



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **125445** (13) **C2**
(51) МПК (2022.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 209/54 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 9/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

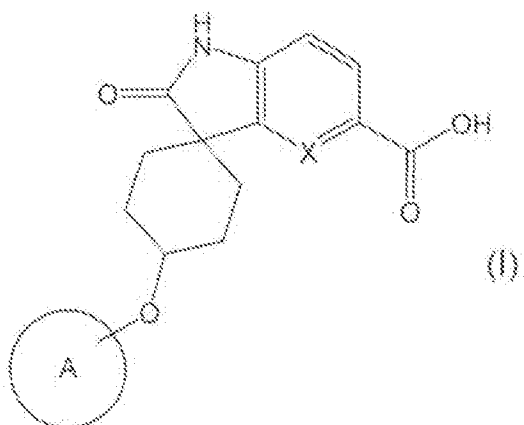
<p>(21) Номер заявки: a 2019 10745</p> <p>(22) Дата подання заявки: 29.03.2018</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 10.03.2022</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 2017-066579</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 30.03.2017</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: JP</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 26.12.2019, Бюл.№ 24</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 09.03.2022, Бюл.№ 10</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/JP2018/014502, 29.03.2018</p>	<p>(72) Винахідник(и): Терао Йошито (JP), Такахаші Масаші (JP), Хара Ріома (JP), Хідака Коусуке (JP), Фурукава Хідекі (JP), Ямасакі Такеши (JP), Касаї Сідзуо (JP)</p> <p>(73) Володілець (володільці): ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНІ ЛІМІТЕД, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045, Japan (JP)</p> <p>(74) Представник: Пахаренко Олександр Володимирович, реєстр. №136</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: EP 0 178 876 A1, 23.04.1986 WO 2004/028459 A2, 08.04.2004 YUSUKE MORITOH ET AL, "Inositol Hexakisphosphate Kinase 3 Regulates Metabolism and Lifespan in Mice", SCIENTIFIC REPORTS, (2016-08-31), vol. 6, no. 1, doi:10.1038/srep32072, XP055490028 [AD] 1-18 the whole document</p>
---	--

(54) ІНГІБІТОРИ ІР6К

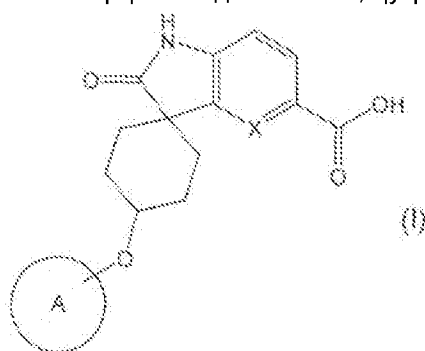
(57) Реферат:

Представлений винахід стосується гетероциклічної сполуки, яка демонструє ІР6К інгібіторну дію та, як очікується, є корисною як профілактичний або терапевтичний засіб для лікування та профілактики захворювань, таких як серцева недостатність, цукровий діабет та подібні. Сполука представлена формулою (I):

UA 125445 C2



в якій кожен символ є таким, як визначено в описі, або її сіль має ІР6К інгібіторну дію та, як очікується, є корисною як профілактичний або терапевтичний засіб для лікування та профілактики захворювань, таких як серцева недостатність, цукровий діабет та подібні.



Галузь техніки

Представлений винахід стосується гетероциклічної сполуки, яка демонструє інозитолгексафосфаткіназу (інозитолгексафосфаткіназа) (іноді скорочується як "IP6K" в представленому описі) інгібіторну дію та, як очікується, є корисними як профілактичний або терапевтичний агент при таких захворюваннях, як серцева недостатність, цукровий діабет та подібні. (Передумови створення винаходу)

IP6K представляє собою молекулу, яка бере участь у багатьох внутрішньоклітинних сигналізаціях, утворюючи інозитолу пірофосфат (непатентні документи 1, 2). Інозитолу пірофосфат представляє собою молекулу з низькою молекулярною масою та з високою енергією, та її продукування, як відомо, опосередковується двома видами ферментів. Два види представляють собою IP6K, яка має 5-кіназу активність (непатентні документи 3-5). та дифосфоінозитол пентафосфаткіназу, яка має 1-кіназу активність (PPIP5K (непатентні документи 6-8)).

5-кіназа активність IP6K продукує 5-PP-InsP₄ із міо-інозитолу (1,3,4,5,6)-пентафосфату (InsP₅), 5-PP-InsP₅ із InsP₆ (5-InsP₇ (непатентний документ 9), далі в даному документі зазначається як IP7), та 1,5-PP2-InsP₄ (InsP₈) із 1-PP-InsP₅. Серед них, IP7 найбільш вивченим є інозитолу пірофосфат, який продукується IP6K та контролює безліч біологічних реакцій за рахунок безпосереднього зв'язування з цільовим протеїном, через механізм пірофосфорильовання (перенесення β-фосфорної кислоти пірофосфорного кислотного залишку з IP7 на фосфорильований сериновий залишок цільового протеїну) (непатентний документ 10). IP7, продукований 5PPIP5K представляє собою 1-InsP₇, майже всі частини IP7 у ссавців, як вважається, представляють собою 5-ізомер 5-InsP₇ (непатентні документи 3, 11).

Ссавці мають три підтипи IP6K: IP6K1, IP6K2 та IP6K3 (непатентний документ 1), та останні дослідження, в яких використовували нокаутних мишей, припускали фізіологічну роль кожної молекули та можливість як цілі для виявлення лікарських засобів. Нокаутна миша із IP6K1 мала підвищений сигнал Akt в печінці, жирі та м'язах, а також покращену толерантність до глюкози, підвищення чутливості до інсуліну та збільшення кількості м'язів в умовах завантаження дієти з високим вмістом жиру (непатентний документ 12). З іншого боку, повідомлялося, що IP7, продукований IP6K2, функціонує як основна опосередкована молекула при міграції ракових клітин та метастазах пухлини, та було підтверджено, що клітинна інфільтрація та метастази пригнічуються за рахунок дефіциту IP6K2 в ракових клітинах (непатентний документ 13). Крім того, було підтверджено, що IP6K2 діє на сприяння загибелі клітин шляхом продукування IP7, та було зазначено відношення до нейродегенеративних захворювань, таких як аміотрофічний бічний склероз та подібних (непатентний документ 14). IP6K3 представляє собою молекулу, високо експресовану в м'язах. Підтвердженням було те, що експресія її гена індукується голодуванням та діабетичним станом, нокаутна миша показує низьку концентрацію глюкози в крові та низьку концентрацію інсуліну в крові, демонструє підвищену толерантність до глюкози та підвищену чутливість до інсуліну та має довгий період життя (непатентний документ 15).

СУТЬ ВИНАХОДУ

Проблеми, які вирішуються винаходом

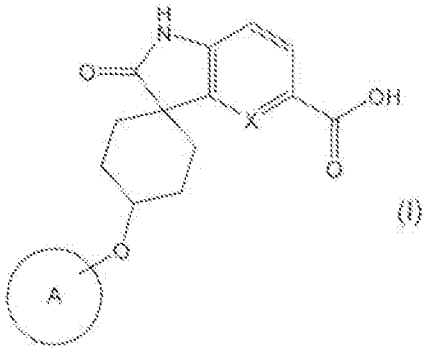
Завдання представленої винаходу полягає у створенні гетероциклічної сполуки, яка має IP6K інгібіторну дію та, як очікується, є корисною як профілактичний або терапевтичний засіб для лікування захворювань, таких як серцева недостатність, цукровий діабет та подібні.

Засоби вирішення проблем

Автори представленої винаходу винайшли, що наступна сполука, представлена формулою (I) або його сіль (іноді називається як сполука (I) в представленому описі), має IP6K інгібіторну дію, та провели подальші дослідження, результати яких призвели до створення представленої винаходу.

Відповідно, представлений винахід є таким, як описано нижче.

1. Сполука, представлена формулою:



в якій
 кільце А є необов'язково заміщеним ароматичним кільцем;
 Х представляє собою СН або N
 або її сіль.

5

2. Сполука за зазначеним вище пунктом [1], в якій кільце А представляє собою С₆₋₁₄-ароматичне вуглеводневе кільце або 5-14-членний ароматичний гетероциклі, кожен з яких є необов'язково заміщеним від 1 до 3 замісниками, вибраними з

- (a) атома галогену,
- (b) ціано групи,
- (c) карбаміольної групи,
- (d) необов'язково галогенованої С₁₋₆-алкільної групи,
- (e) С₁₋₆-алкокси групи,
- (f) С₃₋₁₀-циклоалкільної групи, та
- (g) С₇₋₁₆-арилалкілокси групи, або її сіль.

10

3. 4-((3,5-Дихлорпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5-карбонова кислота або її сіль.

4. 4-((3,5-дихлорпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота або її сіль.

20

5. 2'-оксо-4-(2,4,6-трихлорфеноксі)-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота або її сіль.

6. 4-(2,4-дихлорфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота або її сіль.

25

7. 4-((3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота або її сіль.

8. 4-(4-хлор-2-метоксифеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота або її сіль.

9. 4-((5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5-карбонова кислота або її сіль.

30

10. 4-(2,4-дихлорфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота або її сіль.

11. 4-((3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота або її сіль.

12. Лікарський засіб, який містить сполуку за зазначеним вище пунктом [1] або її сіль.

35

13. Лікарський засіб за зазначеним вище пунктом [12], який представляє собою інгібітор інозитолгексафосфаткінази (ІР6К).

14. Лікарський засіб за зазначеним вище пунктом [12], який представляє собою профілактичний або терапевтичний агент для лікування/профілактики захворювання, вибраного із серцевої недостатності та цукрового діабету.

40

15. Спосіб профілактики або лікування захворювання, вибраного серцевої недостатності та цукрового діабету у ссавця, який включає введення ефективної кількості сполуки за зазначеним вище пунктом [1] або її солі ссавцю.

16. Спосіб інгібування інозитолгексафосфаткінази у ссавця, який включає введення ефективної кількості сполуки за зазначеним вище пунктом [1] або її ссавцю.

45

17. Застосування сполуки за зазначеним вище пунктом [1] або її солі у виробництві профілактичного або терапевтичного агента для лікування/профілактики захворювання, вибраного із серцевої недостатності та цукрового діабету.

18. Сполука за зазначеним вище пунктом [1] або її сіль для застосування в профілактиці або лікуванні захворювання, вибраного із із серцевої недостатності та цукрового діабету.

50

Ефект винаходу

Сполука за представленим винаходом має IP6K інгібіторну дію, та, як очікується, є корисною, як профілактичний або терапевтичний засіб для лікування/профілактики захворювань, таких як серцева недостатність, цукровий діабет та подібні. [Короткий опис креслень]

5 Фігура 1 показує молекулярну структуру сполуки за прикладом 9, отриману за способом рентгено-структурного аналізу монокристалу.

Фігура 2 показує рівні IP7 печінки, м'язів та жиру щура шляхом сполуки 97.

Фігура 3 показує глюкозу в плазмі крові щурів в моделі з цукровим діабетом протягом аж до 24 годин після перорального введення.

10 Фігура 4 показує AUC глюкози (площа під кривою) у щурів в моделі з цукровим діабетом протягом аж до 24 годин після перорального введення.

Фігура 5 показує глюкозу в крові щура з порушенням толерантності до глюкози протягом аж до 120 хв. після введення сполуки 9.

15 Фігура 6 показує глюкозу в крові під час голодування щура з порушенням толерантності до глюкози після введення сполуки 9.

Фігура 7 показує AUC глюкози у щурів з порушенням толерантності до глюкози протягом аж до 120 хв. після введення сполуки 9.

Фігура 8 показує кореляцію між AUC глюкози та рівнем IP7 в м'язах щурів з порушенням толерантності до глюкози після введення сполуки 9.

20 Фігура 9 показує кореляцію між AUC глюкози та рівнем IP7 в печінці щурів з порушенням толерантності до глюкози після введення сполуки 9.

Фігура 10 показує рівень виживаності самців мишей CSQ TG після введення сполуки 97 та сполуки 9.

(Детальний опис винаходу)

25 Визначення кожного замісника, використане в представленому описі представляє собою визначення, детально описане наступним чином. Якщо не зазначено інше, кожен замісник має наступне визначення.

В представленому описі, приклади "атому галогену" включають фтор, хлор, бром та йод.

30 В представленому описі, приклади "C₁₋₆-алкільної групи" включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, ізопентил, неопентил, 1-етилпропіл, гексил, ізогексил, 1,1-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 3,3-диметилбутил та 2-етил бутил.

35 В представленому описі, приклади "необов'язково галогенованої C₁₋₆-алкільної групи" включають C₁₋₆-алкільну групу, яка необов'язково містить від 1 до 7, переважно від 1 до 5, атомів галогену. Конкретні приклади їх включають метил, хлорметил, дифторметил, трихлорметил, трифторметил, етил, 2-брометил, 2,2,2-трифторетил, тетрафторетил, пентафторетил, пропіл, 2,2-дифторпропіл, 3,3,3-трифторпропіл, ізопропіл, бутил, 4,4,4-трифторбутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, ізопентил, неопентил, 5,5,5-трифторпентил, гексил та 6,6,6-трифторгексил.

40 В представленому описі, приклади "C₂₋₆-алкільної групи" включають етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 3-метил-2-бутеніл, 1-пентеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 4-пентеніл, 4-метил-3-пентеніл, 1-гексеніл, 3-гексеніл та 5-гексеніл.

В представленому описі, приклади "C₂₋₆-алкільної групи" включають етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 1-пентиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 4-пентиніл, 1-гексиніл, 2-гексиніл, 3-гексиніл, 4-гексиніл, 5-гексиніл та 4-метил-2-пентиніл.

45 В представленому описі, приклади "C₃₋₁₀-циклоалкільної групи" включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, біцикло[2.2.1]гептил, біцикло[2.2.2]октил, біцикло[3.2.1]октил та адамантил.

50 В представленому описі, приклади "необов'язково галогенованої C₃₋₁₀-циклоалкільної групи" включають C₃₋₁₀-циклоалкільну групу, яка необов'язково містить від 1 до 7, переважно від 1 до 5, атомів галогену. Конкретні приклади їх включають циклопропіл, 2,2-дифторциклопропіл, 2,3-дифторциклопропіл, циклобутил, дифторциклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил та циклооктил.

В представленому описі, приклади "C₃₋₁₀-циклоалкільної групи" включають циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл та циклооктеніл.

55 В представленому описі, приклади "C₆₋₁₄-арильної групи" включають феніл, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антріл, 2-антріл та 9-антріл.

В представленому описі, приклади "C₇₋₁₆-арилалкільної групи" включають бензил, фенетил, нафтилметил та фенілпропіл.

В представленому описі, приклади "C₁₋₆-алкокси групи" включають метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентилокси та гексилокси.

5 В представленому описі, приклади "необов'язково галогенованої C₁₋₆-алкокси групи" включають C₁₋₆-алкокси групу, яка необов'язково містить від 1 до 7, переважно від 1 до 5, атомів галогену. Конкретні приклади їх включають метокси, дифторметокси, трифторметокси, етокси, 2,2,2-трифторетокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, 4,4,4-трифторбутокси, ізобутокси, втор-бутокси, пентилокси та гексилокси.

10 В представленому описі, приклади "C₃₋₁₀-циклоалкілокси групи" включають циклопропілокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси, циклогептилокси та циклооктилокси.

В представленому описі, приклади "C₁₋₆-алкілтіо групи" включають метилтіо, етилтіо, пропілтіо, ізопропілтіо, бутилтіо, втор-бутилтіо, трет-бутилтіо, пентилтіо та гексилтіо.

15 В представленому описі, приклади "необов'язково галогенованої C₁₋₆-алкілтіо групи" включають C₁₋₆-алкілтіо групу, яка необов'язково містить від 1 до 7, переважно від 1 до 5, атомів галогену. Конкретні приклади їх включають метилтіо, дифторметилтіо, трифторметилтіо, етилтіо, пропілтіо, ізопропілтіо, бутилтіо, 4,4,4-трифторбутилтіо, пентилтіо та гексилтіо.

В представленому описі, приклади "C₁₋₆-алкілкарбонільної групи" включають ацетил, пропаноїл, бутаноїл, 2-метилпропаноїл, пентаноїл, 3-метилбутаноїл, 2,2-диметилпропаноїл, гексаноїл та гептаноїл.

20 В представленому описі, приклади "необов'язково галогенованої C₁₋₆-алкілкарбонільної групи" включають C₁₋₆-алкілкарбонільну групу, яка необов'язково містить від 1 до 7, переважно від 1 до 5, атомів галогену. Конкретні приклади їх включають ацетил, хлорацетил, трифторацетил, трихлорацетил, пропаноїл, бутаноїл, пентаноїл та гексаноїл.

25 В представленому описі, приклади "C₁₋₆-алкоксикарбонільної групи" включають метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, бутоксикарбоніл, ізобутоксикарбоніл, втор-бутоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, пентилоксикарбоніл та гексилоксикарбоніл.

В представленому описі, приклади "C₆₋₁₄-арилкарбонільної групи" включають бензоїл, 1-нафтоїл та 2-нафтоїл.

30 В представленому описі, приклади "C₇₋₁₆-арилалкілкарбонільної групи" включають фенолацетил та фенілпропіоніл.

В представленому описі, приклади "5-14-членної ароматичної гетероциклікарбонільної групи" включають нікотиноїл, ізонікотиноїл, теноїл та фуроїл.

35 В представленому описі, приклади "3-14-членної неароматичної гетероциклікарбонільної групи" включають морфолінілкарбоніл, піперидинілкарбоніл та піпролідинілкарбоніл.

В представленому описі, приклади "моно- або ді-C₁₋₆-алкілкарбамоїльної групи" включають метилкарбамоїл, етилкарбамоїл, диметилкарбамоїл, діетилкарбамоїл та N-етил-N-метилкарбамоїл.

40 В представленому описі, приклади "моно- або ді-C₇₋₁₆-арилалкілкарбамоїльної групи" включають бензилкарбамоїл та фенетилкарбамоїл.

В представленому описі, приклади "C₁₋₆-алкілсульфонільної групи" включають метилсульфоніл, етилсульфоніл, пропілсульфоніл, ізопропілсульфоніл, бутилсульфоніл, втор-бутилсульфоніл та трет-бутилсульфоніл.

45 В представленому описі, приклади "необов'язково галогенованої C₁₋₆-алкілсульфонільної групи" включають C₁₋₆-алкілсульфонільну групу, яка необов'язково містить від 1 до 7, переважно від 1 до 5, атомів галогену. Конкретні приклади їх включають метилсульфоніл, дифторметилсульфоніл, трифторметилсульфоніл, етилсульфоніл, пропілсульфоніл, ізопропілсульфоніл, бутилсульфоніл, 4,4,4-трифторбутилсульфоніл, пентилсульфоніл та гексилсульфоніл.

50 В представленому описі, приклади "C₆₋₁₄-арилсульфонільної групи" включають фенілсульфоніл, 1-нафтилсульфоніл та 2-нафтилсульфоніл.

55 В представленому описі, приклади "замісника" включають атом галогену, ціано групу, нітро група, необов'язково заміщену вуглеводневу групу, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, ацильну групу, необов'язково заміщену аміно група, необов'язково заміщену карбамоїльну групу, необов'язково заміщену тіокарбамоїльну групу, необов'язково заміщену сульфамоїльну групу, необов'язково заміщену гідрокси групу, необов'язково заміщену сульфанільну (SH) групу та необов'язково заміщений силільну групу.

В представленому описі, приклади "вуглеводневої групи" (включаючи "вуглеводневу групу" "необов'язково заміщеної вуглеводневої групи") включають C₁₋₆-алкільну групу, C₂₋₆-алкенільної

групи, С₂₋₆-алкілільної групи, С₃₋₁₀-циклоалкілільну групу, С₃₋₁₀-циклоалкенільну групу, С₆₋₁₄-арильну групу та С₇₋₁₆-арилалкілільну групу.

