получение 1-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-(3,3,3-трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1H)-она гидрохлорида



Стадия А. Получение 2-хлор-5-(3,3,3-трифторметил)пириимида.

К магнию (1,373 г, 56,5 ммоль) в каплевидной колбе объемом 500 мл, которую помещают под вакуум, затем в атмосферу азота, добавляют 50 мл ТГФ, 3-бром-1,1,1-трифторметан (6,02 мл, 56,5 ммоль) и затем 1 кристалл иода. В течение 1 мин смесь становится теплой и спустя 5 мин закипает. Смесь охлаждают в течение 2 мин на бане со льдом для контроля экзотермической реакции, затем дают возможность нагреться снова вплоть до комнатной температуры. Спустя 65 мин почти весь Mg растворяют. Добавляют хлорид цинка(II) (3,85 г, 28,3 ммоль), который вызывает выделение небольшого количества тепла. Почти все растворяется в течение 10 мин, что обеспечивает ~1,1M Zn(CH₂CH₂CF₃)₂ в ТГФ. 5-Бром-2-хлорпиримидин (7,72 г, 39,9 ммоль) и бис(три-трет-бутилфосфина)палладия(0) (404 мг, 0,791 ммоль) помещают под вакуум, затем помещают в атмосферу азота, добавляют 80 мл ТГФ и затем добавляют в течение ~2 мин 60 мл ~1,1M Zn(CH₂CH₂CF₃)₂ в ТГФ. Реакционную смесь гасят через 23 ч 300 мл насыщенного раствора NH₄Cl + 300 мл EtOAc, затем органический слой промывают 300 мл насыщенным раствором NaHCO₃, затем 300 мл воды, сушат MgSO₄, фильтруют, затем концентрируют до получения 7,6 г маслянистого твердого вещества коричневого цвета. Указанный продукт очищают с помощью фреш-хроматографии (0-10% смесь EtOAc/гексан), что дает на выходе продукт (3,86 г, 18,4 ммоль, 46% выход) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. MS (ESI) 211.1 (M+1).

Стадия В. Получение 1-(5-(3,3,3-трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-илметансульфоната.

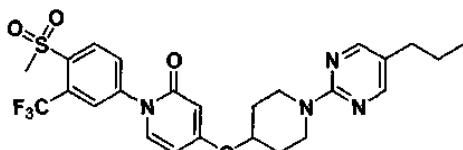
В соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения по примеру 142, стадии А и В, 2-хлор-5-(3,3,3-трифторметил)пиридин (пример 181, стадия А) пробразуют в 1-(5-(3,3,3-трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-илметансульфонат.

Стадия С.

К 1-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-4-гидроксиридин-2(1Н)-ону (85 мг, 0,3 ммоль), полученному, как описано в примере 142, стадия D, добавляют 1-(5-(3,3,3-трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-илметансульфонат (106 мг, 0,300 ммоль), карбонат калия (54,0 мг, 0,900 ммоль) и затем 1 мл ДМФА, смесь помещают на масляную баню при температуре 90°C на 345 мин. К ней добавляют 5 мл EtOAc и смесь промывают 2×2 мл воды, сушат MgSO₄, фильтруют и концентрируют до получения 99 мг (0,183 ммоль) твердого вещества желтого цвета, к которому добавляют 2 мл EtOH и затем 125 мкл 6N водного раствора HCl (0,75 ммоль, 4,1 экв.). Все растворяют с перемешиванием в течение 1 мин. Перемешивают в течение дополнительных 5 мин, растворитель удаляют в вакууме, что дает на выходе 110 мг твердого вещества бледно-желтого цвета, к которому добавляют 3 мл EtOH, и смесь нагревают до температуры кипения с обратным холодильником при температуре, при этом твердое вещество меняет цвет с белого на ржавый и кристаллизуется. Его охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и промывают 2×0,5 мл EtOH, затем сушат в вакууме, что дает на выходе соединение по примеру 181 (33 мг, 0,057 ммоль, 19%) в виде кристаллического порошка грязно-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₃) δ ч. на млн 2.01 (м, 2H), 2.13-2.31 (м, 2H), 2.43-2.70 (м, 2H), 2.79-3.01 (м, 2H), 3.22 (с, 3H), 3.86-4.03 (м, 2H), 4.05-4.30 (м, 2H), 6.13 (д, J=2.75 Гц, 1H), 6.31 (дд, J=7.70, 2.20 Гц, 1H), 7.57 (д, J=7.15 Гц, 1H), 7.67-7.82 (м, 1H), 7.87-8.07 (м, 2H), 8.58 (с, 2H). MS (ESI) 541.1.

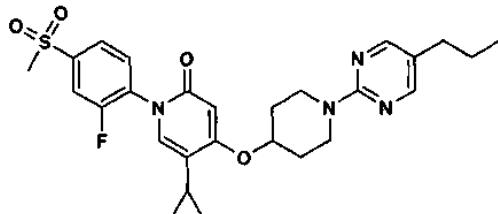
Пример 182. Получение 1-(4-(метилсульфонил)-3-(трифторметил)фенил)-4-(1-(5-пропилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она



Соединение по примеру 182 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 173, заменяя 4-бром-1-иодо-2-(трифторметил)бензол (Oakwood) на 4-бром-1-иодо-2-метилбензол на стадии D.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.43 (д, J=8.80 Гц, 1H), 8.16 (с, 2H), 7.95 (д, J=2.20 Гц, 1H), 7.85 (дд, J=8.25, 2.20 Гц, 1H), 7.23 (д, J=7.70 Гц, 1H), 6.11 (дд, J=7.70, 2.20 Гц, 1H), 6.01 (д, J=2.75 Гц, 1H), 4.51-4.63 (м, 1H), 4.14-4.24 (м, 2H), 3.60-3.69 (м, 2H), 3.21 (с, 3H), 2.40 (т, J=7.70 Гц, 2H), 2.04-2.12 (м, 2H), 1.79-1.90 (м, 2H), 1.52-1.64 (м, 2H), 0.94 (т, J=7.15 Гц, 3H). MS (ESI) 537 (M+H).

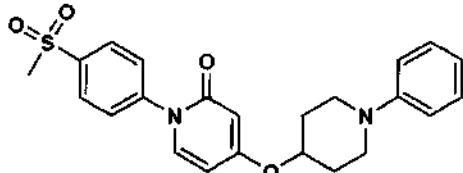
Пример 183. Получение 5-циклогексил-1-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-пропилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она, TFA соли



Соединение по примеру 183 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 180, заменяя 2-циклогексилацетонитрил на 2-фенилацетонитрил на стадии А.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.34-8.50 (м, 2H), 7.77-7.95 (м, 2H), 7.60 (т, J=7.69 Гц, 1H), 6.95 (с, 1H), 6.45 (с, 1H), 4.84 (широкий с, 1H), 4.24-4.39 (м, 2H), 3.89-4.06 (м, 2H), 3.12 (с, 3H), 2.55 (т, J=7.71 Гц, 2H), 2.17 (д, 4H), 1.71-1.80 (м, 1H), 1.55-1.70 (м, 2H), 0.91-1.05 (м, 3H), 0.81-0.92 (м, 2H), 0.40-0.54 (м, 2H). MS (ESI) 527 (M+H).

Пример 185. Получение 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-фенилпиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она, TFA соли

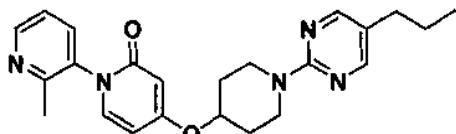


К 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-ону, HCl соль (35 мг, 0,100 ммоль), фенилбороновой кислоте (24,50 мг, 0,201 ммоль), ацетату меди(II) (27,4 мг, 0,151 ммоль) и 75 мг 4Å молекулярным ситам (высушенные в духовом шкафу) добавляют 1,5 мл CH₂Cl₂ и затем пиридин

(0,016 мл, 0,201 ммоль. Суспензию рыжего цвета перемешивают на открытом воздухе в течение 2-3 мин, затем закрывают с непрерывным перемешиванием. Смесь приобретает оттенок бледно-зелено-голубого цвета через 3-4 мин. Через 89 ч добавляют 4 мл CH_2Cl_2 , затем промывают 3×3 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl , органический слой сушат MgSO_4 , фильтруют, затем концентрируют, чтобы обеспечить 14 мг твердого вещества бледно-серо-зеленого цвета, которое очищают с помощью препаративной HPLC (C18 колонка, MeOH в воде, содержащей 0,1% TFA), что дает на выходе соединение по примеру 185 (1,27 мг, 0,001 ммоль, 1%) в виде масла бледно-желтого цвета. MS (ESI) 425.1 ($M+1$).

^1H ЯМР (500 МГц, метанол-3) δ ч. на млн 2.05-2.18 (м, 2H), 2.23-2.38 (м, 2H), 3.17 (с, 3H), 3.44 (с, 1H), 3.57-3.74 (м, 1H), 6.11 (д, $J=2.75$ Гц, 1H), 6.31 (дд, $J=7.70, 2.75$ Гц, 1H), 7.16 (широкий с, 1H), 7.31 (д, $J=7.70$ Гц, 1H), 7.41 (т, $J=7.70$ Гц, 1H), 7.61 (д, $J=7.70$ Гц, 1H), 7.64-7.73 (м, 2H), 8.11 (д, 2H). MS (ESI) 425.1 ($M+1$).

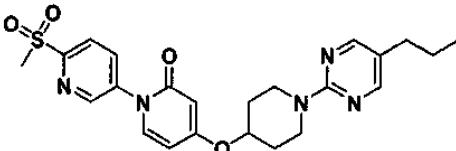
Пример 186. Получение 1-(2-метилпиридин-3-ил)-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1H)-она



Соединение по примеру 186 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 173, заменяя 3-бром-2-метилпиритдин (3B Pharmachem) на 4-бром-2-метил-1-(метилсульфонил)бензол на стадии Е, за исключением того, что сырое твердое вещество очищают с помощью фреш-хроматографии (SiO_2 , от 0 до 10% MeOH в CH_2Cl_2) и с помощью препаративной HPLC (C 18 колонка, 10-100% MeOH в воде, содержащей 0,1% раствора трифторуксусной кислоты).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ч. на млн 8.52 (д, $J=3.85$ Гц, 1H), 8.10 (с, 2H), 7.47 (дд, $J=8.25, 1.10$ Гц, 1H), 7.20-7.23 (м, 1H), 6.98 (д, $J=7.70$ Гц, 1H), 5.97-5.99 (м, 1H), 5.96 (с, 1H), 4.48-4.53 (м, 1H), 4.12-4.18 (м, 2H), 3.53-3.58 (м, 2H), 2.37 (с, 3H), 2.34 (т, $J=7.70$ Гц, 2H), 2.00-2.05 (м, 2H), 1.75-1.82 (м, 2H), 1.47-1.55 (м, 2H), 0.87 (т, $J=7.42$ Гц, 3H). MS (ESI) 406 ($M+1$).

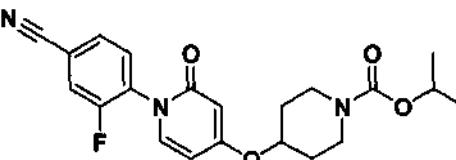
Пример 187. Получение 1-(6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1H)-она



Соединение по примеру 187 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 173, заменяя 5-бром-2-(метилсульфонил)пиритдин (Synthonix) на 4-бром-2-метил-1-(метилсульфонил)бензол на стадии Е, за исключением того, что реакционную смесь нагревают в условиях микроволнового облучения при температуре 160°C в течение 30 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч. на млн 8.79 (д, $J=2.20$ Гц, 1H), 8.23 (д, $J=8.24$ Гц, 1H), 8.17 (с, 2H), 8.07 (дд, $J=8.25, 2.20$ Гц, 1H), 7.23 (д, $J=7.70$ Гц, 1H), 6.12 (дд, $J=7.70, 2.20$ Гц, 1H), 6.02 (д, $J=2.20$ Гц, 1H), 4.55-4.62 (м, 1H), 4.16-4.24 (м, 2H), 3.60-3.68 (м, 2H), 3.27 (с, 3H), 2.41 (т, 2H), 2.05-2.13 (м, 2H), 1.80-1.90 (м, 2H), 1.53-1.63 (м, 2H), 0.94 (т, $J=7.42$ Гц, 3H). MS (ESI) 470 ($M+1$).

Пример 188. Получение изопропил-4-(1-(4-циано-2-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата

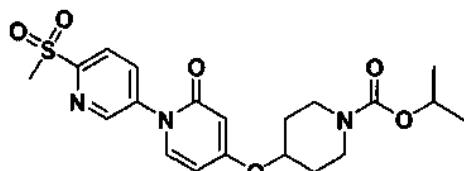


Соединение по примеру 188 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 132, заменяя трет-бутил-4-(1-(4-циано-2-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (пример 176) на трет-бутил-4-(2-оксо-1-(пиридин-3-ил)-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат на стадии С, и заменяя изопропилкарбонохлоридат (1 моляр в толуоле, Aldrich) на 2-хлор-5-пропилпиримидин, и заменяя триэтиламин на карбонат цезия на стадии D, за исключением того, что реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 мин и затем промывают раствором HCl (1 моляр в H_2O). Сырое твердое вещество очищают с помощью фреш-хроматографии (SiO_2 , от 0 до 100% EtOAc в CH_2Cl_2).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ч. на млн 7.49-7.58 (м, 3H), 7.08 (д, $J=7.70$ Гц, 1H), 6.02 (дд, $J=7.70, 2.20$ Гц, 1H), 5.93 (д, $J=2.20$ Гц, 1H), 4.87-4.95 (м, 1H), 4.45-4.49 (м, 1H), 3.69-3.77 (м, 2H), 3.32-3.39 (м, 2H),

1.92-2.00 (м, 2H), 1.72-1.81 (м, 2H), 1.24 (д, $J=6.60$ Гц, 6H). MS (ESI) 400 (M+H).

Пример 189. Получение изопропил-4-(1-(6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Стадия А. Получение изопропил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата.

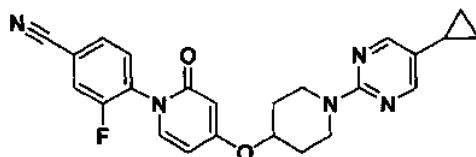
К перемешиваемому раствору пиперидин-4-ола (5,22 г, 51,6 ммоль, Aldrich), Et₃N (13,2 мл, 95 ммоль, Aldrich) в CH₂Cl₂ (50 мл) при температуре 0°C добавляют по каплям раствор изопропилхлорфорформата (1 моляр в толуоле, 43,0 мл, 43,0 ммоль, Aldrich). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч и промывают 1N раствором HCl в H₂O. Слой H₂O экстрагируют DCM (2×). Органические слои объединяют и концентрируют в вакууме, что дает на выходе 5,71 г требуемого продукта в виде масла светло-коричневого цвета. MS (ESI) 188 (M+H).

Стадия В.

Соединение по примеру 189 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 173, заменяя изопропил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат на 1-(5-пропилпиrimидин-2-ил)пиперидин-4-ол на стадии В и заменяя 5-бром-2-(метилсульфонил)пиридин на 4-бром-2-метил-1-(метилсульфонил)бензол на стадии Е, за исключением того, что реакционную смесь нагревают в условиях микроволнового облучения при температуре 160°C в течение 30 мин.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.78 (д, $J=2.20$ Гц, 1H), 8.22 (д, $J=8.25$ Гц, 1H), 8.06 (дд, $J=8.25, 2.75$ Гц, 1H), 7.23 (д, $J=7.70$ Гц, 1H), 6.11 (дд, $J=7.70, 2.20$ Гц, 1H), 5.98 (д, $J=2.75$ Гц, 1H), 4.90-4.98 (м, 1H), 4.49-4.54 (м, 1H), 3.72-3.79 (м, 2H), 3.36-3.42 (м, 2H), 3.27 (с, 3H), 1.96-2.03 (м, 2H), 1.76-1.84 (м, 2H), 1.26 (д, $J=6.05$ Гц, 6H). MS (ESI) 436 (M+H).

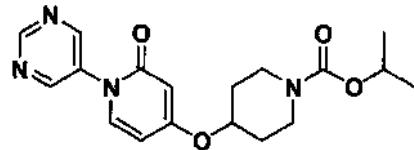
Пример 190. Получение 4-(4-(1-(5-циклогексилпиrimидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-фторбензонитрила



Соединение по примеру 190 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 132, заменяя трет-бутил-4-(1-(4-циано-2-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (пример 176) на трет-бутил-4-(2-оксо-1-(пиридин-3-ил)-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат на стадии С, и заменяя 2-хлор-5-циклогексилпиrimидин (получают в соответствии с методикой, описанной на стадии А примера 159) на 2-хлор-5-пропилпиrimидин, и заменяя карбонат калия на карбонат цезия на стадии D, за исключением того, что реакционную смесь перемешивают при температуре 100°C в течение 7 ч. Сырое твердое вещество очищают с помощью фреш-хроматографии (SiO₂, от 0 до 100% EtOAc в CH₂Cl₂).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.14 (с, 2H), 7.51-7.62 (м, 3H), 7.11 (д, $J=7.70$ Гц, 1H), 6.06 (дд, $J=7.70, 2.75$ Гц, 1H), 6.01 (д, $J=2.75$ Гц, 1H), 4.52-4.62 (м, 1H), 4.15-4.26 (м, 2H), 3.58-3.68 (м, 2H), 1.96-2.14 (м, 2H), 1.79-1.96 (м, 2H), 1.69-1.77 (м, 1H), 0.88-0.96 (м, 2H), 0.57-0.64 (м, 2H). MS (ESI) 432 (M+H).

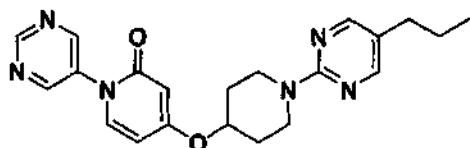
Пример 191. Получение изопропил-4-(2-оксо-1-(пиrimидина-5-ил)-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 191 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 189, заменяя 5-бромпиrimидин (Aldrich) на 5-бром-2-(метилсульфонил)пиридин на стадии В.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 9.28 (широкий с, 1H), 8.91 (широкий с, 2H), 7.23 (д, $J=7.53$ Гц, 1H), 6.11 (дд, $J=7.65, 2.64$ Гц, 1H), 5.99 (д, $J=2.76$ Гц, 1H), 4.91-5.01 (м, 1H), 4.50-4.56 (м, 1H), 3.72-3.82 (м, 2H), 3.34-3.46 (м, 2H), 1.96-2.05 (м, 2H), 1.75-1.86 (м, 2H), 1.28 (д, $J=6.27$ Гц, 6H). MS (ESI) 359 (M+H).

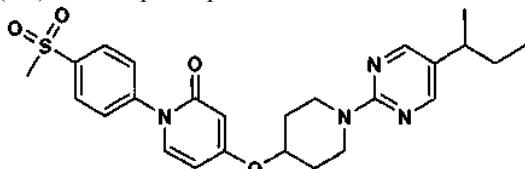
Пример 192. Получение 4-(1-(5-пропилпиrimидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(пиrimидина-5-ил)пиридин-2(1H)-она



Соединение по примеру 192 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 187, заменяя 5-бромпиримидин (Aldrich) на 5-бром-2-(метилсульфонил)пиридин.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 9.27 (широкий с, 1H), 8.91 (широкий с, 2H), 8.19 (с, 2H), 7.23 (д, J=7.78 Гц, 1H), 6.12 (дд, J=7.65, 2.64 Гц, 1H), 6.04 (д, J=2.76 Гц, 1H), 4.57-4.64 (м, 1H), 4.18-4.25 (м, 2H), 3.62-3.71 (м, 2H), 2.43 (т, J=7.53 Гц, 2H), 2.06-2.15 (м, 2H), 1.82-1.92 (м, 2H), 1.57-1.65 (м, 2H), 0.96 (т, J=7.28 Гц, 3H). MS (ESI) 393 (M+H).

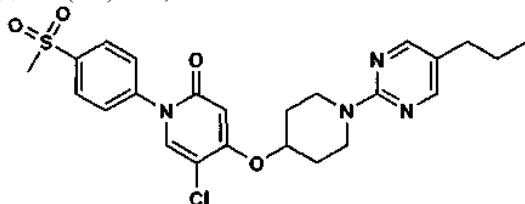
Пример 193. Получение 4-(1-(5-sec-бутилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она гидрохлорида



К соединению по примеру 57 (51 мг, 0,101 ммоль) и бис(три-трет-бутилfosфин)палладия (4 мг, 0,020 ммоль) добавляют 0,5 мл ТГФ в атмосфере азота, получая суспензию бледно-рыжего цвета. Добавляют при комнатной температуре 0,605 мл бромида sec-бутилцинка(II) (0,605 мл, 0,303 ммоль, 0,5М раствор в ТГФ) и перемешивают в течение 19,5 ч, после которых реакционную смесь гасят 2 мл EtOAc, затем промывают 1 мл каждый раз соответственно насыщенным водным раствором NH₄Cl, NaHCO₃, затем NaCl. Сушат MgSO₄, фильтруют и затем концентрируют до получения 43 мг твердого вещества коричневого цвета. Добавляют ~1 мл раствора 90% MeOH/10% вода/0,1% TFA, который не растворяет твердое вещество. Очищают указанный продукт на 500 мкм TCX силикагельной плате, обрабатывают 5% смесью MeOH/CHCl₃, чтобы обеспечить 28 мг (0,058 ммоль) порошка грязно-белого цвета. Указанный продукт суспензируют в 0,5 мл EtOH и к нему затем добавляют 40 мкл 6N водного раствора HCl (0,240 ммоль, 4,1 экв.), вызывая завершение растворения. В течение 2 мин начинают образовываться кристаллы. Фильтрование через 30 мин и промывание 2×0,3 мл EtOH дает соединение по примеру 193 (18 мг, 0,034 ммоль, 33%) в виде кристаллов бледно-рыжего цвета.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 1.04 (т, J=7.25 Гц, 3H), 1.43 (д, J=7.03 Гц, 3H), 1.67-1.87 (м, 2H), 2.15-2.36 (м, 4H), 2.77-2.89 (м, 1H), 3.28 (широкий с, 3H), 4.10-4.27 (м, 3H), 4.94 (широкий с, 1H), 6.19 (с, 1H), 6.28-6.39 (м, 1H), 7.45-7.54 (м, 3H), 7.47-7.53 (м, 2H), 7.77 (д, J=8.35 Гц, 2H), 8.23 (д, J=8.35 Гц, 2H), 8.57 (широкий с, 2H). MS (ESI) 483.1 (M+I).

Пример 194. Получение 5-хлор-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она, TFA соли



Стадия А. Получение 1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ола.

Суспензию пиперидин-4-ола (12 г, 119 ммоль), 2-хлор-5-пропилпиримидина (20,44 г, 131 ммоль) и карбоната калия (49,2 г, 356 ммоль) в ДМФА (100 мл) нагревают при температуре 110°C в течение 12 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Смесь разбавляют EtOAc (250 мл) и промывают H₂O (3×). После высушивания над Na₂SO₄ органический слой упаривают, что дает масло желтого цвета. Сырое масло очищают с помощью фреш-хроматографии (SiO₂, от 0 до 10% MeOH/CH₂Cl₂), что дает твердое вещество желтого цвета. MS (ESI) 222 (M+H).

Стадия В. Получение 1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илметансульфоната.

Соединение получают в соответствии с методикой, описанной в примере 1, заменяя 1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ол на трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат на стадии С. MS (ESI) 300 (M+H).

Стадия С. Получение 5-хлор-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она.

Смесь 1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илметансульфоната (800 мг, 2,67 ммоль), 5-хлор-4-гидроксипиперидин-2(1Н)-она (389 мг, 2,67 ммоль, AK Scientific) и карбоната цезия (2612 мг, 8,02 ммоль) в ДМФА (20 мл) нагревают при температуре 120°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждают до ком-

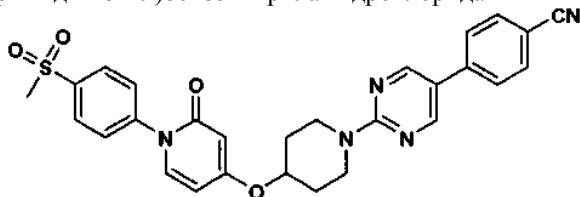
натной температуры, разбавляют EtOAc (30 мл) и промывают H₂O (3×). Органический слой сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении, что дает твердое вещество желтого цвета. Остаток очищают с помощью флеш-хроматографии (SiO₂, 0-10% смесь MeOH/CH₂Cl₂), что дает требуемый продукт в виде твердого вещества желтого цвета. MS (ESI) 379 (M+H).

Стадия 4.

Соединение по примеру 194 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 8, заменяя 5-хлор-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она на изопропил-4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилат и заменяя 1-бром-4-(метилсульфонил)бензол на 4-бромбензонитрил на стадии С, кроме того, реакция при микроволновом облучении протекает при температуре 190°C в течение 25 мин.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.43 (с, 2H), 8.12 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.62 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.55 (с, 1H), 6.64 (с, 1H), 4.89 (широкий с, 1H), 4.24-4.37 (м, 2H), 3.90-4.07 (м, 2H), 3.12 (с, 3H), 2.56 (т, J=7.70 Гц, 2H), 2.19 (широкий с, 4H), 1.57-1.75 (м, 2H), 0.84-1.10 (м, 3H). MS (ESI) 503 (M+H).