В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної вуглеводневої групи" включають вуглеводневу групу, яка необов'язково містить замісник(и), вибрані з наступної групи

5 А замісників, [група А замісників]

(1) атом галогену,

(2) нітро група,

(3) ціано група,

(4) оксо група,

10 (5) гідрокси група,

(6) необов'язково галогенована С₁₋₆-алкокси група,

(7) С₆₋₁₄-арилокси група (наприклад, фенокси, нафтокси),

(8) С₇₋₁₆-арилалкілокси група (наприклад, бензилокси),

(9) 5-14-членна ароматична гетероциклілокси група (наприклад, піридилокси),

15 (10) 3-14-членна неароматична гетероциклілокси група (наприклад, морфолілокси, піперидинілокси),

(11) С₁₋₆-алкілкарбонілокси група (наприклад, ацетокси, пропаноїлокси),

(12) С₆₋₁₄-арилкарбонілокси група (наприклад, бензоїлокси, 1-нафтоїлокси, 2-нафтоїлокси),

20 (13) С₁₋₆-алкоксикарбонілокси група (наприклад, метоксикарбонілокси, етоксикарбонілокси, пропоксикарбонілокси, бутоксикарбонілокси),

(14) моно- або ді-С₁₋₆-алкілкарбамоїлокси група (наприклад, метилкарбамоїлокси, етилкарбамоїлокси, диметилкарбамоїлокси, діетилкарбамоїлокси),

(15) С₆₋₁₄-арилкарбамоїлокси група (наприклад, фенілкарбамоїлокси, нафтилкарбамоїлокси),

(16) 5-14-членна ароматична гетероциклілкарбонілокси група (наприклад, ніотиноїлокси),

25 (17) 3-14-членна неароматична гетероциклілкарбонілокси група (наприклад, морфолілкарбонілокси, піперидинілкарбонілокси),

(18) необов'язково галогенована С₆₋₁₄-алкілсульфонілокси група (наприклад, метилсульфонілокси, трифторметилсульфонілокси),

30 (19) С₆₋₁₄-арилсульфонілокси група необов'язково заміщений С₁₋₆-алкілільною групою (наприклад, фенілсульфонілокси, толуолсульфонілокси),

(20) необов'язково галогенована С₁₋₆-алкілтію група,

(21) 5-14-членна ароматична гетероциклічна група,

(22) 3-14-членна неароматична гетероциклічна група,

(23) формільна група,

35 (24) карбокси група,

(25) необов'язково галогенована С₁₋₆-алкілкарбонільна група,

(26) С₆₋₁₄-арилкарбонільна група,

(27) 5-14-членна ароматична гетероциклілкарбонільна група,

(28) 3-14-членна неароматична гетероциклілкарбонільна група,

40 (29) С₁₋₆-алкоксикарбонільна група,

(30) С₆₋₁₄-арилоксикарбонільна група (наприклад, фенілоксикарбоніл, 1-нафтилоксикарбоніл, 2-нафтилокси карбоніл),

(31) С₇₋₁₆-арилалкілоксикарбонільна група (наприклад, бензилоксикарбоніл, фенетилоксикарбоніл),

45 (32) карбамоїльна група,

(33) тіокарбамоїльна група,

(34) моно- або ді-С₁₋₆-алкілкарбамоїльна група,

(35) С₆₋₁₄-арилкарбамоїльна група (наприклад, фенілкарбамоїл),

50 (36) 5-14-членна ароматична гетероциклілкарбамоїльна група (наприклад, піридилкарбамоїл, тієнілкарбамоїл),

(37) 3-14-членна неароматична гетероциклілкарбамоїльна група (наприклад, морфолілкарбамоїл, піперидинілкарбамоїл),

(38) необов'язково галогенована С₁₋₆-алкілсульфонільна група,

(39) С₆₋₁₄-арилсульфонільна група,

55 (40) 5-14-членна ароматична гетероциклілсульфонільна група (наприклад, піридилсульфоніл, тієнілсульфоніл),

(41) необов'язково галогенована С₁₋₆-алкілсульфінільна група,

(42) С₆₋₁₄-арилсульфінільна група (наприклад, фенілсульфініл, 1-нафтилсульфініл, 2-нафтилсульфініл),

(43) 5-14-членна ароматична гетероциклісульфінільна група (наприклад, піридилсульфініл, тієнілсульфініл),

(44) аміно група,

5 (45) моно- або ді- C_{1-6} -алкіламіно група (наприклад, метиламіно, етиламіно, пропіламіно, ізопропіламіно, бутиламіно, диметиламіно, діетиламіно, дипропіламіно, дибутиламіно, N-етил-N-метиламіно),

(46) моно- або ді- C_{6-14} -ариламіно група (наприклад, феніламіно),

(47) 5-14-членна ароматична гетероцикліламіно група (наприклад, піридиламіно),

10 (48) C_{7-16} -арилалкіламіно група (наприклад, бензиламіно),

(49) форміламіно група,

(50) C_{1-6} -алкілкарбоніламіно група (наприклад, ацетиламіно, пропаноїламіно, бутаноїламіно),

(51) (C_{1-6} -алкіл)(C_{1-6} -алкілкарбоніл)аміно група (наприклад, N-ацетил-N-метиламіно),

(52) C_{6-14} -арилкарбоніламіно група (наприклад, фенілкарбоніламіно, нафтилкарбоніламіно),

15 (53) C_{1-6} -алкоксикарбоніламіно група (наприклад, метоксикарбоніламіно, етоксикарбоніламіно, пропоксикарбоніламіно, бутоксикарбоніламіно, трет-бутоксикарбоніламіно),

(54) C_{7-16} -арилалкілоксикарбоніламіно група (наприклад, бензилоксикарбоніламіно),

(55) C_{1-6} -алкілсульфоніламіно група (наприклад, метилсульфоніламіно, етилсульфоніламіно),

20 (56) C_{6-14} -арилсульфоніламіно група, необов'язково заміщена C_{1-6} -алкільною групою (наприклад, фенілсульфоніламіно, толуолсульфоніламіно),

(57) необов'язково галогенована C_{1-6} -алкільна група,

(58) C_{2-6} -алкенільна група,

(59) C_{2-6} -алкінільна група,

25 (60) C_{3-10} -циклоалкільна група,

(61) C_{3-10} -циклоалкенільна група та

(62) C_{6-14} -арильна група.

30 Кількість зазначених вище замісників в "необов'язково заміщеній вуглеводневій групі" становить, наприклад, від 1 до 5, переважно від 1 до 3. Коли кількість замісників становить два або більше, представлені замісники можуть бути однаковими або різними.

В представленому описі, приклади "гетероциклічної групи" (включаючи "гетероциклічну групу" "необов'язково заміщеної гетероциклічної групи") включають (i) ароматичну гетероциклічну групу, (ii) неароматичну гетероциклічну групу та (iii) 7-10-членну місточкову гетероциклічну групу, де кожна містить, як кільце-утворюючий атом крім атому вуглецю, від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому сірки та атому кисню.

35 В представленому описі, приклади "ароматичної гетероциклічної групи" (включаючи "5-14-членну ароматичну гетероциклічну групу") включають 5-14-членну (переважно 5-10-членну) ароматичну гетероциклічну групу, яка містить, як кільце-утворюючий атом крім атому карбону, від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому сірки та атому кисню.

40 Переважні приклади "ароматичної гетероциклічної групи" включають 5- або 6-членні моноциклічні ароматичні гетероциклічні групи, такі як тієніл, фурил, піроліл, імідазоліл, піразоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, триазоліл, тетразоліл, триазиніл та подібне; та

45 8-14-членні анельовані поліциклічні (переважно бі- або трициклічні) ароматичні гетероциклічні групи, такі як бензотіофеніл, бензофураніл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензотіазоліл, бензізотіазоліл, бензотриазоліл, імідазопіридиніл, тієнопіридиніл, фуропіридиніл, піролопіридиніл, піразолопіридиніл, оксазолопіридиніл, тіазолопіридиніл, імідазопіразиніл, імідазопіримідиніл, тієнопіримідиніл, фуропіримідиніл, піролопіримідиніл, піразолопіримідиніл, оксазолопіримідиніл, тіазолопіримідиніл, піразолотриазиніл, нафто[3,2-b]тієніл, феноксатініл, індоліл, ізоіндоліл, 1H-індазоліл, пуриніл, ізохіноліл, хіноліл, фталазиніл, нафтирідиніл, хіноксалініл, хіназолініл, цінолініл, карбазоліл, β -карболініл, фенантридиніл, акридиніл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл та подібне.

50 В представленому описі, приклади "неароматичної гетероциклічної групи" (включаючи "3-14-членну неароматичну гетероциклічну групу") включають 3-14-членну (переважно 4-10-членну) неароматичну гетероциклічну групу, яка містить, як кільце-утворюючий атом, крім атому карбону, від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому сірки та атому кисню.

60 Переважні приклади "неароматичної гетероциклічної групи" включають 3-8-членні моноциклічні неароматичні гетероциклічні групи, такі як азиридиніл, оксираніл, тііраніл, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, тетрагідротієніл, тетрагідрофураніл, піролініл, піпролідиніл,

імідазолініл, імідазолідиніл, оксазолініл, оксазолідиніл, піразолініл, піразолідиніл, тiazолініл, тiazолідиніл, тетрагідроізотiazоліл, тетрагідрооксазоліл, тетрагідроізооксазоліл, піперидиніл, піперазиніл, тетрагідропіридиніл, дигідропіридиніл, дигідротіопіраніл, тетрагідропіримідиніл, тетрагідропіридазиніл, дигідропіраніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, морфолініл, тіоморфолініл, азепаніл, діазепаніл, азепініл, оксепаніл, азоканіл, діазоканіл та подібне; та 9-14-членні анельовані поліциклічні (переважно бі- або трициклічні) неароматичні гетероциклічні групи, такі як дигідробензофураніл, дигідробензімідазоліл, дигідробензоксазоліл, дигідробензотiazоліл, дигідробензізотiazоліл, дигідронафто[3,2-b]тієніл, тетрагідроізохіноліл, тетрагідрохіноліл, 4H-хінолізиніл, індолініл, ізоіндолініл, тетрагідротієно[2,3-c]піридиніл, тетрагідробензазепініл, тетрапдрохіноксалініл, тетрагідрофенантридиніл, гексагідрофенотiazиніл, гексагідрофеноксазиніл, тетрагідрокфалазиніл, тетрагідронафтиридиніл, тетрагідрохіназолініл, тетрагідроцінолініл, тетрагідрокарбазоліл, тетрагідро-бета-карболініл, тетрагідроакридиніл, тетрагідрофеназиніл, тетрагідротіоксатеніл, октагідроізохіноліл та подібне.

В представленому описі, переважні приклади "7-10-членної місточкової гетероциклічної групи" включають хінуклідиніл та 7-азабіцикло[2.2.1]гептаніл.

В представленому описі, приклади "гетероциклічної групи, яка містить азот, " включають "гетероциклічну групу", яка містить, щонайменше, один атом азоту, як кільце-утворюючий атом.

В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної гетероциклічної групи" включають гетероциклічну групу, яка необов'язково містить замісник(и), вибраний(і) із зазначеної вище групи А замісників.

Кількість замісників в "необов'язково заміщеній гетероциклічній групі" становить, наприклад, від 1 до 3. Коли кількість замісників становить два або більше, представлені замісники можуть бути однаковими або різними.

В представленому описі, приклади "ацильної групи" включають формільну групу, карбокси групу, карбамоїльну групу, тіокарбамоїльну групу, сульфїно групу, сульфо група, сульфамойльну групу та фосфоно групу, кожна з яких необов'язково містить "1 або 2 замісники, вибрані з C₁₋₆-алкільної групи, C₂₋₆-алкенільної групи, C₃₋₁₀-циклоалкільної групи, C₃₋₁₀-циклоалкенільної групи, C₆₋₁₄-арильної групи, C₇₋₁₆-арилалкільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи та 3-14-членної неароматичної гетероциклічної групи, кожна з яких необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з атому галогену, необов'язково галогенованої C₁₋₆-алкокси групи, гідрокси групи, нітро групи, ціано групи, аміно групи та карбамоїльної групи".

Приклади "ацильної групи" також включають вуглеводнево-сульфонільну групу, гетероциклілсульфонільну групу, вуглеводнево-сульфінільну групу та гетероциклілсульфінільну групу.

В даному документі вуглеводнево-сульфонільна група означає сульфонільну групу, зв'язану з вуглеводневою групою, гетероциклілсульфонільна група означає сульфонільну групу, зв'язану з гетероциклічною групою, вуглеводнево-сульфінільна група означає сульфінільну групу, зв'язану з вуглеводневою групою, та гетероциклілсульфінільна група означає сульфінільну групу, зв'язану з гетероциклічною групою.

Переважні приклади "ацильної групи" включають формільну групу, карбокси групу, C₁₋₆-алкілкарбонільну групу, C₂₋₆-алкенілкарбонільну групу (наприклад, кротоноіл), C₃₋₁₀-циклоалкілкарбонільну групу (наприклад, циклобутанкарбоніл, циклопентанкарбоніл, циклогексанкарбоніл, циклогептанкарбоніл), C₃₋₁₀-циклоалкенілкарбонільну групу (наприклад, 2-циклогексенкарбоніл), C₆₋₁₄-арилкарбонільну групу, C₇₋₁₆-арилалкілкарбонільну групу, 5-14-членну ароматичну гетероцикліл карбонільну групу, 3-14-членну неароматичну гетероциклілкарбонільну групу, C₁₋₆-алкоксикарбонільну групу, C₆₋₁₄-арилоксикарбонільну групу (наприклад, фенілоксикарбоніл, нафтилоксикарбоніл), C₇₋₁₆-арилалкілоксикарбонільну групу (наприклад, бензилоксикарбоніл, фенетилоксикарбоніл), карбамоїльну групу, моно- або ді-C₁₋₆-алкілкарбамоїльну групу, моно- або ді-C₂₋₆-алкенілкарбамоїльну групу (наприклад, діалілкарбамоїл), моно- або ді-C₃₋₁₀-циклоалкілкарбамоїльну групу (наприклад, циклопропілкарбамоїл), моно- або ді-C₆₋₁₄-арилкарбамоїльну групу (наприклад, фенілкарбамоїл), моно- або ді-C₇₋₁₆-арилалкілкарбамоїльну групу, 5-14-членну ароматичну гетероциклілкарбамоїльну групу (наприклад, піридилкарбамоїл), тіокарбамоїльну групу, моно- або ді-C₁₋₆-алкілтіокарбамоїльну групу (наприклад, метилтіокарбамоїл, N-етил-N-метилтіокарбамоїл), моно- або ді-C₂₋₆-алкенілтіокарбамоїльну групу (наприклад, діалілтіокарбамоїл), моно- або ді-C₃₋₁₀-циклоалкілтіокарбамоїльну групу (наприклад, циклопропілтіокарбамоїл, циклогексилтіокарбамоїл), моно- або ді-C₆₋₁₄-арилтіокарбамоїльну групу (наприклад, фенілтіокарбамоїл), моно- або ді-C₇₋₁₆-арилалкілтіокарбамоїльну групу (наприклад, бензилтіокарбамоїл, фенетилтіокарбамоїл), 5-14-членну ароматичну гетероциклілтіокарбамоїльну групу (наприклад, піридилтіокарбамоїл), сульфінільну групу, C₁₋₆-

алкілсульфінільну групу (наприклад, метилсульфініл, етилсульфініл), сульфонільну групу, С₁₋₆-алкілсульфонільну групу, С₆₋₁₄-арилсульфонільну групу, фосфоно групу та моно- або ді-С₁₋₆-алкілфосфоно групу (наприклад, диметилфосфоно, діетилфосфоно, діізопропілфосфоно, дибутилфосфоно).

5 В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної аміно групи" включають аміно групу, яка необов'язково містить "1 або 2 замісники, вибрані з С₁₋₆-алкільної групи, С₂₋₆-алкенільної групи, С₃₋₁₀-циклоалкільної групи, С₆₋₁₄-арильної групи, С₇₋₁₆-арилалкільної групи, С₁₋₆-алкілкарбонільної групи, С₆₋₁₄-арилкарбонільної групи, С₇₋₁₆-арилалкілкарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклілкарбонільної групи, 3-14-членної неароматичної гетероциклілкарбонільної групи, С₁₋₆-алкоксикарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи, карбамоїльної групи, моно- або ді-С₁₋₆-алкілкарбамоїльної групи, моно- або ді-С₇₋₁₆-арилалкілкарбамоїльної групи, С₁₋₆-алкілсульфонільної групи та С₆₋₁₄-арилсульфонільної групи, кожна з яких необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних з групи А замісників".

15 Переважні приклади необов'язково заміщеної аміно групи включають аміно групу, моно- або ді-(необов'язково галогенований С₁₋₆-алкіл)аміно групу (наприклад, метиламіне трифторметиламіно, диметиламіне етиламіно, діетиламіне пропіламіно, дибутиламіно), моно- або ді-С₂₋₆-алкеніламіно групу (наприклад, діаліламіно), моно- або ді-С₃₋₁₀-циклоалкіламіно групу (наприклад, циклопропіламіно, циклогексиламіно), моно- або ді-С₆₋₁₄-ариламіно групу (наприклад, феніламіно), моно- або ді-С₇₋₁₆-арилалкіламіно групу (наприклад, бензиламіно, дибензиламіно), моно- або ди-(необов'язково галогенований С₁₋₆-алкіл)карбоніламіно групу (наприклад, ацетиламіно, пропіоніламіно), моно- або ді-С₆₋₁₄-арилкарбоніламіно групу (наприклад, бензоїламіно), моно- або ді-С₇₋₁₆-арилалкілкарбоніламіно групу (наприклад, бензилкарбоніламіно), моно- або ди-5-14-членну ароматичну гетероциклілкарбоніламіно групу (наприклад, нікотиноїламіно, ізонікотиноїламіно), моно- або ди-3-14-членну неароматичну гетероциклілкарбоніламіно групу (наприклад, піперидинілкарбоніламіно), моно- або ді-С₁₋₆-алкоксикарбоніламіно групу (наприклад, трет-бутоксикарбоніламіно), 5-14-членну ароматичну гетероцикліламіно групу (наприклад, піридиламіно), карбамоїламіно групу, (моно- або ді-С₁₋₆-алкілкарбамоїл)аміно групу (наприклад, метилкарбамоїламіно), (моно- або ді-С₇₋₁₆-арилалкілкарбамоїл)аміно групу (наприклад, бензилкарбамоїламіно), С₁₋₆-алкілсульфоніламіно групу (наприклад, метилсульфоніламіно, етилсульфоніламіно), С₆₋₁₄-арилсульфоніламіно групу (наприклад, фенілсульфоніламіно), (С₁₋₆-алкіл)(С₁₋₆-алкілкарбоніл)аміно групу (наприклад, N-ацетил-N-метиламіно) та (С₁₋₆-алкіл)(С₆₋₁₄-арилкарбоніл)аміно групу (наприклад, N-бензоїл-N-метиламіно).

35 В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної карбамоїльної групи" включають карбамоїльну групу, яка необов'язково містить "1 або 2 замісники, вибрані з С₁₋₆-алкільної групи, С₂₋₆-алкенільної групи, С₃₋₁₀-циклоалкільної групи, С₆₋₁₄-арильної групи, С₇₋₁₆-арилалкільної групи, С₁₋₆-алкілкарбонільної групи, С₆₋₁₄-арилкарбонільної групи, С₇₋₁₆-арилалкілкарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклілкарбонільної групи, 3-14-членної неароматичної гетероциклілкарбонільної групи, С₁₋₆-алкоксикарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи, карбамоїльної групи, моно- або ді-С₁₋₆-алкілкарбамоїльної групи та моно- або ді-С₇₋₁₆-арилалкілкарбамоїльної групи, кожна з яких необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи А замісників".

45 Переважні приклади необов'язково заміщеної карбамоїльної групи включають карбамоїльну групу, моно- або ді-С₁₋₆-алкілкарбамоїльну групу, моно- або ді-С₂₋₆-алкенілкарбамоїльну групу (наприклад, діалілкарбамоїл), моно- або ди-С₃₋₁₀-циклоалкілкарбамоїльну групу (наприклад, циклопропілкарбамоїл, циклогексилкарбамоїл), моно- або ді-С₆₋₁₄-арилкарбамоїльну групу (наприклад, фенілкарбамоїл), моно- або ді-С₇₋₁₆-арилалкілкарбамоїльну групу, моно- або ді-С₁₋₆-алкілкарбонілкарбамоїльну групу (наприклад, ацетилкарбамоїл, пропіонілкарбамоїл), моно- або ді-С₆₋₁₄-арилкарбонілкарбамоїльну групу (наприклад, бензоїлкарбамоїл) та 5-14-членну ароматичну гетероциклілкарбамоїльну групу (наприклад, піридилкарбамоїл).

55 В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної тіокарбамоїльної групи" включають тіокарбамоїльну групу, яка необов'язково містить "1 або 2 замісники, вибрані з С₁₋₆-алкільної групи, С₂₋₆-алкенільної групи, С₃₋₁₀-циклоалкільної групи, С₆₋₁₄-арильної групи, С₇₋₁₆-арилалкільної групи, С₁₋₆-алкілкарбонільної групи, С₆₋₁₄-арилкарбонільної групи, С₇₋₁₆-арилалкілкарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклілкарбонільної групи, 3-14-членної неароматичної гетероциклілкарбонільної групи, С₁₋₆-алкоксикарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи, карбамоїльної групи, моно- або ді-С₁₋₆-алкілкарбамоїльної групи та моно- або ді-С₇₋₁₆-арилалкілкарбамоїльної групи, кожна з яких необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних з групи А замісників".

Переважні приклади необов'язково заміщеної тіокарбамоїльної групи включають тіокарбамоїльну групу, моно- або ді- C_{1-6} -алкілтіокарбамоїльну групу (наприклад, метилтіокарбамоїл, етилтіокарбамоїл, диметилтіокарбамоїл, діетилтіокарбамоїл, N-етил-N-метилтіокарбамоїл), моно- або ді- C_{2-6} -алкенілтіокарбамоїльну групу (наприклад, діалілтіокарбамоїл), моно- або ді- C_{3-10} -Циклоалкілтіокарбамоїльну групу (наприклад, циклопропілтіокарбамоїл, циклогексилтіокарбамоїл), моно- або ді- C_{6-14} -арилтіокарбамоїльну групу (наприклад, фенілтіокарбамоїл), моно- або ді- C_{7-16} -арилалкілтіокарбамоїльну групу (наприклад, бензилтіокарбамоїл, фенетилтіокарбамоїл), моно- або ді- C_{1-6} -алкілкарбонілтіокарбамоїльну групу (наприклад, ацетилтіокарбамоїл, пропіонілтіокарбамоїл), моно- або ді- C_{6-14} -арилкарбонілтіокарбамоїльну групу (наприклад, бензоїлтіокарбамоїл) та 5-14-членну ароматичну гетероциклілтіокарбамоїльну групу (наприклад, піридилтіокарбамоїл).

В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної сульфамойльної групи" включають сульфамойльну групу, яка необов'язково містить "1 або 2 замісники, вибрані з C_{1-6} -алкільної групи, C_{2-6} -алкенільної групи, C_{3-10} -циклоалкільної групи, C_{6-14} -арильної групи, C_{7-16} -арилалкільної групи, C_{1-6} -алкілкарбонільної групи, C_{6-14} -арилкарбонільної групи, C_{7-16} -арилалкілкарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклілкарбонільної групи, 3-14-членної неароматичної гетероциклілкарбонільної групи, C_{1-6} -алкоксикарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи, карбамоїльної групи, моно- або ді- C_{1-6} -алкілкарбамоїльної групи та моно- або ді- C_{7-16} -арилалкілкарбамоїльної групи, кожна з яких необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи А замісників".

Переважні приклади необов'язково заміщеної сульфамойльної групи включають сульфамойльну групу, моно- або ді- C_{1-6} -алкілсульфамойльну групу (наприклад, метилсульфамойл, етилсульфамойл, диметилсульфамойл, діетилсульфамойл, N-етил-N-метилсульфамойл), моно- або ді- C_{2-6} -алкенілсульфамойльну групу (наприклад, діалілсульфамойл), моно- або ді- C_{3-10} -Циклоалкілсульфамойльну групу (наприклад, циклопропілсульфамойл, циклогексилсульфамойл), моно- або ді- C_{6-14} -арилсульфамойльну групу (наприклад, фенілсульфамойл), моно- або ді- C_{7-16} -арилалкілсульфамойльну групу (наприклад, бензилсульфамойл, фенетилсульфамойл), моно- або ді- C_{1-6} -алкілкарбонілсульфамойльну групу (наприклад, ацетилсульфамойл, пропіонілсульфамойл), моно- або ді- C_{6-14} -арилкарбонілсульфамойльну групу (наприклад, бензоїлсульфамойл) та 5-14-членну ароматичну гетероциклілсульфамойльну групу (наприклад, піридилсульфамойл).

В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної гідрокси групи" включають гідроксильну групу, яка необов'язково містить "замісник, вибраний з C_{1-6} -алкільної групи, C_{2-6} -алкенільної групи, C_{3-10} -циклоалкільної групи, C_{6-14} -арильної групи, C_{7-16} -арилалкільної групи, C_{1-6} -алкілкарбонільної групи, C_{6-14} -арилкарбонільної групи, C_{7-16} -арилалкілкарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклілкарбонільної групи, 3-14-членної неароматичної гетероциклілкарбонільної групи, C_{1-6} -алкоксикарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи, карбамоїльної групи, моно- або ді- C_{1-6} -алкілкарбамоїльної групи, моно- або ді- C_{7-16} -арилалкілкарбамоїльної групи, C_{1-6} -алкілсульфонільної групи та C_{6-14} -арилсульфонільної групи, кожна з яких необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних з групи А замісників".

Переважні приклади необов'язково заміщеної гідрокси групи включають гідрокси групу, C_{1-6} -алкокси групу, C_{2-6} -алкенілокси групу (наприклад, алілокси, 2-бутенілокси, 2-пентенілокси, 3-гексенілокси), C_{3-10} -циклоалкілокси групу (наприклад, циклогексилокси), C_{6-14} -арилокси групу (наприклад, фенокси, нафтилокси), C_{7-16} -арилалкілокси групу (наприклад, бензілокси, фенетилокси), C_{1-6} -алкілкарбонілокси групу (наприклад, ацетилокси, пропіонілокси, бутирилокси, ізобутирилокси, півалоїлокси), C_{6-14} -арилкарбонілокси групу (наприклад, бензоїлокси), C_{7-16} -арилалкілкарбонілокси групу (наприклад, бензилкарбонілокси), 5-14-членну ароматичну гетероциклілкарбонілокси групу (наприклад, ніотиноїлокси), 3-14-членну неароматичну гетероциклілкарбонілокси групу (наприклад, піперидинілкарбонілокси), C_{1-6} -алкоксикарбонілокси групу (наприклад, трет-бутоксикарбонілокси), 5-14-членну ароматичну гетероциклілокси групу (наприклад, піридилокси), карбамоїлокси групу, C_{1-6} -алкілкарбамоїлокси групу (наприклад, метилкарбамоїлокси), C_{7-16} -арилалкілкарбамоїлокси групу (наприклад, бензилкарбамоїлокси), C_{1-6} -алкілсульфонілокси групу (наприклад, метилсульфонілокси, етилсульфонілокси) та C_{6-14} -арилсульфонілокси групу (наприклад, фенілсульфонілокси).

В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної сульфанільної групи" включають сульфанільну групу яка необов'язково містить "замісник, вибраний з C_{1-6} -алкільної групи, C_{2-6} -алкенільної групи, C_{3-10} -циклоалкільної групи, C_{6-14} -арильної групи, C_{7-16} -арилалкільної групи, C_{1-6} -алкілкарбонільної групи, C_{6-14} -арилкарбонільної групи та 5-14-членної

ароматичної гетероциклічної групи, кожна з яких необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи А замісників" та галогенованої сульфанільної групи.

Переважні приклади необов'язково заміщеної сульфанільної групи включають сульфанільну (-SH) групу, С₁₋₆-алкілтіо групу, С₂₋₆-алкенілтіо групу (наприклад, алілтіо, 2-бутенілтіо, 2-пентенілтіо, 3-гексенілтіо), С₃₋₁₀-Циклоалкілтіо групу (наприклад, циклогексилтіо), С₆₋₁₄-арилтіо групу (наприклад, фенілтіо, нафтилтіо), С₇₋₁₆-арилалкілтіо групу (наприклад, бензилтіо, фенетилтіо), С₁₋₆-алкілкарбонілтіо групу (наприклад, ацетилтіо, пропіонілтіо, бутирилтіо, ізобутирилтіо, півалоїлтіо), С₆₋₁₄-арилкарбонілтіо групу (наприклад, бензоїлтіо), 5-14-членну ароматичну гетероциклітїо групу (наприклад, піридилтіо) та галогеновану тіо групу (наприклад, пентафтортіо).

В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної силільної групи" включають силільну групу, яка необов'язково містить "від 1 до 3 замісників, вибраних з С₁₋₆-алкільної групи, С₂₋₆-алкенільної групи, С₃₋₁₀-циклоалкільної групи, С₆₋₁₄-арильної групи та С₇₋₁₆-арилалкільної групи, кожна з яких необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи А замісників".

Переважні приклади необов'язково заміщеної силільної групи включають три-С₁₋₆-алкілсилільну групу (наприклад, триметилсиліл, трет-бутил(диметил)силіл).

В представленому описі, приклади "вуглеводневого кільця" включають С₆₋₁₄-ароматичне вуглеводневе кільце, С₃₋₁₀-циклоалкан та С₃₋₁₀-циклоалкен.

В представленому описі, приклади "С₆₋₁₄-ароматичного вуглеводневого кільця" включають бензол та нафталін.

В представленому описі, приклади "С₃₋₁₀-циклоалкану" включають циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан та циклооктан.

В представленому описі, приклади "С₃₋₁₀-циклоалкену" включають циклопропен, циклобутен, циклопентен, циклогексен, циклогептен та циклооктен.

В представленому описі, приклади "гетероциклу" включають ароматичний гетероцикл та неароматичний гетероцикл, де кожен містить, як утворюючий кільце атом, крім атомів вуглецю, від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому сірки та атому кисню.

В представленому описі, приклади "ароматичної гетероциклічної групи" включають 5-14-членну (переважно 5-10-членну) ароматичну гетероциклічну групу, яка містить, як кільце-утворюючий атом крім атому вуглецю, від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому сірки та атому кисню. Переважні приклади "ароматичної гетероциклічної групи" включають 5- або 6-членні моноциклічні ароматичні гетероциклічні групи, такі як тієніл, фурил, піроліл, імідазоліл, піразоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, триазоліл, тетразоліл, триазиніл та подібне; та

та 8-14-членні анельовані поліциклічні (переважно бі- або трициклічні) ароматичні гетероциклічні групи, такі як бензотіофеніл, бензофураніл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензотіазоліл, бензізотіазоліл, бензотриазоліл, імідазопіридиніл, тієнопіридиніл, фурупіридиніл, піролопіридиніл, піразолопіридиніл, оксазолопіридиніл, тіазолопіридиніл, імідазопіразиніл, імідазопіримідиніл, тієнопіримідиніл, фурупіримідиніл, піролопіримідиніл, піразолопіримідиніл, оксазолопіримідиніл, тіазолопіримідиніл, піразолотриазиніл, нафто[3,2-b]тієніл, феноксатініл, індоліл, ізоіндоліл, 1Н-індазоліл, пуриніл, ізохіноліл, хіноліл, фталазиніл, нафтирідиніл, хіноксалініл, хіназолініл, цінолініл, карбазоліл, β-карболініл, фенантридиніл, акридиніл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл та подібне

В представленому описі, приклади "неароматичної гетероциклічної групи" включають 3-14-членну (переважно 4-10-членну) неароматичну гетероциклічну групу, яка містить, як кільце-утворюючий атом, крім атому вуглецю, від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому сірки та атому кисню. Переважні приклади "неароматичної гетероциклічної групи" включають 3-8-членні моноциклічні неароматичні гетероциклічні групи, такі як азиридиніл, оксираніл, тіраніл, азетидиніл, оксетаніл, тієтаніл, тетрагідротієніл, тетрагідрофураніл, піролініл, піпролідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, оксазолініл, оксазолідиніл, піразолініл, піразолідиніл, тіазолініл, тіазолідиніл, тетрагідроізотіазоліл, тетрагідрооксазоліл, тетрагідроізооксазоліл, піперидиніл, піперазиніл, тетрагідропіридиніл, дигідропіридиніл, дигідротіопіраніл, тетрагідропіримідиніл, тетрагідропіридазиніл, дигідропіраніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, морфолініл, тіоморфолініл, азепаніл, діазепаніл, азепініл, азоканіл, діазоканіл, оксепаніл та подібне; та

9-14-членні анельовані поліциклічні (переважно бі- або трициклічні) неароматичні гетероциклічні групи, такі як дигідробензофураніл, дигідробензімідазоліл, дигідробензоксазоліл, дигідробензотіазоліл, дигідробензізотіазоліл, дигідронафто[3,2-b]тієніл, тетрагідроізохіноліл, тетрагідрохіноліл, 4Н-хінолізиніл, індолініл, ізоіндолініл, тетрагідротієно[2,3-с]піридиніл, тетрагідробензазепініл, тетрагідрохіноксалініл, тетрагідрофенантридиніл,

гексагідрофенотіазиніл, гексагідрофеноксазиніл, тетрагідрофталазиніл, тетрагідронафтирідиніл, тетрагідрохіназолініл, тетрагідроцінолініл, тетрагідрокарбазоліл, тетрагідро-β-карболініл, тетрагідроакридиніл, тетрагідрофеназиніл, тетрагідротіоксатеніл, октагідроізохінолініл та подібне.

В представленому описі, приклади "азотовмісної гетероциклічної групи" включають "гетероциклічну групу", яка містить щонайменше один атом азоту, як утворюючий кільце атом.

Визначення кожного символу в формулі (I) є детально описаним нижче.

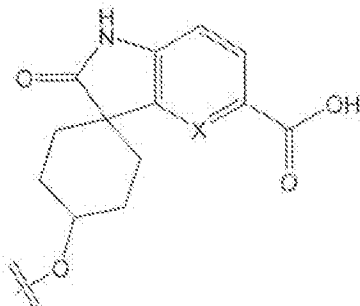
Кільце А є необов'язково заміщеним ароматичним кільцем.

"Ароматичне кільце" із "необов'язково заміщеного ароматичного кільця" для кільця А представляє собою, наприклад, С₆₋₁₄-ароматичне вуглеводневе кільце (переважно бензол) або 5-14-членний ароматичний гетероцикліл (переважно, 5- або 6-членний моноциклічний ароматичний гетероцикліл (наприклад, піридин, піримідин, піразол)).

"Ароматичне кільце" із "необов'язково заміщеного ароматичного кільця" для кільця А представляє собою, наприклад, переважно бензол або 5- або 6-членний моноциклічний ароматичний гетероцикліл (переважно піридин, піримідин, піразол).

"Ароматичне кільце" із "необов'язково заміщеного ароматичного кільця" для кільця А може бути сконденсованим із, наприклад, вуглеводневим кільцем або гетероциклом.

"Ароматичне кільце" із "необов'язково заміщеного ароматичного кільця" для кільця А необов'язково має від 1 до 5 (переважно від 1 до 3) замісників в прийнятному(их) положенні(ях), на додаток до замісника наступної формули



в якій Х представляє собою СН або N. Приклади такого замісника включають зазначену вище групу А замісника. Коли декілька замісників є присутніми, відповідні замісники можуть бути однаковими або різними.

Кільце А переважно представляє собою С₆₋₁₄-ароматичне вуглеводневе кільце (наприклад, бензол) або 5-14-членний ароматичний гетероцикліл (переважно 5- або 6-членний моноциклічний ароматичний гетероцикліл (наприклад, піридин, піримідин, піразол)), кожен з яких є необов'язково заміщеним.

Кільце А більш переважно представляє собою С₆₋₁₄-ароматичне вуглеводневе кільце (наприклад, бензол) або 5-14-членний ароматичний гетероцикліл (переважно, 5- або 6-членний моноциклічний ароматичний гетероцикліл (наприклад, піридин, піримідин, піразол), який необов'язково є сконденсованим з 3-8-членним моноциклічним неароматичним гетероциклілом (наприклад, дигідропіраном) (наприклад, дигідропіранопіридин)), кожен з яких є необов'язково заміщеним від 1 до 3 замісниками, вибраними з

- (a) атома галогену (наприклад, атома фтору, атома хлору),
- (b) ціано групи,
- (c) карбамойльної групи,
- (d) необов'язково галогенованої С₁₋₆-алкільної групи (наприклад, метил, трифторметил),
- (e) С₁₋₆-алкокси групи (наприклад, метокси),
- (f) С₃₋₁₀-циклоалкільної групи (наприклад, циклопропіл) та
- (g) С₇₋₁₆-арилалкілокси групи (наприклад, бензилокси).

Кільце А, крім того, переважно представляє собою

(1) С₆₋₁₄-ароматичне вуглеводневе кільце (наприклад, бензол), необов'язково заміщений від 1 до 3 замісниками, вибраними з

- (a) атома галогену (наприклад, атома фтору, атома хлору),
- (b) ціано групи,
- (c) карбамойльної групи,
- (d) необов'язково галогенованої С₁₋₆-алкільної групи (наприклад, метил, трифторметил) та
- (e) С₁₋₆-алкокси групи (наприклад, метокси), або

(2) 5-14-членний ароматичний гетероцикліл (переважно, 5- або 6-членний моноциклічний ароматичний гетероцикліл (наприклад, піридин, піримідин, піразол), який необов'язково є сконденсованим з 3-8-членним моноциклічним неароматичним гетероциклілом (наприклад,

дигідропіран) (наприклад, дигідропіранопіридин)), необов'язково заміщений від 1 до 3 замісниками, вибраними з

- (a) атома галогену (наприклад, атома фтору, атома хлору),
- (b) ціано групи,
- 5 (c) необов'язково галогенованої C₁₋₆-алкільної групи (наприклад, метил, трифторметил),
- (d) C₃₋₁₀-циклоалкільної групи (наприклад, циклопропіл) та
- (e) C₇₋₁₆-арилалкілокси групи (наприклад, бензілокси).

Кільце А, крім того, переважно представляє собою бензол або 5- або 6-членний моноциклічний ароматичний гетероцикліл (наприклад, піридин), кожен з яких є необов'язково заміщеним від 1 до 3 замісниками, вибраними з

- (a) атома галогену (наприклад, атома фтору, атома хлору),
- (b) необов'язково галогенованої C₁₋₆-алкільної групи (наприклад, трифторметил) та
- (c) C₁₋₆-алкокси групи (наприклад, метокси).

Кільце А ще більш переважно представляє собою

- 15 (1) бензол, заміщений від 1 до 3 замісниками, вибраними з
- (a) атома галогену (наприклад, атома хлору) та
- (b) C₁₋₆-алкокси групи (наприклад, метокси), або
- (2) 5- або 6-членний моноциклічний ароматичний гетероцикліл (наприклад, піридин).

заміщений від 1 до 3 замісниками, вибраними з

- 20 (a) атома галогену (наприклад, атома фтору, атома хлору) та
- (b) необов'язково галогенованої C₁₋₆-алкільної групи (наприклад, трифторметил).

Кільце А особливо переважно представляє собою піридин, заміщений від 1 до 3 атомів галогену (наприклад, атомів хлору).

X представляє собою СН або N.

25 Переважний варіант здійснення сполуки (I) включає наступні сполуки.

[Сполука А]

Сполука (I), в якій

кільце А представляє собою C₆₋₁₄-ароматичне вуглеводневе кільце (наприклад, бензол) або 5-14-членний ароматичний гетероцикліл (переважно, 5- або 6-членний моноциклічний ароматичний гетероцикліл (наприклад, піридин, піримідин, піразол), який необов'язково є сконденсованим з 3-8-членним моноциклічним неароматичним гетероциклілом (наприклад, дигідропіран) (наприклад, дигідропіранопіридин)), кожен з яких є необов'язково заміщеним від 1 до 3 замісниками, вибраними з

- 35 (a) атома галогену (наприклад, атома фтору, атома хлору),
- (b) ціано групи,
- (c) карбамойльної групи,
- (d) необов'язково галогенованої C₁₋₆-алкільної групи (наприклад, метил, трифторметил),
- (e) C₁₋₆-алкокси групи (наприклад, метокси),
- (f) C₃₋₁₀-циклоалкільної групи (наприклад, циклопропілу) та
- 40 (g) C₇₋₁₆-арилалкілокси групи (наприклад, бензілокси); та

X представляє собою СН або N.

[Сполука В]

Сполука (I), в якій

кільце А представляє собою

45 (1) C₆₋₁₄-ароматичне вуглеводневе кільце (наприклад, бензол), необов'язково заміщеними від 1 до 3 замісниками, вибраними з

- (a) атома галогену (наприклад, атома фтору, атома хлору),
- (b) ціано групи,
- (c) карбамойльної групи,

50 (d) необов'язково галогенованої C₁₋₆-алкільної групи (наприклад, метилу, трифторметилу) та

(e) C₁₋₆-алкокси групи (наприклад, метокси), або

(2) 5-14-членний ароматичний гетероцикліл (переважно, 5- або 6-членний моноциклічний ароматичний гетероцикліл (наприклад, піридин, піримідин, піразол), який необов'язково є сконденсованим з 3-8-членним моноциклічним неароматичним гетероциклілом (наприклад, дигідропіраном) (наприклад, дигідропіранопіридин)), необов'язково заміщеним від 1 до 3 замісниками, вибраними з

- 55 (a) атома галогену (наприклад, атома фтору, атома хлору),
- (b) ціано групи,
- (c) необов'язково галогенованої C₁₋₆-алкільної групи (наприклад, метилу, трифторметилу),
- 60 (d) C₃₋₁₀-циклоалкільної групи (наприклад, циклопропілу) та

(e) C₇₋₁₆-арилалкілокси групи (наприклад, бензилокси); та
X представляє собою СН або N.

[Сполука C]

Сполука (I), в якій

5 кільце A представляє собою бензол або 5- або 6-членний моноциклічний ароматичний гетероцикліл (наприклад, піридин), кожен з яких є необов'язково заміщеним від 1 до 3 замісниками, вибраними з

(a) атома галогену (наприклад, атома фтору, атома хлору),

(b) необов'язково галогенованої C₁₋₆-алкільної групи (наприклад, трифторметилу) та

10 (c) C₁₋₆-алкокси групи (наприклад, метокси); та

X представляє собою СН або N.

[Сполука D]

Сполука (I), в якій

кільце A представляє собою

15 (1) бензол, заміщений від 1 до 3 замісниками, вибраними з

(a) атома галогену (наприклад, атома хлору) та

(b) C₁₋₆-алкокси групи (наприклад, метокси), або

(2) 5- або 6-членний моноциклічний ароматичний гетероцикліл (наприклад, піридин), заміщений від 1 до 3 замісниками, вибраними з

20 (a) атома галогену (наприклад, атома фтору, атома хлору) та

(b) необов'язково галогенованої C₁₋₆-алкільної групи (наприклад, трифторметила); та

X представляє собою СН або N.

[Сполука E]

Сполука (I), в якій

25 кільце A представляє собою піридин, заміщений від 1 до 3 атомами галогену (наприклад, атомами хлору); та

X представляє собою СН або N.

Конкретні приклади сполуки (I) включають, наприклад, сполуки зазначені нижче в прикладах 1-115.