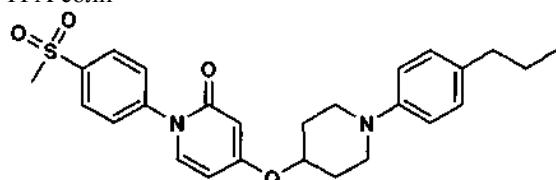
Пример 195. Получение 4-(2-(4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил)бензонитрила гидрохлорида



К суспензии 4-(1-(5-бромпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она (51 мг, 0,101 ммоль) и бис(три-трет-бутилfosфина)палладия (4,08 мг, 0,020 ммоль) в 0,5 мл ТГФ в атмосфере азота при комнатной температуре добавляют 0,605 мл 0,5M раствора бромида (4-цианофенил)цинка(II) (74,9 мг, 0,303 ммоль) в ТГФ. Реакционную смесь гасят через 25 мин с помощью 2 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃ + 4 мл EtOAc, затем удаляют EtOAc и промывают дополнительно 2 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃, затем 2 мл рассола. Плохорастворимый продукт выпадает в осадок в течение указанного процесса и остается в виде слоя тонкослойной эмульсии на границе раздела водной и органических фаз. После тщательного отделения этого слоя его фильтруют и твердое вещество промывают EtOAc (мл), чтобы получить 17 мг твердого вещества бледно-желтого цвета. Указанный продукт супензируют в 3 мл EtOH, к которому добавляют 100 мкл 6N водного раствора HCl (0,6 ммоль, 9,5 экв.) и смесь нагревают до температуры кипения с обратным холодильником, вызывая почти полное растворение, и затем дают возможность остить до комнатной температуры. Медленно образуются кристаллы небольшого размера. Отфильтровывают с 0,5 мл EtOH, затем промывают 2×0,5 мл гексана, что дает на выходе соединение по примеру 195 (11 мг) в виде кристаллов ярко-желтого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ч. на млн 1.54-1.76 (м, 2H), 2.07 (д, J=8.80 Гц, 2H), 3.35-3.55 (м, 5H), 3.62 (т, J=10.17 Гц, 2H), 4.31 (д, J=13.75 Гц, 2H), 4.82 (д, J=3.85 Гц, 1H), 6.08-6.15 (м, 2H), 7.66 (д, J=7.70 Гц, 1H), 7.70 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.83-7.96 (м, 4H), 8.04 (д, J=8.25 Гц, 2H), 8.84 (с, 2H). MS (ESI) 528.1 (M+1).

Пример 196. Получение 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(4-пропилфенил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она, TFA соли

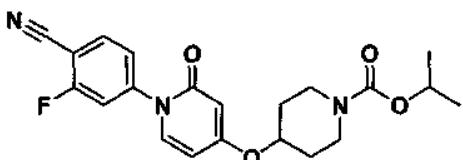


К смеси 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она гидрохлорида (50 мг, 0,130 ммоль (получают в соответствии с методикой, описанной в примере 1), 4-пропилфенилбороновой кислоты (42,6 мг, 0,260 ммоль) и диацетоксимеди (35,4 мг, 0,195 ммоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) добавляют пиридин (0,021 мл, 0,260 ммоль). После выдерживания на открытом воздухе в течение 5-10 мин реакционную смесь закрывают и перемешивают с 4 Å молекулярными ситами при комнатной температуре в течение 48 ч. К реакционной смеси добавляют CH₂Cl₂ и промывают насыщенным водным раствором NH₄Cl (3×). Органический слой сушат (Na₂SO₄) и упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью препаративной HPLC (колонка C18, 20-90% MeOH в воде, содержащей 0,1% раствора трифтормукусной кислоты), что дает соединение по примеру 196 (6 мг, 9,90%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.10 (д, J=7.70 Гц, 2H), 7.53-7.72 (м, 4H), 7.33 (д, J=7.70 Гц, 3H), 6.34-6.53 (м, 1H), 6.18-6.34 (м, 1H), 4.72-4.87 (м, 1H), 3.73 (д, J=7.15 Гц, 2H), 3.62 (широкий с, 2H), 3.11 (с, 3H), 2.84 (д, J=4.40 Гц, 2H), 2.63 (т, J=7.42 Гц, 2H), 2.38-2.53 (м, 2H), 1.55-1.73 (м, 2H), 0.95 (т,

$J=7.15$ Гц, 3H). MS (ESI) 466 (M+H).

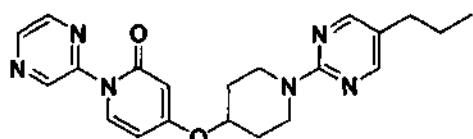
Пример 197. Получение изопропил-4-(1-(4-циано-3-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 197 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 189, заменяя 4-бром-2-фторбензонитрил (Lancaster) на 5-бром-2-(метилсульфонил)пиридин на стадии В.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.76 (dd, $J=8.03, 7.03$ Гц, 1H), 7.32-7.43 (m, 2H), 7.22 (d, $J=7.78$ Гц, 1H), 6.07 (dd, $J=7.78, 2.51$ Гц, 1H), 5.96 (d, $J=2.51$ Гц, 1H), 4.91-5.00 (m, 1H), 4.48-4.55 (m, 1H), 3.72-3.82 (m, 2H), 3.36-3.44 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.28 (d, $J=6.27$ Гц, 6H). MS (ESI) 400 (M+H).

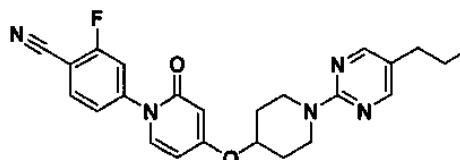
Пример 198. Получение 4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(пиразин-2-ил)пиридин-2(1H)-она



Соединение по примеру 198 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 187, заменяя 2-иодопиразин (Aldrich) на 5-бром-2-(метилсульфонил)пиридин, за исключением того, что реакционную смесь нагревают в условиях микроволнового облучения при температуре 140°C в течение 20 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч. на млн 9.40 (s, 1H), 8.58 (d, $J=2.51$ Гц, 1H), 8.50-8.55 (m, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.85 (d, $J=7.78$ Гц, 1H), 6.12 (dd, $J=7.91, 2.64$ Гц, 1H), 6.02 (d, $J=2.26$ Гц, 1H), 4.58-4.65 (m, 1H), 4.17-4.25 (m, 2H), 3.63-3.71 (m, 2H), 2.40-2.46 (m, 2H), 2.07-2.14 (m, 2H), 1.82-1.92 (m, 2H), 1.55-1.64 (m, 2H), 0.96 (t, $J=7.40$ Гц, 3H). MS (ESI) 393 (M+H).

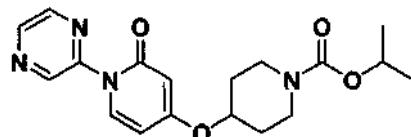
Пример 199. Получение 2-фтор-4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2H)-ил)бензонитриль



Соединение по примеру 199 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 187, заменяя 2-фтор-4-иодобензонитрил (Матрикс Scientific) на 5-бром-2-(метилсульфонил)пиридин, за исключением того, что реакционную смесь нагревают в условиях микроволнового облучения при температуре 125°C в течение 1 ч.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч. на млн 8.18 (s, 2H), 7.76 (dd, $J=8.28, 7.03$ Гц, 1H), 7.31-7.44 (m, 2H), 7.21 (d, $J=7.78$ Гц, 1H), 6.08 (dd, $J=7.78, 2.51$ Гц, 1H), 6.00 (d, $J=2.51$ Гц, 1H), 4.51-4.63 (m, 1H), 4.14-4.27 (m, 2H), 3.58-3.70 (m, 2H), 2.42 (t, $J=7.53$ Гц, 2H), 1.97-2.16 (m, 2H), 1.79-1.97 (m, 2H), 1.53-1.65 (m, 2H), 0.95 (t, $J=7.40$ Гц, 3H). MS (ESI) 434 (M+H).

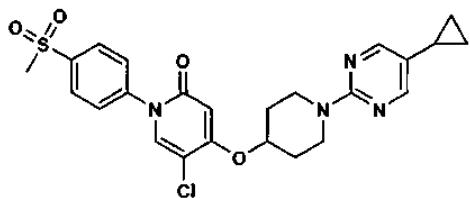
Пример 200. Получение изопропил-4-(2-оксо-1-(пиразин-2-ил)-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 200 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 189, заменяя 2-иодопиразин (Aldrich) на 5-бром-2-(метилсульфонил)пиридин на стадии В.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч. на млн 9.37 (d, $J=1.51$ Гц, 1H), 8.57 (d, $J=2.51$ Гц, 1H), 8.50-8.54 (m, 1H), 7.85 (d, $J=8.03$ Гц, 1H), 6.11 (dd, $J=7.91, 2.64$ Гц, 1H), 5.95 (d, $J=2.51$ Гц, 1H), 4.91-5.00 (m, 1H), 4.50-4.57 (m, 1H), 3.71-3.81 (m, 2H), 3.37-3.47 (m, 2H), 1.96-2.06 (m, 2H), 1.77-1.87 (m, 2H), 1.28 (d, $J=6.27$ Гц, 6H). MS (ESI) 359 (M+H).

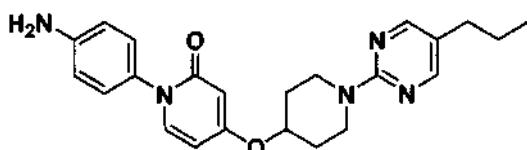
Пример 201. Получение 5-хлор-4-(1-(5-циклогексилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1H)-она, TFA соли



Соединение по примеру 201 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 194, заменяя 2-хлор-5-циклогексилпиримидин на 2-хлор-5-пропилпиримидин на стадии А.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.37 (с, 2H), 8.11 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.62 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.53 (с, 1H), 6.55 (широкий с, 1H), 4.78-4.93 (м, 1H), 4.26 (широкий с, 2H), 3.96 (широкий с, 2H), 3.12 (с, 3H), 2.16 (широкий с, 4H), 1.83 (широкий с, 1H), 1.71-1.92 (м, 1H), 1.10 (д, J=8.25 Гц, 2H), 0.74 (д, J=5.50 Гц, 2H). MS (ESI) 501 (M+H).

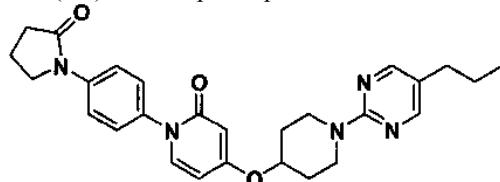
Пример 203. Получение 1-(4-аминофенил)-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1H)-она



Соединение по примеру 203 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 173, заменяя трет-бутил-4-иодофенилкарбамат (Oakwood) на 4-бром-2-метил-1-(метилсульфонил)бензол на стадии Е, за исключением того, что реакционную смесь нагревают при температуре 100°C в течение ночи и затем нагревают при температуре 140°C в течение 3 ч. Сырое твердое вещество очищают с помощью флеш-хроматографии (SiO₂, от 0 до 10% MeOH в CH₂Cl₂).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.18 (с, 2H), 7.22 (д, J=7.53 Гц, 1H), 7.11-7.16 (м, 2H), 6.72-6.78 (м, 2H), 6.02 (д, J=2.16 Гц, 1H), 5.96 (дд, J=7.53, 2.76 Гц, 1H), 4.52-4.59 (м, 1H), 4.17-4.25 (м, 2H), 3.81 (с, 2H), 3.58-3.67 (м, 2H), 2.39-2.45 (м, 2H), 2.05-2.13 (м, 2H), 1.79-1.89 (м, 2H), 1.54-1.64 (м, 2H), 0.96 (т, J=7.40 Гц, 3H). MS (ESI) 406 (M+H).

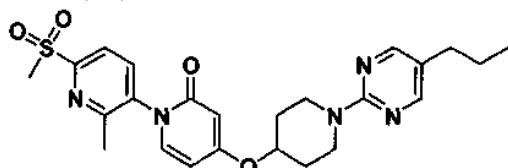
Пример 205. Получение 1-(4-(2-оксопирролидин-1-ил)фенил)-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1H)-она гидрохлорида



Соединение по примеру 205 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 187, заменяя 1-(4-бромфенил)пирролидин-2-он (Oakwood) на 5-бром-2-(метилсульфонил)пиридин, за исключением того, что сырое твердое вещество очищают с помощью флеш-хроматографии (SiO₂, от 0 до 100% EtOAc в гексане) и затем преобразуют в гидрохлорид путем добавления 1 экв. HCl (1N раствор HCl в Et₂O) в соединение, перемешиваемое в CH₂Cl₂ в течение 5 мин, последующего концентрирования в вакууме до получения требуемого продукта.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.43 (широкий с, 2H), 7.77 (д, J=8.53 Гц, 2H), 7.39 (д, J=8.53 Гц, 2H), 7.29-7.33 (м, 1H), 6.12 (широкий с, 1H), 6.06 (д, J=7.53 Гц, 1H), 4.68-4.77 (м, 1H), 4.27-4.38 (м, 2H), 4.07-4.19 (м, 2H), 3.92 (т, J=7.03 Гц, 2H), 2.66 (т, J=8.16 Гц, 2H), 2.55 (т, J=7.53 Гц, 2H), 2.16-2.26 (м, 2H), 2.10-2.16 (м, 4H), 1.61-1.71 (м, 2H), 1.00 (т, J=7.28 Гц, 3H). MS (ESI) 474 (M+H).

Приамер 206. Получение 1-(2-метил-6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1H)-она, TFA соли

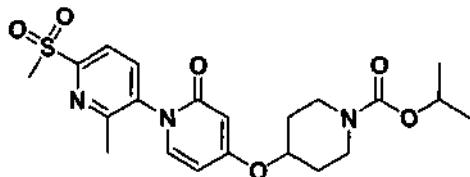


Соединение по примеру 206 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 173, заменяя 3,6-дибром-2-метилпиридин (Synchem) на 4-бром-1-иодо-2-метилбензол на стадии D, и конечный продукт очищают с помощью препаративной HPLC (C18 колонка, 10-100% MeOH в воде, содержащей 0,1% раствора трифторуксусной кислоты).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.44 (с, 2H), 8.11 (д, J=8.03 Гц, 1H), 7.81 (д, J=8.28 Гц, 1H), 7.13 (д, J=7.78 Гц, 1H), 6.31 (д, J=2.26 Гц, 1H), 6.24 (дд, J=7.65, 2.38 Гц, 1H), 4.71-4.79 (м, 1H), 4.03-4.10

(м, 4H), 3.31 (с, 3H), 2.52-2.57 (м, 5H), 2.13-2.21 (м, 2H), 2.04-2.12 (м, 2H), 1.61-1.71 (м, 2H), 1.00 (т, J=7.28 Гц, 3H). MS (ESI) 484 (M+H).

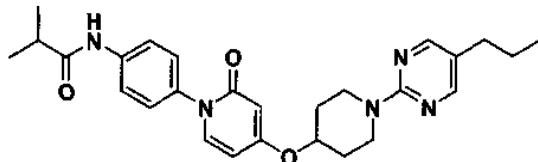
Пример 207. Получение изопропил-4-(1-(2-метил-6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата, TFA соли



Соединение по примеру 207 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 189, заменяя 3-бром-2-метил-6-(метилсульфонил)пиридин (получаемый в соответствии с методикой, описанной на стадии D примера 173, заменяя 3,6-дибром-2-метилпиридин на 4-бром-1-иодо-2-метилбензол) на 5-бром-2-(метилсульфонил)пиридин на стадии В, за исключением того, что реакционную смесь нагревают при температуре 140°C в течение ночи и что сырой продукт очищают с помощью preparative HPLC (колонка C18, 10-100% MeOH в воде, содержащей 0,1% раствора трифторуксусной кислоты).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.07 (д, J=8.03 Гц, 1H), 7.78 (д, J=8.03 Гц, 1H), 7.10 (д, J=7.78 Гц, 1H), 6.33 (д, J=2.26 Гц, 1H), 6.23 (дд, J=7.65, 2.38 Гц, 1H), 4.87-5.01 (м, 1H), 4.51-4.61 (м, 1H), 3.72-3.83 (м, 2H), 3.36-3.44 (м, 2H), 3.28 (с, 3H), 2.49 (с, 3H), 1.97-2.07 (м, 2H), 1.75-1.86 (м, 2H), 1.26 (д, J=6.27 Гц, 6H). MS (ESI) 450 (M+H).

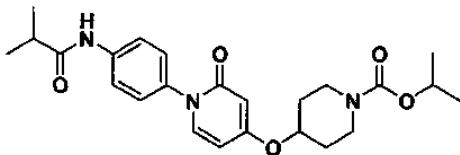
Пример 208. Получение N-(4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2H)-ил)фенил)изобутирамида



К перемешиваемому раствору 1-(4-аминофенил)-4-(1-(5-пропилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1H)-она (50 мг, 0,12 ммоль) и Et₃N (0,052 мл, 0,37 ммоль, Aldrich) в CH₂Cl₂ (1 мл) при комнатной температуре добавляют изобутилхлорид (0,014 мл, 0,136 ммоль, Aldrich). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение часа и затем гасят H₂O. Растворитель упаривают и сырое твердое вещество очищают с помощью фреш-хроматографии (SiO₂, от 0 до 10% MeOH в CH₂Cl₂), что дает на выходе 34,2 мг требуемого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.16 (с, 2H), 7.55-7.61 (м, 3H), 7.26-7.28 (м, 2H), 7.20 (д, J=7.78 Гц, 1H), 5.98-6.05 (м, 1H), 5.92-5.98 (м, 1H), 4.52-4.59 (м, 1H), 4.14-4.22 (м, 2H), 3.57-3.66 (м, 2H), 2.47-2.57 (м, 1H), 2.37-2.42 (м, 2H), 2.03-2.11 (м, 2H), 1.78-1.87 (м, 2H), 1.48-1.69 (м, 2H), 1.24 (д, J=6.78 Гц, 6H), 0.93 (т, J=7.28 Гц, 3H). MS (ESI) 476 (M+H).

Пример 209. Получение изопропил-4-(1-(4-изобутирамидофенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Стадия А. Получение изопропил-4-(1-(4-аминофенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата.

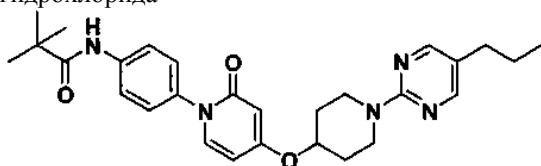
Изопропил-4-(1-(4-аминофенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат получают в соответствии с методикой, описанной в примере 189, заменяя трет-бутил-4-иодофенилкарбамат (Oakwood) на 5-бром-2-(метилсульфонил)пиридин на стадии В, за исключением того, что реакционную смесь нагревают при температуре 100°C в течение ночи и затем нагревают при температуре 140°C в течение 6 ч. Сырое твердое вещество очищают с помощью фреш-хроматографии (SiO₂, от 0 до 10% MeOH в CH₂Cl₂). MS (ESI) 372 (M+H).

Стадия В.

Соединение по примеру 209 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 208, заменяя изопропил-4-(1-(4-аминофенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат на 1-(4-аминофенил)-4-(1-(5-пропилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1H)-он.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 7.62 (широкий с, 1H), 7.59 (д, J=8.78 Гц, 2H), 7.25-7.30 (м, 2H), 7.22 (д, J=7.53 Гц, 1H), 6.00 (д, J=2.51 Гц, 1H), 5.93-5.99 (м, 1H), 4.87-5.00 (м, 1H), 4.44-4.56 (м, 1H), 3.70-3.82 (м, 2H), 3.33-3.43 (м, 2H), 2.45-2.61 (м, 1H), 1.94-2.07 (м, 2H), 1.72-1.87 (м, 2H), 1.22-1.29 (м, 12H). MS (ESI) 442 (M+H).

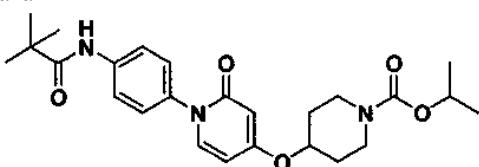
Пример 210. Получение N-(4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиrimидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2H)-ил)фенил)пиваламида гидрохлорида



Соединение по примеру 210 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 208, заменяя пивалоилхлорид (Aldrich) на изобутилхлорид и затем преобразуют в гидрохлорид путем добавления 1 экв. HCl (1N раствора HCl в Et₂O) в соединение, перемешиваемого в CH₂Cl₂ в течение 5 мин, а затем концентрируют в вакууме до получения требуемого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.17 (с, 2H), 7.61-7.67 (м, 2H), 7.49 (с, 1H), 7.29-7.35 (м, 2H), 7.22 (д, J=7.53 Гц, 1H), 5.95-6.04 (м, 2H), 4.52-4.62 (м, 1H), 4.15-4.26 (м, 2H), 3.58-3.68 (м, 2H), 2.41 (т, J=7.53 Гц, 2H), 2.04-2.14 (м, 2H), 1.79-1.90 (м, 2H), 1.52-1.64 (м, 2H), 1.33 (с, 9H), 0.95 (т, J=7.28 Гц, 3H). MS (ESI) 490 (M+H).

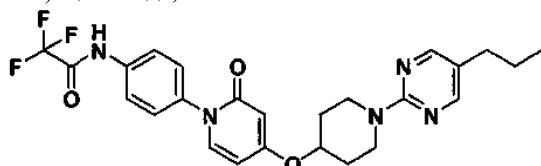
Пример 211. Получение изопропил-4-(2-оксо-1-(4-пиваламидофенил)-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 211 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 208, заменяя изопропил-4-(1-(4-аминофенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (полученный в соответствии с методикой, описанной на стадии А примера 209) на 1-(4-аминофенил)-4-(1-(5-пропилпиrimидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1H)-он и заменяя пивалоилхлорид (Aldrich) на изобутилхлорид.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 7.61-7.67 (м, 2H), 7.51 (с, 1H), 7.28-7.34 (м, 2H), 7.22 (д, J=7.53 Гц, 1H), 5.97-6.02 (м, 1H), 5.92-5.97 (м, 1H), 4.87-4.99 (м, 1H), 4.45-4.53 (м, 1H), 3.71-3.81 (м, 2H), 3.33-3.43 (м, 2H), 1.89-2.04 (м, 2H), 1.73-1.89 (м, 2H), 1.33 (с, 9H), 1.26 (д, J=6.27 Гц, 6H). MS (ESI) 456 (M+H).

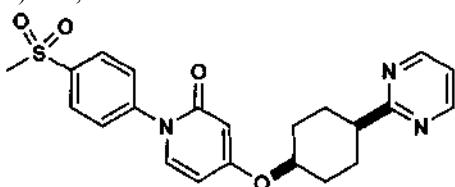
Пример 212. Получение 2,2,2-трифтор-N-(4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиrimидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2H)-ил)фенил)ацетамида, TFA соли



Соединение по примеру 212 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 208, заменяя 2,2,2-трифторуксусный ангидрид (Aldrich) на изобутилхлорид, за исключением того, что сырой продукт очищают с помощью препаративной HPLC (C 18 колонка, 10-100% MeOH в воде, содержащей 0,1% раствора трифторуксусной кислоты).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ч. на млн 11.43 (широкий с, 1H), 8.24 (с, 2H), 7.76 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.56 (д, J=7.70 Гц, 1H), 7.42 (д, J=8.80 Гц, 2H), 5.98-6.10 (м, 2H), 4.69-4.83 (м, 1H), 4.16-4.28 (м, 2H), 3.41-3.56 (м, 2H), 2.32-2.41 (м, 2H), 1.95-2.10 (м, 2H), 1.43-1.66 (м, 4H), 0.88 (т, J=7.15 Гц, 3H). MS (ESI) 502 (M+H).

Пример 214. Получение цис-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-((1r,4r)-4-(пиримидина-2-ил)циклогексилокси)пиридин-2(1H)-она, TFA соли



Стадия А. Получение 4-(бензилокси)циклогексанкарбонитрила.

К раствору 4-(бензилокси)циклогексанона (2,94 г, 14,39 ммоль, полученного в соответствии с методиками, описанными в Goodman et al., US Patent Application Publication № 2006/0292073 A1) в 1,2-диметоксиэтан (14,39 мл, Aldrich) добавляют тозилметилизоцианид (5,62 г, 28,8 ммоль, Aldrich) одной порцией. Полученную смесь охлаждают до температуры 0°C и добавляют по каплям раствор бутоксида калия (3,82 мл, 3,82 ммоль, 10M раствор в 2-метил-2-пропаноле Aldrich). Реакционную смесь перемеши-

вают при температуре 0°C в течение 10 мин и при комнатной температуре в течение 5 ч и затем гасят 1N раствором HCl (45 мл). Водный слой дополнительно экстрагируют EtOAc (3×). Объединенные органические экстракты промывают рассолом, сушат ($MgSO_4$) и упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью флем-хроматографии на силикагеле (0-40% смесь EtOAc/гексан), что дает смесь цис- и транс-4-(бензилокси)циклогексанкарбонитрила (2,14 г, 69%) в виде масла светло-оранжевого цвета. MS (ESI) 216 (M+H).

Стадия B. Получение 4-(бензилокси)циклогексанкарбоксимидамида.

В раствор 4-(бензилокси)циклогексанкарбонитрила (1,12 г, 5,20 ммоль) в EtOH (8,0 мл) при температуре 0°C пробулькивают газообразный HCl (Aldrich) в течение 35 мин и полученную смесь постоянно перемешивают при температуре 0°C в течение часа и затем упаривают при пониженном давлении. Остаток растворяют в EtOH (6,0 мл) с последующим добавлением смеси $NH_3/MeOH$ (7,0M, Aldrich) при температуре 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин смесь упаривают и остаток распределяют между 4N NaOH и хлороформом. Водный слой дополнительно экстрагируют хлороформом (3×). Объединенные органические слои промывают водой/рассолом (1:1), сушат ($MgSO_4$) и упаривают при пониженном давлении, что дает на выходе смеси цис- и транс-4-(бензилокси)циклогексанкарбоксимидамида (1,193 г, 99%) в виде смолы светло-желтого цвета. Сырой продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) 233 (M+H).

Стадия C. Получение 2-(4-(бензилокси)циклогексил)пириимида.

Смесь 4-(бензилокси)циклогексанкарбоксимидамида (330 мг, 1,420 ммоль) и (E)-3-(диметиламино)акрилальдегида (0,568 мл, 5,68 ммоль, Aldrich) в пиридине (6,0 мл) нагревают при температуре 100°C в течение 3 ч и упаривают при пониженном давлении. Остаток затем распределяют между эфиром и водой. Водный слой дополнительно экстрагируют эфиrom (3×) и объединенные экстракты промывают водой и рассолом, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью флем-хроматографии на силикагеле (0-100% смесь EtOAc/гексан), что дает смесь цис- и транс-2-(4-(бензилокси)циклогексил)пириимида (239,3 мг, 62,8%) в виде бесцветного масла. MS (ESI) 269 (M+H).

Стадия D. Получение 4-(пириимида-2-ил)циклогексанола.

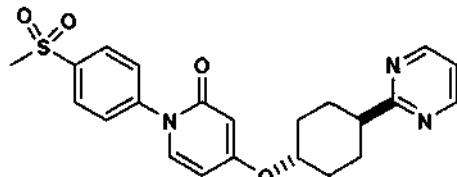
К раствору 2-(4-(бензилокси)циклогексил)пириимида (289,9 мг, 1,080 ммоль) в CH_2Cl_2 (25 мл) и воде (1,0 мл) при комнатной температуре добавляют 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (392 мг, 1,728 ммоль, Aldrich). Реакционную смесь нагревают при температуре 40°C в течение 10 ч, охлаждают до комнатной температуры и разбавляют CH_2Cl_2 и водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой дополнительно экстрагируют CH_2Cl_2 (3×) и объединенные экстракты промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4) и упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью флем-хроматографии на силикагеле (0-15% $MeOH/CH_2Cl_2$), что дает смесь цис- и транс-4-(пириимида-2-ил)циклогексанола (157,5 мг, 82%) в виде масла оранжевого цвета. MS (ESI) 179 (M+H).