30 Коли сполука (I) знаходиться у вигляді солі, її приклади включають солі металів, солі амонію, солі з органічними основами, солі з неорганічними кислотами, солі з органічними кислотами, солі з основними або кислотними амінокислотами, та подібні. Переважні приклади солі металу включають солі лужних металів, такі як сіль натрію, сіль калію та подібні; солі лужноземельних металів, такі як сіль кальцію, сіль магнію, сіль барію та подібні; сіль алюмінію та подібну. Переважні приклади солі з органічною основою включають солі з триметиламіном, триетиламіном, піридином, піколіном, 2,6-лутидином, етаноламіном, діетаноламіном, триетаноламіном, циклогексиламіном, дициклогексиламіном, N, N'-дибензилетилендіаміном та подібним. Переважні приклади солі з неорганічною кислотою включають солі з гідрохлоридною кислотою, гідробромідною кислотою, азотною кислотою, сірчаною кислотою, фосфорною

40 кислотою та подібною. Переважні приклади солі з органічною кислотою включають солі з мурашиною кислотою, оцтовою кислотою, трифтороцтовою кислотою, фталевою кислотою, фумаровою кислотою, щавелевою кислотою, винною кислотою, малеїною кислотою, лимонною кислотою, бурштиною кислотою, яблучною кислотою, метансульфоною кислотою, бензолсульфоною кислотою, п-толуолсульфоною кислотою та подібною.

45 Переважні приклади солі з основною амінокислотою можуть бути зазначені солі з аргініном, лізином, орнітин та подібне. Як переважні приклади солі з кислотною амінокислотою можуть бути зазначені солі з аспарагіною кислотою, глутаміною кислотою та подібною.

Серед зазначених вище солей, фармацевтично прийнятні солі є переважними. Наприклад, коли сполука має в своєму складі кислотну функціональну групу, їх приклади включають неорганічні солі, такі як солі лужних металів (наприклад, сіль натрію, сіль калію та подібні), солі лужноземельних металів (наприклад, сіль кальцію, сіль магнію, та подібні) та подібні, сіль амонію та подібні, та коли сполука має в своєму складі основну функціональну групу, їх приклади включають солі з неорганічними кислотами, такими як гідрохлоридна кислота, гідробромідна кислота, азотна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота та подібні, та солі з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, фталева кислота, фумарова кислота, щавелева кислота, винна кислота, малеїнова кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота, метансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота та подібні.

Спосіб отримання сполуки за представленим винаходом пояснюється наступним чином.

Вихідна речовина або реагент, який використовується, та сполука, отримана на кожній стадії в наступному способі отримання, може знаходитись у формі солі, та приклади такої солі включають ті солі, які подібні до солей сполуки за представленим винаходом та подібну.

5 Коли сполука, отримана на кожній стадії, знаходиться у вільній формі, то вона може бути перетворена на потрібну сіль, відповідно до по суті відомого способу. Коли сполука, отримана на кожній стадії представляє собою сіль, то вона може бути перетворена у вільну форму або в іншу потрібну сіль відповідно до по суті відомого способу.

10 Сполуку, отриману на кожній стадії, можуть безпосередньо використовувати у вигляді реакційної суміші або у вигляді сирого продукту на наступній реакції. Альтернативно, сполука, отримана на кожній стадії, може бути виділена та очищена від реакційної суміші, відповідно до по суті відомого способу, наприклад, відокремлення означає концентрування, кристалізацію, перекристалізацію, дистиляцію, екстрагування розчинником, фракційну дистиляцію, колонкову хроматографія та подібні.

15 Коли сполуки вихідних речовин або реагентів, які використовуються на кожній стадії, є комерційно доступними, то дані комерційно доступні продукти можуть використовуватися безпосередньо.

В реакції на кожній стадії, разом з тим реакційний час варіює в залежності від виду реагенту та розчинника, які використовуються, він становить, як правило, від 1 хв. до 48 год., переважно від 10 хв. до 8 год., якщо не зазначено інше.

20 В реакції на кожній стадії, разом з тим реакційна температура варіює в залежності від виду реагенту та розчинника, які використовуються, вона становить, як правило, від -78 °C до 300 °C, переважно від -78 °C до 150 °C, якщо не зазначено інше.

25 В реакції на кожній стадії, разом з тим тиск варіює в залежності від виду реагенту та розчинника, які використовуються, він становить, як правило, від 1 атм. до 20 атм., переважно, від 1 атм. до 3 атм., якщо не зазначено інше.

Для реакції на кожній стадії можуть іноді використовувати, наприклад, устаткування для мікрохвильового синтезу, таке як ініціатор виробництва Biotage та подібне. При цьому температура реакції може варіювати в залежності від виду реагенту або розчинника, які використовуються, та становить, як правило, від кімнатної температури до 300 °C, переважно від 50 °C до 250 °C, якщо не зазначено інше. При цьому час реакції може варіювати в залежності від виду реагенту або розчинника, які використовуються, та становить, як правило, від 1 хвилини до 48 годин, переважно від 1 хвилини до 8 годин, якщо не зазначено інше.

30 В реакції на кожній стадії, реагент використовують в кількості від 0,5 еквівалентів до 20 еквівалентів, переважно від 0,8 еквівалентів до 5 еквівалентів, по відношенню до субстрату, якщо не зазначено інше. Коли реагент використовується як каталізатор, то реагент використовують в кількості від 0,001 еквівалентів до 1 еквівалента, переважно від 0,01 еквівалентів до 0,2 еквівалентів, по відношенню до субстрату. Коли реагент, крім того, служить як розчинник реакції, то реагент використовують в кількості як розчинник.

40 Якщо не зазначено інше, реакцію на кожній стадії здійснюють без розчинника або після розчинення або суспендування вихідної сполуки у відповідному розчиннику. Конкретні приклади розчинника включають розчинники, описані в Прикладах та наступні:

спирти: метанол, етанол, трет-бутиловий спирт, 2-метоксіетанол, та подібні;

прості ефіри: діетиловий ефір, дифеніловий простий ефір, тетрапдрофуран, 1,2-диметоксіетан, та подібні;

45 ароматичні вуглеводні: хлорбензол, толуол, ксилол, та подібні;

насичені вуглеводні: циклогексан, гексан, та подібні;

аміди: N, N-диметилформамц, N-метилпіролідін, та подібні;

галогеновані вуглеводневі: дихлорметан, тетрахлорид вуглецю, та подібні;

нітрили: ацетонітрил, та подібні;

50 сульфоксиди: диметил сульфоксид, та подібні;

ароматичні органічні основи: піридин, та подібні;

ангідриди кислот: оцтовий ангідрид, та подібні;

органічні кислоти: мурашина кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, та подібні;

неорганічні кислоти: гідрохлоридна кислота, сірчана кислота, та подібні;

55 складні ефіри: етилацетат, та подібні;

кетони: ацетон, метилетилкетон, та подібні; та

вода.

Зазначені вище розчинники можуть використовуватись як суміш з їх двох або більше у відповідному співвідношенні.

Коли на кожній стадії для реакції використовується основа, то, їх приклади включають основи, описані в Прикладах, наступні основи:

неорганічні основи: натрію гідроксид, магнію гідроксид, натрію карбонат, кальцію карбонат, натрію гідрокарбонат, та подібні;

5 органічні основи: триетиламін, діетиламін, піридин, 4-диметиламінопіридин, N, N-диметиланілін, 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]-7-ундекан, імідазол, піперидин, та подібні;

алкоксиди металів: натрію етоксид, калію трет-бутоксид, та подібні;

гідриди лужних металів: гідрид натрію, та подібні;

10 амідні металів: амід натрію, літію діізопропіламід, літію гексаметилдисилазид, та подібні; та органічні сполуки літію: н-бутиллітій, та подібні.

Коли використовують кислоту або кислотний каталізатор в реакції на кожній стадії, то, наприклад, використовують кислоту, яка описана в Прикладах, та наступні кислоти або кислотні каталізатори:

15 неорганічні кислоти: гідрохлоридна кислота, сірчана кислотою, азотна кислота, гідробромідна кислота, фосфорна кислота, та подібні;

органічні кислоти: оцтова кислота, трифтороцтова кислота, лимонна кислота, п-толуолсульфонова кислота, 10-камфоросульфонова кислота, та подібні; та

20 кислоти Льюїса: бортрифторидний комплекс діетилового ефіру, йодид цинку, безводний хлорид алюмінію, безводний хлорид цинку, безводний хлорид заліза, та подібні.

Якщо не зазначено інше, реакцію на кожній стадії здійснюють відповідно до по суті відомого способу, наприклад, способу, описаного в Jikken Kagaku Kouza, 5th Edition, vol. 13-19 (the Chemical Society of Japan ed.); Shin Jikken Kagaku Kouza, vol. 14-15 (the Chemical Society of Japan ed.); Fine Organic Chemistry, Revised 2nd Edition (L. F. Tietze, Th. Eicher, Nankodo); Organic Name Reactions, the Reaction Mechanism та Essence, Revised Edition (Hideo Togo, Kodansha); ORGANIC SYNTHESSES Collective Volume I-VII (John Wiley & Sons Inc); Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol.1-Vol.14 (Elsevier Japan); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (translated by Kiyoshi Tomioka, Kagakudojin); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989, або подібних, або способу, описаного в Прикладах.

35 Реакцію введення захисту або зняття захисту з функціональної групи здійснюють відповідно до по суті відомого способу, наприклад, способу, описаного в "Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed", Wiley-Interscience, Inc., 2007 (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts); "Захисну групу 3rd Ed." Thieme, 2004 (P.J. Kocienski), та подібних, або способів, описаних в Прикладах.

40 Приклади захисних груп для гідроксильної групи, такої як спиртової або фенольної гідроксильної групи включають захисні групи типу простого ефіру, такі як метоксиметильний простий ефір, бензиловий простий ефір, трет-бутилдиметилсилільний простий ефір, тетрагідропіранільний простий ефір, та подібний; карбоксилатного типу захисні групи, такі як складний ефір оцтової кислоти та подібний; захисні групи типу складного ефіру сульфонової кислоти, такі як складний ефір метансульфонової кислоти та подібний; захисні групи типу складного ефіру вугільної кислоти, такі як трет-бутилкарбонат та подібний; тощо.

45 Приклади захисних груп для карбонільної групи альдегіду включають захисні групи ацетального типу, такі як диметилацеталь та подібні; захисні групи типу циклічного ацеталю, такі як циклічний 1,3-діоксан та подібний; тощо.

Приклади захисних груп для карбонільної групи кетону включають захисні групи кетального типу, такі як диметилкеталь та подібний; захисні групи типу циклічного кеталю, такі як циклічний 1,3-діоксан та подібний; захисні групи оксимного типу, такі як O-метилоксим та подібний; захисні групи гідразонового типу, такі як N, N-диметилгідразон та подібний; тощо.

50 Приклади захисних груп для карбоксильної групи включають захисні групи складноефірного типу, такі як метиловий складний ефір та подібний; захисні групи амідного типу, такі як N, N-диметиламід та подібний; тощо.

55 Приклади захисних груп для тіолу включають захисні групи типу простого ефіру, такі як бензилтіо-простий ефір та подібний; захисні групи складноефірного типу, такі як складний ефір тіооцтової кислоти, тіокарбонат, тіокарбамат та подібний; тощо.

60 Приклади захисних груп для аміно групи або ароматичного гетерокільця, такого як імідазол, пірол, індол, або подібного, включають захисні групи карбаматного типу, такі як бензилкарбамат, трет-бутилкарбамат та подібний; захисні групи амідного типу, такі як ацетамід та подібний; захисні групи алкіламінного типу, такі як N-трифенілметиламін та подібний; захисні групи сульфонамідного типу, такі як метансульфонамід та подібний; тощо.

Захисна група може бути видалена за по суті відомим способом, наприклад, способом з використанням кислоти, основи, ультрафіолетового світла, гідразину, фенілгідразину, натрію N-метилдитіокарбамату, тетрабутиламонію фториду, паладію ацетату, триалкілсилілгалогеніду (наприклад, триметилсилілйодиду, триметилсилілброміду) та подібних, за способом відновлення, або подібним.

У випадку здійснення реакції відновлення на кожній стадії, приклади відновлюючого агента, який використовується, включають гідриди металів, такі як літію алюмогідрид, натрію триацетоксиборгідрид, натрію ціаноборгідрид, діізобутил алюмогідрид (DIBAL-H), натрію боргідрид, тетраметиламонію триацетоксиборгідрид, літію три-втор-бутилборгідрид та подібні; борани, такі як боран-тетрагідрофурановий комплекс та подібні; нікель Ренея; кобальт Ренея; водень; мурашину кислоту; триетилсилан та подібні. Каталізатор, такий як паладій на вугіллі, каталізатор Ліндлара, або подібний можуть використовуватися в способі відновлення вуглець-вуглець подвійного зв'язку або потрійного зв'язку.

У випадку здійснення реакції окиснення на кожній стадії, приклади окиснюючого агента, який використовується, включають пероксиди, такі як м-хлорпероксибензойна кислота (mCPBA), пероксид водню, трет-бутилгідропероксид, та подібні; перхлорати, такі як тетрабутиламонію перхлорат та подібні; хлорати такі як натрію хлорат та подібні; хлорити, такі як натрію хлорит та подібні; періодати, такі як натрію періодат та подібні; реагенти високо валентного йоду, такі як йодосилбензол та подібні; реагенти, які містять манган, такі як марганцю діоксид, калію перманганат, та подібні; сполуки свинцю, такі як тетраацетат свинцю та подібні; реагенти, які містять хром, такі як піридинію хлорхромат (PCC), піридинію дихромат (PDC), реагенти Джонса, та подібні; сполуки галогену, такі як N-бромсукцинімід (NBS) та подібні; кисень; озон; комплекс сірки триоксиду-піридину; осмію тетраоксид; селену діоксид; 2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінон (DDQ); та подібні.

У випадку здійснення реакції радикальної циклізації на кожній стадії, приклади радикального ініціатора, який використовують, включають азо-сполуки, такі як азобіс(ізобутиронітрил) (AIBN) та подібні; розчинні у воді радикальні ініціатори, такі як 4-4'-азобіс-4-ціанопентанова кислота (ACPA) та подібні; триетилбор в присутності повітря або кисню; бензоїлпероксид; тощо. Приклади радикального реагенту, який використовують, включають трибутилстанан, трис-триметилсилілсилан, 1,1,2,2-тетрафенілдисилан, дифенілсилан, самарію йодид, та подібні.

У випадку здійснення реакції Віттіга на кожній стадії, приклади реагента Віттіга, який використовують, включають алкіліденфосфорани та подібні. Алкіліденфосфорани можуть отримувати відповідно до по суті відомих способів, наприклад, реакцією солі фосфоронію з сильною основою.

У випадку здійснення реакції Хорнера-Еммонса на кожній стадії, приклади реагента, який використовують, включають фосфоноацетати, такі як метилдиметилфосфоноацетат, етилдіетилфосфоноацетат, та подібні; та основи, такі як гідриди лужних металів, органічні сполуки літію, та подібні.

У випадку здійснення реакції Фріделя-Крафтса на кожній стадії, приклади реагенту, який використовується, включають комбінацію з кислоти Льюїса та хлорангідриду кислоти або з кислоти Льюїса та алкілюючого агента (наприклад, алкілгалогеніда, спирта, олефіна та подібного). Альтернативно, органічну кислоту або неорганічну кислоту також можуть використовувати замість кислоти Льюїса, та ангідрид кислоти, такий як оцтовий ангідрид або подібний, також можуть використовувати замість хлорангідриду кислоти.

У випадку здійснення реакції ароматичного нуклеофільного заміщення на кожній стадії, нуклеофільний агент (наприклад, амін, імідазол та подібний) та основа (наприклад, органічна основа та подібне) використовуються як реагенти.

У випадку, коли реакції нуклеофільного приєднання, опосередкованої утворенням карбоаніону, реакції нуклеофільного 1,4-приєднання (реакція приєднання за Міхаелем), опосередкованої утворенням карбоаніону, або реакції нуклеофільного заміщення, опосередкованої утворенням карбоаніону, здійснюють на кожній стадії, приклади основи, яка використовується для утворення карбоаніону, включають органічні сполуки літію, алкоксиди металів, неорганічні основи, органічні основи, та подібні.

У випадку, коли реагент Грін'яра використовується при здійсненні кожної стадії, приклади реагента Грін'яра, який використовується, включають арилмагнію галогеніди, такі як фенілмагнію бромід та подібні; та алкілмагнію галогеніди, такі як етилмагнію бромід та подібні. Реагенти Грін'яра можуть отримувати відповідно до по суті відомих способів, наприклад, за реакцією алкілгалогеніду або арилгалогеніду із металічним магнієм в присутності простого ефіру або тетрагідрофурану, як розчинника.

У випадку здійснення реакції конденсації Кньювенгагеля на кожній стадії, як реагенти використовують сполуку, яка містить активовану метиленову, яка знаходиться між двома електрон акцепторними групами (наприклад, малонову кислоту, діетилмалонат, малонітрил, та подібні) та основу (наприклад, органічну основу, алкоксид металу, неорганічну основу).

5 У випадку здійснення реакції Вільсмейєра-Хаака на кожній стадії, як реагенти використовуються фосфорилхлорид та амідна похідна (наприклад, N, N-диметилформамід, тощо).

10 У випадку здійснення реакції азидування спиртів, алкілгалогенідів або складних ефірів сульфанонової кислоти на кожній стадії, приклади агенту азидування, який використовується, включають дифенілфосфорилазид (DPPA), триметилсилілазид, натрію азид, та подібні. Для реакції азидування спиртів, наприклад, можуть використовувати спосіб із застосуванням дифенілфосфорилазиду та 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-ену (DBU), спосіб із застосуванням триметилсилілазиду та кислоти Льюїса, або подібний.

15 У випадку здійснення реакції відновного амінування на кожній стадії, приклади відновлюючого агента, який використовується, включають натрію триацетоксиборгідрид, натрію ціаноборгідрид, водень, мурашину кислоту, та подібні. Коли субстрат представляє собою амінну сполуку, приклади карбонільної сполуки, яка використовується включають, параформальдегід, альдегіди, такі як ацетальдегід та подібні, та кетони, такі як циклогексанон та подібні. Коли субстрат представляє собою карбонільну сполуку, приклади амінів, які використовуються, включають амоній, первинні аміни, такі як метиламін та подібні; вторинні аміни, такі як диметиламін та подібні; тощо.

20 У випадку здійснення реакції Міцунобу на кожній стадії, як реагенти використовуються азодикарбоксилати (наприклад, діетилазодикарбоксилат (DEAD), діізопропілазодикарбоксилат (DIAD), біс(2-метоксіетил)овий складний ефір азодикарбонової кислоти, тощо) та трифенілфосфін.

25 У випадку здійснення реакції естерифікації, реакції амідування або реакції утворення сечовини на кожній стадії, приклади реагенту, який використовується, включають ацилгалогеніди, такі як хлоридангідриди кислот, бромангідриди кислот, та подібні; та активовані карбонові кислоти, такі як ангідриди кислот, активні складноефірні форми, та складні ефіри сірчаної кислоти та подібні. Приклади активуючого агента для карбонової кислоти включають карбодіімідні конденсуючі агенти, такі як 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімідну гідрохлорид (WSCD) та подібні; триазинові конденсуючі агенти, такі як 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)-4-метилморфолінію хлорид п-гідрат (DMT-MM) та подібні; конденсуючі агенти на основі складного ефіру вугільної кислоти, такі як 1,1-карбонілдіімідазол (CDI) та подібні; дифенілфосфорилазид (DPPA); бензотриазол-1-ілокси-три-диметиламінофосфонієва сіль (BOP реагент); 2-хлор-1-метилпіридинію йодид (реагент Мукаями); тіонілхлорид; нижчі алкілгалогенформіати, такі як етилхлорформіат та подібні; 0-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (HATU); сірчану кислоту; їх комбінації; та подібні. У випадку використання карбодіімідного конденсуючого агента, до реакції додатково можуть додавати добавку, таку як 1-гідроксибензотриазол (HOBT), N-гідроксисукцинімід (HOSu), диметиламінопіридин (DMAP), або подібні.

30 У випадку здійснення реакції сполучення на кожній стадії, приклади металевого каталізатору, який використовується, включають сполуки паладію, такі як паладію (II) ацетат, тетра(трифенілфосфін)паладію (0), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію (II),

45 дихлорбіс(триетилфосфін)паладію (II), три(добензиліденацетон)дипаладію (0), 1,1'-біс(дифенілфосфін)фероцен паладію (II) хлорид, та подібні; сполуки нікелю, такі як тетра(трифенілфосфін)нікель (0) та подібні; сполуки родію, такі як три(трифенілфосфін)родію (III) хлорид та подібні; сполуки кобальту; сполуки міді, такі як оксид міді, йодид міді (I), та подібні; сполуки платини, та подібні; тощо. Додатково до реакції можуть додавати основу, та приклади такої основи включають неорганічні основи, основні солі, та подібні.

50 У випадку здійснення реакції тіокарбонілювання на кожній стадії, як правило, як агент тіокарбонілювання використовується фосфору пентасульфід. Альтернативно, також можуть використовувати реагент, який має 1,3,2,4-дитіадифосфетан-2,4-дисульфідну структуру (наприклад, 2,4-біс(4-метоксифеніл-1,3,2,4-дитіадифосфетан-2,4-дисульфід (реагент Лавессона) або подібний) замість фосфору пентасульфід.

55 У випадку здійснення реакції Воля - Ціглера на кожній стадії, приклади агента галогенування, який використовується, включають N-йодсукцинімід, N-бромсукцинімід (NBS), N-хлорсукцинімід (NCS), бром, сульфурилхлорид, та подібний. До того ж, реакція може бути прискорена за рахунок застосування радикального ініціатора, такого як нагрівання, світло, бензоїлпероксид, азобісізобутиронітрил, або подібного, до реакційної системи.

У випадку здійснення реакції галогенування гідрокси групи на кожній стадії, приклади галогенуючого агента, який використовується, включають галогенангідрид гідрогалової кислоти та кислотні галогенангідриди неорганічних кислот, зокрема, для хлорування: гідрохлоридну кислоту, тіонілхлорид, фосфороксихлорид, або подібні, та для бромовання: 48 % гідробромідну кислоту або подібне. Крім того, можуть використовувати спосіб отримання алкілгалогеніду за реакцією спирту із трифенілфосфіном та тетрахлористим вуглецем або тетрабромідним вуглецем, або подібними. Альтернативно, також можуть використовувати спосіб отримання алкілгалогеніду через дві стадії реакції, які включають перетворення спирту на відповідний сульфонат, та наступну взаємодію сульфонату з бромідом літію, хлоридом літію або йодидом натрію.

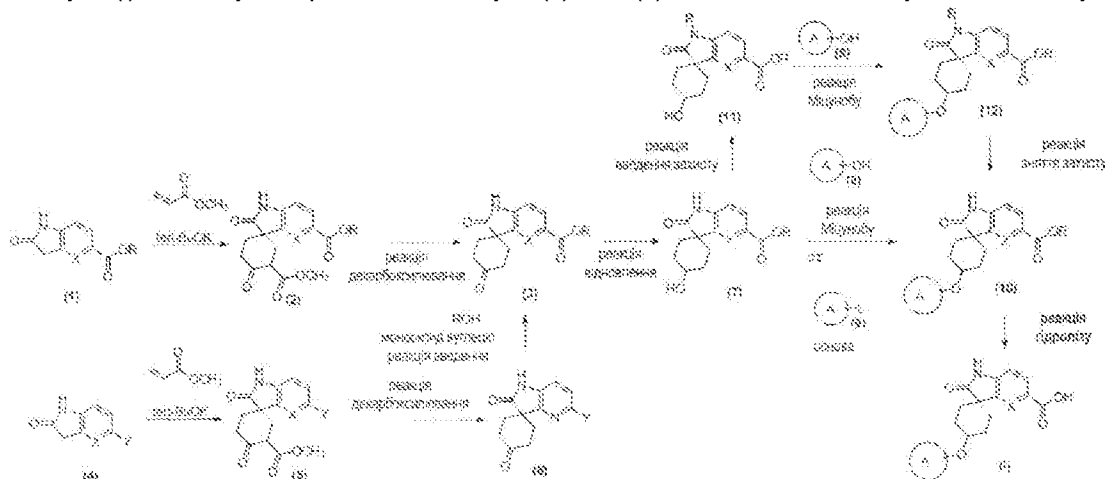
У випадку здійснення реакції Арбузова на кожній стадії, приклади реагенту, який використовується, включають алкілгалогеніди, такі як етилбромацетат та подібні, та фосфіти такі як триетилфосфіт, три(ізопропіл)фосфіт, та подібні.

У випадку здійснення реакції сульфонування на кожній стадії, приклади агента сульфонування, який використовується, включають метансульфонілхлорид, п-толуолсульфонілхлорид, метансульфоновий ангідрид, п-толуолсульфоновий ангідрид, та подібні.

У випадку здійснення реакції гідролізу на кожній стадії, як реагент використовують кислоту або основу. Для реакції кислотного гідролізу трет-бутилового складного ефіру, можуть додавати мурашину кислоту, триетилсилан або подібні, для того, щоб відновно ловити трет-бутилові катіони, які представляють собою співпродукти.

У випадку здійснення реакції дегідратації на кожній стадії, приклади дегідратууючого агента, який використовується, включають сірчану кислоту, дифосфору пентаоксид, фосфору оксихлорид, N, N'-дициклогексилкарбодіімід, оксид алюмінію, поліфосфорну кислоту, та подібні.

Сполука (I) може бути отримана зі сполуки (1) або (4) відповідно до наступного способу.



причому R представляє собою C₁₋₆-алкільну групу, Y представляє собою атом галогену (наприклад, атом хлору, атом бром, атом йоду), L представляє собою групу, яка відщеплюється (наприклад, атом галогену (наприклад, атом фтору, атом хлору, атом бром)), P представляє собою захисну групу, та інші символи, кожен, є такими, як визначено вище.

Сполука (2) може бути отримана шляхом, наприклад, взаємодії сполуки (1) та метилакрилату в присутності відповідної основи, такої як калію трет-бутоксид.

Сполука (3) може бути отримана з використанням, наприклад, реакції декарбоксілювання шляхом нагрівання сполуки (2). Відповідна сіль, така як літію хлорид, натрію хлорид, або відповідна основа, така як натрію гідроксид, може додаватись до реакційної системи.

Сполука (6) може бути отримана зі сполуки (4) відповідно до способу отримання сполуки (3) зі сполуки (1).

Сполука (3) може також бути отримана шляхом, наприклад, реакції введення монооксиду вуглецю сполуки (6) в присутності спирту. Приклади паладієвого каталізатора, який використовується, включають паладію (II) ацетат, [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) та подібні. Як основа, зазначеним може бути триетиламін та подібні; як спирт зазначеним може бути метанол, етанол та подібні. Крім того, до реакційної суміші може додаватись ліганд, такий як 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропан та подібні.

Сполука (7) може бути отримана за рахунок реакції відновлення сполуки (3).

Сполука (10) може бути отримана за рахунок реакції Міцунобу сполуки (7) та сполуки (8). Вона може також бути отримана шляхом взаємодії сполуки (7) зі сполукою (9) в присутності відповідної основи, такої як натрію гідрид, калію трет-бутоксид. В даному випадку, добавка, така як натрію йодид та калію йодид може додаватись до реакційної суміші.

5 Сполука (10) може також бути отримана шляхом введення захисту атому азоту сполуки (7) з використанням відповідної захисної групи, отримуючи сполуку (11), здійснюючи реакцію Міцунобу сполуки (11) та сполуки (8) з отриманням сполуки (12), та зняття захисту сполуки (12).

Сполука (I) може бути отримана за рахунок гідролізу сполуки (10).

10 Сполуки (1), (4), (8) та (9) можуть бути отримані за способом по суті відомим або за способом відповідно до зазначеного в даному документі.

Коли сполука (I) містить оптичний ізомер, стереоізомер, регіоізомер, або ротамер, які є також охоплені сполукою (I), та можуть бути отримані як одиничний продукт відповідно до по суті відомого способу синтезу та способу розділення (наприклад, концентрування, екстракція розчинником, колоночна хроматографія, перекристалізація, тощо). Наприклад, коли сполука (I) 15 містить оптичний ізомер, оптичний ізомер, відокремлений від сполуки є також охопленим сполукою (I).

Оптичний ізомер може бути отриманий відповідно до по суті відомого способу. Зокрема, оптичний ізомер отримують, застосовуючи оптично активну синтетичну проміжну сполуку, або шляхом піддавання рацемату кінцевого продукту оптичному розділенню, відповідно до відомого 20 способу.

Спосіб оптичного розділення може представляти собою по суті відомий спосіб, такий як спосіб фракційної перекристалізації, спосіб з використанням хіральної колонки, діастереомерний спосіб, тощо.

1) Спосіб фракційної перекристалізації

25 Спосіб, в якому утворюється сіль рацемату з оптично активною сполукою (наприклад, (+)-мигдалевою кислотою, (-)-мигдалевою кислотою, (+)-винною кислотою, (-)-винною кислотою, (+)-1-фенетиламіном, (-)-1-фенетиламіном, цинхоніном, (-)-цинхонідином, бруцином, тощо), яку відокремлюють за допомогою способу фракційної перекристалізації, та за необхідністю, стадії нейтралізації, отримуючи вільний оптичний ізомер.

2) Спосіб з використанням хіральної колонки

30 Спосіб, в якому рацемат або сіль застосовують до колонки (рацемат) для відокремлення оптичного ізомеру, щоб дозволити розділення. У випадку рідинної хроматографії, наприклад, суміш оптичних ізомерів застосовують до хіральної колонки, такої як ENANTIO-OVM (виробництва Tosoh Corporation), серія CHIRAL (виробництва Daicel Chemical Industries, Ltd.) та подібні, та дають піднятися водою, різними буферами (наприклад, фосфатним буфером, тощо) та органічними розчинниками (наприклад, етанолом, метанолом, 2-пропанолом, ацетонітрилом, трифтороцтовою кислотою, діетиламіном, тощо) як елюентом, самостійно або в суміші для відокремлення оптичного ізомеру. У випадку газової хроматографії, наприклад, хіральної колонки, такої як CP-Chirasil-DeX CB (виробництва by GL Sciences Inc.) та 40 подібні використовуються, щоб дозволити розділення.

3) Діастереомерний спосіб

Спосіб, за яким рацемічну суміш переводять в діастереомерну суміш за рахунок хімічної реакції з оптично активним реагентом, який переводиться в одну речовину з використанням типових способів розділення (наприклад, за способом фракційної перекристалізації, хроматографічним способом, тощо) та подібних, та піддають хімічній обробці, такий як гідроліз та подібні для відокремлення залишку оптично активного реагенту, таким чином отримують оптичний ізомер. Наприклад, коли сполука (I) містить гідрокси або первинну або вторинну аміно групу в молекулі, сполука та оптично активна органічна кислота (наприклад, МТРА [α -метокси- α -(трифторметил)фенілоцтова кислота], (-)-метоксицтова кислота, тощо) та подібні піддаються реакції конденсації з отриманням діастереомерів складноєфірної сполуки або амідної сполуки, відповідно. Коли сполука (I) має карбокси групу, сполука та оптично активний амінний або оптично активний спиртовий реагент піддаються реакції конденсації з отриманням діастереомерів амідної сполуки або складноєфірної сполуки, відповідно. Відокремлений діастереомер перетворюють в оптичний ізомер вихідної сполуки застосовуючи кислотний 50 гідроліз або основний гідроліз.

Сполука (I) може бути кристалічною.

Кристалічні сполуки (I) можуть бути отримані відповідно до по суті відомого способу кристалізації.

60 Приклади способу кристалізації включають спосіб кристалізації з розчину, спосіб кристалізації з пари, спосіб кристалізації з розплаву, та подібні.

"Спосіб кристалізації з розчину", як правило, представляє собою спосіб зсуву не-насиченого стану в супернасичений стан за рахунок варіювання чинниками, включеними в розчинність сполук (склад розчинників, рН, температура, іонна сила, окисно-відновний стан, тощо) або кількість розчинника. Конкретні приклади даного способу включають концентраційний спосіб, спосіб повільного охолодження, реакційний спосіб (дифузійний спосіб, електролізний спосіб), спосіб гідротермічного росту, спосіб з розплаву та подібні. Приклади розчинників, які використовуються включають ароматичні вуглеводні (наприклад, бензол, толуол, ксилол, тощо), галогеновані вуглеводні (наприклад, дихлорметан, хлороформ, тощо), насичені вуглеводні (наприклад, гексан, гептан, циклогексан, тощо), прості ефіри (наприклад, діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, тощо), нітрили (наприклад, ацетонітрил, тощо), кетони (наприклад, ацетон, тощо), сульфоксиди (наприклад, диметилсульфоксид, тощо), кислотні амідни (наприклад, N, N-диметилформамід, тощо), складні ефіри (наприклад, етилацетат, тощо), спирти (наприклад, метанол, етанол, 2-пропанол, тощо), воду та подібні. Дані розчинники використовуються самостійно або в комбінації з двох або більше розчинників в прийнятному співвідношенні (наприклад, від 1:1 до 1:100 (об'ємне співвідношення)). За необхідності, може використовуватись зародок кристалу.

"Спосіб кристалізації з пари" представляє собою, наприклад, спосіб випаровування (спосіб в герметично закритій ємності, спосіб з потоком газу), реакційний спосіб в газовій фазі, спосіб хімічного перенесення та подібні. "Спосіб кристалізації з розплаву" представляє собою, наприклад, звичайний спосіб заморожування (спосіб вирощування кристалу шляхом витягування, спосіб температурного градієнта, спосіб Бриджмена), спосіб зонного плавлення (спосіб вирівнювання концентрацій при зонному плавленні, спосіб плаваючої зони), спосіб спеціального росту (спосіб VLS, спосіб рідинної епітаксії) та подібні.

Переважні приклади способу кристалізації включають спосіб, який включає розчинення сполуки (I) в прийнятному розчиннику (наприклад, спирті, такому як метанол, етанол тощо) при від 20 °C до 120 °C, та охолодження отриманого розчину до температури (наприклад, від 0 до 50 °C, переважно від 0 до 20 °C) не вищої, ніж температура розчинення, та подібні.

Таким чином отримані кристали за представленим винаходом можуть бути виділені, наприклад, шляхом фільтрації та подібним.

Як спосіб аналізу отриманої кристалічної форми, загальним є спосіб аналізу кристалічної форми з використанням рентгенівської порошкової дифракції. Як спосіб визначення кристалічної орієнтації також може використовуватися механічний спосіб або оптичний спосіб та подібні.

Кристалічні сполуки (I), отримані за зазначеним вище способом отримання мають високу чистоту, високу якість, та низьку гігроскопічність, можуть не розкладатися навіть після зберігання в загальних умовах протягом тривалого терміну, та, як може очікуватися, є надзвичайно неперевершеними щодо стабільності. Крім того, неперевершеними також можуть бути їх біологічні властивості (наприклад, фармакокінетика (абсорбція, розподіл, метаболізм, виведення), ефективність експресії, тощо), та, можуть бути надзвичайно використовуваними як лікарський засіб.

Проліки сполуки (I) представляють собою сполуку, яка перетворюється в сполуку (I) за реакцією внаслідок дії ферменту, шлункової кислоти, тощо в фізіологічних умовах в живому організмі, тобто, сполуку, яка перетворюється в сполуку (I) за рахунок окиснення, відновлення, гідролізу, тощо; сполуку, яка перетворюється в сполуку (I) за рахунок гідролізу, тощо внаслідок дії шлункової кислоти, тощо. Приклади проліків сполуки (I) включають сполуку, отриману за рахунок піддаванню дії аміногрупи в сполуці (I) ацилюванню, алкілюванню або фосфорилюванню (наприклад, сполуку, отриману за рахунок піддаванню дії аміногрупи в сполуці (I) є ейкозаноїлюванню, аланілюванню, пентиламінокарбонільованою, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолан-4-іл)метоксикарбонільованню, тетрагідрофуранілюванню,

піролідилметилуванню, півалоїлоксиметилуванню або трет-бутилюванню, тощо); сполуку, отриману за рахунок піддаванню дії гідрокси групи в сполуці (I) ацилюванню, алкілюванню, фосфорилюванню або борируванню (наприклад, сполуку, отриману за рахунок піддаванню дії гідрокси групи в сполуці (I) ацилюванню, пальмітоїлюванню, пропаноїлюванню, півалоїлюванню, сукцинілюванню, фумарилуванню, аланілюванню або диметиламінометилкарбонільованню, тощо); сполуку, отриману за рахунок піддаванню дії карбоксильної групи в сполуці (I) естерифікації або амідуванню (наприклад, сполуку, отриману за рахунок піддаванню дії карбоксильної групи в сполуці (I) етильній естерифікації, фенільній естерифікації, карбоксиметильній естерифікації, диметиламінометильній естерифікації, півалоїлоксиметильній естерифікації, етоксикарбонілоксетильній естерифікації, фталідильній естерифікації, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолан-4-іл)метильній естерифікації, циклогексикарбонілетильній

естерифікації або метиламідування, та подібні) тощо. Дані сполуки можуть бути отримані зі сполуки (I) відповідно до по суті відомого способу.

5 Проліки сполуки (I) можуть також представляти собою сполуку, яка перетворюється в сполуку (I) в фізіологічних умовах, як описано в "IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals)", Vol. 7, Design of Molecules, p. 163-198, Published by HIROKAWA SHOTEN (1990).

В представленому описі, сполука (I) та проліки сполуки (I) іноді збірно скорочується як "сполука за представленим винаходом".

Сполука (I) може представляти собою гідрат, негідрат, сольват або несольват.

10 Крім того, сполука (I) може представляти собою сполуку, мічену або заміщену ізотопом (наприклад, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I та подібним) та подібні. Використовуватись може сполука, мічена або заміщена ізотопом, наприклад, як трейсер (трейсер PET), який використовується в позитронній емісійній томографії (PET), та є корисною в галузі медичної діагностики та подібні.

15 Сполука (I) також охоплює форму дейтерієвого перетворення, в якій ^1H є перетвореним на $^2\text{H}(\text{D})$.

Сполука (I) також охоплює її таутомер.

20 Сполука (I) може представляти собою її фармацевтично прийнятний співкристал або сіль. Співкристал або її сіль означає кристалічну речовину, яка складається з двох або більше конкретних твердих речовин при кімнатній температурі, де кожна має різні фізичні властивості (наприклад, структуру, температуру плавлення, теплоту плавлення, гігроскопічність, розчинність та стабільність тощо). Співкристал або сіль співкристалу може бути отримана відповідно до по суті відомого способу кристалізації.

Сполуку (I) можуть використовувати як PET трейсер.

25 Оскільки сполука за представленим винаходом має неперевершену інгібіторну дію IP6K, вона також може бути корисною як безпечного лікарського засобу на основі даної дії.

30 Наприклад, лікарський засіб за представленим винаходом який містить сполуку за представленим винаходом, як може бути очікуваним, демонструє низьку токсичність (наприклад, гостру токсичність, хронічну токсичність, генетичну токсичність, репродуктивну токсичність, кардіотоксичність, канцерогенність), та використовується для ссавця (наприклад, миші, щура, хом'яка, кролика, кішки, собаки, великої рогатої худоби, вівці, мавпи, людини тощо) як профілактичний або терапевтичний агент для лікування захворювань, пов'язаних з IP6K.

35 Для конкретності, сполука за представленим винаходом може використовуватись як засіб для профілактики або лікування цукрового діабету (наприклад, цукрового діабету типу 1, цукрового діабету типу 2, гестаційного діабету, ожиріння при цукровому діабеті), серцево-судинного захворювання (наприклад, серцевої недостатності, аритмії, ішемічних захворювань серця, захворювання серцевих клапанів, артеріосклерозу), ожиріння (наприклад, злоскісного мастоцитозу, екзогенного ожиріння, гіперінсулінарного ожиріння, гіперплазматичного ожиріння, гіпофізарного ожиріння, гіпоплазматичного ожиріння, гіпотиреозного ожиріння, гіпоталамічного ожиріння, симптоматичного ожиріння, дитячого ожиріння, ожиріння верхньої частини тіла, аліментарного ожиріння, гіпогонадного ожиріння, системного мастоцитозу, простого ожиріння, центрального ожиріння тощо), неалкогольного жирового захворювання печінки (NAFLD), неалкогольного стеатогепатиту (NASH), гіперфагії, гіперліпідемії / дисліпідемії (наприклад, гіпертригліцеридемії, гіперхолестеринемії, холестеринемії з високим рівнем ЛПНЩ, холестеринемії з низьким рівнем ЛПВЩ, постпрандіальної гіперліпідемії), гіперфосфатемії, гіпофосфатемії, гіперкаліємії, гіпертензії, діабетичних ускладнень [наприклад, нейропатії, нефропатії, ретинопатії, діабетичної кардіоміопатії, катаракти, макроангіопатії, остеопенії, гіперосмолярної діабетичної коми, інфекцій (наприклад, респіраторної інфекції, інфекції сечовивідних шляхів, шлунково-кишкової інфекції, дермальної інфекції м'яких тканин, інфекції нижчих кінцівок), діабетичної гангрені, ксеростомічного гіпакусису, гіпакусису, цереброваскулярних захворювань, порушення периферичного кровообігу], метаболічного синдрому (патології з не менше, ніж 3-х вибраних із гіпер-тригліцерид(ТГ)емії, гіпо-ЛПВЩ-холестеринемії (ЛПВЩ-С), гіпертонії, ожиріння в животі та порушення толерантності до глюкози), саркопенії, емоційних розладів, сексуальної дисфункції, депресії, тривожності, неврозу, артеріосклерозу, гоніту, гострої ренопатії, глаукоми, ішемічної хвороби, інфаркту міокарда, церебральної апоплексії, деменції, нейродегенеративних захворювань [наприклад, аміотрофічного латерального склерозу], захворювання мітохондрії, ретинітного пігментоза, глаукоми, остеопорозу, грибкових інфекцій, та подібних.

Щодо діагностичних критеріїв цукрового діабету, Японське діабетичне товариство випустило "Report of the Committee on the Classification and Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus" в 2010 році.