Стадия E.

Смесь 4-гидрокси-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она (53,1 мг, 0,200 ммоль, пример 1), 4-(пириимида-2-ил)циклогексилметансульфоната (51,3 мг, 0,2 ммоль, получают в соответствии с методикой, описанной на стадии С примера 1, заменяя 4-(пириимида-2-ил)циклогексанол на трет-бутил-4-гидрокси-1-пиперидинкарбоксилат) и карбонат калия (55,3 мг, 0,400 ммоль) в ДМФА (1,0 мл) нагревают при температуре 140°C в течение 3 ч и 100°C в течение ночи и затем охлаждают до комнатной температуры. Смесь разбавляют EtOAc и водой и водный слой дополнительно экстрагируют EtOAc (4×). Объединенные органические слои промывают смесью рассол/вода (1:1, 2×), сушат (Na_2SO_4) и упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают вначале с помощью препаративной HPLC (колонка C18; 0-90% метанол в воде, содержащей 0,05% раствора трифтормукусной кислоты), а затем дополнительно очищают с помощью препаративной HPLC (колонка C18; 0-90% ацетонитрил в воде, содержащей 0,05% раствора трифтормукусной кислоты), чтобы обеспечить цис-изомер соединения по примеру 214 (16,1 мг, твердое вещество желтого цвета, 18%) при лиофилизации.

¹H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8.91 (d, $J=5.50$ Гц, 2H), 8.09 (d, $J=8.25$ Гц, 2H), 7.62 (d, $J=8.25$ Гц, 2H), 7.32 (d, $J=7.70$ Гц, 1H), 6.31-6.36 (m, 2H), 4.74 (видимый широкий с, 1H), 3.13-3.22 (m, 1H), 3.11 (c, 3H), 2.23-2.30 (m, 2H), 2.08-2.22 (m, 2H), 1.90-1.98 (m, 2H), 1.81-1.90 (m, 2H). MS (ESI) 426 (M+H).

Пример 215. Получение транс-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-((1 τ ,4 τ)-4-(пириимида-2-ил)циклогексилокси)пиридин-2(1Н)-она, TFA соли

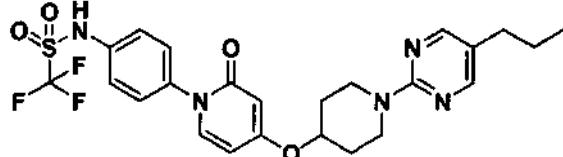


Соединение по примеру 215 получают, как описано выше в примере 214, и разделяют на цис-

изомер с помощью препаративной HPLC на стадии Е, что дает на выходе указанное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.79 (д, J=4.95 Гц, 2H), 8.08 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.62 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.23-7.31 (м, 2H), 6.19 (д, J=2.75 Гц, 1H), 6.15 (дд, J=7.70, 2.20 Гц, 1H), 4.32-4.44 (м, 1H), 3.10 (с, 3H), 2.99-3.09 (м, 1H), 2.31-2.40 (м, 2H), 2.16-2.23 (м, 2H), 1.80-1.93 (м, 2H), 1.62-1.75 (м, 2H). MS (ESI) 426 (M+H).

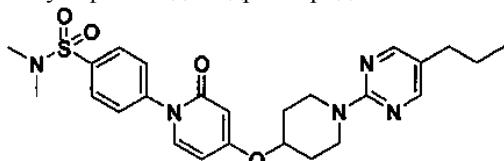
Пример 217. Получение 1,1,1-трифтор-N-(4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2H)-ил)фенил)метансульфонамид, TFA соли



Соединение по примеру 217 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 212, заменяя трифторметансульфоновый ангидрид (Aldrich) на 2,2,2-трифторуксусный ангидрид.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.42 (с, 2H), 7.30 (д, J=7.53 Гц, 1H), 7.16-7.27 (м, 4H), 6.28 (д, J=2.26 Гц, 1H), 6.19 (дд, J=7.78, 2.51 Гц, 1H), 4.71-4.79 (м, 1H), 4.03-4.14 (м, 2H), 3.92-4.03 (м, 2H), 2.54 (т, J=7.53 Гц, 2H), 2.09-2.21 (м, 2H), 1.97-2.09 (м, 2H), 1.60-1.71 (м, 2H), 1.00 (т, J=7.28 Гц, 3H). MS (ESI) 538 (M+H).

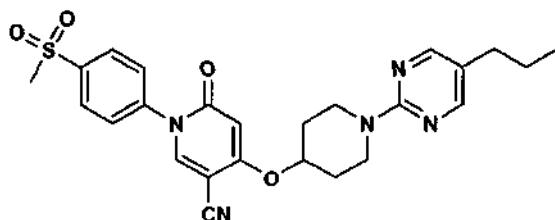
Пример 218. Получение N,N-диметил-4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2H)-ил)бензолсульфонамида гидрохлорида



Соединение по примеру 218 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 187, заменяя 4-бром-N,N-диметилбензолсульфонамид (Alfa-Aesar) на 5-бром-2-(метилсульфонил)пиридин и затем преобразуют в гидрохлорид путем добавления 1 экв. HCl (1N раствор HCl в Et₂O) в соединение, перемешиваемого в CH₂Cl₂ в течение 5 мин, а затем концентрируют в вакууме до получения требуемого продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.39 (широкий с, 2H), 7.92 (д, J=8.53 Гц, 2H), 7.61 (д, J=8.53 Гц, 2H), 7.29-7.33 (м, 1H), 6.09 (д, J=8.78 Гц, 1H), 5.96-6.05 (м, 1H), 4.65-4.79 (м, 1H), 4.07-4.31 (м, 4H), 2.80 (с, 6H), 2.54 (т, J=7.53 Гц, 2H), 2.06-2.22 (м, 4H), 1.60-1.70 (м, 2H), 0.99 (т, J=7.28 Гц, 3H). MS (ESI) 498 (M+H).

Пример 221. Получение 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-оксо-4-(1-(5-пропилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрила, TFA соли



Стадия А. Получение 4-гидрокси-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрила.

Смесь 4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрила (200 мг, 1,469 ммоль, Medinoah), 1-бром-4-(метилсульфонил)бензола (345 мг, 1,469 ммоль), 4,7-диметокси-1,10-фенантролина (70,6 мг, 0,294 ммоль), иодида меди(I) (56,0 мг, 0,294 ммоль) и карбоната калия (609 мг, 4,41 ммоль) в DMSO (3 мл) нагревают при температуре 190°C. К реакционной смеси добавляют H₂O (10 мл) и значение pH доводят до ~2, используя 1N раствор HCl. Полученную водную смесь экстрагируют EtOAc (40 мл, 2×). Объединенные экстракты сушат над Na₂SO₄ и концентрируют, что дает масло коричневого цвета. Сырое масло очищают с помощью фреш-хроматографии (SiO₂, 0-5% смесь MeOH/CH₂Cl₂), что дает твердое вещество желтого цвета (35 мг, 0,084 ммоль, 5,74%). MS (ESI) 291 (M+H).

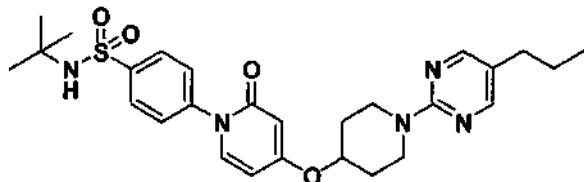
Стадия В.

Перемешиваемую смесь 1-(5-пропилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илметансульфоната (46,4 мг, 0,155 ммоль), 4-гидрокси-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрила (30 мг, 0,103 ммоль) и карбоната цезия (67,3 мг, 0,207 ммоль) в ДМФА (15 мл) нагревают при температуре 120°C в течение 16 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляют EtOAc и H₂O, и водный слой экстрагируют EtOAc (3×). Объединенные экстракты промывают H₂O, сушат

(Na_2SO_4) и упаривают. Остаток очищают с помощью препаративной HPLC (колонка C18, 20-90% MeOH в воде, содержащей 0,1% раствора трифторуксусной кислоты), что дает соединение по примеру 221 (5 мг, 10,13%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

^1H ЯМР (хлористый метилен) δ ч. на млн 8.29-8.37 (м, 2H), 8.09 (д, $J=8.80$ Гц, 2H), 7.85 (с, 1H), 7.59 (д, $J=8.80$ Гц, 2H), 6.01 (с, 1H), 4.76 (д, $J=3.30$ Гц, 1H), 4.03-4.14 (м, 2H), 3.88-4.03 (м, 2H), 3.09 (с, 3H), 2.48 (т, $J=7.42$ Гц, 2H), 1.94-2.19 (м, 4H), 1.52-1.69 (м, 2H), 0.95 (т, $J=7.42$ Гц, 3H). MS (ESI) 494 ($M+H$).

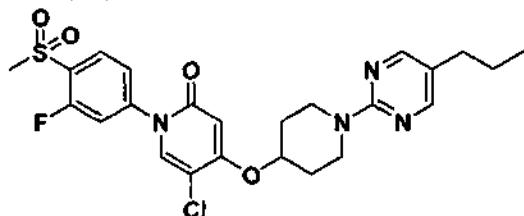
Пример 223. Получение N-трет-бутил-4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2H)-ил)бензолсульфонамида



Соединение по примеру 223 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 187, заменяя 4-бром-N-трет-бутилбензолсульфонамид (Combi-Blocks) на 5-бром-2-(метилсульфонил)пиридин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч. на млн 8.18 (с, 2H), 8.00 (д, $J=8.53$ Гц, 2H), 7.53 (д, $J=8.53$ Гц, 2H), 7.23 (д, $J=7.53$ Гц, 1H), 6.05 (дд, $J=7.65, 2.38$ Гц, 1H), 6.01 (д, $J=2.26$ Гц, 1H), 4.54-4.63 (м, 1H), 4.50 (с, 1H), 4.15-4.25 (м, 2H), 3.59-3.69 (м, 2H), 2.42 (т, $J=7.53$ Гц, 2H), 2.03-2.15 (м, 2H), 1.79-1.91 (м, 2H), 1.53-1.66 (м, 2H), 1.30 (с, 9H), 0.95 (т, $J=7.28$ Гц, 3H). MS (ESI) 526 ($M+H$).

Пример 224. Получение 5-хлор-1-(3-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-пропилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1H)-она, TFA соли



Стадия А. Получение 5-хлор-1-(3-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-4-гидроксиридин-2(1H)-она.

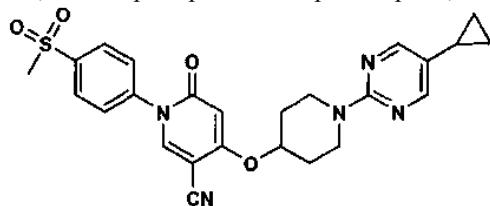
5-Хлор-1-(3-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-4-гидроксиридин-2(1H)-он получают в соответствии с методикой, описанной в примере 263, стадия В, заменяя 4-бром-2-фтор-1-(метилсульфонил)бензол (получают в соответствии с методикой, описанной на стадии D примера 173, заменяя 4-бром-2-фтор-1-iodобензол на 4-бром-1-иодо-2-метилбензол) на 2-фтор-4-иодобензонитрил, за исключением того, что реакционную смесь нагревают при температуре 190°C в течение часа. MS (ESI) 318 ($M+H$).

Стадия В.

Соединение по примеру 224 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 173, стадия С, заменяя 5-хлор-1-(3-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-4-гидроксиридин-2(1H)-он на 4-гидроксиридин-2(1H)-он, за исключением того, что реакционную смесь нагревают при температуре 140°C в течение 6 ч. Сырой продукт очищают с помощью препаративной HPLC (C 18 колонка, 10-100% MeOH в воде, содержащей 0,1% раствора трифторуксусной кислоты).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч. на млн 8.45 (с, 2H), 8.14 (т, $J=7.91$ Гц, 1H), 7.48 (с, 1H), 7.35-7.47 (м, 2H), 6.27 (с, 1H), 4.78-4.87 (м, 1H), 4.20-4.29 (м, 2H), 3.90-4.02 (м, 2H), 3.28 (с, 3H), 2.55 (т, $J=7.53$ Гц, 2H), 2.08-2.22 (м, 4H), 1.60-1.72 (м, 2H), 1.00 (т, $J=7.28$ Гц, 3H). MS (ESI) 521 ($M+H$).

Пример 225. Получение 4-(1-(5-циклогексилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрила, TFA соли

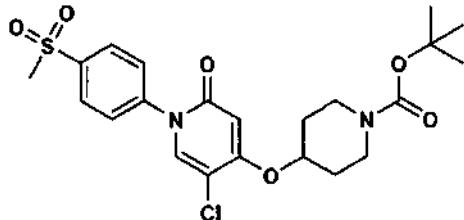


Соединение по примеру 225 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 221, заменяя 1-(5-циклогексилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илметансульфонат на 1-(5-пропилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илметансульфонат на стадии В.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ч. на млн 8.37 (с, 2H), 8.13 (д, $J=8.25$ Гц, 2H), 7.86 (с, 1H), 7.60 (д, $J=8.80$ Гц, 2H), 6.17 (с, 1H), 4.84 (широкий с, 1H), 4.35 (д, $J=14.85$ Гц, 2H), 3.93-4.01 (м, 2H), 3.12 (с, 3H), 2.08-2.23 (м, 4H), 1.83-1.85 (м, 1H), 1.10-1.25 (м, 2H), 0.74 (м, 2H). MS (ESI) 491 ($M+H$).

Пример 226. Получение трет-бутил-4-(5-хлор-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-

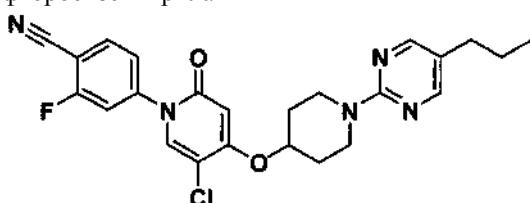
дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 226 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 221, заменяя трет-бутил-4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилат на 1-(5-циклогексилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илметансульфонат, 2-(5-хлор-4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)-5-(метилсульфонил)бензол-1-илиум на 4-гидрокси-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрил на стадии В.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.07 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.61 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.42 (с, 1H), 6.03 (с, 1H), 4.52-4.68 (м, 1H), 3.57-3.73 (м, 2H), 3.40-3.56 (м, 2H), 3.08 (с, 3H), 1.76-2.02 (м, 4H), 1.46 (с, 9H). MS (ESI) 482 (M+H).

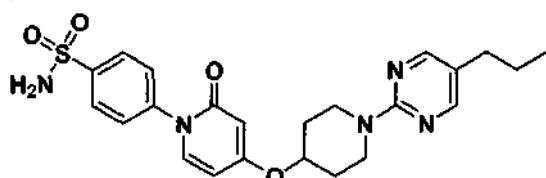
Пример 227. Получение 4-(5-хлор-2-оксо-4-(1-(5-пропилпирамидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2H)-ил)-2-фторбензонитрила



Соединение по примеру 227 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 173, стадия С, заменяя 4-(5-хлор-4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-2-фторбензонитрил (получают в соответствии с методикой, описанной на стадии В примера 263) на 4-гидрокси-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрил (реакционную смесь нагревают при температуре 140°C в течение 5 ч и сырое твердое вещество очищают с помощью фреш-хроматографии (SiO₂, от 0 до 100% EtOAc в CH₂Cl₂)).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.18 (с, 2H), 7.77 (дд, J=8.28, 6.78 Гц, 1H), 7.37-7.43 (м, 2H), 7.34 (дд, J=8.41, 1.63 Гц, 1H), 6.05 (с, 1H), 4.63-4.71 (м, 1H), 3.96-4.14 (м, 2H), 3.77-3.96 (м, 2H), 2.42 (т, J=7.53 Гц, 2H), 2.01-2.14 (м, 2H), 1.88-2.01 (м, 2H), 1.53-1.62 (м, 2H), 0.95 (т, J=7.28 Гц, 3H). MS (ESI) 468 (M+H).

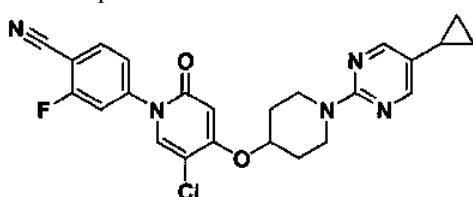
Пример 228. Получение 4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпирамидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2H)-ил)бензолсульфонамида



К перемешиваемому раствору N-трет-бутил-4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпирамидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2H)-ил)бензолсульфонамида (23 мг, 0,044 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (0,4 мл, 5 ммоль, Aldrich). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 дней и затем концентрируют в вакууме до получения масла желтого цвета. Масло очищают с помощью фреш-хроматографии (SiO₂, от 0 до 5% MeOH в CH₂Cl₂), что дает на выходе 11 мг требуемого продукта в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.18 (с, 2H), 8.03 (д, J=8.53 Гц, 2H), 7.54 (д, J=8.28 Гц, 2H), 7.23 (д, J=7.78 Гц, 1H), 6.07 (дд, J=7.65, 2.63 Гц, 1H), 6.03 (д, J=2.51 Гц, 1H), 4.56-4.65 (м, 1H), 4.16-4.25 (м, 2H), 3.60-3.71 (м, 2H), 2.42 (т, J=7.53 Гц, 2H), 2.04-2.14 (м, 2H), 1.80-1.90 (м, 2H), 1.53-1.64 (м, 2H), 0.95 (т, J=7.28 Гц, 3H). MS (ESI) 470 (M+H).

Пример 229. Получение 4-(5-хлор-4-(1-(5-циклогексилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-2-фторбензонитрила



Стадия А. Получение 1-(5-циклогексилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илметансульфоната.

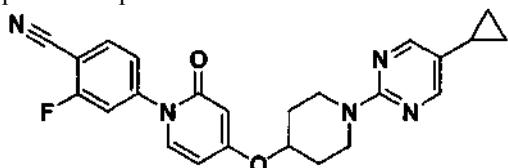
1-(5-Циклопропилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илметансульфонат получают в соответствии с методикой, описанной в примере 173 стадия А и В, заменяя 2-хлор-5-циклогексилпиридин на 2-хлор-5-циклогексилпиридин на стадии А.

Стадия В.

Соединение по примеру 229 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 173, стадия С, заменяя 4-(5-хлор-4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)-2-фторбензонитрил (получают в соответствии с методикой, описанной на стадии В примера 263) на 4-гидроксипиридин-2(1Н)-он, за исключением того, что реакционную смесь нагревают при температуре 140°C в течение 2 ч и при температуре 100°C в течение ночи. Сырое твердое вещество очищают с помощью фреш-хроматографии (SiO_2 , от 0 до 100% EtOAc в CH_2Cl_2).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч. на млн 8.15 (с, 2H), 7.77 (дд, $J=8.28$, 6.78 Гц, 1H), 7.38-7.43 (м, 2H), 7.34 (дд, $J=8.41$, 1.88 Гц, 1H), 6.05 (с, 1H), 4.63-4.71 (м, 1H), 4.01-4.11 (м, 2H), 3.79-3.88 (м, 2H), 2.00-2.11 (м, 2H), 1.88-2.00 (м, 2H), 1.69-1.79 (м, 1H), 0.89-0.96 (м, 2H), 0.56-0.66 (м, 2H). MS (ESI) 466 (M+H).

Пример 230. Получение 4-(4-(1-(5-циклогексилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)-2-фторбензонитрила



Стадия А. Получение трет-бутил-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата.

трет-Бутил-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат получают в соответствии с методикой, описанной в примере 8, стадия В, заменяя трет-бутил-4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилат (получают в соответствии с методикой, описанной на стадии С для примера 1) на изопропил-4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилат. MS (ESI) 295 (M+H).

Стадия В. Получение 4-(пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она.

4-(Пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он получают в соответствии с методикой, описанной в примере 106, стадия А, заменяя трет-бутил-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат на трет-бутил-4-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат. MS (ESI) 195 (M+H).

Стадия С. Получение 4-(1-(5-циклогексилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она.

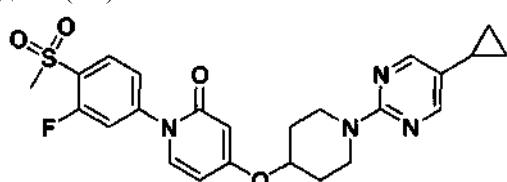
4-(1-(5-Циклопропилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он получают в соответствии с методикой, описанной в примере 106, стадия В, заменяя 2-хлор-5-циклогексилпиридин на 2-хлор-5-циклогексилпиридин, за исключением того, что сырое твердое вещество очищают с помощью фреш-хроматографии (SiO_2 , 100% EtOAc в CH_2Cl_2 и затем от 0 до 10% MeOH в CH_2Cl_2). MS (ESI) 313 (M+H).

Стадия D.

Соединение по примеру 230 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 173, стадия Е, заменяя 2-фтор-4-иодобензонитрил (Матрикс scientific) на 4-бром-2-метил-1-(метилсульфонил)бензол, за исключением того, что реакционную смесь нагревают в условиях микроволнового облучения при температуре 125°C в течение 30 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч. на млн 8.14 (с, 2H), 7.75 (дд, $J=8.28$, 7.03 Гц, 1H), 7.31-7.43 (м, 2H), 7.21 (д, $J=7.78$ Гц, 1H), 6.07 (дд, $J=7.65$, 2.64 Гц, 1H), 5.99 (д, $J=2.51$ Гц, 1H), 4.52-4.62 (м, 1H), 4.13-4.25 (м, 2H), 3.56-3.71 (м, 2H), 1.96-2.12 (м, 2H), 1.78-1.91 (м, 2H), 1.65-1.78 (м, 1H), 0.76-0.96 (м, 2H), 0.57-0.76 (м, 2H). MS (ESI) 432 (M+H).

Пример 231. Получение 4-(1-(5-циклогексилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(3-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она

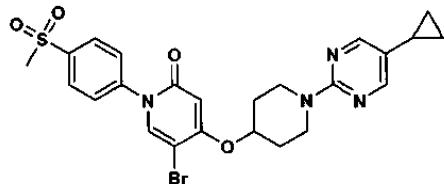


Соединение по примеру 231 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 230, заменяя 4-бром-2-фтор-1-(метилсульфонил)бензол (получают в соответствии с методикой, описанной на стадии D примера 173, заменяя 4-бром-2-фтор-1-иодобензол на 4-бром-1-иодо-2-метилбензол) на 2-фтор-4-иодобензонитрил на стадии D, за исключением того, что реакционную смесь нагревают в условиях мик-

роволнового облучения при температуре 160°C в течение 30 мин.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.07 (с, 2H), 8.02 (т, J=7.91 Гц, 1H), 7.37 (дд, J=10.29, 1.76 Гц, 1H), 7.30 (дд, J=8.41, 1.88 Гц, 1H), 7.15 (д, J=7.78 Гц, 1H), 6.01 (дд, J=7.65, 2.64 Гц, 1H), 5.93 (д, J=2.51 Гц, 1H), 4.43-4.56 (м, 1H), 4.05-4.17 (м, 2H), 3.50-3.62 (м, 2H), 3.19 (с, 3H), 1.89-2.07 (м, 2H), 1.70-1.89 (м, 2H), 1.60-1.70 (м, 1H), 0.68-0.92 (м, 2H), 0.46-0.68 (м, 2H). MS (ESI) 485 (M+H).

Пример 233. Получение 5-бром-4-(1-(5-циклогексилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илюксии)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она, TFA соли



Стадия А. Получение 3,5-дигром-4-гидроксикиридин-2(1Н)-она.

К 4-гидроксикиридин-2(1Н)-ону (5,55 г, 50 ммоль) добавляют 48% водный раствор гидробромовой кислоты (50 мл, 921 ммоль), чтобы получить раствор бледно-рыжего цвета. Добавляют бром (5,67 мл, 110 ммоль), чтобы получить раствор желтого цвета. Через 3 дня образуется осадок желтого цвета. К реакционной смеси добавляют 300 мл воды, вызывая образование густой суспензии белого цвета, которую перемешивают в течение часа. Реакционную смесь фильтруют и промывают 4×50 мл воды, что дает на выходе продукт (13,506 г, 1,81 ммоль, количественный выход) в виде порошка белого цвета. MS (ESI) 190 (M+1).

Стадия В. Получение 5-бром-4-гидроксикиридин-2(1Н)-она.

К 3,5-дигром-4-гидроксикиридин-2(1Н)-ону (5,4 г, 20,08 ммоль) в колбе для извлечения продукта объемом 200 мл добавляют гидробромид (50 мл, 442 ммоль, 48% водным раствором), чтобы получить суспензию грязно-белого цвета. К реакционной смеси добавляют анилин (1,830 мл, 20,08 ммоль), чтобы получить суспензию бледно-рыжего цвета, и смесь перемешивают при температуре 60°C в течение 4 ч. Образуется осадок белого цвета. После охлаждения до комнатной температуры твердое вещество отфильтровывают и промывают 25 мл воды, что дает на выходе сырой продукт (2,071 г, 10,9 ммоль, 54%) в виде порошка рыжего цвета. Значение pH водной смеси доводят до значения pH, равного ~12 (рН бумага), используя 21 мл 50% водного раствора NaOH, вызывая в основном образование студенистого осадка грязно-белого цвета. Осадок собирают и промывают водой, что дает на выходе дополнительное количество сырого продукта (1,1 г, 29%). MS (ESI) 190 (M+H).

Стадия С. Получение 5-бром-4-гидрокси-1-(4-(метилсульфонил)фенил)киридин-2(1Н)-она.

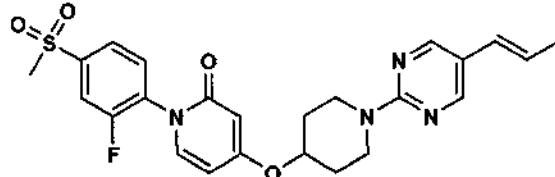
Промежуточное соединение получают в соответствии с методикой, описанной в примере 221, заменивая 5-бром-4-гидроксикиридин-2(1Н)-он на 4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрил на стадии А. MS (ESI) 345 (M+H).

Стадия D.

Соединение по примеру 233 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 221, заменивая 5-бром-4-гидрокси-1-(4-(метилсульфонил)фенил)киридин-2(1Н)-он на 4-гидрокси-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрил на стадии В.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ч.на млн 8.36 (с, 2H), 8.11 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.48-7.70 (м, 3H), 6.55 (с, 1H), 4.88 (с, 1H), 4.28 (д, J=13.75 Гц, 2H), 3.92 (т, J=10.17 Гц, 2H), 3.11 (с, 3H), 2.06-2.25 (м, 4H), 1.77-1.92 (м, 1H), 1.02-1.15 (м, 2H), 0.66-0.78 (м, 2H). MS (ESI) 494 (M+H).

Пример 235. Получение (E)-1-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-(проп-1-енил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-илюксии)киридин-2(1Н)-она



Стадия А. Получение (E)-2-хлор-5-(проп-1-енил)пиридинина.

Под внутреннюю поверхность смеси 5-бром-2-хлорпиридинина (2,027 г, 10,48 ммоль), (E)-проп-1-енилбороновой кислоты (1,350 г, 15,72 ммоль), PdCl₂(dpff)-CH₂Cl₂ (0,428 г, 0,524 ммоль) и карбоната калия (4,35 г, 31,4 ммоль) в толуоле (20 мл) и воде (0,5 мл) пробулькивают азот в течение 1 мин и затем помещают на масляную баню при температуре 90°C на 5 ч. Добавляют 200 мл EtOAc и затем реакционную смесь промывают 3×200 мл воды, сушат MgSO₄, фильтруют и концентрируют до получения 1,53 г твердого вещества коричневого цвета. Указанное вещество очищают с помощью фреш-хроматографии (5% EtOAc в гексане), что дает на выходе продукт (681 мг) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. MS (ESI) 155.7 (M+I).

Стадия В. Получение (E)-1-(5-(проп-1-енил)пирамидин-2-ил)пиперидин-4-ола.

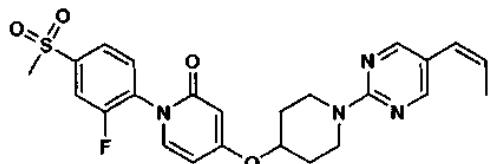
Используя (E)-2-хлор-5-(проп-1-енил)пирамидин (пример 235, стадия А), (E)-1-(5-(проп-1-енил)пирамидин-2-ил)пиперидин-4-ол получают, как описано в примере 142, стадия А. MS (ESI) 220.2 (M+).

Стадия С.

К 1-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-4-гидроксиридин-2(1Н)-ону (28 мг, 0,099 ммоль) из примера 142, стадия D, (E)-1-(5-(проп-1-енил)пирамидин-2-ил)пиперидин-4-олу (26,0 мг, 0,119 ммоль) и трифенилfosфину (33,7 мг, 0,128 ммоль) добавляют ТГФ (0,5 мл). К полученной суспензии белого цвета добавляют диэтилазодикарбоксилат (0,020 мл, 0,128 ммоль), чтобы получить раствор желтого цвета. Образуется осадок бледно-рыжего цвета в течение 135 мин. Через 230 мин добавляют 2 мл эфира. Реакционную смесь фильтруют и затем промывают 3×1 мл эфира, что дает соединение по примеру 235 (24 мг, 0,049 ммоль, 49%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 1,81-1,86 (м, 1H), 1,88 (д, J=6.60 Гц, 4H), 2,08 (ddd, J=13.06, 3.71, 3.57 Гц, 2H), 3,12 (с, 3H), 3,64-3,73 (м, 2H), 4,16-4,24 (м, 2H), 4,56-4,62 (м, 1H), 6,02 (д, J=2.20 Гц, 1H), 6,06-6,14 (м, 2H), 6,20 (д, 1H), 7,13 (д, J=7.15 Гц, 1H), 7,64 (т, J=7.70 Гц, 1H), 7,80-7,93 (м, 2H), 8,32 (с, 2H). MS (ESI) 485.2 (M+).

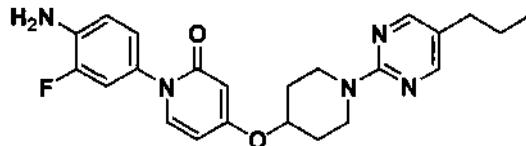
Пример 236. Получение (Z)-1-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-(проп-1-енил)пирамидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она



Соединение по примеру 236 получают, используя последовательность, описанную в примере 23, и заменяя (2)-проп-1-енилбороновую кислоту на (E)-проп-1-енилбороновую кислоту на стадии А.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 1,77-1,97 (м, 3H), 2,04-2,17 (м, 1H), 3,1 (с, 3H), 3,49 (кв., J=6,78 Гц, 1H), 3,63-3,80 (м, 1H), 4,11-4,30 (м, 1H), 4,60 (ddd, J=7,29, 3,85, 3,71 Гц, 1H), 5,79 (dq, J=11,55, 7,15 Гц, 1H), 6,03 (д, J=2,20 Гц, 1H), 6,09 (dd, J=7,70, 2,75 Гц, 1H), 6,18 (д, J=11,55 Гц, 1H), 7,14 (д, J=7,70 Гц, 1H), 7,64 (т, J=7,70 Гц, 1H), 7,79-7,95 (м, 1H), 8,33 (с, 1H). MS (ESI) 485.2 (M+).

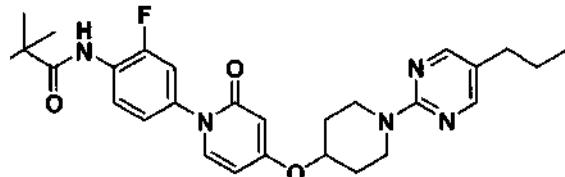
Пример 238. Получение 1-(4-амино-3-фторфенил)-4-(1-(5-пропилпирамидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она



Соединение по примеру 238 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 173, заменяя 2-фтор-4-иодоанилин (Aldrich) на 4-бром-2-метил-1-(метилсульфонил)бензол на стадии Е, за исключением того, что реакционную смесь нагревают в условиях микроволнового облучения при температуре 100°C в течение 30 мин и затем при температуре 130°C при температуре 30 мин.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8,18 (с, 2H), 7,20 (д, J=7,53 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=11,29, 2,26 Гц, 1H), 6,92-6,99 (м, 1H), 6,80-6,88 (м, 1H), 6,01 (д, J=2,51 Гц, 1H), 5,97 (dd, J=7,53, 2,51 Гц, 1H), 4,51-4,62 (м, 1H), 4,15-4,28 (м, 2H), 3,88 (широкий с, 2H), 3,57-3,69 (м, 2H), 2,42 (т, J=7,53 Гц, 2H), 1,97-2,18 (м, 2H), 1,77-1,97 (м, 2H), 1,53-1,66 (м, 2H), 0,96 (т, J=7,28 Гц, 3H). MS (ESI) 424 (M+H).

Пример 239. Получение N-(2-фтор-4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпирамидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2H)-ил)фенил)пиваламида

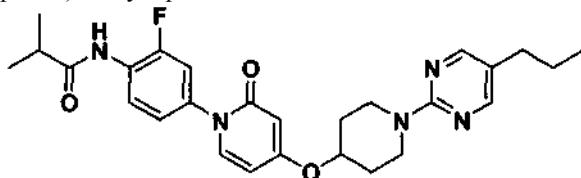


Соединение по примеру 239 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 208, заменяя 1-(4-амино-3-фторфенил)-4-(1-(5-пропилпирамидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он на 1-(4-аминофенил)-4-(1-(5-пропилпирамидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он и заменяя пивалоилхлорид (Aldrich) на изобутирилхлорид, за исключением того, что сырое твердое вещество очищают с помощью флеш-хроматографии (SiO₂, от 0 до 100% EtOAc в CH₂Cl₂).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8,51 (т, J=8,66 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 7,68 (д, J=3,51 Гц, 1H), 7,25-7,30 (м, 1H), 7,17-7,25 (м, 1H), 7,12 (д, J=8,78 Гц, 1H), 5,96-6,06 (м, 2H), 4,51-4,63 (м, 1H), 4,15-4,26

(м, 2H), 3.59-3.69 (м, 2H), 2.43 (т, $J=7.53$ Гц, 2H), 1.97-2.15 (м, 2H), 1.79-1.97 (м, 2H), 1.54-1.65 (м, 2H), 1.36 (с, 9H), 0.96 (т, $J=7.28$ Гц, 3H). MS (ESI) 508 (M+H).

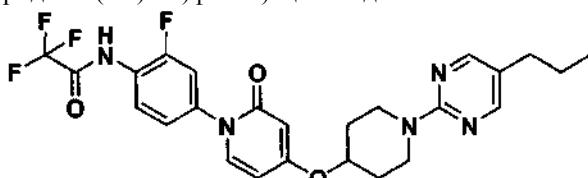
Пример 240. Получение N-(2-фтор-4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2H)-ил)фенил)изобутирамида



Соединение по примеру 240 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 208, заменяя 1-(4-амино-3-фторфенил)-4-(1-(5-пропилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он на 1-(4-аминофенил)-4-(1-(5-пропилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он, за исключением того, что сырое твердое вещество очищают с помощью фреш-хроматографии (SiO_2 , от 0 до 100% EtOAc в CH_2Cl_2).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч. на млн 8.54 (т, $J=8.66$ Гц, 1H), 8.43 (с, 2H), 7.46 (д, $J=3.26$ Гц, 1H), 7.32 (д, $J=7.53$ Гц, 1H), 7.25 (дд, $J=11.42, 2.38$ Гц, 1H), 7.12 (д, $J=8.78$ Гц, 1H), 6.39 (д, $J=2.51$ Гц, 1H), 6.18 (дд, $J=7.65, 2.64$ Гц, 1H), 4.67-4.77 (м, 1H), 4.05-4.18 (м, 2H), 3.93-4.05 (м, 2H), 2.57-2.70 (м, 1H), 2.53 (т, $J=7.53$ Гц, 2H), 2.10-2.21 (м, 2H), 1.97-2.10 (м, 2H), 1.59-1.71 (м, 2H), 1.31 (д, $J=7.03$ Гц, 6H), 1.00 (т, $J=7.28$ Гц, 3H). MS (ESI) 494 (M+H).

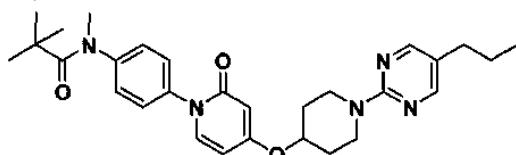
Пример 241. Получение 2,2,2-трифтор-N-(2-фтор-4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2H)-ил)фенил)ацетамида



Соединение по примеру 241 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 239, заменяя 2,2,2-трифторуксусный ангидрид (Aldrich) на пивалоилхлорид.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч. на млн 8.29-8.42 (м, 2H), 8.19 (с, 2H), 7.36 (дд, $J=11.17, 2.38$ Гц, 1H), 7.16-7.25 (м, 2H), 6.05 (дд, $J=7.65, 2.64$ Гц, 1H), 6.02 (д, $J=2.51$ Гц, 1H), 4.53-4.65 (м, 1H), 4.15-4.26 (м, 2H), 3.60-3.71 (м, 2H), 2.43 (т, $J=7.53$ Гц, 2H), 2.00-2.15 (м, 2H), 1.75-1.98 (м, 2H), 1.52-1.66 (м, 2H), 0.96 (т, $J=7.40$ Гц, 3H). MS (ESI) 520 (M+H).

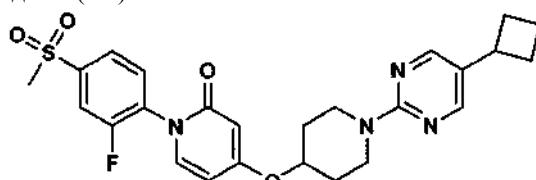
Пример 242. Получение N-метил-N-(4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2H)-ил)фенил)пиваламида



К перемешиваемой суспензии гидрида натрия (9,1 мг, 0,23 ммоль), N-(4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2H)-ил)фенил)пиваламида (15 мг, 0,030 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляют метилиодид (10 мкл, 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Затем ее гасят H_2O и экстрагируют EtOAc . Органический слой концентрируют в вакууме до получения твердого вещества белого цвета. Твердое вещество очищают с помощью фреш-хроматографии (SiO_2 , от 0 до 100% EtOAc в CH_2Cl_2), что дает на выходе 10 мг требуемого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч. на млн 8.19 (с, 2H), 7.39-7.48 (м, 2H), 7.32-7.39 (м, 2H), 7.26 (д, $J=2.01$ Гц, 1H), 5.98-6.09 (м, 2H), 4.55-4.64 (м, 1H), 4.16-4.28 (м, 2H), 3.59-3.71 (м, 2H), 3.27 (с, 3H), 2.43 (т, $J=7.40$ Гц, 2H); 1.98-2.22 (м, 2H), 1.74-1.98 (м, 2H), 1.53-1.66 (м, 2H), 1.12 (с, 9H), 0.96 (т, $J=7.28$ Гц, 3H). MS (ESI) 504 (M+H).

Пример 243. Получение 4-(1-(5-цикlobутилпириимида-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она



Стадия А. Получение 2-хлор-5-цикlobутилпиримидина.

Колбу для извлечения продукта объемом 100 мл, содержащую 5-бром-2-хлорпиримидин (816 мг, 4,22 ммоль) помещают под вакуум, затем помещают в атмосферу азота. В колбу добавляют дихлорметан (3 мл), $\text{PdCl}_2(\text{dpf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (172 мг, 0,211 ммоль) и затем бромид циклобутилцинка(II) (8,44 мл, 4,22 ммоль, 1,3М раствор в ТГФ) в течение 1-2 мин. Реакционную смесь гасят при температуре в течение 2 ч с помощью 20 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl и 50 мл EtOAc . Органический слой промывают 20 мл каждый раз соответственно насыщенным водным раствором NaHCO_3 и затем NaCl , сушат MgSO_4 , фильтруют и концентрируют до получения 0,88 г масла желтого цвета, содержащего некоторое количество твердого вещества. Полученный продукт очищают с помощью фреш-хроматографии (5-10% EtOAc в гексане), что дает на выходе продукт (253 мг, 1,50 ммоль, 36%) в виде жидкости слегка бледно-желтого цвета с некоторым небольшим количеством кристаллического продукта. MS (ESI) 169.1 ($M+1$).

Стадия В. Получение 1-(5-цикlobутилпиримидина-2-ил)пиперидин-4-ола.

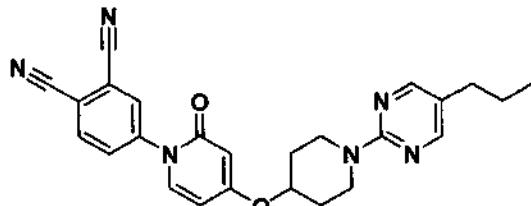
Указанный продукт получают, как описано в примере 142, стадия А, заменяя 2-хлор-5-цикlobутилпиримидин на 2-хлор-5-пропилпиримидин. MS (ESI) 234.2 ($M+1$).

Стадия С. Получение.

К смеси 1-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-4-гидроксиридин-2(1Н)-она (56,7 мг, 0,20 ммоль), 1-(5-цикlobутилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ола (56,0 мг, 0,240 ммоль) и трифенилfosфина (68,2 мг, 0,260 ммоль) добавляют ТГФ (1 мл), чтобы получить суспензию белого цвета, затем добавляют (Е)-диэтилдиазен-1,2-дикарбоксилат (0,041 мл, 0,260 ммоль), приводя к завершению растворения твердого вещества и получению раствора желтого цвета в течение 1-2 мин. Через 55 мин к прозрачному реакционному раствору по-прежнему светло-желтого цвета добавляют 5 мл эфира, вызывая образование осадка грязно-белого цвета. Фильтрование после перемешивания в течение 5 мин и промывание 4×1 мл эфиром дает на выходе соединение по примеру 243 (74 мг, 0,145 ммоль, 73%) в виде порошка грязно-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч. на млн 1.21 (т, $J=7.03$ Гц, 2H), 1.75-1.95 (м, 3H), 1.96-2.18 (м, 5H), 2.25-2.40 (м, 2H), 3.12 (с, 3H), 3.38 (т, $J=8.57$ Гц, 1H), 3.48 (кв., $J=7.03$ Гц, 1H), 3.58-3.70 (м, 2H), 4.21 (дд, $J=13.51, 6.92, 3.73$ Гц, 2H), 4.45-4.69 (м, 1H), 4.58 (дд, $J=7.58, 3.95, 3.84$ Гц, 1H), 6.02 (д, $J=2.64$ Гц, 1H), 6.08 (дд, $J=7.91, 2.64$ Гц, 1H), 7.13 (д, $J=1.47$ Гц, 1H), 7.51-7.70 (м, 1H), 7.80-7.93 (м, 2H), 8.23 (с, 2H). MS (ESI) 499.2 ($M+1$).

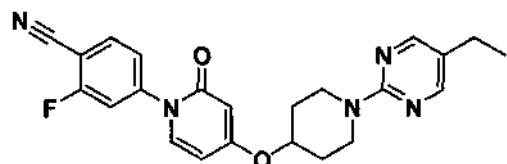
Пример 244. Получение 4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2H)-ил)фталонитрила



Соединение по примеру 244 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 173, заменяя 4-иодофталонитрил (Aldrich) на 4-бром-2-метил-1-(метилсульфонил)бензол на стадии Е, за исключением того, что реакционную смесь нагревают в условиях микроволнового облучения при температуре 140°C в течение 30 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч. на млн 8.19 (с, 2H), 7.92-8.00 (м, 2H), 7.84 (дд, $J=8.53, 2.01$ Гц, 1H), 7.22 (д, $J=7.53$ Гц, 1H), 6.13 (дд, $J=7.78, 2.51$ Гц, 1H), 6.01 (д, $J=2.51$ Гц, 1H), 4.55-4.65 (м, 1H), 4.16-4.27 (м, 2H), 3.60-3.71 (м, 2H), 2.43 (т, $J=7.53$ Гц, 2H), 1.98-2.15 (м, 2H), 1.81-1.98 (м, 2H), 1.54-1.66 (м, 2H), 0.96 (т, $J=7.28$ Гц, 3H). MS (ESI) 441 ($M+1$).

Пример 245. Получение 4-(4-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-2-фторбензонитрила

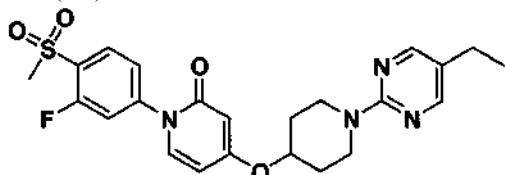


Соединение по примеру 245 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 230, заменяя 2-хлор-5-этилпиримидин (Aldrich) на 2-хлор-5-циклогексилпиримидин на стадии С. На стадии D реакционную смесь нагревают в условиях микроволнового облучения при температуре 140°C в течение 30 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч. на млн 8.20 (с, 2H), 7.76 (дд, $J=8.16, 6.90$ Гц, 1H), 7.32-7.42 (м, 2H), 7.21 (д, $J=7.78$ Гц, 1H), 6.07 (дд, $J=7.65, 2.64$ Гц, 1H), 6.00 (д, $J=2.76$ Гц, 1H), 4.53-4.62 (м, 1H), 4.14-4.26 (м, 2H), 3.58-3.70 (м, 2H), 2.49 (кв., $J=7.70$ Гц, 2H), 1.97-2.14 (м, 2H), 1.76-1.97 (м, 2H), 1.21 (т, $J=7.53$ Гц,

3H). MS (ESI) 420 (M+H).

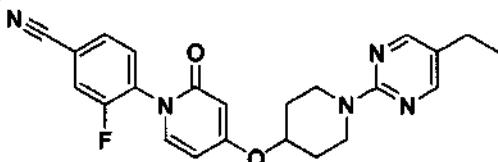
Пример 246. Получение 4-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(3-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1H)-она



Соединение по примеру 246 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 230, заменяя 2-хлор-5-этилпиримидин (Aldrich) на 2-хлор-5-циклогексилпиримидин на стадии С и заменяя 4-бром-2-фтор-1-(метилсульфонил)бензол (получают в соответствии с методикой, описанной на стадии D примера 173, заменяя 4-бром-2-фтор-1-иодобензол на 4-бром-1-иодо-2-метилбензол) на 2-фтор-4-иодобензонитрил на стадии D, за исключением того, что реакционную смесь нагревают в условиях микроволнового облучения при температуре 160°C в течение 30 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.21 (с, 2H), 8.05-8.17 (м, 1H), 7.46 (дд, J=10.29, 1.76 Гц, 1H), 7.38 (дд, J=8.28, 2.01 Гц, 1H), 7.23 (д, J=7.78 Гц, 1H), 6.10 (дд, J=7.78, 2.51 Гц, 1H), 6.02 (д, J=2.51 Гц, 1H), 4.54-4.64 (м, 1H), 4.16-4.27 (м, 2H), 3.60-3.71 (м, 2H), 3.27 (с, 3H), 2.50 (кв, J=7.53 Гц, 2H), 1.98-2.16 (м, 2H), 1.80-1.98 (м, 2H), 1.22 (т, J=7.65 Гц, 3H). MS (ESI) 473 (M+H).

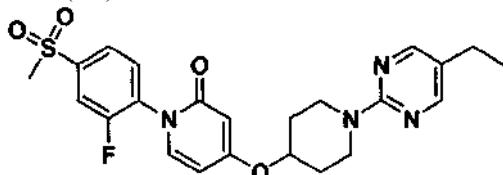
Пример 247. Получение 4-(4-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-фторбензонитрила



Соединение по примеру 247 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 190, заменяя 2-хлор-5-этилпиримидин (Aldrich) на 2-хлор-5-циклогексилпиримидин, за исключением того, что реакционную смесь перемешивают при температуре 120°C в течение 6 ч.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.21 (с, 2H), 7.52-7.63 (м, 3H), 7.12 (дд, J=7.78, 1.00 Гц, 1H), 6.08 (дд, J=7.78, 2.51 Гц, 1H), 6.02 (д, J=2.51 Гц, 1H), 4.54-4.64 (м, 1H), 4.17-4.26 (м, 2H), 3.60-3.71 (м, 2H), 2.50 (кв., J=7.61 Гц, 2H), 2.04-2.16 (м, 2H), 1.79-1.93 (м, 2H), 1.22 (т, J=7.65 Гц, 3H). MS (ESI) 420 (M+H).

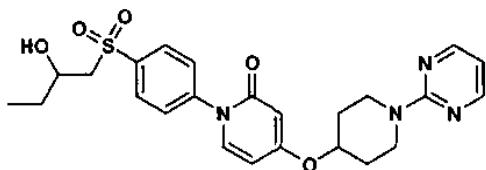
Пример 248. Получение 4-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1H)-она



Суспензию 4-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1H)-она (127 мг, 0,424 ммоль, получают в соответствии с методикой, описанной в примере 230, стадия С, заменяя 2-хлор-5-этилпиримидин (Aldrich) на 2-хлор-5-циклогексилпиримидин), гидрида натрия (60 вес.% неорганическое масло, 21 мг, 0,51 ммоль) и ДМФА (5 мл) продувают аргоном и затем перемешивают при комнатной температуре в течение часа. К реакционной смеси добавляют 1,2-дифтор-4-(метилсульфонил)бензол (90 мг, 0,47 ммоль, Матрикс Scientific) и затем нагревают при температуре 110°C в течение часа. Полученную смесь гасят H₂O и экстрагируют EtOAc. Органический слой концентрируют в вакууме до получения твердого вещества желтого цвета. Твердое вещество очищают с помощью фреш-хроматографии (SiO₂, от 0 до 100% EtOAc в CH₂Cl₂), что дает на выходе 91 мг требуемого продукта в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.20 (с, 2H), 7.83-7.91 (м, 2H), 7.64 (дд, J=8.53, 6.78 Гц, 1H), 7.13 (дд, J=7.53, 1.00 Гц, 1H), 6.08 (дд, J=7.65, 2.64 Гц, 1H), 6.03 (д, J=2.51 Гц, 1H), 4.54-4.63 (м, 1H), 4.16-4.27 (м, 2H), 3.60-3.70 (м, 2H), 3.12 (с, 3H), 2.49 (кв., J=7.53 Гц, 2H), 1.97-2.15 (м, 2H), 1.78-1.97 (м, 2H), 1.21 (т, J=7.53 Гц, 3H). MS (ESI) 473 (M+H).

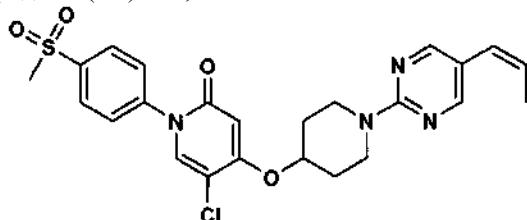
Пример 249. Получение 1-(4-(2-гидроксибутилсульфонил)фенил)-4-(1-(пиримидина-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1H)-она, TFA соли



Суспензию (метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она (104 мг, 0,206 ммоль) в ТГФ (12 мл) охлаждают до температуры -78°C и добавляют трет-бутиллития (0,242 мл, 0,411 ммоль, 1,7М раствор в пентане). Тонкая суспензия бледно-желтого цвета становится очень густой. Через 30 мин добавляют пропиональдегид (0,030 мл, 0,411 ммоль) и затем охлаждающую баню удаляют. Реакционную смесь гасят в течение 10 мин с помощью 20 мл насыщенного водного раствора NH₄Cl, затем экстрагируют 30 мл CH₂Cl₂. Органический слой сушат MgSO₄, фильтруют и концентрируют, что дает 102 мг твердого вещества красно-коричневого цвета. Указанный продукт очищают с помощью препаративной HPLC (C 18, 10-90% MeOH в воде, содержащей 0,1% TFA), что дает соединение по примеру 249 (15 мг, 0,028 ммоль, 14%) в виде масла бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 0.82-0.94 (м, 3H), 1.41-1.58 (м, 2H), 1.76-1.96 (м, 2H), 1.93-2.15 (м, 2H), 3.13-3.40 (м, 6H), 3.64-3.80 (м, 2H), 3.95-4.18 (м, 2H), 4.48-4.71 (м, 1H), 6.00 (д, J=2.20 Гц, 1H), 6.05-6.17 (м, 1H), 6.54 (т, J=4.83 Гц, 1H), 7.25 (д, J=7.91 Гц, 2H), 7.55 (д, J=8.35 Гц, 2H), 8.03 (д, J=8.79 Гц, 2H), 8.33 (д, J=4.83 Гц, 1H). MS (ESI) 485.2 (M+1).