Відповідно до даного звіту, цукровий діабет представляє собою стан, який демонструє будь-який рівень глюкози в крові натще (концентрація глюкози у внутрішньовенній плазмі) не менше, ніж 126 мг/дл, рівень в пероральному тесті щодо толерантності до глюкози в дозі 75 г (75 г OGTT) через 2 год. (концентрація глюкози у внутрішньовенній плазмі) не менше, ніж 200 мг/дл, рівень глюкози в крові, що не є натще (концентрація глюкози у внутрішньовенній плазмі) не менше, ніж 200 мг/дл, та HbA1c (міжнародне стандартне значення) є не менше, ніж 6,5 %. HbA1c (міжнародне стандартне значення) (%) вказується як величина, еквівалентна міжнародно-стандартизованій NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program), яка представляє собою величину HbA1c (JDS значення) (%), виражену звичайним значенням JDS (Японська діабетична спілка) плюс 0,4 %. Стан, який не підпадає під вищезазначений цукровий діабет та відрізняється від "стану, який демонструє рівень глюкози в крові натще (концентрація глюкози у внутрішньовенній плазмі) менше, ніж 110 мг/дл або рівень в пероральному тесті щодо толерантності до глюкози в дозі 75 г (75 г OGTT) через 2 год. (концентрація глюкози у внутрішньовенній плазмі) менше, ніж 140 мг/дл" (нормальний тип) називається "пограничним типом".

Відповідно до повідомлень ВООЗ (Всесвітня організація охорони здоров'я) в 2006 році, цукровий діабет представляє собою стан, який демонструє рівень глюкози в крові натще (концентрація глюкози у внутрішньовенній плазмі) не менше, ніж 126 мг/дл, або рівень в пероральному тесті щодо толерантності до глюкози в дозі 75 г через 2 год. (концентрація глюкози у внутрішньовенній плазмі) не менше, ніж 200 мг/дл.

Відповідно до зазначених вище повідомлень, порушення толерантності до глюкози (IGT) представляє собою стан, який демонструє рівень глюкози в крові натще (концентрація глюкози у внутрішньовенній плазмі) не менше, ніж 126 мг/дл та рівень в пероральному тесті щодо толерантності до глюкози в дозі 75 г через 2 год. (концентрація глюкози у внутрішньовенній плазмі) не менше, ніж 140 мг/дл та менше, ніж 200 мг/дл. Відповідно до повідомлень ВООЗ, існує стан, який демонструє рівень глюкози в крові натще (концентрація глюкози у внутрішньовенній плазмі) не менше, ніж 110 мг/дл та менше, ніж 126 мг/дл та, при вимірюванні значення, рівень в пероральному тесті щодо толерантності до глюкози в дозі 75 г через 2 год. (концентрація глюкози у внутрішньовенній плазмі) менше, ніж 140 мг/дл називається IFG (порушена глікемія натщесерце).

Сполука за представленим винаходом також може використовуватися як засіб для профілактики або лікування цукрового діабету, пограничного типу, порушеної толерантності до глюкози або IFG (порушеної глікемії натщесерце), як оцінюють відповідно до зазначених вище повідомлень. Більше того, сполука за представленим винаходом також може запобігати прогресуванню пограничного типу, порушеної толерантності до глюкози або IFG (порушеної глікемії натщесерце) при цукровому діабеті.

Клінічний стан серцевої недостатності класифікується на 4 стадії, показані в таблиці 1 відповідно до ступеню тяжкості за даними Нью-Йоркської асоціації серця (New York Heart Association (NYHA)).

Таблиця 1

NYHA класифікація серцевої недостатності

Рівень	Симптом пацієнта
рівень I	Серцеве захворювання, але ніякого обмеження фізичної активності. Звичайні фізичні навантаження не викликають надмірної втоми, серцебиття, задишки або болю за грудиною.
рівень II	Незначне обмеження фізичної активності. Будь-які симптоми у спокої відсутні. Звичайні фізичні навантаження в результаті призводять до втоми, серцебиття, задишки або болю за грудиною.
рівень III	Помітне обмеження фізичної активності. Будь-які симптоми у спокої відсутні. Менше, ніж звичайні фізичні навантаження викликають втому, серцебиття, задишку або біль за грудиною.
рівень IV	Всі фізичні навантаження є обмеженими через серцеве захворювання. Симптоми серцевої недостатності та стенокардії існують навіть у спокої. Невеликі зусилля посилюють дані симптоми.

- рівень IIa: Незначне обмеження фізичної активності
 рівень IIb: Помірне обмеження фізичної активності
 Класифікація стадій АНА/АСС (Американська асоціація серця / Американський коледж кардіології) (American Heart Association/American college of cardiology) ділиться на 4 стадії, наведені в таблиці 2 відповідно до тяжкості.

Таблиця 2

Класифікація стадій АНА/АСС серцевої недостатності

Стадія	Визначення
A	з фактором ризику, але відсутністю серцевої дисфункції
B	систолична дисфункція лівого шлуночка без симптому
C	симптоматична серцева недостатність
D	непереборлива серцева недостатність

- Класифікація NYHA та класифікація стадій АНА/АСС зазвичай відповідають одна одній, як показано в наступній таблиці 3.

Таблиця 3

Відповідне співвідношення між класифікацією NYHA та класифікацією стадій АНА/АСС

Класифікація NYHA	Класифікація стадій АНА/АСС
-	A
рівень I	B
рівень II	C
рівень III	
рівень IV	
рівень IV	D

- Сполука за представленим винаходом також використовується як профілактичний або терапевтичний агент при серцевій недостатності, низькому серцевому викиді, ішемічній серцевій недостатності, неішемічній серцевій недостатності, декомпенсованій серцевій недостатності, гострій серцевій недостатності або гострій декомпенсованій серцевій недостатності, ґрунтуючись на зазначених вище повідомленнях.

- Сполука за представленим винаходом також може використовуватись для покращення низької фракції викиду або збільшення фракції викиду у суб'єктів із серцевою недостатністю.

- Сполука за представленим винаходом також може пригнічувати загострення серцевої функції або пригнічувати прогресування загострення у суб'єктів із серцевою недостатністю. Сполука за представленим винаходом також може знижувати навантаження на серце, пригнічувати серцеву гіпертрофію, пригнічувати стромафіброз та пригнічувати збільшення апоптозу у суб'єктів із серцевою недостатністю.

- Сполука за представленим винаходом також є корисним як засіб для профілактики або лікування метаболічного синдрому. Оскільки пацієнти з метаболічним синдромом мають надзвичайно високу частоту серцево-судинних захворювань в порівнянні з пацієнтами, які мають поодинокі захворювання, пов'язані зі способом життя, профілактика або лікування метаболічного синдрому є досить важливим для запобігання серцево-судинних захворювань.

- Критерії діагностики метаболічного синдрому оголошені ВООЗ у 1999 році, та NCEP у 2001 році. Відповідно до критерію ВООЗ, у пацієнтів, які мають принаймні два показники із черевного ожиріння, дисліпідемія (високий ТГ або низький ЛПВЩ) та гіпертонічного захворювання на додаток до гіперінсулінемії або порушеної толерантності до глюкози діагностується метаболічний синдром (World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, World Health Organization, Geneva, 1999). Відповідно до критерію III групи з лікування дорослих Національної програми освіти з холестерину, що є показником для управління ішемічними захворюваннями серця в Америці, у пацієнтів, які мають щонайменше три із черевного ожиріння, гіпертригліцеридемії, гіпо-ЛПВЩ-холестеролемії, гіпертонії, та порушеної

толерантності до глюкози діагностується метаболічний синдром (National Cholesterol Education Program: Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). The Journal of the American Medical Association, Vol. 285, 2486-2497, 2001).

5 Сполука за представленим винаходом також може використовуватись для вторинної профілактики та пригнічення прогресування різних захворювань, зазначених в пункті вище (наприклад, серцево-судинних подій, таких як інфаркт міокарда та подібні).

В даному документі, зазначена вище "профілактика" захворювання означає, наприклад, введення лікарського засобу, який містить сполуку за представленим винаходом пацієнтам, які, як очікується, мають високий ризик виникнення внаслідок деякого чинника, який стосується захворювання, але ще не розвинулося в захворювання, або пацієнтам, у яких розвинулось захворювання, але ще не мають суб'єктивного симптому, або введення лікарського засобу, який містить сполуку за представленим винаходом пацієнтам, у яких побоюються виявити рецидив захворювання після лікування захворювання.

15 Лікарський засіб, який містить сполуку за представленим винаходом, може бути здатним використовувати сполуку за представленим винаходом самостійно або як фармацевтичну композицію сполуки за представленим винаходом, змішаної з фармакологічно прийнятним носієм відповідно до по суті відомого способу (наприклад, спосіб, описаний у японській фармакопеї тощо) як спосіб отримання фармацевтичного препарату. Лікарський засіб, який
20 містить сполуку за представленим винаходом, може бути здатним для введення безпечно у вигляді, наприклад, таблетки (включаючи таблетки з цукровим покриттям, таблетки з плівковим покриттям, сублінгвальної таблетки, таблетки, яка розпадається в ротовій порожнині, букальної таблетки тощо), пігулки, порошку, гранули, капсули (включаючи м'яку капсулу, мікрокапсулу), троше, сиропу, рідини, емульсії, суспензії, препарату з контрольованим вивільненням
25 (наприклад, препарату з негайним вивільненням, препарату з пролонгованим вивільненням, мікрокапсули з пролонгованим вивільненням), аерозолю, плівки (наприклад, плівки, яка розпадається в ротовій порожнині, плівки, яка прилипає до слизової оболонки), ін'єкції (наприклад, підшкірної ін'єкції, внутрішньовенної ін'єкції, внутрішньом'язової ін'єкції, внутрішньочеревної ін'єкції), крапельної інфузії, препарат для трансдермальної абсорбції, крему, мазі, лосьйону, адгезивного препарату, супозиторію (наприклад, ректального супозиторію, вагінального супозиторію), пелети, назального препарату, легеневого препарату (інгалятора), очних крапель та подібних, перорального або парентерального (наприклад, внутрішньовенного, внутрішньом'язового, підшкірного, внутрішньоорганового, інтраназального, внутрішньошкірного, інстиляційного, внутрішньомозкового, інтраректального, інтравагінального,
30 внутрішньочеревного та внутрішньопухлинного введення, введення поблизу пухлини та безпосереднє введення в місце ураження).

Вміст сполуки за представленим винаходом в лікарському засобі за представленим винаходом від приблизно 0,01 % до 100 % за масою всього лікарського засобу. Доза може змінюватися в залежності від суб'єкта, якому вводять, способу введення, захворювання та
40 подібного. Наприклад, для перорального введення пацієнтам (маса тіла приблизно 60 кг) з цукровим діабетом, від приблизно 0,01 мг/кг маси тіла до приблизно 500 мг/кг маси тіла, переважно від приблизно 0,1 мг/кг маси тіла до приблизно 50 мг/кг маси тіла, більш переважно від приблизно 1 мг/кг маси тіла до приблизно 30 мг/кг маси тіла активного інгредієнта (сполуки (I)) може вводитись від однієї порції до декількох порцій на день.

45 Фармацевтично прийнятний носій, який може використовуватись для отримання лікарського засобу за представленим винаходом, може бути проілюстрованим різними органічними або неорганічними матеріалами-носіями, які загальноприйнято використовуються як матеріали для препаратів, наприклад, ексципієнт, змащуючий агент, зв'язуючий агент та розпушувач для твердих препаратів; або розчинник, солюбілізуючий засіб, суспендуєчий агент, ізотонічний
50 агент, буферний агент, заспокійливий агент та подібні для рідких препаратів. Крім того, за необхідності загальноприйняті добавки, такі як консервант, антиоксидант, барвник, підсолоджуючий агент, адсорбуючий засіб, зволожуючий агент та подібні також можуть використовуватись відповідним чином у відповідній кількості.

55 Доза фармацевтичної композиції за представленим винаходом як препарату з пролонгованим вивільненням змінюється в залежності від виду та вмісту сполуки (I), лікарської форми, періоду стійкого вивільнення лікарського засобу, тварини-суб'єкта, якому вводиться (наприклад, ссавців, таких як миша, щур, хом'як, морська свинка, кролик, кішка, собака, велика рогата худоба, кінь, свиня, вівця, мавпа, людина тощо), та об'єкта введення. Наприклад, для застосування шляхом парентерального введення, від приблизно 0,1 до приблизно 100 мг
60 сполуки (I) необхідно, щоб вивільнялося з введеного препарату на 1 тиждень.

Приклади ексципієнта включають лактозу, білий цукор, D-маніт, крохмаль, кукурудзяний крохмаль, кристалічну целюлозу, легку безводну кремнієву кислоту та подібні.

Приклади змашувальної речовини включають магнію стеарат, кальцію стеарат, тальк, колоїдний діоксид кремнію та подібні.

5 Приклади зв'язуючого агента включають кристалічну целюлозу, білий цукор, D-маніт, декстрин, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, полівінілпіролідон, крохмаль, сахарозу, желатин, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу натрію.

Приклади розпушувача включають крохмаль, карбоксиметилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу кальцію, карбоксиметилкрохмаль натрію, L-гідроксипропілцелюлозу.

10 Приклади розчинника включають воду для ін'єкції, спирт, пропіленгліколь, макрогол, кунжутну олію, кукурудзяну олію, оливкову олію.

Приклади солюбілізуючого агента включають поліетиленгліколь, пропіленгліколь, D-маніт, бензилбензоат, етанол, триамінометан, холестерин, триетаноламін, натрію карбонат, натрію цитрат.

15 Приклади суспендуючого агента включають, наприклад, поверхнево-активні речовини, такі як стеарилтриетаноламін, натрію лаурилсульфат, лауриламінпропіонову кислоту, лецитин, бензалконію хлорид, бензетонію хлорид, гліцерину моностеарат та подібні; гідрофільні полімери, такі як полівініловий спирт, полівінілпіролідон, карбоксиметилцелюлозу натрію, метилцелюлозу, гідроксиметилцелюлозу, гідроксietилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу та подібні.

20 Приклади ізотонічний агент включають глюкозу, D-сорбіт, натрію хлорид, гліцерин, D-маніт та подібні.

Приклади буферного агента включають буферні розчини, такі як фосфатні, ацетатні, карбонатні, цитратні та подібні.

25 Приклади пом'якшуючого агента включають бензиловий спирт та подібні.

Приклади консервантів включають складні ефіри пара-гідроксибензойної кислоти, хлорбутанол, бензиловий спирт, фенетилловий спирт, дегідрооцтову кислоту, сорбінову кислоту та подібні.

30 Приклади антиоксидантів включають, наприклад, сульфіти, аскорбінову кислоту, а-токоферол та подібні.

Для профілактики або лікування різних захворювань, сполука за представленим винаходом може також використовуватися разом з іншими лікарськими засобами Далі. лікарський засіб, який використовується, коли сполука за представленим винаходом використовується разом з іншим лікарським засобом, називається "комбінованим агентом за представленим винаходом".

35 Наприклад, сполука за представленим винаходом може використовуватися разом із наступними лікарськими засобами (супутніми лікарськими засобами).

(1) терапевтичний агент при цукровому діабеті

40 препарати інсуліну (наприклад, препарати інсуліну тваринного походження, екстраговані з підшлункової залози великої рогатої худоби або свиней; препарати інсуліну людини, генетично синтезовані з використанням *Escherichia coli* або дріжджів; цинку інсулін;

протаміновий цинку інсулін; фрагмент або похідна інсуліну (наприклад, INS-1), пероральний препарат інсуліну), сенсibiliзатори інсуліну (наприклад, піоглітазон або його сіль (переважно гідрохлорид), розиглітазон або його сіль (переважно малеат), метаглідасен, AMG-131, балаглітазон, MBX-2044, ривоглітазон, алеглітазар, чиглітазар, лобеглітазон, PLX-204, PN-2034, GFT-505, THR-0921, сполука, описана в WO2007/013694, WO2007/018314, WO2008/093639 та WO2008/099794), інгібітори α - глюкозидази (наприклад, воглібоза, акарбоза, міглітол, еміглітат), бігуаніди (наприклад, метформін або його сіль (переважно гідрохлорид), буформін або його сіль (наприклад, гідрохлорид, фумарат, сукцинат)), стимулятори секреції інсуліну [сульфонілсечовина (наприклад, толбутамід, глібенкламід, гліклазид, хлорпропамід, толазамід, ацетогексамід, гліклопірамід, глімепірид, гліпізид, глібузол), репаглінід, натеглінід, мітіглінід або його гідрат солі кальцію], інгібітори дипептидил-пептидази IV (наприклад, алогліптин або його сіль (переважно бензоат), вілдагліптин, ситагліптин, саксагліптин, тенеліптин, лінагліптин, анагліптин, мелогліптин, дутогліптин, PF-00734200, ALS2-0426, TA-6666, TS-021, KRP-104, трелагліптин або його сіль (переважно сіль бурштинової кислоти), агоністи (33 (наприклад, N-5984), агоніст GPR40 (наприклад, фасигліфам, сполука описана в WO2004/041266, WO2004/106276, WO2005/063729, WO2005/063725, WO2005/087710, WO2005/095338, WO2007/013689 або WO2008/001931), агоніст рецептора GLP-1 [наприклад, GLP-1, агент GLP-1MR, піраглутид, ексенатид, AVE-0010, BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂, CJC-1131, албіглутид], семаглутид, агоніст амліну (наприклад, прамлінтид), інгібітори фосфотирозинфосфатази (наприклад, натрію ванадат), інгібітор глікогеногенезу (наприклад,

60

інгібітор глікогенфосфорилази, інгібітор глюкоза-6-фосфатази, антагоніст глюкагону, інгібітор FBPase), інгібітор SGLT2 (натрій-глюкозного співтранспортера 2) (наприклад, іпрагліфозин, дапагліфозин, лузогліфозин, тофогліфозин, канагліфозин, емпагліфозин, AVE2268, TS-033, YM543, TA-7284, ремогліфозин, ASP1941), інгібітор SGLT1, інгібітор 11 P-гідроксистероїддегідрогенази (наприклад, BVT-3498), адипонектин або його агоніст, інгібітор IKK (наприклад, AS-2868), лікарські засоби, які покращують стійкість до лептину, агоністи рецепторів соматостатину, активатори глікокінази (наприклад, пірагліатин, AZD1656, AZD6370, TTP-355, сполука, описана в WO2006/112549, WO2007/028135, WO2008/047821, WO2008/050821, WO2008/136428 або WO2008/156757), GIP (глюкозо-залежний інсулінотропний пептид) та подібні.

(2) терапевтичний засіб при діабетичних ускладненнях

інгібітори редуктази альдози (наприклад, толрестат, епалрестат, зополрестат, фідарестат, СТ-112, ранірестат (AS-3201), лідорестат), нейротрофні фактори та їх зростаючі лікарські засоби (наприклад, NGF, NT-3, BDNF, промотори продукування-секреції нейротрофіну, описані в WO01/14372 (наприклад, 4-(4-хлорфеніл)-2-(2-метил-1-імідозоліл)-5-[3-(2-метилфенокси)пропіл]оксазол), сполука, описана в WO2004/039365)), засоби, що сприяють регенерації нервів (наприклад, Y-128), інгібітори РКС (наприклад, рубоксистаурину мезилат), інгібітори AGE (наприклад, ALT-946, піратоксантин, N-фенацилтіазолію бромід (ALT-766), ALT-711, EXO-226, піридорин, піридоксамін), агоністи рецепторів GABA (наприклад, габапентин, прегабалін), інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (наприклад, дулоксетин), інгібітори натрієвого каналу (наприклад, лакозамід), поглиначі активного кисню (наприклад, тіоктова кислота), церебральні вазоділататори (наприклад, тіапурид, мексилетин), агоністи рецепторів соматостатину (BIM23190), інгібітори сигналу апоптозу, що регулюють кіназу-1 (ASK-1) та подібні.

(3) Терапевтичний лікарський засіб при серцевій недостатності

(i) антагоністи β -рецепторів карведилол, метопролол, атенолол та подібні,

(ii) сечогінний лікарський засіб гідрохлоротіазид, спіронолактон, фуросемід, індапамід, бендрофлуазид, циклопентіазид та подібні,

(iii) кардіотонічний лікарський засіб дигоксин, добутамін та подібні,

(iv) протиадостероновий лікарський засіб спіронолактон, еплеренон та подібні,

(v) лікарський засіб, який знижує серцевий ритм івабрадин та подібні,

(vi) внутрішньовенна кардіотонічна ін'єкція h-ANP та подібні,

(vii) інші релаксин та подібні.

(4) Інші

(viii) Ca сенсibiliзатор MCC-135 та подібні.

(ix) антагоніст Ca каналу

ніфедипін, ділтіазем, верапаміл, ломеризину гідрохлорид, амлодипіну безилат та подібні.

(x) антитромбоцитарний лікарський засіб, антикоагулятор гепарин, аспірин, варфарин, дабігатран, ривароксабан, апіксабан, едоксабан та подібні,

(xi) інгібітор редуктази HMG-CoA аторвастатин, симвастатин та подібні,

(xii) гіпоуремічний лікарський засіб пробенецид, аллопуринол, фебуксостат та подібні,

(xiii) α -блокатор доксазозин та подібні,

(xiv) пероральний адсорбційний агент кремезин та подібні,

(xv) терапевтичний лікарський засіб від гіперкаліємії кальцикол та подібні,

(xvi) терапевтичний лікарський засіб від гіперфосфатемії севеламер, лантану карбонат та подібні,

(xvii) лікарський засіб, який покращує метаболічний ацидоз натрію бікарбонат та подібні,

(xviii) вітамін активного типу.