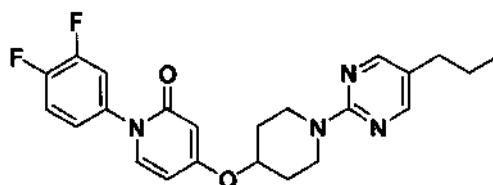
Пример 250. Получение (Z)-5-хлор-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-(проп-1-енил)пирамидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она, TFA соли



К смеси 5-хлор-4-гидрокси-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она (35 мг, 0,117 ммоль), (Z)-1-(5-(проп-1-енил)пирамидин-2-ил)пиперидин-4-ола (30,7 мг, 0,140 ммоль (получают, как описано в примере 236) и трифенилfosфина (39,8 мг, 0,152 ммоль) в ТГФ (2 мл) медленно добавляют (E)-диэтилдиазен-1,2-дикарбоксилат (0,024 мл, 0,125 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляют диэтиловый эфир (10 мл). Осадок собирают и промывают диэтиловым эфиром (2×), что дает соединение по примеру 250 (5 мг, 8,55%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.31-8.44 (м, 2H), 8.09 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.63 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.43 (с, 1H), 6.18 (д, J=1.55 Гц, 1H), 6.02-6.10 (м, 1H), 5.81-5.93 (м, 1H), 4.74 (широкий с, 1H), 3.98-4.11 (м, 4H), 3.49 (с, 3H), 3.09 (с, 3H), 2.07 (широкий с, 4H). MS (ESI) 501 (M+H).

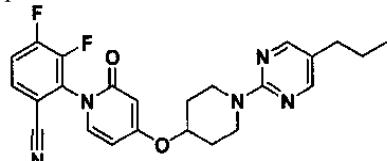
Пример 251. Получение 1-(3,4-дифторфенил)-4-(1-(5-пропилпирамидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она



Соединение по примеру 251 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 244, замения 1,2-дифтор-4-иодобензол (Матрикс Scientific) на 4-иодофталонитрил.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.19 (с, 2H), 7.29-7.33 (м, 1H), 7.24-7.28 (м, 1H), 7.20 (д, J=7.28 Гц, 1H), 7.13 (д, J=8.03 Гц, 1H), 5.88-6.18 (м, 2H), 4.49-4.68 (м, 1H), 4.09-4.32 (м, 2H), 3.48-3.77 (м, 2H), 2.43 (т, J=7.40 Гц, 2H), 2.00-2.23 (м, 2H), 1.75-1.95 (м, 2H), 1.47-1.70 (м, 2H), 0.96 (т, J=7.28 Гц, 3H). MS (ESI) 427 (M+H).

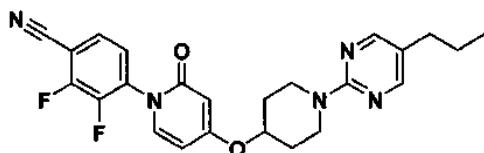
Пример 252. Получение 3,4-дифтор-2-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпирамидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2Н)-ил)бензонитрила



Соединение по примеру 252 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 248, заменяя 4-(1-(5-пропилпиrimидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он (получают в соответствии с методикой, описанной в примере 173, стадия С) на 4-(1-(5-этилпиrimидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он и заменяя 2,3,4-трифтормезонитрил (Oakwood) на 1,2-дифтор-4-(метилсульфонил)бензол.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.10 (с, 2H), 7.43-7.60 (м, 1H), 7.27-7.43 (м, 1H), 7.02 (д, J=7.78 Гц, 1H), 6.05 (дд, J=7.65, 2.64 Гц, 1H), 5.96 (д, J=2.51 Гц, 1H), 4.43-4.60 (м, 1H), 4.08-4.24 (м, 2H), 3.49-3.66 (м, 2H), 2.34 (т, J=7.53 Гц, 2H), 1.99-2.08 (м, 2H), 1.71-1.88 (м, 2H), 1.43-1.59 (м, 2H), 0.87 (т, J=7.28 Гц, 3H). MS (ESI) 452 (M+H).

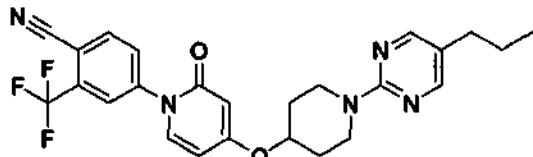
Пример 253. Получение 2,3-дифтор-4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиrimидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2H)-ил)бензонитрила



Соединение по примеру 253 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 248, заменяя 4-(1-(5-пропилпиrimидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он (получают в соответствии с методикой, описанной в примере 173, стадия С) на 4-(1-(5-этилпиrimидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он и заменяя 2,3,4-трифтормезонитрил (Oakwood) на 1,2-дифтор-4-(метилсульфонил)бензол.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.10 (с, 2H), 7.35-7.53 (м, 1H), 7.21-7.35 (м, 1H), 7.03 (д, J=7.03 Гц, 1H), 6.01 (дд, J=7.65, 2.64 Гц, 1H), 5.93 (д, J=2.51 Гц, 1H), 4.43-4.54 (м, 1H), 4.05-4.19 (м, 2H), 3.50-3.66 (м, 2H), 2.34 (т, J=7.53 Гц, 2H), 1.93-2.11 (м, 2H), 1.72-1.83 (м, 2H), 1.42-1.56 (м, 2H), 0.87 (т, J=7.28 Гц, 3H). MS (ESI) 452 (M+H).

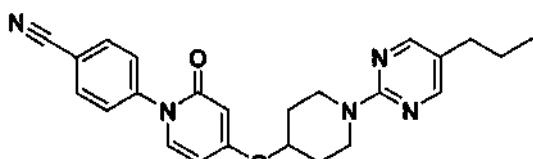
Пример 254. Получение 4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиrimидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2H)-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила



Соединение по примеру 254 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 244, заменяя 4-иодо-2-(трифторметил)бензонитрил (Aldrich) на 4-иодофталонитрил.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.19 (с, 2H), 7.98 (д, J=8.28 Гц, 1H), 7.88 (д, J=2.01 Гц, 1H), 7.80 (дд, J=8.28, 2.01 Гц, 1H), 7.24 (д, J=7.78 Гц, 1H), 6.12 (дд, J=7.65, 2.64 Гц, 1H), 6.02 (д, J=2.51 Гц, 1H), 4.55-4.65 (м, 1H), 4.14-4.28 (м, 2H), 3.60-3.73 (м, 2H), 2.43 (т, J=7.53 Гц, 2H), 2.05-2.15 (м, 2H), 1.80-1.93 (м, 2H), 1.53-1.66 (м, 2H), 0.96 (т, J=7.28 Гц, 3H). MS (ESI) 484 (M+H).

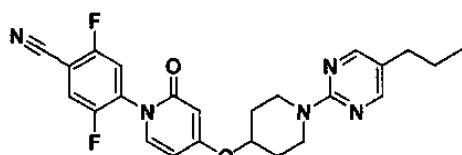
Пример 255. Получение 4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиrimидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2H)-ил)бензонитрила



Соединение по примеру 255 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 244, заменяя 4-иодобензонитрил (Transworld) на 4-иодофталонитрил.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.19 (с, 2H), 7.77-7.83 (м, 2H), 7.53-7.59 (м, 2H), 7.23 (д, J=7.53 Гц, 1H), 6.07 (дд, J=7.65, 2.64 Гц, 1H), 6.02 (д, J=2.51 Гц, 1H), 4.54-4.64 (м, 1H), 4.16-4.28 (м, 2H), 3.59-3.70 (м, 2H), 2.43 (т, J=7.53 Гц, 2H), 1.98-2.17 (м, 2H), 1.78-1.98 (м, 2H), 1.51-1.66 (м, 2H), 0.96 (т, J=7.40 Гц, 3H). MS (ESI) 416 (M+H).

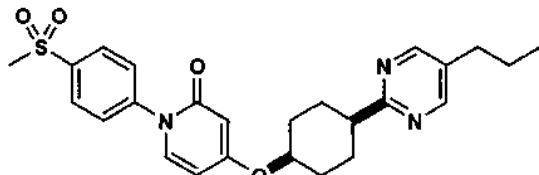
Пример 256. Получение 2,5-дифтор-4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиrimидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2H)-ил)бензонитрила



Соединение по примеру 256 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 252, заменив 2,4,5-трифторбензонитрил (Aldrich) на 2,3,4-трифторбензонитрил.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.13 (с, 2H), 7.49 (дд, J=8.25, 5.50 Гц, 1H), 7.33 (дд, J=8.25, 5.50 Гц, 1H), 7.06 (д, J=7.70 Гц, 1H), 6.03 (дд, J=7.70, 2.20 Гц, 1H), 5.96 (д, J=2.75 Гц, 1H), 4.48-4.59 (м, 1H), 4.10-4.20 (м, 2H), 3.52-3.69 (м, 2H), 2.37 (т, J=7.70 Гц, 2H), 2.00-2.09 (м, 2H), 1.75-1.85 (м, 2H), 1.45-1.59 (м, 2H), 0.90 (т, J=7.42 Гц, 3H). MS (ESI) 452 (M⁺H).

Пример 257. Получение цис-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(4-(5-пропилпирамидин-2-ил)циклогексилокси)пиридин-2(1Н)-она, TFA соли



Стадия А. Получение 2-((диметиламино)метилен)пентаналя.

К раствору оксихлорида фосфора (2,330 мл, 25,00 ммоль, Aldrich) в 1,2-дихлорэтане (5,0 мл) при температуре 0°C добавляют ДМФА (7,74 мл, 100 ммоль, EMD) в 1,2-дихлорэтане (10,0 мл) в течение 10 мин. Смесь перемешивают при температуре 0°C в течение 20 мин и затем нагревают до комнатной температуры. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч добавляют по каплям (в течение 5 мин) валеральдегид (2,66 мл, 25,0 ммоль, Aldrich) в 1,2-дихлорэтане (5,0 мл) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 50 мин и при температуре 85°C в течение 50 мин. Охлажденную реакционную смесь выливают в смесь льда и K₂CO₃ (7,5 г) с последующим добавлением насыщенного водного раствора K₂CO₃, пока значение pH смеси не будет около 10. К указанной выше смеси добавляют диметиламин (8,0 мл, 40 вес.% раствор в воде, Aldrich) и реакционную смесь нагревают при температуре 80°C в течение часа, охлаждают и упаривают при пониженном давлении, чтобы удалить 1,2-дихлорэтан. Полученную смесь затем нагревают при температуре 95°C в течение часа, охлаждают до комнатной температуры и экстрагируют EtOAc (3×). Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют в вакууме. Остаток отгоняют при пониженном давлении (1 торр при температуре 145-155°C масляной бани), что дает на выходе указанное в заголовке соединение (200 мг, 5,7%) в виде масла оранжевого цвета.

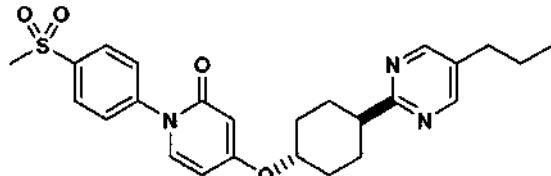
¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.85 (с, 1H), 6.48 (с, 1H), 3.13 (с, 6H), 2.30-2.45 (м, 2H), 1.32-1.53 (м, 2H), 0.93 (т, J=7.42 Гц, 3H).

Стадия В.

Соединение по примеру 257 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 214, заменив 2-((диметиламино)метилен)пентаналь на (E)-3-(диметиламино)акрилальдегид на стадии С.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.59 (с, 2H), 8.08 (д, J=8.61 Гц, 2H), 7.64 (д, J=8.42 Гц, 2H), 7.24 (д, J=7.69 Гц, 1H), 6.16 (дд, J=7.69, 2.38 Гц, 1H), 6.05 (д, J=2.38 Гц, 1H), 4.67 (видимый широкий с, 1H), 3.11 (с, 3H), 3.00-3.10 (м, 1H), 2.60 (т, J=7.60 Гц, 2H), 2.07-2.29 (м, 4H), 1.90-1.98 (м, 2H), 1.82 (т, J=13.37 Гц, 2H), 1.63-1.75 (м, 2H), 1.01 (т, J=7.33 Гц, 3H). MS (ESI) 468 (M⁺H).

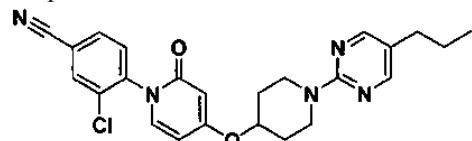
Пример 258. Получение транс-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(4-(5-пропилпирамидин-2-ил)циклогексилокси)пиридин-2(1Н)-она, TFA соли



Соединение по примеру 258 получают, как описано выше в примере 257, и отделяют форму цис-изомера с помощью препаративной HPLC, что дает на выходе указанное в заголовке соединение.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.57 (с, 2H), 8.09 (д, J=8.61 Гц, 2H), 7.64 (д, J=8.61 Гц, 2H), 7.24 (д, J=7.51 Гц, 1H), 6.03-6.13 (м, 2H), 4.30-4.44 (м, 1H), 3.11 (с, 3H), 2.88-3.06 (м, 1H), 2.60 (т, J=7.69 Гц, 2H), 2.30-2.41 (м, 2H), 2.24-2.36 (м, 2H), 2.14-2.26 (м, 2H), 1.78-1.92 (м, 2H), 1.64-1.75 (м, 2H), 1.01 (т, J=7.33 Гц, 3H). MS (ESI) 468 (M⁺H).

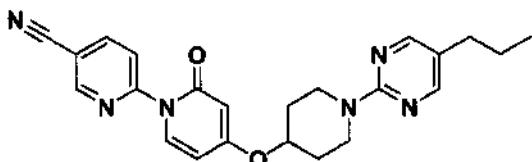
Пример 259. Получение 3-хлор-4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпирамидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2Н)-ил)бензонитрила



Соединение по примеру 259 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 252, заменяя 3-хлор-4-фторбензонитрил (Aldrich) на 2,3,4-трифторбензонитрил, за исключением того, что реакционную смесь нагревают при температуре 80°C в течение 3 ч.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.19 (с, 2H), 7.88 (д, J=1.76 Гц, 1H), 7.72 (дд, J=8.16, 1.63 Гц, 1H), 7.53 (д, J=8.03 Гц, 1H), 7.04 (д, J=7.53 Гц, 1H), 6.08 (дд, J=7.78, 2.51 Гц, 1H), 6.03 (д, J=2.26 Гц, 1H), 4.54-4.66 (м, 1H), 4.13-4.32 (м, 2H), 3.57-3.72 (м, 2H), 2.43 (т, J=7.53 Гц, 2H), 2.05-2.19 (м, 2H), 1.79-2.00 (м, 2H), 1.53-1.67 (м, 2H), 0.96 (т, J=7.40 Гц, 3H). MS (ESI) 450 (M+H).

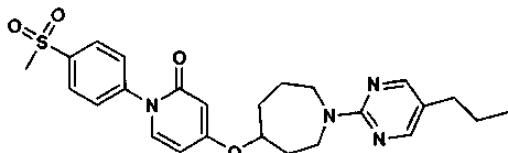
Пример 260. Получение 6-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиrimидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2H)-ил)никотинонитрила



Соединение по примеру 260 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 244, заменяя 6-бромникотинонитрил (Матрикс Scientific) на 4-иодофталонитрил.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.82 (д, J=1.76 Гц, 1H), 8.35 (д, J=8.78 Гц, 1H), 8.19 (с, 2H), 8.08 (дд, J=8.66, 2.13 Гц, 1H), 8.02 (д, J=8.03 Гц, 1H), 6.12 (дд, J=8.03, 2.51 Гц, 1H), 5.98 (д, J=2.51 Гц, 1H), 4.55-4.68 (м, 1H), 4.14-4.28 (м, 2H), 3.60-3.73 (м, 2H), 2.43 (т, J=7.53 Гц, 2H), 1.99-2.18 (м, 2H), 1.77-1.99 (м, 2H), 1.51-1.66 (м, 2H), 0.96 (т, J=7.28 Гц, 3H). MS (ESI) 417 (M+H).

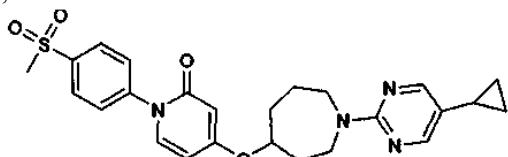
Пример 261. Получение 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-пропилпиrimидин-2-ил)азепан-4-илокси)пиридин-2(1H)-она, TFA соли



Соединение по примеру 261 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 132, заменяя трет-бутил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)азепан-1-карбоксилат (пример 6) на трет-бутил-4-(2-оксо-1-(пиридин-3-ил)-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат на стадии С.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.44 (с, 2H), 8.08 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.61 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.24 (д, J=7.15 Гц, 1H), 6.01-6.08 (м, 2H), 4.55-4.61 (м, 1H), 3.90-4.04 (м, 3H), 3.77-3.88 (м, 1H), 3.10 (с, 3H), 2.46-2.56 (м, 2H), 2.04-2.27 (м, 4H), 1.84-2.01 (м, 2H), 1.56-1.69 (м, 2H), 0.98 (т, J=7.15 Гц, 3H). MS (ESI) 483 (M+H).

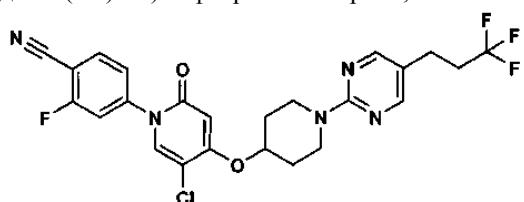
Пример 262. Получение 4-(1-(5-циклогексилпиrimидин-2-ил)азепан-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1H)-она, TFA соли



Соединение по примеру 262 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 132, заменяя трет-бутил-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)азепан-1-карбоксилат на трет-бутил-4-(2-оксо-1-(пиридин-3-ил)-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат на стадии С и 2-хлор-5-циклогексилпиrimидин на 2-хлор-5-циклогексилпиrimидин на стадии D.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.40 (с, 2H), 8.08 (д, J=8.25 Гц, 2H), 7.61 (д, J=8.80 Гц, 2H), 7.25-7.28 (м, 1H), 6.13 (д, J=2.20 Гц, 1H), 6.06 (дд, J=7.42, 2.47 Гц, 1H), 4.55-4.63 (м, 1H), 3.87-4.03 (м, 3H), 3.78-3.88 (м, 1H), 3.10 (с, 3H), 2.03-2.28 (м, 4H), 1.86-2.00 (м, 2H), 1.77-1.89 (м, 1H), 1.02-1.07 (м, 2H), 0.65-0.77 (м, 2H). MS (ESI) 481 (M+H).

Пример 263. Получение 4-(5-хлор-2-оксо-4-(1-(5-(3,3,3-трифторпропил)пиrimидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2H)-ил)-2-фторбензонитрила, TFA соли



Стадия А. Получение 4-(5-хлор-4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-2-фторбензонитрила.

Смесь 2-фтор-4-иодобензонитрила (4000 мг, 16,19 ммоль), 5-хлор-4-гидроксиридин-2(1Н)-она (2357 мг, 16,19 ммоль), 4,7-диметокси-1,10-фенантролина (778 мг, 3,24 ммоль), иодида меди(I) (617 мг, 3,24 ммоль) и карбоната калия (4476 мг, 32,4 ммоль) в DMSO (40 мл) перемешивают при температуре 140°C в атмосфере N₂ в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляют H₂O (50 мл) и добавляют 1N раствор HCl, чтобы довести значение pH до ~2 (pH бумага). Полученную смесь экстрагируют EtOAc (400 мл, 2×). Объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄) и упаривают при пониженном давлении, что дает масло черного цвета. Остаток очишают с помощью фреш-хроматографии (SiO₂, от 0 до 7% смесь MeOH/CH₂Cl₂), что дает масло коричневого цвета (3,2 г, 43,3%). MS (ESI) 265 (M+H).

Стадия В. Получение трет-бутил-4-(5-хлор-1-(4-циано-3-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата.

Промежуточное соединение получают в соответствии с методикой, описанной в примере 221, заменив 4-(5-хлор-4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)-2-фторбензонитрил на 4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрил и трет-бутил-4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилат на 1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илметансульфонат на стадии В. MS (ESI) 392 (M+H).

Стадия С. Получение 4-(5-хлор-2-оксо-4-(пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2Н)-ил)-2-фторбензонитрила.

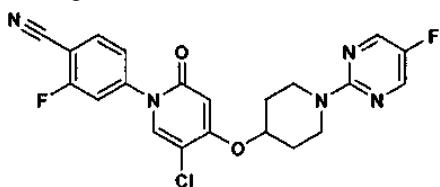
В суспензию трет-бутил-4-(5-хлор-1-(4-циано-3-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата (2,2 г, 4,18 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляют хлористый водород (4М раствор в 1,4-диоксане) (0,609 г, 16,70 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре. Через 6 ч перемешиваемый растворитель MeOH упаривают и полученный сырой продукт разбавляют EtOAc (50 мл). Затем добавляют насыщенный водный раствор NaHCO₃, чтобы довести значение pH до pH >7, полученную смесь энергично перемешивают в течение 2 ч. Органические слои собирают и водный слой снова экстрагируют EtOAc 2×. Объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄) и упаривают при пониженном давлении, что дает твердое вещество коричневого цвета в виде сырого продукта (1 г, 2,88 ммоль). MS (ESI) 348 (M+H).

Стадия D.

Смесь 4-(5-хлор-2-оксо-4-(пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2Н)-ил)-2-фторбензонитрила (50 мг, 0,144 ммоль), 2-хлор-5-(3,3,3-трифторметил)пиримидина (60,6 мг, 0,288 ммоль, получают, как описано в примере 181) и карбоната калия (59,6 мг, 0,431 ммоль) в DMFA (0,4 мл) перемешивают при температуре 90°C в закрытой пробирке в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляют EtOAc (60 мл) и H₂O (40 мл). Водную fazу подкисляют с помощью 1N раствора HCl до значения pH, равного 2. Органический экстракт собирают, сушат над Na₂SO₄ и упаривают, что дает масло коричневого цвета. Сыреое масло очишают с помощью препаративной HPLC (колонка C18, 20-90% MeOH в воде, содержащей 0,05% раствора трифтормукусной кислоты), что дает соединение по примеру 263 в виде твердого вещества коричневого цвета (5 мг, 6,33%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.50 (с, 2H), 7.80 (т, J=7.42 Гц, 1H), 7.48 (с, 1H), 7.36 (дд, J=18.42, 8.52 Гц, 2H), 6.41 (с, 1H), 4.84 (широкий с, 1H), 4.29 (д, J=12.65 Гц, 2H), 3.89-4.05 (м, 2H), 2.79-2.92 (м, 2H), 2.34-2.52 (м, 2H), 2.16 (широкий с, 4H). MS (ESI) 522 (M+H).

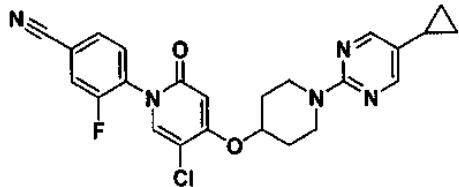
Пример 264. Получение 4-(5-хлор-4-(1-(5-фторпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)-2-фторбензонитрила, TFA соли



Соединение по примеру 264 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 263, заменив 2-хлор-5-фторпиримидин на 2-хлор-5-(3,3,3-трифторметил)пиримидин на стадии 4.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.24 (с, 2H), 7.75-7.80 (м, 1H), 7.42 (с, 1H), 7.38 (д, J=9.35 Гц, 1H), 7.34 (д, J=8.25 Гц, 1H), 6.18 (с, 1H), 4.67-4.73 (м, 1H), 4.01 (тд, J=8.80, 3.85 Гц, 2H), 3.85-3.93 (м, 2H), 2.06 (dt, J=8.80, 4.40 Гц, 2H), 1.96 (тд, 2H). MS (ESI) 444 (M+H).

Пример 265. Получение 4-(5-хлор-4-(1-(5-циклогексилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)-3-фторбензонитрила



Стадия А. Получение 5-хлор-4-(1-(5-циклогексилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она.

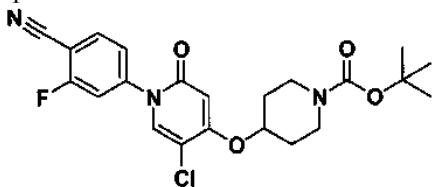
К перемешиваемой смеси 5-хлор-4-гидроксикиридин-2(1Н)-она (212 мг, 1,46 ммоль), 1-(5-циклогексилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ола (320 мг, 1,459 ммоль, получают в соответствии с методикой, описанной в примере 173, стадия А, заменяя 2-хлор-5-циклогексилпиримидин на 2-хлор-5-циклогексилпиримидин) и трифенилfosфин (574 мг, 2,19 ммоль) в ДМФА (10 мл) при температуре 0°C добавляют динизопропилязодикарбоксилат (0,43 мл, 2,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 2 дней и затем добавляют H₂O. Полученную смесь концентрируют в вакууме до получения масла желтого цвета. Масло очищают с помощью фреш-хроматографии (SiO₂, от 0 до 100% EtOAc в CH₂Cl₂ и затем SiO₂, от 0 до 10% MeOH в CH₂Cl₂), что дает на выходе 153 мг требуемого продукта в виде твердого вещества белого цвета. MS (ESI) 347 (M+H).

Стадия В.

Соединение по примеру 265 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 252, заменяя 5-хлор-4-(1-(5-циклогексилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он на 4-(1-(5-циклогексилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он и заменяя 3,4-дифторбензонитрил (Aldrich) на 2,3,4-трифторбензонитрил, за исключением того, что реакционную смесь нагревают при температуре 110°C в течение 3 дней и затем при температуре 140°C в течение 5 ч.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 8.07 (с, 2H), 7.42-7.60 (м, 3H), 7.23 (с, 1H), 5.99 (с, 1H), 4.50-4.69 (м, 1H), 3.93-4.04 (м, 2H), 3.67-3.82 (м, 2H), 1.93-2.07 (м, 2H), 1.78-1.92 (м, 2H), 1.61-1.72 (м, 1H), 0.78-0.91 (м, 2H), 0.47-0.61 (м, 2H). MS (ESI) 466 (M+H).

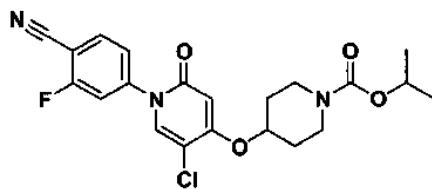
Пример 267. Получение трет-бутил-4-(5-хлор-1-(4-циано-3-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 267 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 173, стадия С, заменяя 4-(5-хлор-4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)-2-фторбензонитрил (получают в соответствии с методикой, описанной на стадии В примера 263) на 4-гидроксикиридин-2(1Н)-он и заменяя трет-бутил-4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилат (получают в соответствии с методикой, описанной на стадии С для примера 1) на 1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илметансульфонат, за исключением того, что сырой продукт очищают с помощью фреш-хроматографии (SiO₂, от 0 до 100% EtOAc в CH₂Cl₂).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 7.77 (т, J=7.53 Гц, 1H), 7.37-7.46 (м, 2H), 7.30-7.36 (м, 1H), 6.00 (с, 1H), 4.54-4.68 (м, 1H), 3.58-3.71 (м, 2H), 3.40-3.56 (м, 2H), 1.93-2.07 (м, 2H), 1.78-1.93 (м, 2H), 1.49 (с, 9H). MS (ESI) 392 (M+56+H).

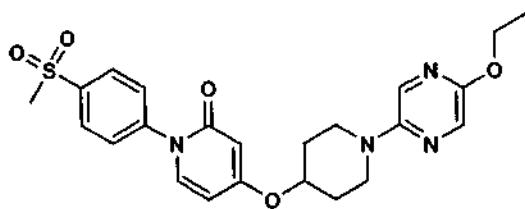
Пример 268. Получение изопропил-4-(5-хлор-1-(4-циано-3-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Соединение по примеру 268 получают в соответствии с методикой, описанной в примере 2, заменяя трет-бутил-4-(5-хлор-1-(4-циано-3-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат на трет-бутил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат на стадии А и заменяя изопропилхлорформиат на 1,1,1-трифторпропан-2-илхлорформиат на стадии С, за исключением того, что сырой продукт очищают с помощью фреш-хроматографии (SiO₂, от 0 до 100% EtOAc в CH₂Cl₂).

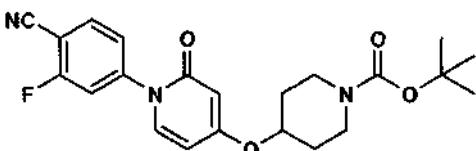
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 7.67-7.87 (м, 1H), 7.30-7.49 (м, 3H), 6.00 (с, 1H), 4.86-5.11 (м, 1H), 4.53-4.70 (м, 1H), 3.44-3.76 (м, 4H), 1.79-2.15 (м, 4H), 1.26 (с, 6H). MS (ESI) 434 (M+H).

Пример 269. Получение 4-(1-(5-этоксикиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она, TFA соли



Смесь 1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она, HCl (39,5 мг, 0,113 ммоль), 2-бром-5-этоксириазина (23 мг, 0,113 ммоль) и карбоната калия (20,39 мг, 0,340 ммоль) в DMSO (0,2 мл) нагревают на масляной бани при температуре 180°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь добавляют к 2 мл EtOAc и промывают 3×2 мл воды, сушат EtOAc над MgSO₄, фильтруют и концентрируют до получения 6 мг масла желтого цвета. Указанный продукт очишают с помощью препаративной HPLC (C 18, 50-90% MeOH в воде, содержащей 0,1% TFA), что дает соединение по примеру 269 (2,3 мг, 0,003 ммоль, 3%) в виде масла коричневого цвета. MS (ESI) 471.2 (M+I).

Пример 270. Получение трет-бутил-4-(1-(4-циано-3-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата



Стадия А. Получение трет-бутил-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата.

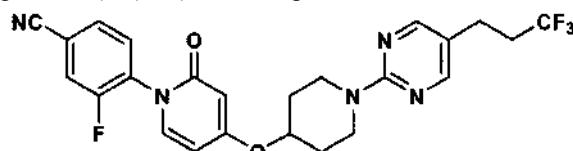
4-Гидроксиридин-2(1Н)-он (11,11 г, 100 ммоль) и трет-бутил-4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилат (27,9 г, 100 ммоль) в круглодонной колбе объемом 100 мл помещают под вакуум на 5 мин, продувают азотом, добавляют DMSO (100 мл) и затем добавляют карбонат калия (13,20 г, 220 ммоль). Помещают на масляную баню при температуре 90°C в атмосфере азота в течение 4,5 ч. Реакционную смесь добавляют к 1000 мл воды и 1000 мл EtOAc, затем промывают EtOAc с дополнительным количеством воды (4×500 мл), сушат MgSO₄, фильтруют и концентрируют до получения 27,3 г маслянистого твердого вещества белого цвета. Указанный продукт суспендируют, нагревая при температуре кипения с обратным холодильником 200 мл EtOAc, дают возможность остыть до комнатной температуры, фильтруют и промывают 2×50 мл EtOAc, затем 2×50 мл гексана, что дает продукт (4,86 г, 16,5 ммоль, 17%) в виде кристаллического порошка белого цвета. MS (ESI) 239.1 (M+1-56, показывая исчезновение трет-бутильной Вос-группы в MS).

Стадия В. Получение трет-бутил-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата.

К трет-бутил-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилату (294 мг, 1 ммоль), иодиду меди(I) (229 мг, 1,200 ммоль), хинолин-8-олу (174 мг, 1,200 ммоль) и карбонату калия (180 мг, 3,00 ммоль) добавляют DMSO (5 мл), пробулькивают под внутреннюю поверхность азот в течение 20 с, закрывают в атмосфере азота и дают возможность перемешиваться при комнатной температуре в течение 20 мин, затем добавляют 2-фтор-4-иодобензонитрил (296 мг, 1,200 ммоль), пробулькивают внутреннюю поверхность азотом в течение 20 с, закрывают в атмосфере азота и помещают на масляную баню при температуре 90°C в течение 60 мин. Реакционную смесь добавляют к 50 мл EtOAc и 25 мл воды и затем фильтруют, чтобы удалить твердое вещество и расслоить эмульсию. Нижний водный слой удаляют и промывают слой зеленого цвета EtOAc дополнительным количеством 4×25 мл воды, сушат MgSO₄, фильтруют и концентрируют до получения 419 мг масла светло-зеленого цвета. Указанный продукт очишают с помощью фреш-хроматографии (0-1% MeOH в CH₂Cl₂), чтобы обеспечить соединение по примеру 270 (28 мг, 0,067 ммоль, 7%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 1.48 (с, 9H), 1.72-1.84 (м, 2H), 1.92-2.03 (м, 2H), 3.28-3.38 (м, 2H), 3.72 (широкий с, 2H), 4.49 (широкий с, 1H), 5.95 (широкий с, 1H), 6.06 (д, J=7.70 Гц, 1H), 7.21 (д, J=7.70 Гц, 1H), 7.33 (д, J=8.25 Гц, 1H), 7.38 (д, J=9.35 Гц, 1H), 7.75 (т, J=7.70 Гц, 1H). MS (ESI) 414.2 (M+I).

Пример 271. Получение 3-фтор-4-(2-оксо-4-(1-(5-(3,3,3-трифторметил)пирамидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2H)-ил)бензонитрила, TFA соли



Стадия А. Получение 4-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-фторбензонитрила.

К 4-(бензилокси)пиридин-2(1Н)-ону (0,358 г, 1,779 ммоль) в атмосфере азота добавляют ДМФА (5 мл), чтобы получить суспензию рыжего цвета. К реакционной смеси добавляют NaH (60% в масле) (0,074 г, 1,860 ммоль) и перемешивают в течение 1,5 ч и затем добавляют 3,4-дифторбензонитрил (225 г, 1,618 ммоль). Реакционную смесь помещают на масляную баню при температуре 90°C в течение 2 ч. К суспензии рыжего цвета добавляют 50 мл EtOAc и смесь промывают 4×25 мл воды, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют, что дает 0,42 г твердого вещества бледно-желтого цвета. Указанный продукт очищают с помощью флем-хроматографии (1-5% MeOH в CH₂Cl₂), что дает на выходе продукт (263 мг, 0,805 ммоль, 50%) в виде твердого вещества рыжего цвета. MS (ESI) 321.2 (M+1).

Стадия В. Получение 3-фтор-4-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)бензонитрила.

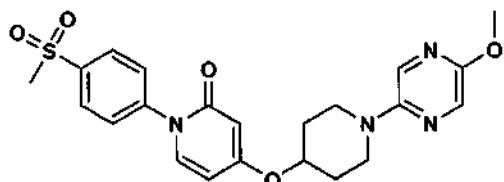
К 4-(4-(бензилокси)-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)-3-фторбензонитрилу (250 мг, 0,780 ммоль) и 10% палладий на угле (50 мг, 0,470 ммоль) помещают под вакуум, затем в атмосферу азота. Добавляют метанол (5 мл) и быстро применяют вакуум. Реакционную смесь помещают в атмосферу водорода на 6 ч. Затем ее пропускают через плотный слой из 10×10 мм Целита® 545, вспомогательного фильтрующего материала, элюируя дополнительно 10 мл соответственно каждым MeOH и CH₂Cl₂. Фильтрат концентрируют до получения 170 мг пены бледно-рыжего цвета, добавляют 5 мл MeOH и нагревают до температуры кипения с обратным холодильником, фильтруют горячим и промывают 3×2 мл теплым MeOH. Фильтрат концентрируют до получения сырого продукта (166 мг, 0,577 ммоль, 74%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета, который используют в полученном виде на последующей стадии. MS (ESI) 231.1 (M+1).

Стадия С.

3-Фтор-4-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)бензонитрил (46,0 мг, 0,2 ммоль), 1-(5-(3,3,3-трифторпропил)пirimидин-2-ил)пиперидин-4-илметансульфонат (70,7 мг, 0,200 ммоль) и карбонат калия (36,0 мг, 0,600 ммоль) в ДМФА (1 мл) помещают на масляную баню при температуре 90°C на 15 ч. Реакционную смесь добавляют соответственно к 5 мл каждого из EtOAc и воды. Слои разделяют и органический слой промывают 2 мл дополнительного количества воды. Снова экстрагируют вначале водным раствором 5 мл EtOAc, затем промывают объединенные растворы EtOAc третьей частью объема воды (2 мл). Сушат EtOAc с помощью MgSO₄, фильтруют и концентрируют до получения 43 мг продукта. Указанный продукт очищают с помощью препаративной HPLC (C 18, 50-90% MeOH в воде, содержащей 0,1% TFA), что дает соединение по примеру 271 (23 мг, 0,003 ммоль, 3%) в виде пены бледно-желтого цвета.

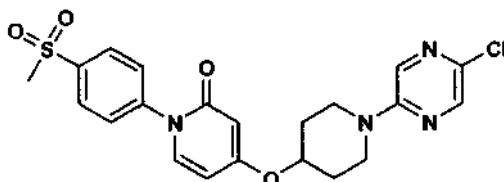
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 2.07 (д, J=4.40 Гц, 2H), 2.11-2.28 (м, 2H), 2.31-2.54 (м, 2H), 2.86 (т, J=7.70 Гц, 2H), 3.79-4.18 (м, 4H), 4.75 (широкий с, 1H), 6.25 (д, J=1.70 Гц, 1H), 6.45 (широкий с, 1H), 7.23 (д, J=7.70 Гц, 1H), 7.48-7.70 (м, 3H), 8.49 (с, 2H). MS (ESI) 488.2 (M+1).

Пример 272. Получение 4-(1-(5-метоксиpirазин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она, TFA соли



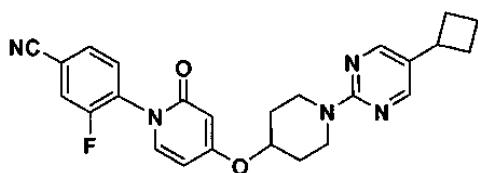
Соединение по примеру 272 получают, используя методику, описанную для получения соединения по примеру 269 и заменяя 2-бром-5-метоксиpirазин на 2-бром-5-этоксиpirазин. MS (ESI) 457.3 (M+1).

Пример 273. Получение 4-(1-(5-хлорpirазин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она, TFA соли



Соединение по примеру 273 выделяют из реакционной смеси, используя получение соединения по примеру 272, и получают из нечистого 2-хлор-5-метоксиpirазина, содержащего реагент 2-бром-5-метоксиpirазин. MS (ESI) 461.1 (M+1).

Пример 274. Получение 4-(4-(1-(5-цикlobутилpirимицина-2-ил)пиперидин-4-илокси)-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)-3-фторбензонитрила



К смеси 3-фтор-4-(4-гидрокси-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)бензонитрила (46,0 мг, 0,2 ммоль), 1-(5-циклогексилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илметансульфоната (62,3 мг, 0,200 ммоль) и карбоната калия (36,0 мг, 0,600 ммоль) добавляют ДМФА (1 мл), закрывают и помещают на масляную баню при температуре 90°C на 110 мин. В реакционную смесь добавляют 5 мл EtOAc и 5 мл воды, снова промывают водный слой 2×2 мл EtOAc, затем промывают объединенные EtOAc растворы 2×2 мл воды. Сушат EtOAc с помощью MgSO₄, фильтруют и концентрируют до получения 71 мг твердого вещества бледно-желтого цвета. Указанный продукт очищают с помощью препаративной HPLC (С 18, 50-90% MeOH в воде, содержащей 0,1% TFA), что дает соединение по примеру 274 (42 мг, 0,074 ммоль, 37%) в виде пены грязно-белого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ч. на млн 1.86-2.01 (м, 1H), 2.01-2.23 (м, 6H), 2.32-2.50 (м, 2H), 3.39-3.57 (м, 1H), 4.07 (широкий с, 3H), 4.73 (широкий с, 1H), 6.21 (д, J=7.70 Гц, 1H), 6.34 (широкий с, 1H), 7.21 (д, J=7.70 Гц, 1H), 7.48-7.69 (м, 3H), 8.45 (с, 2H). MS (ESI) 446.3 (M+).

Исследования активности GPR119 сопряженного с G-белком рецептора

In vitro модулирование рекомбинантного человеческого GPR119 определяют следующим образом. Исследование НИТ-T15 цАМФ.

Клеточную линию инсулиномы хомяка НИТ-T15 приобретают в ATCC и выращивают в среде, рекомендованной ATCC (т.е. среда роста F12K Medium (Invitrogen 21127-022, 10% D-лошадиная сыворотка и 2,5% FBS).

Для проведения исследования цАМФ клетки, экспрессирующие GPR119 рецептор, высевают на 96-луночные планшеты (например, BD Falcon REF 353948, с черными стенками, с чистым дном, ТС поверхность) с плотностью около $4,5 \times 10^4$ клеток на лунку в среде роста и инкубируют в течение ночи. После инкубации среду роста удаляют из лунок, после чего однократно ополаскивают буфером исследования из набора Hit Hunter cAMP (100 мкл/лунка). После ополаскивания 20 мкл буфера исследования добавляют в каждую лунку, затем добавляют 10 мкл 3-кратной концентрации рабочего раствора соединения. Раствор затем хорошо перемешивают. Конечная концентрация соединения находится в диапазоне от около 10^{-5} М до около 10^{-11} М. Реакцию инкубируют при 37°C в 5% CO₂ в течение 1 ч. После инкубации концентрацию цАМФ определяют с помощью набора Hit Hunter cAMP согласно инструкциям производителя.

Человеческое Tet-индукцируемое цАМФ исследование.

Клеточные линии, экспрессирующие GPR119, создают с помощью системы Flp-In-T-REx 293 тетракиклининдуцируемой генной экспрессии и культивируют в культуральной среде, содержащей следующие компоненты: DMEM#11965, 10% FBS, 2мМ L-глутамин, 200 мкг/мл гигромицина В и 15 мкг/мл бластидина.

Для исследований цАМФ клетки высевают на 96-луночные планшеты (например, BD Falcon REF 353948, с черными стенками, с чистым дном, ТС поверхность) с плотностью около $4,5 \times 10^4$ клеток на лунку в среде роста, содержащей 1,0 мкл/мл тетракиклина (1,0 мг/мл исходного раствора). Затем клетки инкубируют в течение 48 ч при 37°C.

После инкубации среду роста удаляют из лунок и лунки ополаскивают (однократно) буфером исследования, включенным в набор Hit Hunter cAMP (100 мкл/лунка). После ополаскивания 20 мкл буфера исследования добавляют в каждую лунку, после чего добавляют 10 мкл 3-кратной концентрации рабочего раствора соединения. Раствор затем перемешивают. Конечная концентрация соединения находится в диапазоне от около 10^{-5} до около 10^{-11} М. Реагенты затем инкубируют при 37°C в 5% CO₂ в течение 1 ч.

Для определения цАМФ может быть использована инструкция производителя. Инструкции к набору Hit Hunter cAMP изложены для исследований НИТ-T15 цАМФ, описанных выше.

Соединения по настоящему изобретению протестираны в человеческом Tet-индукцируемом цАМФ исследовании, описанном непосредственно выше, и были получены результаты, приведенные в табл. 1.

Таблица 1

Пример	hGPR119 EC ₅₀ (нМ)
12	3489
27	3502
51	314
74	275
78	303
82	4027
83	4340
84	3274
86	3519
91	304
108	261
125	293
133	250
143	274
153	273
162	5000
165	5000
175	8
177	8
178	265
179	276
184	5000
189	7143
191	5088
192	241
194	5
199	7
202	2
206	293
207	7075
209	3388
224	6
227	1
229	4
239	9
243	9
261	257
263	4
265	4
267	4

Люциферазное исследование.

Клетки HEK 293 могут быть высажены на 96-луночные планшеты BD с черными стенками и чистым дном, обработанные поли-D-лизином с плотностью около 3×10^4 клеток/лунка в среде роста. Среда роста может содержать следующее: D-MEM (Cat # 12430) с высоким содержанием глюкозы и 10% фетальной бычьей сывороткой.

Клетки могут быть трансфицированы векторами, содержащими нативные или ненативные GPR119 последовательности с помощью коммерчески доступных векторов (например, Stratagene) и реактивов трансфекции. Стандартные протоколы производителя могут быть соблюдены для трансфекции клеток. После трансфекции среду трансфекции можно удалить, и среду исследования добавляют в лунки планшетов исследования.

Когда планшеты исследования приготовлены, планшеты с разведениями соединения могут быть сделаны. Чтобы это сделать, делают первый планшет с разведением соединения, используя 10 мМ исследуемого соединения, разбавленного до около 1 мМ в ДМСО. Затем делают 12 точек полулогарифмических разведений соединения (в ДМСО), используя автоматизированный жидкостный манипулятор. Затем делают второй планшет с разведением путем разведения лунок в первом планшете в 10 раз (10×), используя среду исследования. Когда планшеты заполнены, наибольшая доза составляет около 10 мКМ и наименьшая доза составляет около 0,03 нМ.

Когда планшеты с разведением заполнены, можно добавить около 10 мкл 10× разведения соединения к планшету исследования, содержащему среду исследования, временно трансфицированную клетками. Поворачивают планшет, чтобы перемешать реагенты, и инкубируют планшет в течение ночи при

37°C, 95% O₂ и 5% CO₂ в инкубаторе.

После инкубации может быть использована система люциферазного исследования (например, Stead-Glo Luciferase Assay System от Promega) согласно инструкциям производителя. После завершения реакции непосредственно измеряют данные считывания с помощью Top Count люминометра.

Пероральный тест на толерантность к глюкозе мышей.

24 самца мышей C57BL/6J (в возрасте 8-10 недель, средний вес 28 г) рандомизируют в 4 группы (1 мышь/клетка) по 6 мышей в группе на основании уровня глюкозы в плазме после еды и массы тела. Перед началом исследования мышей не кормили в течение ночи и на следующее утро их взвешивали и помещали в экспериментальную лабораторию. Через 30 мин пребывания в обстановке у мышей берут кровь из кончика хвоста в момент времени -30 мин и незамедлительно вводят перорально первую дозу носителя (0,5% метоцел, 0,1% Tween 80 в воде) или раствора соединения (5 мл/кг). В момент времени 0 у мышей осуществляют забор крови и вводят 50% глюкозу (2 г/кг), чтобы запустить пероральный тест на толерантность к глюкозе (oGTT). У мышей осуществляют забор крови через 30, 60 и 120 мин после нагрузки глюкозой. Образцы крови вносят в калия ЭДТА, помещают на лед во время исследования и затем центрифugируют в течение 10 мин при 3000 об/мин при 4°C. Образцы плазмы разводят в 11 раз для анализа на глюкозу в аппарате Cobas Mira System (Roche Diagnostics). Площадь под кривой подсчитывают по графику зависимости уровня глюкозы в плазме от времени, используя правило трапеций, с уровнем глюкозы в плазме натощак в качестве исходного уровня (GraphPad Prism Software). Статистическую значимость изменений площади под кривой глюкозы в результате различных видов лечения определяют с помощью одностороннего анализа ANOVA, после чего применяют тест Dunnett, используя группу, получающую носитель в качестве контрольной (программа JMP, версия 5.1.2).

Таблица 2

Пример	Снижение уровня глюкозы (%)
3	-29

Применение и комбинации

A. Применение.

Соединения по настоящему изобретению обладают активностью в качестве агонистов рецептора GPR119 и, следовательно, могут применяться в лечении заболеваний, связанных с активностью рецептора GPR119. Посредством активации рецептора GPR119 соединения по настоящему изобретению могут предпочтительно быть использованы для повышения продукции инсулина или повышения секреции GLP-I или и того, и другого.

Соответственно, соединения по настоящему изобретению могут быть введены млекопитающим, предпочтительно людям, для лечения множества состояний и расстройств, включая, помимо прочего, лечение, профилактику или замедление прогрессирования диабета и связанных состояний, микросудистых осложнений диабета, макросудистых осложнений диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома и составляющих его состояний, воспалительных заболеваний и других расстройств. Соответственно, предполагается, что соединения по настоящему изобретению могут применяться для профилактики, ингибирования или лечения диабета, гипергликемии, нарушенной толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, ретинопатии, нейропатии, нефропатии, заживления ран, атеросклероза и его следствий (острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, стенокардия напряжения, периферическая болезнь сосудов, перемежающая хромота, ишемия миокарда, инсульт, сердечная недостаточность), метаболического синдрома, гипертензии, ожирения, дислипидемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, низкого уровня ЛВП, высокого уровня ЛНП, сосудистого рестеноза, болезни периферических артерий, расстройств обмена жиров, заболеваний костей (включая остеопороз), PCOS, ВИЧ протеаза-ассоциированной липодистрофии, глаукомы и воспалительных заболеваний, таких как псориаз, ревматоидный артрит и остеоартроз, и лечения побочных эффектов, связанных с диабетом, липодистрофией и остеопорозом, в результате лечения кортикостероидами.

Метаболический синдром или "синдром X" описан в Ford et al., J. Am. Med. Assoc. 287:356-359 (2002) и Arbeeny et al., Curr. Med. Chem. - Imm. Endoc. & Metab. Agents. 1:1-24 (2001).

B. Комбинации.

Настоящее изобретение включает в свои рамки фармацевтические композиции, включающие в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения с формулой I и IA, одного или в комбинации с фармацевтическим носителем или разбавителем. Необходимо, соединения по настоящему изобретению могут применяться в виде монотерапии, в комбинации с другими соединениями по изобретению или в комбинации с одним или более другим(и) терапевтическим(и) агентом(ами), например противодиабетическим агентом или другим фармацевтически активным веществом.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться в комбинации с другими агонистами рецептора GPR119 или одним или более другими подходящими терапевтическими агентами, пригодными в лечении вышеупомянутых расстройств, включая противодиабетические агенты, антигиперлипидеми-

мические агенты, антигиперинсулинемические агенты, антиретинопатические агенты, антинейропатические агенты, антинейропатические агенты, антиатеросклеротические агенты, антиишемические агенты, антигипертензивные агенты, агенты против ожирения, антидислипидемические агенты, антигиперлипидемические агенты, антигипертриглицеридемические агенты, антигиперхолестеринемические агенты, антирестенотические агенты, антипанкреатические агенты, снижающие липиды агенты, подавляющие аппетит средства, лечебные средства при сердечной недостаточности, лечебные средства при болезни периферических артерий и противовоспалительные агенты.