При комбінованому застосуванні, час введення сполуки за представленим винаходом та супутнього лікарського засобу не обмежується, та сполука за представленим винаходом або супутній лікарський засіб можуть бути введені суб'єкту одночасно або можуть бути введені в різний час. Дозування супутнього лікарського засобу може бути визначене відповідно до клінічно застосовуваної дози, та може бути підібраним належним чином в залежності від суб'єкта, якому вводиться, шляху введення, хвороби, комбінації та подібні.

Форма введення комбінованого застосування не є особливим чином обмеженою, та сполука за представленим винаходом та супутній лікарський засіб, якщо тільки є необхідним, об'єднуються при введенні. Приклади такого режиму введення включають наступні: (1) введення одного препарату, одержаного шляхом одночасної обробки сполуки за представленим винаходом та супутнього лікарського засобу, (2) одночасне введення двох видів препаратів сполуки за представленим винаходом та супутнього препарату, які були одержані

окремо, одним і тим самим шляхом введення, (3) введення двох видів препаратів сполуки за представленим винаходом та супутнього лікарського засобу, які були одержані окремо, за одним і тим самим шляхом введення послідовно, (4) одночасне введення двох видів препаратів сполуки за представленим винаходом та супутнього лікарського засобу, які були одержані окремо, за різними способами введення, (5) введення двох видів препаратів сполуки за представленим винаходом та супутнього лікарського засобу, які були одержані окремо, різними шляхами введення з рознесенням в часі (наприклад, введення в наступному порядку: сполука за представленим винаходом та супутній лікарський засіб, або в зворотному порядку) та подібне.

Співвідношення змішування сполуки за представленим винаходом та супутнього лікарського засобу в комбінованому засобі за представленим винаходом може бути належним чином вибране в залежності від суб'єкта, якому вводять, шляху введення, захворювання та подібного.

Наприклад, при цьому вміст сполуки за представленим винаходом в комбінованому засобі за представленим винаходом варіює в залежності від препаративної форми, становить, як правило, від приблизно 0,01 до приблизно 100 % за масою, переважно від приблизно 0,1 до приблизно 50 % за масою, більш переважно від приблизно 0,5 до приблизно 20 % за масою, виходячи з всього препарату.

Вміст супутнього лікарського засобу в комбінованому засобі за представленим винаходом варіює в залежності від препаративної форми, та становить, як правило, від приблизно 0,01 до приблизно 100 % за масою, переважно від приблизно 0,1 % до приблизно 50 % за масою, особливо переважно від приблизно 0,5 % до приблизно 20 % за масою, виходячи з всього препарату.

При цьому вміст добавки, такої як носій та подібні в комбінованому засобі за представленим винаходом варіює в залежності від форми препарату, становить, як правило, від приблизно 1 % до приблизно 99,99 % за масою, переважно від приблизно 10 до приблизно 90 % за масою, виходячи з всього препарату.

Коли сполука за представленим винаходом та супутній лікарський засіб готуються окремо, однаковий вміст може бути прийнятним.

Будь-яка кількість супутнього лікарського засобу може бути прийнятною до тих пір, поки побічні ефекти не викликають проблем. Добова дозування супутнього лікарського засобу змінюється в залежності від ступеня тяжкості, віку, статі, маси тіла, різниці чутливості суб'єкта, періоду введення, інтервалу та характеру, фармакології, виду фармацевтичного препарату, виду ефективного інгредієнта та подібного, та не є особливим чином обмеженим. та кількість лікарського засобу становить, наприклад, у випадку перорального введення, як правило, від приблизно 0,001 до приблизно 2000 мг, переважно від приблизно 0,01 до приблизно 500 мг, особливо переважно від приблизно 0,1 до приблизно 100 мг, на 1 кг маси тіла ссавця, та, як правило, вводиться від одного разу до 4 разів, розділених на день.

Коли вводиться комбінований агент за представленим винаходом, сполука за представленим винаходом та супутній лікарський засіб можуть вводиться одночасно або можуть вводиться поетапно. При введенні через часовий інтервал, інтервал варіює в залежності від ефективного інгредієнта, дозованої форми та способу введення, та, наприклад, коли супутній лікарський засіб вводять спочатку, ілюстративним є спосіб, в якому сполука за представленим винаходом вводиться у межах часового діапазону від 1 хвилини до 3 днів, переважно від 10 хвилин до 1 дня, більш переважно від 15 хвилин до 1 години, після введення супутнього лікарського засобу. Коли сполука за представленим винаходом вводиться спочатку, ілюстративним є спосіб, в якому супутній лікарський засіб вводиться у межах часового діапазону від 1 хвилини до 1 дня, переважно від 10 хвилин до 6 годин, більш переважно від 15 хвилин до 1 години після введення сполуки за представленим винаходом.

Приклади

Представлений винахід детально пояснюється наступним посиланням на приклади, експериментальні приклади та приклади препаратів. Однак, приклади не повинні розглядатися як обмежуючі представлений винахід, та представлений винахід може бути модифікованим в межах обсягу представленого винаходу.

В наступних прикладах термін "кімнатна температура" зазвичай означає діапазон, який становить від приблизно 10 °C до приблизно 35 °C. Співвідношення, яке використовується для змішаного розчинника, вказується як об'ємне співвідношення, якщо не зазначено інше. % означає % за масою, якщо не вказано інше.

Елюювання з використанням колонкової хроматографії в прикладах проводили під спостереженням за допомогою ТШХ (тонкошарової хроматографії), якщо не вказано інше. Для спостереження за ТШХ 60 F254 виробництва Merck використовували як пластину ТШХ, та як

елюент використовували розчинник, який використовувався як розчинник для елюювання в колонковій хроматографії. Для виявлення використовували УФ-детектор. У колонковій силікагелевій хроматографії "NH" означає використання амінопропілсилан-зв'язаного силікагелю, та "Diol" означає використання 3-(2,3-дигідроксипропокс)пропілсилан-зв'язаного силікагелю. В препаративній ВЕРХ (високоєфективній рідинній хроматографії), "С18" означає використання октадецил-зв'язаного силікагелю. Співвідношення розчинників елюювання представляє собою об'ємне змішувальне співвідношеннями, якщо не вказано інше.

Для аналізу ¹H ЯМР використовували програмне забезпечення ACD/SpecManager (торгове найменування) тощо. Піки гідроксигрупи, аміногрупи та подібні, які мають дуже розмиті протонні піки, іноді не описуються.

МС визначали з використанням РХ/МС. Як спосіб іонізації використовували спосіб ЕСІ або спосіб АРСІ. Дані вказують на знайдені. Як правило, пік молекулярного іона спостерігається, але він може спостерігатись як іонний фрагмент. У випадку солі зазвичай спостерігається пік молекулярного іона або пік іонного фрагмента вільної форми.

Одиниця концентрації зразка (с) при оптичному обертанні ($[\alpha]_D$) становить г/100 мл.

Як значення елементарного аналізу (анал.), описаними є розраховані значення (розрах.) та виміряні значення (знайдено).

У Прикладах пік порошкової рентгенівської дифракції означає пік, виміряний при кімнатній температурі, використовуючи Ultima IV (Rigaku Corporation, Japan) з використанням випромінювання Cu-Kα як джерела променів. Умови вимірювання є наступними.

Електричний тиск/ Електричний струм: 40 кВ / 50 мА

Швидкість сканування: 6 градусів / хв.

Діапазон сканування 2 Тета: 2-35 градусів

Кристалічність з використанням порошкової рентгенограми в Прикладах розраховували за методом Германса.

Рентгенівський аналіз кристалічної структури в Прикладах включав вимірювання даних дифракції з використанням XtaLAB P200 виробництва Rigaku Corporation. Початкову фазу визначали прямим методом (SIR2008 (SIR2008 (Burla, M. C.; Caliandro, R.; Camalli, M.; Carrozzini, V.; Cascarano, G. L.; De Caro, L.; Giacovazzo, C.; Polidori, G.; Siliqi, D.; Spagna, R. SIR2008: Program for the Solution of Crystal Structures from X-ray Data; CNR Institute of Crystallography: Bari, Italy, 2007.)), та структура була доопрацьована з використанням методики найменших квадратів в повноматричному наближенні (SHELXL-2014/7 (Sheldrick, GM Acta Cryst. A 2008, 64, 112-122.)). Анізотропний температурний коефіцієнт застосовували до неводневих атомів, та ізотропний температурний коефіцієнт застосовували до водневих атомів.

В прикладах наступні використовуються скорочення, описані нижче,
т.пл.: температура плавлення

МС: мас-спектр

М: молярна концентрація

N: нормальність

CDCl₃: дейтерований хлороформ

DMCO-d₆: дейтерований диметилсульфоксид

CD₃OD: дейтерований метанол

¹H ЯМР: протонний ядерно-магнітний резонанс

РХ/МС: рідинна хроматограф / мас-спектрометр

ЕСІ: електроспрей іонізація

АРСІ: хімічна іонізація при атмосферному тиску

ТФО: трифтороцтова кислота

Приклад 1

(1r, 4r)-4-(2,4-дихлорфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота

А) диметил 2',4-діоксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-3,5'-дикарбоксилат.

До суміші з метил 2-оксоіндолін-5-карбоксилату (57,4 г), калію трет-бутоксиду (1,68 г) та диметилсульфоксиду (300 мл) додавали метилакрилату (81 мл) при 40 °С протягом 1 год. В цей час, внутрішня температура зростала до 60 °С. Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при 60 °С протягом 30 хв., та додавали калію трет-бутоксид (20,3 г) 4 рази (загальна кількість 81 г) в 10 хв. інтервалах. Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при 60 °С протягом 1 год., нейтралізували 6 н. гідрохлоридною кислотою при 10 °С-15 °С, та екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою, насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним

сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Залишок промивали етилацетатом-гексаном (1:4), отримуючи названу сполуку (72,0 г). МС: [M-H]⁻ 330,0.

В) метил 2',4-діоксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбоксилат

Суміш з диметил 2',4-діоксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-3,5'-дикарбоксилату (105 г), води (5,71 мл), натрію хлориду (18,5 г) та диметилсульфоксиду (400 мл) перемішували при 150 °С протягом 5 год. Реакційну суміш виливали у воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Залишок промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (55,2 г).

МС: [M-H]⁻ 272,0.

С) метил (1s, 4s)-4-гідроксі-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбоксилат (I) та метил (1r, 4r)-4-гідроксі-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбоксилат (II)

До розчину метил 2',4-діоксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбоксилату (3,05 г) в тетрагідрофурані (75 мл) додавали натрію боргідрид (0,844 г) при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали 1н. гідрохлоридну кислоту при кімнатній температурі, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (I) (1,35 г) та названу сполуку (II) (110 мг). названа сполука (I)

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ1,60-1,82 (6H, м), 1,87-2,03 (2H, м), 3,71-3,78 (1H, м), 3,81 (3H, с), 4,59 (1H, д, J=4,0 Гц), 6,92 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,82-7,86 (2H, м), 10,65 (1H, д, J=1,0 Гц); МС: [M-H]⁻ 274,0.

названа сполука (II)

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ1,56-1,73 (6H, м), 1,98-2,02 (2H, м), 3,68 (1H, ш с), 3,83 (3H, с), 4,83 (1H, д, J=4,1 Гц), 6,97 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,88 (1H, дд, J=8,2, 1,3 Гц), 8,02 (1H, д, J=1,0 Гц), 10,78 (1H, ш с); МС: [M-H]⁻ 274,0.

Д) метил (1r, 4r)-4-(2,4-дихлорфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбоксилат

До суміші з діізопропілазодикарбоксилату (1,9 моль/л толуольний розчин, 2,87 мл), трифенілфосфіну (1,43 г) та тетрагідрофурану (20 мл) додавали 2,4-дихлорфенол (0,711 г) при кімнатній температурі, та додавали розчин метил (1s, 4s)-4-гідроксі-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбоксилату (1,00 г) в тетрагідрофурані (20 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі, до суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (1,37 г) у вигляді сирого чистого продукту. МС: [M-H]⁻ 418,1.

Е) (1r, 4r)-4-(2,4-дихлорфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота

До суміші метил (1r, 4r)-4-(2,4-дихлорфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбоксилату (1,37 г), тетрагідрофурану (15 мл) та метанолу (15 мл) додавали 2 н. водний розчин натрію гідроксиду (16,3 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 50 °С протягом ночі та концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли водою, водний шар промивали етилацетатом, нейтралізували 6 н. гідрохлоридною кислотою, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (етилацетат/гексан) та отриману тверду речовину кристалізували із суміші метанол/вода, отримуючи названу сполуку (320 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ1,69 (2H, дд, J=11,1, 6,2 Гц), 1,82-1,98 (4H, м), 2,23-2,37 (2H, м), 4,85 (1H, ш с), 6,94 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,37 (2H, с), 7,62 (1H, с), 7,85 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,89 (1H, с), 10,72 (1H, с), 12,68 (1H, ш с).

Приклад 3

(1r, 4r)-2'-оксо-4-(2,4,6-трихлорфенокси)-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота

А) метил (1r, 4r)-2'-оксо-4-(2,4,6-трихлорфенокси)-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбоксилат

До суміші з діізопропілазодикарбоксилату (1,9 моль/л толуольний розчин, 0,287 мл), трифенілфосфіну (143 мг) та тетрагідрофурану (4 мл) додавали 2,4,6-трихлорфенол (86 мг) та

метил (1s, 4s)-4-гідрокси-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбоксилат (100 мг) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при такій самій температурі протягом 60 год. До реакційної суміші додавали воду при кімнатній температурі, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (260 мг) у вигляді сирого чистого продукту. МС: [M-H]⁻ 452,0.

В) (1r, 4r)-2'-оксо-4-(2,4,6-трихлорфенокси)-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота

До суміші з метил (1r, 4r)-2'-оксо-4-(2,4,6-трихлорфенокси)-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбоксилату (165 мг), тетрагідрофурану (2 мл) та метанолу (2 мл) додавали 2 н. водний розчин натрію гідроксиду (1,81 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при 50 °С протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та до залишку додавали воду та етилацетат. Водний шар відокремлювали, нейтралізували 6 н. гідрохлоридною кислотою, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Залишок промивали нагрітим етанолом, отримуючи названу сполуку (115 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,67-1,89 (4H, м), 1,99-2,09 (2H, м), 2,19 (2H, д, J=5,6 Гц), 4,53-4,63 (1H, м), 6,91-7,00 (1H, м), 7,73 (2H, с), 7,88 (1H, д, J=8,2 Гц), 8,06 (1H, с), 10,79 (1H, с), 12,68 (1H, шс).

Приклад 4

(1r, 4r)-4-((3,5-дифторпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота.

А) метил (1r, 4r)-4-((3,5-дифторпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбоксилат

До суміші з метил (1r, 4r)-4-гідрокси-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбоксилату (1,50 г) та N, N-диметилформаміду (50 мл) додавали натрію гідрид (60 % в олії, 436 мг) при 0 °С, та суміш перемішували при такій самій температурі протягом 30 хв. та додавали 2,3,5-трифторпіридин (1,09 г). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 10 год., реакційну суміш виливали в крижану воду та екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (етилацетат/петролейний ефір), отримуючи названу сполуку (500 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,77-1,95 (6H, м), 2,33-2,34 (2H, м), 3,85 (3H, с), 5,28-5,27 (1H, м), 6,99-7,01 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,90-7,94 (2H, м), 7,98-8,02 (1H, м), 8,09 (1H, с), 10,86 (1H, с).

В) (1r, 4r)-4-((3,5-дифторпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота

До суміші з метил (1r, 4r)-4-((3,5-дифторпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбоксилату (500 мг), тетрагідрофурану (10 мл) та води (10 мл) додавали літію гідроксид моногідрат (216 мг) при кімнатній температурі, та суміш перемішували в атмосфері азоту при 50 °С протягом 3 год. та концентрували. До залишку додавали 3н. гідрохлоридну кислоту, щоб регулювати рН середовища до рН=3,0, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (етилацетат/петролейний ефір), отримуючи названу сполуку (260 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,90-1,97 (4H, м), 2,10-2,12 (2H, м), 2,41-2,43 (2H, м), 5,35-5,41 (1H, м), 7,00-7,02 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,55-7,59 (1H, м), 7,92 (1H, с), 7,93-8,01 (1H, м), 8,16 (1H, с).

Приклад 9

(1s, 4s)-4-((3,5-дихлорпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота

А) метил (1s, 4s)-4-гідрокси-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбоксилат
До суміші з метил 2',4-діоксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбоксилату (26 г) та тетрагідрофурану (300 мл) додавали боран-тетрагідрофурановий комплекс (1 моль/л тетрагідрофурановий розчин, 95 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при такій самій температурі протягом 20 хв. До реакційної суміші додавали воду при 0 °С та 1н. гідрохлоридну кислоту (8 мл), та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію

та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (14,6 г).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,58-1,84 (6H, м), 1,86-2,06 (2H, м), 3,65-3,87 (4H, м), 4,60 (1H, д, $J=3,9$ Гц), 6,92 (1H, дд, $J=8,6, 1,3$ Гц), 7,73-7,90 (2H, м), 10,65 (1H, с); МС: [M-H]⁻ 274,0.

5 В) метил (1s, 4s)-4-((3,5-дихлорпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбоксилат

До суспензії з натрію гідриду (60 % в олії, 3,71 г) та тетрагідрофурану (200 мл) додавали метил (1s, 4s)-4-гідроксі-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбоксилат (8,50 г) при 0 °С, та суміш перемішували при такій самій температурі протягом 30 хв. Після перемішування, додавали 3,5-дихлор-2-фторпіридин (6,15 г). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі, до реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (етилацетат/гексан),

15 отримуючи названу сполуку (11,9 г).

МС: [M+H]⁺ 421,1.

С) (1s, 4s)-4-((3,5-дихлорпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота

До суміші з метил (1s, 4s)-4-((3,5-дихлорпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбоксилату (100 г), метанолу (500 мл) та тетрагідрофурану (500 мл) додавали 2 н. водний розчин натрію гідроксиду (475 мл), та суміш перемішували при 55 °С протягом 5 год. До реакційної суміші додавали 2н. гідрохлоридну кислоту (475 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при 15 °С-25 °С протягом 1 год. Отриманий в результаті осад збирали фільтруванням та промивали сумішшю метанол/вода (1:1, 200 мл), отримуючи білу тверду речовину. Отриману тверду речовину розчиняли в д и метил сульфоксид і (300 мл) при 80 °С, нерозчинні речовини видаляли фільтруванням, та додавали диметилсульфоксид (60 мл). Етанол (630 мл) додавали до фільтрату, при цьому підтримуючи при 50 °С та додавали воду (180 мл) при 50 °С-60 °С. Суміш перемішували при такій самій температурі протягом 30 хв. Після перемішування, суміш повільно охолоджували до кімнатної температури, додатково охолоджували кригою та перемішували. Суміш фільтрували, та фільтрат промивали сумішшю етанол-вода (1:1, 200 мл), отримуючи названу сполуку (80 г). Дані щодо кристалічної форми названої сполуки наводяться в таблиці 4 та молекулярна структура, отримана за способом рентгено-структурного аналізу монокристалу показана на Фігурі 1.

35 ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,78-2,09 (6H, м), 2,18-2,35 (2H, м), 5,28-5,40 (1H, м), 6,92 (1H, д, $J=8,1$ Гц), 7,84 (1H, д, $J=8,1$ Гц), 7,95 (1H, с), 8,15-8,26 (2H, м), 10,72 (1H, с), 12,64 (1H, ш с); МС: [M-H]⁻ 404,9.; Аналіт. розрах. для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Cl}_2$: С, 56,04; Н, 3,96; N, 6,88. Знайдено: С, 55,67; Н, 4,12; N, 7,10.; темп. пл. 302 °С.

Таблиця 4

молекулярна формула	$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$
молекулярна маса	407,25
колір кристала, кристалічний стан	безбарвні, пластинчаті
температура (К)	100
розмір кристала (тм)	0,151 × 0,122 × 0,068
кристалічна система	моноклінна
просторова група	I2/a
параметри ґратки (Å, °)	a=17,5416(4) b=7,1049(3) c=31,6985(9) $\alpha=\gamma=90^\circ$, $\beta=90,346(2)^\circ$
об'єм (Å ³)	3950,6(2)
Z	8
щільність (розрахована) (г/см ³)	1,369
випромінювання	Cu-K α (1,5419 Å)
Коефіцієнт поглинання (мм ⁻¹)	0,319

Таблиця 4

статистична сходимість за F^2	1,060
Ri [$l > 2\sigma(l)$]	0,055
wR ₂ (всі дані)	0,168

Приклад 14

(1r, 4r)-4-((3,5-дихлорпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота

5 До суміші з метил (1r, 4r)-4-гідрокси-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбоксилату (1,00 г) та тетрагідрофурану (60 мл) додавали натрію гідрид (60 % в олії, 436 мг) при 0°C, та суміш перемішували при такій самій температурі протягом 30 хв., та додавали 3,5-дихлор-2-фторпіридин (723 мг). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 8 год., додавали [N, N-диметилформамід (60 мл), та суміш додатково перемішували при кімнатній
10 температурі протягом 12 год. Реакційну суміш виливали в охолоджену кригою воду та екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (етилацетат/петролейний ефір), отримуючи білу тверду речовину. До суміші з отриманої
15 твердої речовини, тетрагідрофурану (20 мл) та води (20 мл) додавали літію гідроксид моногідрат (130 мг) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при 50 °C протягом 3 год. та концентрували при зниженому тиску. Залишок коригували до pH=3,0 шляхом додавання Zn. гідрохлоридної кислоти та екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (етилацетат/петролейний ефір), отримуючи названу сполуку (1,00 г).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,84-1,85(2H, м), 2,03-2,11 (4H, м), 2,46-2,48 (2H, м), 5,43-5,44(1 H, м), 7,00-7,02 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,92-7,93(1 H, д, J=2,4 Гц), 7,98-8,00 (1H, т, J=8,0, 1,2 Гц), 8,09-8,11 (1H, т, J=8,0, 1,2 Гц), 8,12 (1H, с).