Примеры подходящих противодиабетических агентов для применения в комбинации с соединениями по настоящему изобретению включают инсулин и аналоги инсулина (например, LysPro инсулин, ингаляционные препараты, содержащие инсулин), глюкагонподобные пептиды, препараты сульфонилмочевины и аналоги (например, хлорпропамид, глибенкламид, толбутамид, толазамид, ацетогексамид, глипизид, глибурид, глиметирид, репаглинид, меглитинид), бигуаниды (например, метформин, фенформин, буформин), α 2-антагонисты и имидазолины (например, мидаглизол, изаглидол, дериглидол, идазоксан, эфароксан, флупароксан), другие стимуляторы секреции инсулина (например, линоглирид, инсулинопротин, эксендин-4, N,N-диметил-N'-(2-(4-морфолинил)фенил)гуанидин (E)-2-бутендиоата соль (BTS-675820), (-)-N-(транс-4-изопропилциклогексанкарбонил)-D-фенилаланин (A-4166)), тiazолидинедионы и агонисты PPAR- γ (например, циглитазон, пиоглитазон, троглитазон, розиглитазон), агонисты PPAR- α , например фенофибрат, гемфиброзил), двойные агонисты PPAR α/γ (например, мураглитазар, пелиглита-зар), ингибиторы SGLT2 (например, 3-(бензо[b]фuran-5-ил)-2',6'-дигидрокси-4'-метилпропиофенон-2'-O-(6-O-метоксикарбонил)- β -d-глюкопиранозид (T-1095 Tanabe Seiyaku), флоризин, TS-033 (Taisho), дапаглифлозин (BMS), сергифлозин (Kissei), AVE 2268 (Sanofi-Aventis)), ингибиторы 11- β -гидроксистероиддегидрогеназы I типа (например, AMG221, INCB13739), ингибиторы дипептидилпептидазы-IV (DPP4) (например, саксаглиптин, ситаглиптин, вильдаглиптин и денаглиптин), агонисты рецептора глюкагонподобного пептида-1 (GLP-1) (например, экзенатид (ByettaTM), NN2211 (лираглутид, Novo Nordisk), AVE0010 (Sanofi-Aventis), R1583 (Roche/Ipsen), SUNE7001 (Daiichi/Santory), GSK-716155 (GSK/Human Genome Sciences) и эксендин-4 (PC-DACTM); ингибиторы альдозоредуктазы (например, раскрытые в WO 99/26659); агонисты RXR (например, реглитизар (JTT-501), 5-[[(2-фторфенил)метокси]-2-нафтальенил]метил]-2,4-тиазолидинедион (МСС-555), 5-[[(3-(5,6,7,8-тетрагидро-3,5,5,8,8-пентаметил-2-нафтальенил)-4-(трифторметокси)фенил]метилен]-2,4-тиазолидинедион (MX-6054), DRF2593, фарглитазар, (\pm)-5-[[(2,4-диоксотиазолидин-5-ил)метил]-2-метокси-N-[(4-трифторметил)фенил]метил]бензамид (KRP-297), 6-[1-(5,6,7,8-тетрагидро-3,5,5,8,8-пентаметил-2-нафтальенил)цикло-пропил]-3-пиридинкарбоксильная кислота (LG100268)); ингибиторы окисления жирных кислот (например, кломоксир, этомоксир, ингибиторы α -глюкозидазы: прекоза, акарбоза, миглитат, vogлибоза, 2,6-дидеокси-2,6-имино-7-O- β -D-глюкопиранозил-D-глицеро-L-гуло-гептитол (MDL-25,637), камиглибоза); β -агонисты (например, метиловый эфир [4-[(2R)-2-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]фенокси]уксусной кислоты (BRL 35135), 2-[4-[(2S)-2-[(2S)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]фенокси]уксусная кислота (BRL 37344), 4-[(3R)-3-[бис[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]бутил]бензамид (Ro 16-8714), 2-[4-[(2S)-2-гидрокси-3-феноксипропил]амино]этокси]фенокси]-N-(2-метоксиэтил)ацетамид (ICID7114), 5-[(2R)-2-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-3-бензодиоксол-2,2-дикарбоксильная кислота, динатриевая соль (CL 316,243), TAK-667, AZ40140); ингибиторы фосфодиэстеразы, обоих типов цАМФ и цГМФ (например, силденафил, 9-((1S,2R)-2-фтор-1-метилпропил-2-метокси-6-(1-пиперазинил)пурина гидрохлорид (L-686398), L-386,398); агонисты амилина (например, прамлинтид); ингибиторы липоксигеназы (например, мазопрокал); аналоги соматостатина (например, ланреотид, сеглитид, октреотид); антагонисты глюкагона (например, BAY 276-9955); агонисты инсулиновой сигнализации, инсулиномиметики, PTP1B ингибиторы (например, 2-[2-(1,1-диметил-2-пропенил)-1Н-индол-3-ил]-3,6-дигидрокси-5-[7-(3-метил-2-бутенил)-1Н-индол-3-ил]-2,5-циклогексадиен-1,4-дион (L-783281), TER17411, TER17529); ингибиторы глюконеогенеза (например, GP3034); аналоги и антагонисты соматостатина; антилиполитические агенты (например, никотиновая кислота, аципимокс, N-циклогексил-2'-O-метил-аденозин (WAG 994)); агенты, стимулирующие транспорт глюкозы (например, 4-хлор- α -[(4-метилфенил)сульфонил]бензенгептановая кислота (BM-130795)); ингибиторы киназы глюкозосинтазы (например, лития хлорид, CT98014, CT98023); агонисты галаниновых рецепторов; антагонист хемокинового рецептора CCR2/5 (например, NCB3284, MK-0812, INCB8696, маравирок (Pfizer) и викривирок); агонисты тиреоидных рецепторов (например, KB-2115 (KaroBio)); активаторы глюкокиназы (например, RO-27-4375, RO-28-1675 (Roche), 6-[[3-[(1S)-2-метокси-1-метилэтокси]-5-[(1S)-1-метил-2-фенилэтокси]бензоил]амино]-3-пиридинкарбоксильная кислота (GKA-50 AstraZeneca)), GPR119 агонисты (например, 1,1-диметилэтиловый эфир 4-[[3-(4-пиридинил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метокси]-1-пиридинкарбоксильная кислота (PSN-632408 OSI Prosidion)), агонисты GDIR (например, APD668 (Agena)), GPR40 модуляторы (например, (S)-4-(диметиламино)-3-(4-((4-метил-2-р-толилтиазол-5-ил)метокси)фенил)-4-оксобутановая кислота, 6-хлор-2-(4-хлорбензилтио)-1-(4-(метоксиметокси)фенил)-1Н-бензо[d]имидазол).

Примеры подходящих агентов, снижающих уровень липидов, и антиатеросклеротических агентов

для применения в комбинации с соединениями по настоящему изобретению включают один или более ингибиторов МТР/АроВ секреции (например, дирлопатид, N-(2,2,2-трифторметил)-9-[4-[4-[[[4'-трифторметил][1,1'-бифенил]-2-ил]карбонил]амино]-1-пиперидинил]бутил]-9Н-фторен-9-карбоксамид, метансульфонат, CP-741952 (Pfizer), SLx-4090 (Surface Logix)), ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (например, аторвастатин, розувастатин, симвастатин, правастатин, ловастатин, флувастиatin), ингибиторы скваленсингтазы, агонисты PPAR α и производные фиброевой кислоты (например, фенофибрат, гемфиброзил), ACAT ингибиторы, ингибиторы липоксигеназы, ингибиторы всасывания холестерина (например, эзетимиб), агонисты тиреоидных рецепторов (например, вышеуказанные), ингибиторы подвздошно-кишечного котранспортера Na $^+$ /желчная кислота (например, соединения, раскрытыe в Drugs of the Future. 24:425-430 (1999), повышающие регуляторы активности рецепторов ЛНП (например, (3R)-3-[(13R)-13-гидрокси-10-оксотетрадецил]-5,7-диметокси-1(3H)-изобензофуранон (Taisho Pharmaceutical Co Ltd.) и (3 α ,4 α ,5 α)-4-(2-пропенил)холестан-3-ол (Eli Lilly), секвестранты желчных кислот (например, WELCHOL $^{\circledR}$, COLESTID $^{\circledR}$, LOCHOLEST $^{\circledR}$ и QUESTRAN $^{\circledR}$, и производные фиброевой кислоты, такие как ATROMID $^{\circledR}$, LOPID $^{\circledR}$ и TRICOT $^{\circledR}$), ингибиторы белка-транспортера эфиров холестерина (например, торцетрапиб и (2R)-3-{[3-(4-хлор-3-этилфенокси)фенил]-[3-(1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил}амино}-1,1,1-трифторм-2-пропанол), никотиновая кислота и ее производные (например, ниацин, аципимокс), PCSK9 ингибиторы, LXR агонисты (например, раскрытыe в опубликованных патентных заявках США №№ 2003/01814206, 2005/0080111 и 2005/0245515), ингибиторы липоксигеназы (например, такие как производные бензимидазола, как раскрытыe в WO 97/12615, ингибиторы 15-ЛО, как раскрытыe в WO 97/12613, изотиазолоны, как раскрытыe в WO 96/38144, и ингибиторы 15-ЛО, как раскрытыe Sendobry et al., "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", Brit. J. Pharmacology. 120:1199-1206 (1997), и Cornicelli et al., "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design, 5:11-20 (1999)).

Предпочтительными гиполипидемическими агентами являются правастатин, ловастатин, симвастатин, аторвастатин, флувастиatin, церивастатин, атавастатин и розувастатин.

Примеры подходящих антагипертензивных агентов для применения в комбинации с соединениями по настоящему изобретению включают β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов (L-типа и T-типа; например дилтиазем, верапамил, нифедипин, амлодипин и мибефрадил), диуретики (например, хлортиазид, гидрохлортиазид, флуметиазид, гидрофлуметиазид, бендрофлуметиазид, метилхлортиазид, трихлорметиазид, политиазид,ベンтиазид, этакриновая кислота, трикринафен, хлорталидон, фуросемид, мусолимин, бутметанид, триамтренен, амилорид, спиронолактон), ингибиторы ренина (например, алискирен), ингибиторы АПФ (например, каптоприл, зофеноприл, фозиноприл, эналаприл, цераноприл, цилазоприл, делаприл, пентоприл, квинаприл, рамиприл, лизиноприл), антагонисты рецептора AT-I (например, лозартан, ирбесартан, валсартан), антагонисты ET рецептора (например, ситаксентан, атрасентан и соединения, раскрытыe в патентах США №№ 5612359 и 6043265), двойные ET/AII антагонисты (например, соединения, раскрытыe в WO 00/01389), ингибиторы нейтральной эндопептидазы (NEP), ингибиторы вазопептидазы (двойные антагонисты NEP-АПФ) (например, омапатрилат и гемопатрилат), нитраты, центральные α -AGONISTЫ (например, клонидин), α 1-блокаторы (например, празозин), артериальные вазодилататоры (например, миноксидил), симпатолитики (например, респерин), ингибиторы ренина (например, алискирен (Novartis)).

Примеры подходящих агентов против ожирения для применения в комбинации с соединениями по настоящему изобретению включают антагонисты или обратные агонисты каннабиноидных рецепторов 1 типа (например, римонабант, (4S)-3-(4-хлорфенил)-N-[(4-хлорфенил)сульфонил]-4,5-дигидро-N'-метил-4-фенил-1Н-пиразол-1-карбоксимидаид (SLV 319), CP-945598 (Pfizer), суринабант (SR-147778, Sanofi-Aventis), N-[(1S,2S)-3-(4-хлорфенил)-2-(3-цианофенил)-1-метилпропил]-2-метил-2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пропанамид (Merck) и соединения, обсуждаемые в Hertzog, D.L., Expert Opin. Ther. Patents. 14:1435-1452 (2004)); β -3 адреномиметики (например, рафабегрон (AJ9677, Takeda/Dainippon), N-[4-[2-[(2S)-3-[(6-амино-3-пиридинил)окси]-2-гидроксипропил]амино]этил]фенил]-4-(1-метилэтил)бензенсульфонамид (L750355, Merck), или CP331648 (Pfizer) или другие известные β -3 агонисты, как раскрытыe в патентах США №№ 5541204, 5770615, 5491134, 5776983 и 5488064, при этом рафабегрон, N-[4-[2-[(2S)-3-[(6-амино-3-пиридинил)окси]-2-гидроксипропил]амино]этил]фенил]-4-(1-метилэтил)бензенсульфонамид и CP331648 являются предпочтительными); ингибитор липазы (например, орлистат или цетилисттрат, при этом орлистат является предпочтительным); ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина (например, сибутрамин, Abbott и тезоферин, Neurosearch), при этом сибутрамин является предпочтительным; ингибитор обратного захвата дофамина (например, бупроприон, GSK); или агонист 5-HT_{2C}, (например, лоркасерина гидрохлорид (Arena), WAY-163909 [(7bR,10aR)-1,2,3,4,8,9,10,10а-октагидро-7bН-циклогепта-[b][1,4]диазепино[6,7,1hi]индол]; при этом лоркасерина гидрохлорид является предпочтительным); антагонисты 5-HT₆ рецептора (Suven, Biovitrum, Epirx), противоэпилептические средства топирамат (Johnson & Johnson) и зонисамид, агонист цилиарного нейротрофического фактора (например, аксокин (Regeneron); нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), антагонисты орек-

сина, модуляторы гистаминового рецептора-3 (H3), антагонисты рецептора меланин-концентрирующего гормона (MCHR) (например, GSK-856464 (GlaxoSmithKline), T-0910792 (Amgen)); ингибиторы диасилглицеролацетаттрансферазы (DGAT) (например, BAY-74-4113 (Bayer)); ингибиторы ацетил-КоА карбоксилазы (ACC) (например, N-(4-(4-(4-изопропоксиленокси)фенил)бут-3-ин-2-ил)ацетамид (A-80040, Abbott), (R)-антрацен-9-ил(3-(морфолин-4-карбонил)-1,4'-бипиридин-1'-ил)метанон (CP-640186, Pfizer)), ингибиторы SCD-1, как описанные Jiang et al., Diabetes (2004) 53, (abs 653-p); агонисты амилиновых рецепторов (например, соединения, раскрытые в WO 2005/025504); агонисты тиреоидных рецепторов (например, как вышеуказанные); антагонисты рецепторов стимуляторов секреции гормона роста (GHSR) (например, A-778193 (Abbott), лептин и лептиномиметики (например, OB-3 (Aegis/Albany Medical College), аналоги лептина A-100 и A-200 (Amgen), CBT-001452 (Cambridge Biotechnology), ML-22952 (Millennium)), агонист PYY рецептора (например, AC-162352 (Amylin), PYY-3-36 (Emisphere), PYY(3-36)NH₂ (Unigene)), NPY-Y4 агонисты (7TM Pharma WO 2005/089786 (A2,A3)-I), NPY-5 антагонисты (например, NPY5RA-972 (AstraZeneca), GW-594884A (GlaxoSmithKline), J-104870 (Banyu)); ингибиторы секреции MTP/apoB (как указанные выше), и/или анорексигенный агент.

Анорексигенный агент, который может по необходимости применяться в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включает дексамфетамин, фентермин, фенилпропаноламин или мазиндол, при этом дексамфетамин является предпочтительным.

Другие соединения, которые могут применяться в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают агонисты CCK рецепторов (например, SR-27895B), антагонисты галаниновых рецепторов, MCR-4 антагонисты (например, N-ацетил-L-норлейцил-L-глутаминыл-L-гистидил-D-фенилаланил-L-аргинил-D-триптофил-глициниамид, (HP-228), урокортиномиметики, CRF антагонисты и CRF-связывающие белки (например, мифепристон (RU-486), урокортин).

Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут применяться в комбинации с ингибиторами ВИЧ протеазы, включая, помимо прочего, Reyataz® и Kaletra®.

Примеры подходящих улучшающих память агентов, агентов против деменции или улучшающих когнитивные функции агентов для применения в комбинации с соединениями по настоящему изобретению включают помимо прочего арицепт, разадин, донепезил, ривастигмин, галантамин, мемантин, такрин, метрифонат, мускарин, ксаномеллин, депренил и физостигмин.

Примеры подходящих противовоспалительных агентов для применения в комбинации с соединениями по настоящему изобретению включают помимо прочего НПВС, преднизон, ацетаминофен, аспирин, кодеин, фентанил, ибупрофен, индометацин, кеторолак, морфин, напроксен, фенацетин, пиroxикам, суфентанил, сунлиндак, интерферон-альфа, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, флукатизон, бетаметазон, гидрокортизон, беклометазон, ремикейд, оренция и энбрел.

Вышеупомянутые патенты и патентные заявки включены в данное описание посредством ссылки.

Вышеописанные другие терапевтические агенты при использовании в комбинации с соединениями по настоящему изобретению могут применяться, например, в тех количествах, которые указаны в Physicians' Desk Reference, или в вышеприведенных патентах, или определены другим способом средним специалистом в данной области.

Соединения с формулой I и IA могут быть введены для любого из приведенных в данном описании видов использования каким-либо подходящим путем, например перорально, так как в форме таблеток, капсул, гранул или порошков, подъязычно, защечно, парентерально, так как с помощью подкожной, внутривенной, внутримышечной или интрастернальной инъекции или инфузационной методики (например, в виде стерильного водного или безводного раствора или суспензии для инъекций), интраназально, включая введение на слизистую оболочку носа, так как с помощью ингаляционного спрея, местно, так как в форме крема или мази, или ректально, так как в форме суппозиториев, в дозированных лекарственных формах, содержащих нетоксичные фармацевтически приемлемые носители или разбавители.

При выполнении способа по изобретению для лечения диабета и связанных заболеваний, фармацевтическая композиция может быть использована, содержащая соединения с формулой I и/или IA с или без другого(их) противодиабетического(их) агента(ов) и/или антигиперлипидемического(их) агента(ов) и/или терапевтических агентов другого типа в ассоциации с фармацевтическим носителем или разбавителем. Такая фармацевтическая композиция может быть приготовлена с использованием традиционных твердых или жидких носителей или разбавителей и фармацевтических вспомогательных веществ типа, подходящего способу желаемого введения, таких как фармацевтически приемлемые носители, наполнители, связывающие вещества и т.п. Эти соединения могут быть введены млекопитающему пациенту, включая людей, обезьян, собак и т.д., пероральным путем, например в форме таблеток, капсул, гранул или порошков. Доза для взрослых предпочтительно находится в пределах от 1 до 2,000 мг в сутки, которая может быть введена в одной дозе или в форме отдельных доз 1-4 раза в сутки.

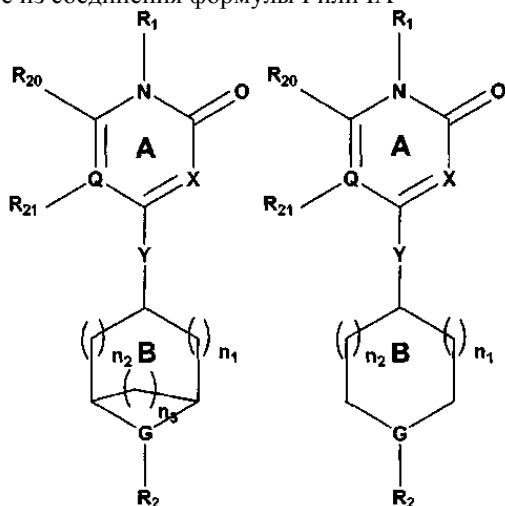
Типичная капсула для перорального введения содержит соединения с формулой I и/или IA (250 мг), лактозу (75 мг) и магния стеарат (15 мг). Эту смесь пропускают через сито 60 меш и помещают в 1 желатиновую капсулу.

Типичный препарат для инъекций производится путем асептического введения 250 мг соединений с формулой I и/или IA во флакон, асептической лиофилизации и запечатывания. Для использования со-

держимое флакона смешивают с 2 мл физиологического раствора для получения препарата для инъекции.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из соединения формулы I или IA



Формула I

Формула IA

или его энантиомера, диастереомера, сольвата или фармацевтически приемлемой соли, имеющих кольцо А и кольцо В, где

кольцо А необязательно замещено одним или большим количеством R, представленного как R₂₀ и R₂₁,

G представляет собой CH или N,

Q представляет собой C,

X представляет собой CH или N,

Y представляет собой O, OC₉R₉ или S,

n₁ имеет значения 0-2,

n₂ имеет значения 0-2,

n₃ имеет значения 1-2,

R₁ представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или большим количеством членов, выбранных из R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} и R_{1e},

R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} и R_{1e}, каждый независимо, выбирают из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₆)алкила, галогена, -NH₂, -CN, -OR₁₁, -OH, -SH, -SR₁₁, -C(=O)NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -S(=O)R₁₁, -S(O)₂R₁₁, -NR₉C(=O)NHCH₃, пирролидинила и -NR₉S(O₂)R₈, где (a) каждый пирролидинил может быть необязательно замещен одним-тремя R₆, и (b) (C₁-C₄)алкил может быть необязательно замещен одним-тремя R₇,

R₂ представляет собой фенил, оксадиазолил, бензоксазолил, пиридинил, пиримидинил, -S(O)₂R₅, -C(=O)NR₃R₅, -C(=O)R₅ или -C(=O)OR₅, где каждый фенил, оксадиазолил, бензоксазолил, пиридинил, пиримидинил может быть необязательно замещен одним-тремя R₆,

R₃ представляет собой водород,

R₅ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₄)алкенил, (C₂-C₄)алкинил, фенил, 3-6-членную насыщенную или частично ненасыщенную (содержащую 1 или 2 двойные связи) циклическую углеводородную группу, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, тиофенил, пиразолил, пиридинил, хинолинил или хиноксалинил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним-тремя R₆,

R₆ независимо выбирают из (C₁-C₆)алкила, галоген(C₁-C₆)алкила, фенила, (C₂-C₄)алкенила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, пиридинила, пиримидинила, галогена, -CN, -OCF₃, -OR₁₀, -OH и =O, где каждый алкил, фенил, циклическая группа, пиридинил или пиримидинил может быть необязательно замещен 0-5 R_{9a},

R₇ независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, -CN, -NO₂ и -OH,

R₈ независимо выбирают из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила или 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, каждая из которых может быть необязательно замещена одним или большим количеством R_{8a},

R_{8a} независимо выбирают из галоген(C_1-C_6)алкила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, галогена, $-CN$, $-OR_{14}$ и $=O$,

R_9 независимо выбирают из водорода, (C_1-C_6)алкила или 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, где каждый алкил или циклическая группа могут быть необязательно замещены 0-5 R_{9a} ,

R_{9a} независимо выбирают из галогена, (C_1-C_6)галогеналкила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, OH , (C_1-C_6)алкокси, CN и $=O$,

R_{10} независимо выбирают из (C_1-C_6)алкила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, где каждый алкил, циклическая группа и фенил могут быть необязательно замещены 0-3 R_{10a} ,

R_{10a} независимо выбирают из галогена, (C_1-C_6)галогеналкила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, OH , (C_1-C_6)алкокси, CN и $=O$,

R_{11} независимо выбирают из (C_1-C_6)алкила и 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, где циклическая группа может быть необязательно замещена 0-3 R_{11a} ,

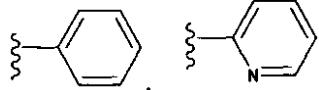
R_{11a} независимо выбирают из галогена, (C_1-C_6)галогеналкила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, OH , (C_1-C_6)алкокси, CN и $=O$,

R_{14} независимо выбирают из водорода, (C_1-C_6)алкила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, или фенила, и

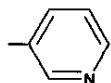
R_{20} и R_{21} , каждый независимо, выбирают из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_6)алкила, 3-6-членной насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) циклической углеводородной группы, которая может быть конденсирована с 1 или 2 ароматическими кольцами, выбранными из фенила или нафтила, галогена и $-CN$.

2. Соединение по п.1, выбранное из соединения формулы I или IA, где R_1 представляет собой фенил, пиридинил, пиразинил или пиримидинил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или большим количеством членов, выбранных из R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} и R_{1e} .

3. Соединение по п.1, выбранное из соединения формулы I или IA, где R_1 представляет собой



или



каждый из которых может быть необязательно замещен одним или большим количеством членов, выбранных из группы, состоящей из R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} и R_{1e} .

4. Соединение по п.1, выбранное из соединения формулы I или IA, где

кольцо A необязательно замещено одним или большим количеством R, представленного как R_{20} и R_{21} ;

G представляет собой CH или N;

Q представляет собой C;

X представляет собой CH или N;

Y представляет собой O, OCR_9R_9 или S;

n_1 имеет значения 0-2;

n_2 имеет значения 0-2;

n_3 имеет значения 1-2;

R_1 представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или

большим количеством членов, выбранных из R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} и R_{1e} ; и

R_2 представляет собой фенил, оксадиазолил, бензоксазолил, пиридинил, пиримидинил, $-C(=O)NR_3R_5$, $-C(=O)R_5$ или $-C(=O)OR_5$, где фенил, оксадиазолил, бензоксазолил, пиридинил, пиримидинил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним-тремя R_6 .

5. Соединение по п.1, выбранное из соединения формулы I или IA, где

кольцо A необязательно замещено одним или большим количеством R, представленного как R_{20} и R_{21} ;

G представляет собой CH или N;

Q представляет собой C;

X представляет собой CH или N;

Y представляет собой O, OCR_9R_9 или S;

n_1 имеет значения 0-2;

n_2 имеет значения 0-2;

n_3 имеет значения 1-2;

R_1 представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или большим количеством членов, выбранных из R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} и R_{1e} , и

R_2 представляет собой оксадиазолил, бензоксазолил, пиридинил, пиримидинил или $-C(=O)OR_5$, где оксадиазолил, бензоксазолил, пиридинил и пиримидинил может быть необязательно замещен одним-тремя R_6 .

6. Соединение по п.1, выбранное из соединения формулы I или IA, где

кольцо A необязательно замещено одним или большим количеством R, представленного как R_{20} и R_{21} ,

G представляет собой CH или N,

Q представляет собой C,

X представляет собой CH или N,

Y представляет собой O, OCR_9R_9 или S;

n_1 имеет значения 0-2,

n_2 имеет значения 0-2,

n_3 имеет значения 1-2;

R_1 представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или большим количеством членов, выбранных из R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} и R_{1e} , и

R_2 представляет собой оксадиазолил, бензоксазолил, пиридинил, пиримидинил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним-тремя R_6 .

7. Соединение по п.1, выбранное из соединения формулы IA, где

кольцо A необязательно замещено одним или большим количеством R, представленного как R_{20} и R_{21} ,

G представляет собой CH или N,

Q представляет собой C,

X представляет собой CH,

Y представляет собой O, OCR_9R_9 или S;

n_1 имеет значения 0-2,

n_2 имеет значения 0-2;

R_1 представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или большим количеством членов, выбранных из R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} и R_{1e} ,

R_2 представляет собой фенил, оксадиазолил, бензоксазолил, пиридинил, пиримидинил, $-S(O)_2R_5$, $-C(=O)NR_3R_5$, $-C(=O)R_5$ или $-C(=O)OR_5$, где каждый фенил, оксадиазолил, бензоксазолил, пиридинил, пиримидинил может быть необязательно замещен одним-тремя R_6 , и

R_{20} представляет собой водород.

8. Соединение по п.1, выбранное из соединения формулы I, где

кольцо A необязательно замещено одним или большим количеством R, представленного как R_{20} и R_{21} ,

G представляет собой CH или N,

Q представляет собой C,

X представляет собой CH,

Y представляет собой O, OCR_9R_9 или S;

n_1 имеет значения 0-2,

n_2 имеет значения 0-2,

n_3 имеет значение 2;

R_1 представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, не-

зависимо выбранных из N, O и S, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или большим количеством членов, выбранных из R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} и R_{1e},

R₂ представляет собой фенил, оксадиазолил, бензоксазолил, пиридинил, пиримидинил, -S(O)₂R₅, -C(=O)NR₃R₅, -C(=O)R₅ или -C(=O)OR₅, где каждый фенил, оксадиазолил, бензоксазолил, пиридинил и пиримидинил может быть необязательно замещен одним-тремя R₆, и

R₂₀ представляет собой водород.

9. Соединение по п.1, выбранное из соединения формулы IA, где

кольцо A необязательно замещено одним или большим количеством R, представленного как R₂₀ и R₂₁,

G представляет собой CH или N,

Q представляет собой C,

X представляет собой CH,

Y представляет собой O, OCR₉R₉ или S,

n₁ имеет значение 1,

n₂ имеет значение 1,

R₁ представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или большим количеством членов, выбранных из R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} и R_{1e}.

R_{1a}, R_{1b}, R_{1d} и R_{1e}, каждый независимо, выбирают из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₆)алкила, галогена, -NH₂, -CN, -OR₁₁, -OH, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -S(=O)R₁₁, -S(O)₂R₁₁ и -NR₉S(O₂)R₈, где (C₁-C₆)алкил может быть необязательно замещен одним или большим количеством R₇,

R_{1c} выбирают из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₆)алкила, галогена, -NH₂, -CN, -OR₁₁, -OH, -SH, -SR₁₁, -C(=O)NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, S(=O)R₁₁, -S(O)₂R₁₁, пирролидинила и -NR₉S(O₂)R₈, где (a) каждый пирролидинил может быть необязательно замещен одним-тремя R₆, и (b) (C₁-C₆)алкил может быть необязательно замещен одним-тремя R₇,

R₂ представляет собой оксадиазолил, бензоксазолил, пиридинил, пиримидинил или -C(=O)OR₅, где оксадиазолил, бензоксазолил, пиридинил, пиримидинил может быть необязательно замещен одним-тремя R₆, и

R₂₀ представляет собой водород.

10. Соединение по п.1, выбранное из соединения формулы IA, где

кольцо A необязательно замещено одним или большим количеством R, представленного как R₂₀ и R₂₁,

G представляет собой N,

Q представляет собой C,

X представляет собой CH,

Y представляет собой O,

n₁ имеет значение 1,

n₂ имеет значение 1,

R₁ представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или большим количеством членов, выбранных из R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} и R_{1e}.

R_{1a}, R_{1b}, R_{1d} и R_{1e}, каждый независимо, выбирают из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₆)алкила, галогена, -NH₂, -CN, -OR₁₁, -OH, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, -S(=O)R₁₁, -S(O)₂R₁₁ и -NR₉S(O₂)R₈, где (C₁-C₆)алкил может быть необязательно замещен одним или большим количеством R₇,

R_{1c} выбирают из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₆)алкила, галогена, -NH₂, -CN, -OR₁₁, -OH, -SH, -SR₁₁, -C(=O)NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)R₁₀, S(=O)R₁₁, -S(O)₂R₁₁, пирролидинила и -NR₉S(O₂)R₅, где (a) каждый пирролидинил может быть необязательно замещен одним-тремя R₆, и (b) (C₁-C₆)алкил может быть необязательно замещен одним-тремя R₇,

R₂ представляет собой оксадиазолил, бензоксазолил, пиридинил, пиримидинил или -C(=O)OR₅, где оксадиазолил, бензоксазолил, пиридинил, пиримидинил может быть необязательно замещен одним-тремя R₆, и

R₂₀ представляет собой водород.

11. Соединение по п.1, выбранное из соединения формулы IA, где

кольцо A необязательно замещено одним или большим количеством R, представленного как R₂₀ и R₂₁,

G представляет собой N,

Q представляет собой C,

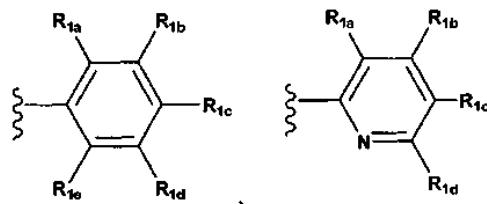
X представляет собой CH,

Y представляет собой O,

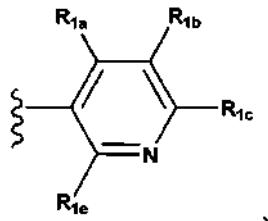
n₁ имеет значение 1,

n₂ имеет значение 1,

R₁ представляет собой



или



R_{1a} , R_{1b} , R_{1d} и R_{1e} , каждый независимо, выбирают из группы, состоящей из водорода, (C_1 - C_6)алкила, галогена, $-NH_2$, $-CN$, $-OR_{11}$, $-OH$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $-S(=O)R_{11}$, $-S(O)_2R_{11}$ и $-NR_9S(O_2)R_8$, где (C_1 - C_6)алкил может быть необязательно замещен одним или большим количеством R_7 ,

R_{1c} выбирают из группы, состоящей из водорода, (C_1 - C_6)алкила, галогена, $-NH_2$, $-CN$, $-OR_{11}$, $-OH$, $-SH$, $-SR_{11}$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, $S(=O)R_{11}$, $-S(O)_2R_{11}$, пирролидинила и $-NR_9S(O_2)R_8$, где (a) каждый пирролидинил может быть необязательно замещен одним-тремя R_6 , и (b) (C_1 - C_6)алкил может быть необязательно замещен одним-тремя R_7 ,

R_2 представляет собой пиридинил, пиримидинил или $-C(=O)OR_5$, где пиридинил и пиримидинил каждый может быть необязательно замещен одним или большим количеством R_6 ,

R_{20} представляет собой водород и

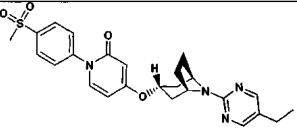
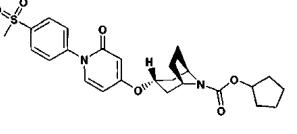
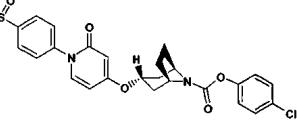
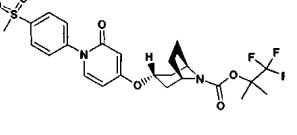
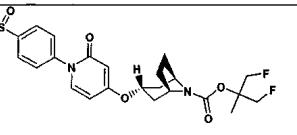
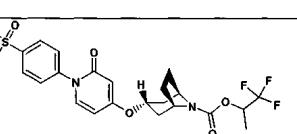
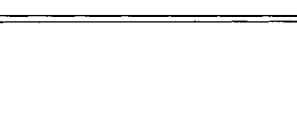
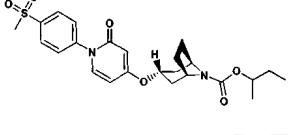
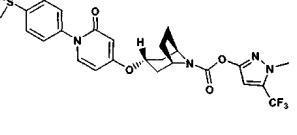
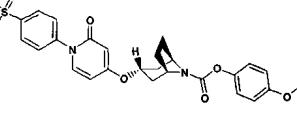
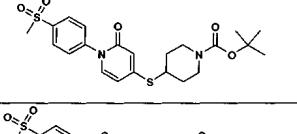
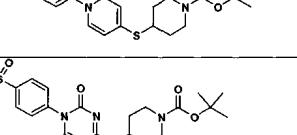
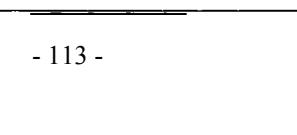
R_{21} выбирают из группы, состоящей из водорода, (C_1 - C_3)алкила, галогена и $-CN$.

12. Соединение по п.1, выбранное из

Наименование	Структура
<i>tert</i> -бутил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиридин-1-карбоксилат	

Наименование	Структура
1,1,1-трифторпропан-2-ил-4-(1-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
изопропил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
<i>трем</i> -бутил-4-((1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат	
изопропил-4-((1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат	
<i>трем</i> -бутил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)азепан-1-карбоксилат	
изопропил-4-(1-(4-цианофенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
изопропил-4-(1-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
изопропил-4-(1-(4-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
изопропил-4-(1-(3-цианофенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
изопропил-4-(1-(3-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
изопропил-4-(2-оксо-1-(4-(trifлорметил)фенил)-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
изопропил-4-(1-(3-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
изопропил-4-(2-оксо-1-(пирдин-4-ил)-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата, TFA соль	
изопропил-4-(2-оксо-1-(пирдин-3-ил)-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	

<i>транс</i> -бутил3-((1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илоксий)метил)пирролидин-1-карбоксилат	
4-хлорфенил-3-((1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илоксий)метил)пирролидин-1-карбоксилат	
2-хлорфенил-3-((1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илоксий)метил)пирролидин-1-карбоксилат	
<i>транс</i> -бутил3-((1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илоксий)метил)азетидин-1-карбоксилат	
4-хлорфенил-3-((1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илоксий)метил)азетидин-1-карбоксилат	
2-хлорфенил-3-((1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илоксий)метил)азетидин-1-карбоксилат	
1-метил-5-(трифторометил)-1Н-пиразол-3-ил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илоксий)ниперидин-1-карбоксилат	
(3-экзо)- <i>транс</i> -бутил-3-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илоксий)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат	
(3-эндо)- <i>транс</i> -бутил-3-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илоксий)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат	
(3-экзо)-изопропил-3-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илоксий)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат	
(3-эндо)-изопропил-3-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илоксий)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат	
(3-экзо)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(8-(пиримидин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илоксий)пиридин-2(1Н)-он, TFA соль	

(3-экзо)-4-(8-(5- этилпirimидин-2-ил)- 8- азабицикло[3.2.1]октан- 3-илокси)-1-(4- (метилсульфонил)фени л)пиридин-2(1Н)-она, TFA соль	
(3-экзо)-цикlopентил- 3-(1-(4- (метилсульфонил)фени л)-2-оксо-1,2- дигидропиридин-4- илокси)-8- азабицикло[3.2.1]октан- 8-карбоксилат	
(3-экзо)-4-хлорфенил- 3-(1-(4- (метилсульфонил)фени л)-2-оксо-1,2- дигидропиридин-4- илокси)-8- азабицикло[3.2.1]октан- 8-карбоксилат	
(3-экзо)-1,1,1-трифторм- 2-метилпропан-2-ил-3- (1-(4- (метилсульфонил)фени л)-2-оксо-1,2- дигидропиридин-4- илокси)-8- азабицикло[3.2.1]октан- 8-карбоксилат	
(3-экзо)-1,3-дифтор-2- метилпропан-2-ил-3-(1- (4- (метилсульфонил)фени л)-2-оксо-1,2- дигидропиридин-4- илокси)-8- азабицикло[3.2.1]октан- 8-карбоксилат	
(3-экзо)-1,1,1- трифтормопропан-2-ил-3- (1-(4- (метилсульфонил)фени л)-2-оксо-1,2- дигидропиридин-4- илокси)-8- азабицикло[3.2.1]октан- 8-карбоксилат	
(3-экзо)-8- карбоксилат	
(3-экзо)-втор-бутил-3- (1-(4- (метилсульфонил)фени л)-2-оксо-1,2- дигидропиридин-4- илокси)-8- азабицикло[3.2.1]октан- 8-карбоксилат	
(3-экзо)-1-метил-5- (трифторметил)-1- Н- пиразол-3-ил-3-(1-(4- (метилсульфонил)фени л)-2-оксо-1,2- дигидропиридин-4- илокси)-8- азабицикло[3.2.1]октан- 8-карбоксилат	
(3-экзо)-4- метоксифенил-3-(1- (4- (метилсульфонил)фени л)-2-оксо-1,2- дигидропиридин-4- илокси)-8- азабицикло[3.2.1]октан- 8-карбоксилат	
трет-бутил-4-(1-(4- (метилсульфонил)фени л)-2-оксо-1,2- дигидропиридин-4- илокси)пиперидин-1- карбоксилат	
изопропил-4-(1-(4- (метилсульфонил)фени л)-2-оксо-1,2- дигидропиридин-4- илокси)пиперидин-1- карбоксилат	
трет-бутил-4-(1-(4- (метилсульфонил)фени л)-2-оксо-1,2- дигидропиридин-4- илокси)пиперидин-1- карбоксилат	

проп-1-ен-2-йл-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)ниперидин-1-карбоксилат	
N- <i>пред-</i> бутил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)ниперидин-1-карбоксамид	
4-хлорфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)ниперидин-1-карбоксилат	
4-фторфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)ниперидин-1-карбоксилат	
4-метилфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)ниперидин-1-карбоксилат	
4-метоксифенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)ниперидин-1-карбоксилат	
3-трифторметилфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)ниперидин-1-карбоксилат	
2-хлорфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)ниперидин-1-карбоксилат	
(+)-4-хлорфенил-3-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)нипролидин-1-карбоксилат	
(+)-бензил-3-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)нипролидин-1-карбоксилат	
4-(1-(бензо[d]оксазол-2-ил)ниперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-он	
4-(1-(5-метилбензо[d]оксазол-2-ил)ниперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-он	
циклоопропил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)ниперидин-1-карбоксилат	
1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(пиримидин-2-ил)ниперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он	
4-(1-(5- этилпиримидин-2-ил)ниперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-он	
4-(1-(5-фтормиридин-2-ил)ниперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-он	

4-(1-(5-бромпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-он	
4-(1-(4-метилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-он	
1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он	
транс-этап-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)циклогексанкарбоксилат	
(цис-этап)-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)циклогексанкарбоксилат	
4-(транс)-4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклогексилокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-он	
4-(цик)-4-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)циклогексилокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-он	
транс-изопропил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)циклогексанкарбоксилат	
боксилат	
цив-изопропил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)циклогексанкарбоксилат	
фенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
4-(1-бензозилпиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-он	
4-(1-(2-хлорбензоил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-он	
4-(1-(3-хлорбензоил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-он	
4-(1-(4-хлорбензоил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-он	
4-(1-(4-метоксибензоил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-он	

4-(1-(3,3-диметилбутиноил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-он	
4-(1-(3-метилбутиноил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-он	
1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(3-фенилпропаноил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он	
4-(1-(цикlobутанкарбонил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-он	
4-(1-(цикlopентанкарбонил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-он	
1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(тиофен-2-карбонил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он	
1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(хиноксалин-2-карбонил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она, TFA соль	
1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(хинодин-8-илсульфонил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она, TFA соль	
4-(1-(бензилсульфонил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-он	
1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(пропилсульфонил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он	
1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(2,2,2-трифторэтилсульфонил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он	
1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он	
4-(1-(циклооптилсульфонил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-он	
1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(4-феноксифенилсульфонил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он	
1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(пиридин-2-илсульфонил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она, TFA соль	

1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(тиофен-3-илсульфонил)пiperидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он	
1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(пиколинойлпиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он	
2-метоксизтил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиридин-1-карбоксилат	
пропил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиридин-1-карбоксилат	
проп-2-инил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиридин-1-карбоксилат	
2,2-диметилпропил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиридин-1-карбоксилат	
<i>N</i> -изопропил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиридин-1-карбоксамид	
<i>N</i> -этил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиридин-1-карбоксамид	
<i>N</i> -пропил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиридин-1-карбоксамид	
<i>N</i> -циклогексил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиридин-1-карбоксамид	
<i>N</i> -бензил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиридин-1-карбоксамид	
<i>N</i> -4-метоксифенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиридин-1-карбоксамид	
<i>N</i> -цикlopентил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиридин-1-карбоксамид	
<i>N</i> -циклогексилметил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиридин-1-карбоксамид	

<i>4-metil-бутилфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат</i>	
<i>4-изопропилфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат</i>	
<i>4-(1-(5-шиклогорил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-он</i>	
<i>1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-пропилипиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она, TFA соль</i>	
<i>4-пропилфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат</i>	
<i>4-(1-(5-метилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она, TFA соль</i>	
<i>1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-фенилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она, TFA соль</i>	
<i>4-цианофенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат</i>	
<i>2,2,2-трифторметил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат</i>	
<i>(IR,SR)-2,2,2-трифторметил-3-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат</i>	
<i>4-(1-(5,5'-бипиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-он</i>	
<i>4-(1-(5-(4-хлорфенил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-он</i>	
<i>4-(1-(5-бромпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-он</i>	
<i>1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-фенилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она</i>	
<i>изопропил-4-(2-оксо-1-(4-(2,2,2-трифторацетамидо)фен-ил)-1,2-дигидропиридин-4-</i>	

илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
изопропил-4-(1-(4-ацетамидофенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
изопропил-4-(1-(4-(3-метилурено)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
4-(1-(5-изопропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенилпиримидин-2(1Н)-она, TFA соль	
4-бутилфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
4-(1-(5-циклогексенилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенилпиримидин-2(1Н)-она	
бифенил-4-ил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
4-пентилфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
4-этоксифенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
4-(трифторметокси)фенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
4-(1-(5-изобутилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенилпиримидин-2(1Н)-она	
изопропил-4-(2-оксо-1-(пиридин-2-ил)-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата, TFA соль	
4-(1-(5-этилпиридин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенилпиримидин-2(1Н)-она, TFA соль	
1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-(пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она	
1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она	
4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(пиридин-3-ил)пиридин-2(1Н)-она	

TFA соль	
4-(1-(5-этилтиимидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(пиридин-3-ил)пирдин-2(1Н)-она, TFA соль	
4- <i>трет</i> -пентилфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
4-(трифторметил)фенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
4-циклогептенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
4-(2-метилпроп-1-енил)фенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
4- <i>втор</i> -бутилфенил-4-(1-(4-(метилсульфония)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
4- этил-2-метоксифенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
4-(1-(5-метоксикиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пирдин-2(1Н)-она гидрохлорид	
1-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-пропилкиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пирдин-2(1Н)-она гидрохлорид	
4-бром-2-метилфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
4-изобутилфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
4-бром-2-фторфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
2-метокси-4-пропилфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	

6-бромпиридин-3-ил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
2-метил-4-пропилфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
2-фтор-4-пропилфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
(Z)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-(проп-1-енил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он	
4-(1-(5-циклогорилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она, TFA соль	
2-хлор-4-пропилфенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат, TFA соль	
6-пропилпиридин-3-ил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилата, TFA соль	
4-(3,3-трифторпропил)фенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
1-(4-(метилтино)фенил)-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он	
(±)-1-(4-(метилсульфинил)фенил)-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он	
4-(2-фторэтил)фенил-4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
бензил-4-(5-метил-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
(±)-4-(1-(5-циклогорилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфинил)фенил)пиридин-2(1Н)-он	
4-(1-(5-циклогорилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-5-метил-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-он	

<i>tert</i> -бутил-4-(5-метил-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиридин-1-карбоксилат	
4-(1-(5-циклогексипримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)метил-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-он	
5-метил-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она гидрохлорид	
изопропил-4-(5-метил-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиридин-1-карбоксилат	
6-метил-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он	
(±)-4-(1-(5-циклогексипримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(2-фтор-4-(метилсульфинил)фенил)пиридин-2(1Н)-он	
(±)-1-(2-фтор-4-(метилсульфинил)фенил)-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он	
<i>tert</i> -бутил-4-(1-(2-хлор-4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиридин-1-карбоксилат	
1-(2-хлор-4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он	
4-(1-(5-цикlopентенил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-он	
4-(1-(5-цикlopентенил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-он	
1-(2-хлор-4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-циклогексипримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он	
1-(3-метил-4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он	
1-(3-хлор-4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он	

1-(3-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-пропилпirimидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он	
тетр-бутил-4-(1-(4-циано-2-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
3-фтор-4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпirimидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2Н)-ил)бензонитрила, TFA соль	
1-(2-метил-4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-пропилпirimидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он	
3-фтор-4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпirimидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2Н)-ил)бензамида, TFA соль	
1-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-5-фенил-4-(1-(5-пропилпirimидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он	
1-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-(3,3,3-трифторметил)пиперидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она гидрохлорид	
1-(4-(метилсульфонил)-3-(trifторметил)фенил)-4-(1-(5-пропилпirimидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он	
5-циклоопропил-1-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-пропилпirimидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она, TFA соль	
1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(4-фенилпиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она, TFA соль	
1-(2-метилпиридин-3-ил)-4-(1-(5-пропилпirimидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он	
1-(6-(метилсульфонил)пирдин-3-ил)-4-(1-(5-пропилпirimидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он	
изопропил-4-(1-(4-циано-2-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
изопропил-4-(1-(6-(метилсульфонил)пирдин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	

4-(4-(1-(5-циклогексилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илюksi)-2-оксонирдин-1(2Н)-ил)-3-фторбензонитрил	
изопропил-4-(2-оксо-1-(пиримидин-5-ил)-1,2-дигидронирдин-4-илюкси)пиперидин-1-карбоксилат	
4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илюкси)-1-(пиримидин-5-ил)пирдин-2(1Н)-он	
4-(1-(5-втор-бутилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илюкси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пирдин-2(1Н)-она гидрохлорид	
5-хлор-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илюкси)пирдин-2(1Н)-она, TFA соль	
4-(2-(4-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидронирдин-4-илюкси)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил)бензонитрила гидрохлорид	
1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(4-пропилфенил)пиперидин-4-илюкси)пирдин-2(1Н)-она, TFA соль	
изопропил-4-(1-(4-циано-3-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидронирдин-4-илюкси)пиперидин-1-карбоксилат	
4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илюкси)-1-(пиразин-2-ил)пирдин-2(1Н)-она	
2-фтор-4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илюкси)пирдин-1(2Н)-ил)бензонитрил	
изопропил-4-(2-оксо-1-(пиразин-2-ил)-1,2-дигидронирдин-4-илюкси)пиперидин-1-карбоксилат	
5-хлор-4-(1-(5-циклогексилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илюкси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пирдин-2(1Н)-она, TFA соль	
1-(4-аминофенил)-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илюкси)пирдин-2(1Н)-она	
1-(4-(2-оксонирдин-1-ил)фенил)-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илюкси)пирдин-2(1Н)-она гидрохлорид	
1-(2-метил-6-(метилсульфонил)пирдин-3-ил)-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илюкси)пирдин-2(1Н)-она, TFA соль	
изопропил-4-(1-(2-метил-6-(метилсульфонил)пирдин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидронирдин-4-илюкси)пиперидин-1-карбоксилата, TFA соль	

N-(4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2Н)-ил)фенил)изобутирамид	
изопропия-4-(1-(4-изобутирамидофенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
N-(4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2Н)-ил)фенил)пиваламида гидрохлорид	
изопропия-4-(2-оксо-1-(4-пиваламидофенил)-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
2,2,2-трифтор-N-(4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2Н)-ил)фенилацетамида, TFA соль	
<i>тис-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-((1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(пиридин-2-ил)циклогексилокси)пиридин-2(1Н)-она, TFA соль</i>	
<i>транс-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-((1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(пиридин-2-ил)циклогексилокси)пиридин-2(1Н)-она, TFA соль</i>	
1,1,1-трифтор-N-(4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2Н)-ил)фенил)метансульфо	
намид, TFA соль	
N,N-диметил-4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2Н)-ил)бензолсульфонамид а гидрохлорид	
1-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-оксо-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрил, TFA соль	
N- <i>трет</i> -бутил-4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2Н)-ил)бензолсульфонамид	
5-хлор-1-(3-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она, TFA соль	
4-(1-(5-циклогексилопропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрил, TFA соль	
<i>трет</i> -бутил-4-(5-хлор-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	

4-(5-хлор-2-оксо-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2H)-ил)-2-фторбенzonитрил	
4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2H)-ил)бензолсульфонамид	
4-(5-хлор-4-(1-(5-циклогропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-2-фторбенzonитрил	
4-(4-(1-(5-циклогропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-2-фторбенzonитрил	
4-(1-(5-циклогропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(3-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1H)-он	
5-бром-4-(1-(5-циклогропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1H)-она, TFA соль	
(E)-1-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-(3-проп-1-енил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1H)-он	
(Z)-1-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-(3-проп-1-енил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1H)-он	
1-(4-амино-3-фторфенил)-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1H)-он	
N-(2-фтор-4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2H)-ил)фенил)иваламид	
N-(2-фтор-4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2H)-ил)фенил)изобутирамид	
2,2,2-трифтор-N-(2-фтор-4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2H)-ил)фенил)лацетамид	
N-метил-N-(4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2H)-ил)фенил)лацетамид	
4-(1-(5-цикlobутилипиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1H)-она	
4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2H)-ил)фталонитрил	

4-(4-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)-2-фторбенzonитрил	
4-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(3-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-он	
4-(4-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)-3-фторбенzonитрил	
4-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(2-фтор-4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-он, TFA соль	
(Z)-5-хлор-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-(проп-1-енил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она, TFA соль	
1-(3,4-дифторфенил)-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-2(1Н)-он	
3,4-дифтор-2-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2Н)-ил)бензонитрил	
2,3-дифтор-4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2Н)-ил)бензонитрил	
4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2Н)-ил)бензонитрил	
4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2Н)-ил)бензонитрил	
2,5-дифтор-4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2Н)-ил)бензонитрил	
trans-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(4-(5-пропилпиримидин-2-ил)циклогексилокси)пиридин-2(1Н)-она, TFA соль	
trans-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(4-(5-пропилпиримидин-2-ил)циклогексилокси)пиридин-2(1Н)-она, TFA соль	
3-хлор-4-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2Н)-ил)бензонитрил	
6-(2-оксо-4-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2Н)-ил)никотинонитрил	

1-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-(1-(5-пропиляпиримидин-2-ил)азепан-4-илокси)пиридин-2(1Н)-она, TFA соль	
4-(1-(5-циклогорилпиримидин-2-ил)азепан-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она, TFA соль	
4-(5-хлор-2-оксо-4-(1-(5-(3,3,3-трифторметил)пропил)пирамидин-2-ил)пиридин-4-илокси)пиридин-1(2Н)-ил-2-фторбензонитрила, TFA соль	
4-(5-хлор-4-(1-(5-фторпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)-2-фторбензонитрила, TFA соль	
4-(5-хлор-4-(1-(5-циклогорилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)-3-фторбензонитрил	
трем-бутил-4-(5-хлор-1-(4-циано-3-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
изопропил-4-(5-хлор-1-(4-циано-3-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
4-(1-(5-этоксилиразин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она, TFA соль	
трем-бутил-4-(1-(4-циано-3-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-илокси)пиперидин-1-карбоксилат	
3-фтор-4-(2-оксо-4-(1-(5-(3,3,3-трифторметил)пропил)пирамидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)пиридин-1(2Н)-илбензонитрила, TFA соль	
4-(1-(5-метоксилиразин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она, TFA соль	
4-(1-(5-хлорлиразин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-2(1Н)-она, TFA соль	
4-(4-(1-(5-циклогорилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-илокси)-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)-3-фторбензонитрил	

13. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по п.1 и, необязательно, фармацевтически приемлемый носитель.

14. Способ профилактики, ингибиования или замедления прогрессирования или начала заболеваний или расстройств, связанных с активностью рецептора GPR119, сопряженного с G-белком, включающий введение млекопитающему пациенту, нуждающемуся в профилактике, подавлении или лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по п.1, причем эти заболевания или расстройства выбраны из группы, состоящей из диабета, гипергликемии, нарушенной толерантности к глюкозе, инсулинерезистентности, гиперинсулинемии, ретинопатии, нейропатии, нефропатии, замедленного заживления ран, атеросклероза и его последствий, нарушенной функции сердца, ишемии миокарда, инсульта, метаболического синдрома, гипертензии, ожирения, дислипидемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, низкого уровня ЛВП, высокого уровня ЛНП, несердечной ишемии, инфекции, рака, сосудистого рестеноза, панкреатита, нейродегенеративного заболевания, расстройств обмена липидов, когнитивных нарушений и деменции, болезней костей, ВИЧ, пропеаза-ассоциированной липодистрофии и глаукомы.

15. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения по п.1 и терапевтически эффективное количество ингибитора дипептидилпептидазы-IV (DPP4).