25 Приклад 15

(1s, 4s)-4-(2,4-дихлорфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота

А) метил (1s, 4s)-4-(2,4-дихлорфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбоксилат

30 До суміші з діізопропілазодикарбоксилату (1,9 моль/л толуольний розчин, 0,315 мл), трифенілфосфіну (157 мг) та тетрагідрофурану (2 мл) додавали 2,4-дихлорфенол (78 мг) при кімнатній температурі, додавали розчин метил (1r, 4r)-4-гідрокси-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбоксилату (110 мг) в тетрагідрофурані (2 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим
35 сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (116 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,81-1,99 (6H, м), 2,21 (2H, дд, J=12,9, 7,0 Гц), 3,82 (3H, с), 4,70-4,76 (1H, м), 6,95 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,27-7,34 (1H, м), 7,34-7,45 (1H, м), 7,58 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,83-7,92 (2H, м), 10,76 (1H, ш с).; МС: [M-H]⁻ 418,1.

В) (1s, 4s)-4-(2,4-дихлорфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота

45 Суміш з метил (1s, 4s)-4-(2,4-дихлорфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбоксилату (115 мг), 2 н. водного розчину натрію гідроксиду (1,35 мл), тетрагідрофурану (2 мл) та метанолу (2 мл) перемішували при 50 °C протягом ночі, концентрували при зниженому тиску, та до залишку додавали воду та етилацетат. Водний шар відокремлювали, нейтралізували 6 н. гідрохлоридною кислотою, та екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Залишок промивали діізопропіловим ефіром, отримуючи названу сполуку (25,0 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,78-1,98 (6H, м), 2,20 (2H, д, J=9,5 Гц), 4,66-4,83 (1H, м), 6,92 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,25-7,33 (1H, м), 7,34-7,43 (1H, м), 7,59 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,84 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,90 (1H, с), 10,70 (1H, с), 12,64 (1H, ш с).

Приклад 16

(1r, 4r)-4-((3-хлор-5-циклопропілпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота А) 3-хлор-5-циклопропіл-2-метоксипіридин

До суміші з циклопропілборонової кислоти (1,26 г), 5-бром-3-хлор-2-метоксипіридину (2,50 г), толуолу (30 мл) та води (3 мл) додавали паладію(II) ацетат (126 мг), трициклогексилфосфіну (315 мг) та трикалію фосфат (7,16 г), та суміш перемішували в атмосфері азоту при 100 °С протягом ночі. До суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (1,20 г).

МС: [M+H]⁺184,3.

В) 3-хлор-5-циклопропілпіридин-2-ол

До розчину 3-хлор-5-циклопропіл-2-метоксипіридину (2,10 г) в N, N-диметилформаміді (30 мл) додавали піридину гідрохлорид (13,2 г), та суміш перемішували при 100 °С протягом 2 год. До реакційної суміші додавали насичений сольовий розчин, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали двічі насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Залишок промивали змішаним розчином гексан-толуол (1:1), отримуючи названу сполуку (820 мг). МС: [M+H]⁺170,3.

С) метил 5'-хлор-2',4'-діоксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-3-карбоксилат

До суміші з 5-хлор-1,3-дигідро-2H-піроло[3,2-b]піридин-2-ону (23,0 г), калію трет-бутоксиду (784 мг) та диметилсульфоксиду (200 мл) додавали по краплям метилакрилат (37,2 мл) при 40 °С протягом 30 хв. в атмосфері азоту, та реакційну суміш повільно нагрівали до 60 °С. Після перемішування при такій самій температурі протягом 1 год., додавали калію трет-бутоксид (46,1 г) 6 порціями в 10 хв. інтервалах, та суміш перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розбавляли етилацетатом, та додавали крижану воду. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (13,7 г). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,84-1,94 (2H, м), 2,006-2,10 (1H, м), 2,34-2,72 (3H, м), 3,68 (3H, с), 7,27-7,32 (2H, м), 10,79 (1H, с), 12,15 (1H, с).

Д) 5'-хлор-4H-спіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-2',4'(1'H)-діон

До суміші з метил 5'-хлор-2',4'-діоксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-3-карбоксилату (13,7 г), диметилсульфоксиду (140 мл) та води (11 мл) додавали літію хлорид (9,45 г), та суміш перемішували при 130 °С протягом 24 год. Крижану воду додавали до реакційної суміші при кімнатній температурі, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (10,2 г).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 2,03-2,09 (4H, м), 2,54-2,60 (2H, м), 2,69-2,76 (2H, м), 7,32-7,37 (2H, м), 10,86 (1H, с).

Е) метил 2',4'-діоксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбоксилат

До суміші з 5'-хлор-4H-спіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-2',4'(1'H)-діону (5,50 г), метанолу (50 мл) та N, N-диметилформаміду (50 мл) додавали [1,1-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) (1,61 г) та триетиламін (6,12 мл), та суміш перемішували в атмосфері монооксиду вуглецю (0,5 Мра) при 100 °С протягом 6 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт, та фільтрат концентрували при зниженому тиску до половини кількості. Концентрат виливали у воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (3,76 г). МС: [M+H]⁺275,1.

Ф) метил 5'-бром-2',4'-діоксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-3-карбоксилат

До суміші з 5-бром-1H-піроло[3,2-b]піридин-2(3H)-ону (2 г) та диметилсульфоксиду (20 мл) додавали калію трет-бутоксид (0,068 г) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при такій самій температурі протягом 10 хв. Після перемішування, по краплям додавали

метилакрилат (2,64 мл) при 40 °С-45 °С протягом 1 год. Реакційну суміш перемішували при такій самій температурі протягом 2 год., додавали калію трет-бутоксид (3,16 г) при 45° протягом 30 хв., та суміш перемішували при 70 °С протягом 2 год. Крижану воду додавали до реакційної суміші, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (етилацетат/петролейний ефір), отримуючи названу сполуку (1 г).

МС: [M+H]⁺ 353,2.

G) 5'-бром-4Н-спіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-2',4(1'Н)-діон

До суміші з метил 5'-бром-2',4-діоксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-3-карбоксилату (24 г) та диметилсульфоксиду (72 мл) додавали водний розчин (72 мл) натрію гідроксиду (2,73 г) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при 130 °С протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та промивали водою Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок промивали n-пентаном, отримуючи названу сполуку (14 г). МС:[M+H]⁺295,1.

Н) метил 2',4-діоксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбоксилат

До суміші з 5'-бром-4Н-спіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-2',4(1'Н)-діону (0,50 г), метанолу (1 мл) та N, N-диметилформаміду (2,5 мл) додавали триетиламін (0,47 мл) при кімнатній температурі, дегазацію здійснювали аргоном, та додавали 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропан (0,139 г) та паладію(II) ацетат (0,038 г). Суміш перемішували в атмосфері газоподібного монооксиду вуглецю (300 фунтів на квадратний дюйм) при 100 °С протягом 24 год., фільтрували через целіт, та фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли етилацетатом, промивали водою, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (0,235 г).

МС: [M+H]⁺ 275,2.

I) метил (1r, 4r)-4-гідрокси-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбоксилат (I) та метил (1s, 4s)-4-гідрокси-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбоксилат (II)

До суміші з метил 2',4-діоксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбоксилату (1,71 г) та тетрагідрофурану (50 мл) додавали натрію боргідрид (0,472 г) при 0 °С, та суміш перемішували при такій самій температурі протягом 30 хв. До реакційної суміші додавали 1н. гідрохлоридну кислоту при 0 °С, та суміш екстрагували етилацетатом Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи ВЕРХ (колонка CHIRALPAK OJ (MC001), рухома фаза: гексан/етанол (70/30, v/v)), отримуючи названу сполуку (I) (1,05 г) та названу сполуку (II) (0,57 г).

названу сполуку (I)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,50-1,67 (2H, м), 1,74-2,06 (6H, м), 3,72 (1H, д, J=3,3 Гц), 3,85 (3H, с), 4,67 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,28 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,94 (1H, д, J=8,2 Гц), 10,92 (1H, ш с).

названу сполуку (II)

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,52-1,71 (2H, м), 1,75-2,04 (6H, м), 3,75 (1H, д, J=2,8 Гц), 3,84 (3H, с), 4,59 (1H, д, J=3,7 Гц), 7,26 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,92 (1H, д, J=8,2 Гц), 10,87 (1H, ш с).

J) метил (1r, 4r)-4-((3-хлор-5-циклопропілпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбоксилат

До суміші з трифенілфосфіну (285 мг), діізопропілазодикарбоксилату (1,9 моль/л толуольного розчину, 0,571 мл), 3-хлор-5-циклопропілпіридин-2-олу (184 мг) та толуолу (5 мл) додавали метил (1s, 4s)-4-гідрокси-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбоксилату (150 мг) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при такій самій температурі протягом 16 год. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин натрію гідрокарбонату при кімнатній температурі, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (38,4 мг). МС:[M+H]⁺428,1.

K) (1r, 4r)-4-((3-хлор-5-циклопропілпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота

Суміш із метил (1r, 4r)-4-((3-хлор-5-циклопропілпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]-піридин]-5'-карбоксилату (38,4 мг), 2 н. водного розчину натрію гідроксиду (0,135 мл), тетрагідрофурану (3 мл) та метанолу (1 мл) перемішували при 50 °С протягом 5 год., та реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. До отриманого залишку додавали воду та етилацетат, водний шар відокремлювали, нейтралізували 6 н. гідрохлоридною кислотою та екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили застосовуючи ВЕРХ (L-Колонка 2 ODS, рухома фаза: воду/ацетонітрил (що містить 0,1 % ТФО)), отримуючи названу сполуку (18,0 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,56-0,69 (2H, м), 0,87-1,02 (2H, м), 1,75-1,95 (3H, м), 2,15-2,48 (6H, м), 5,39 (1H, д, J=2,9 Гц), 7,35 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,40 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,89 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,17 (1H, д, J=8,2 Гц), 8,84 (1H, ш с).

Приклад 29

(1r, 4r)-4-((3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота

До суміші з діізопропілазодикарбоксилату (1,9 моль/л толуольний розчин, 0,031 мл), 3-хлор-2-гідрокси-5-(трифторметил)піридину (31,6 мг) та толуолу (0,5 мл) додавали суспензію з метил (1s, 4s)-4-гідрокси-2'-оксо-спіро[циклогексан-1,3'-індолін]-5'-карбоксилату (0,028 г) в толуолі (0,5 мл) при 80 °С, та суміш перемішували при такій самій температурі протягом 3 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, та реакцію зупиняли водою. Органічний шар відокремлювали та концентрували за рахунок продування повітря при 60 °С. Залишок чистили, застосовуючи ВЕРХ (Actus Triart C18, рухома фаза: в ода/а цето нітрил (10 мМ амонію бікарбонат)). Отриману фракцію концентрували за рахунок продування повітря при 60 °С. До суміші із залишку, тетрагідрофурану (0,3 мл) та метанолу (0,3 мл) додавали 2н. натрію гідроксид (0,50 мл), та суміш перемішували при 50 °С протягом 3 год. Суміш нейтралізували 6 н. гідрохлоридною кислотою та чистили, застосовуючи ВЕРХ (Actus Triart C18, рухома фаза: вода/ацетонітрил (10 мМ амонію бікарбонат)), отримуючи названу сполуку (12,1 мг).

Приклад 81

(1s, 4s)-4-((5-хлор-3-метилпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота

А) метил (1s, 4s)-4-((5-хлор-3-метилпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбоксилат

До суміші з трифенілфосфіну (285 мг), діізопропілазодикарбоксилату (1,9 моль/л толуольний розчин, 0,571 мл) та толуолу (5 мл) додавали 5-хлор-3-метилпіридин-2-ол (156 мг) при кімнатній температурі, додавали метил (1r, 4r)-4-гідрокси-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбоксилат (150 мг), та суміш перемішували при такій самій температурі протягом 16 год. Насичений водний розчин натрію гідрокарбонату додавали до суміші при кімнатній температурі, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (289 мг) у вигляді сирого чистого продукту.

МС:[M+H]⁺402,1.

В) (1s, 4s)-4-((5-хлор-3-метилпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота

Суміш з метил (1s, 4s)-4-((5-хлор-3-метилпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбоксилату (289 мг), 2 н. водного розчину натрію гідроксиду (3,60 мл), тетрагідрофурану (4 мл) та метанолу (4 мл) перемішували при 50 °С протягом 1 год., та реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали воду та етилацетат, та водний шар відокремлювали та нейтралізували 6 н. гідрохлоридною кислотою. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили застосовуючи ВЕРХ (L-Колонка 2 ODS, рухома фаза: вода/ацетонітрил (що містить 0,1 % ТФО)), отримуючи названу сполуку (36,9 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,69 (2H, ш с), 2,04 (4H, ш с), 2,23 (3H, ш с), 2,36 (2H, ш с), 5,32 (1H, ш с), 7,31 (1H, ш с), 7,71 (1H, ш с), 7,87-8,19 (2H, м), 10,96 (1H, ш с), 12,73 (1H, ш с).

Приклад 83

(1s, 4s)-4-(4-хлор-2-метоксифенока)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота

До суміші з діізопропілазодикарбоксилату (1,9 моль/л толуольний розчин, 0,612 мл), трифенілфосфіну (305 мг) та тетрагідрофурану (10 мл) додавали 4-хлор-2-метоксифенол (184 мг) та метил (1г, 4г)-4-гідрокси-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбоксилат (160 мг) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при такій самій температурі протягом 16 год. До суміші додавали насичений водний розчин натрію гідрокарбонату при кімнатній температурі, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (етилацетат/гексан), та отриману тверду речовину промивали сумішшю діізопропіловий ефір-етилацетат, отримуючи білу тверду речовину. Суміш з отриманої твердої речовини, 2н. натрію гідроксиду (3,46 мл), тетрагідрофурану (4 мл) та метанолу (4 мл) перемішували при 50 °С протягом 3 год. та концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали воду та етилацетату, та водний шар відокремлювали, нейтралізували 6 н. гідрохлоридною кислотою та екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску.

Залишок чистили, застосовуючи ВЕРХ (L-Колонка 2 ODS, рухома фаза: вода/ацетонітрил (що містить 0,1 % ТФО)), отримуючи названу сполуку (22,5 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,69-1,98 (6H, м), 2,07-2,30 (2H, м), 3,80 (3H, с), 4,39-4,72 (1H, м), 6,86-6,96 (2H, м), 7,00-7,13 (2H, м), 7,83 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,88 (1H, с), 10,68 (1H, с), 12,62 (1H, ш с).

Приклад 87

(1s, 4s)-4-((5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота

А) метил (1s, 4s)-4-((5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбоксилат

До суспензії з натрію гідриду (60 % в олії, 65,4 мг) та тетрагідрофурану (5 мл) додавали метил (1s, 4s)-4-гідрокси-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбоксилат (150 мг) при 0 °С, та суміш перемішували при такій самій температурі протягом 30 хв. Після перемішування, додавали 5-хлор-2,3-дифторпіридин (98 мг). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі, до суміші додавали насичений водний розчин амонію хлориду при 0 °С, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (189 мг). МС:[M+H]⁺405,1.

В) (1s, 4s)-4-((5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота

Суміш з метил (1s, 4s)-4-((5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбоксилату (189 мг), 2 н. водного розчину натрію гідроксиду (2,33 мл), тетрагідрофурану (4 мл) та метанолу (4 мл) перемішували при 50 °С протягом 3 год. та концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали воду та етилацетат. Водний шар відокремлювали, нейтралізували 6 н. гідрохлоридною кислотою та екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Отриману тверду речовину промивали сумішшю діетиловий ефір-гексан отримуючи названу сполуку (101 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,71-2,09 (6H, м), 2,18-2,37 (2H, м), 5,24-5,44 (1H, м), 6,92 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,84 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,94 (1H, с), 8,03 (1H, дд, J=10,1, 2,0 Гц), 8,09 (1H, д, J=2,0 Гц), 10,70 (1H, с), 12,61 (1H, ш с).

Приклад 97

(1s, 4s)-4-((3,5-дихлорпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота

А) метил (1г, 4г)-4-гідрокси-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбоксилат

До суміші з літію три-втор-бутилборгідриду (1,02 М тетрагідрофурановий розчин, 7,15 мл) та тетрагідрофурану (20 мл) додавали розчин метил 2',4-діоксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбоксилату (1,0 г) в тетрагідрофурані (20 мл) при від -60 °С до -70 °С. Реакційну суміш перемішували при -70 °С протягом 1 год., додавали насичений водний розчин

амонію хлориду та насичений сольовий розчин при -70°C , та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Залишок промивали сумішшю етанол-діетиловий ефір, отримуючи названу сполуку (740 мг).

5 ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 1,49-1,72 (2H, м), 1,73-2,09 (6H, м), 3,64-3,77 (1H, м), 3,86 (3H, с), 4,67 (1H, д, $J=2,8$ Гц), 7,22-7,34 (1H, м), 7,87-7,99 (1H, м), 10,45-11,30 (1H, м).; МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 277,3.

В) 1'-трет-бутил 5'-метил (1r, 4r)-4-гідрокси-2'-оксопіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-1',5'(2'H)-дикарбоксилат

10 Суміш з ди-трет-бутилдикарбонату (9,66 г), натрію гідрокарбонату (4,96 г), метил (1r, 4r)-4-гідрокси-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбоксилату (8,15 г) та тетрагідрофурану (300 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год., додавали тетрагідрофуран (200 мл), та суміш додатково перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Залишок промивали гексаном, отримуючи названу сполуку (10,2 г).

МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377,3.

20 С) 1'-трет-бутил 5'-метил (1s, 4s)-4-((3,5-дихлорпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксопіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-1',5'(2'H)-дикарбоксилат

Розчин діетилазодикарбоксилату (5,49 мл) в тетрагідрофурані (10 мл) додавали до суспензії 1'-трет-бутил 5'-метил (1r, 4r)-4-гідрокси-2'-оксопіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-1',5'(2'H)-дикарбоксилату (8,70 г), 3,5-дихлорпіридин-2-олу (5,69 г), трифенілфосфіну (9,09 г) в тетрагідрофурані (150 мл) при 0°C , та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (етилацетат/гексан), та отриману тверду речовину промивали гексаном, отримуючи названу сполуку (7,80 г). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 522,2.

30 Д) метил (1s, 4s)-4-((3,5-дихлорпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбоксилат

Суміш з 1'-трет-бутил 5'-метил (1s, 4s)-4-((3,5-дихлорпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксопіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-1',5'(2'H)-дикарбоксилату (10,3 г) та 10 % метанольного розчину гідрохлоридної кислоти (500 мл) перемішували при 50°C протягом 16 год. та концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали насичений водний розчин натрію гідрокарбонату, та суміш екстрагували сумішшю етилацетат-тетрагідрофуран. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Залишок промивали гексаном, отримуючи названу сполуку (8,26 г).

40 ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 1,61-1,84 (2H, м), 1,94-2,21 (4H, м), 2,25-2,40 (2H, м), 3,86 (3H, с), 5,27-5,44 (1H, м), 7,31 (1H, д, $J=8,2$ Гц), 7,90-8,01 (1H, м), 8,17-8,20 (1H, м), 8,21-8,29 (1H, м), 10,91-11,06 (1H, м). [0188]

Е) (1s, 4s)-4-((3,5-дихлорпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота

45 Суміш з метил (1s, 4s)-4-((3,5-дихлорпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбоксилату (14,8 г), 1н. водного розчину натрію гідроксиду (150 мл), метанолу (150 мл) та тетрагідрофурану (150 мл) перемішували при 60°C протягом 5 год., додавали 1н. гідрохлоридну кислоту (150 мл) та воду, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Отриманий в результаті осад збирали фільтруванням, та отриману тверду речовину кристалізували із суміші етанол/вода, отримуючи названу сполуку (12,7 г).

50 ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 1,61-1,82 (2H, м), 1,94-2,20 (4H, м), 2,27-2,46 (2H, м), 5,35 (1H, д, $J=3,2$ Гц), 7,31 (1H, с), 7,95 (1H, д, $J=8,2$ Гц), 8,17-8,20 (1H, м), 8,21-8,25 (1H, м), 10,68-11,32 (1H, м), 12,31-13,10 (1H, м).; МС: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 405,9.; Аналіт. розрах. для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$, С; 52,96. Н; 3,70, N; 10,29. Знайдено. С; 52,97, Н; 3,62, N; 10,31.; темп. пл. $282-283^{\circ}\text{C}$.

55 Приклад 98

(1r, 4r)-4-((3,5-дихлорпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота

А) метил (1r, 4r)-4-((3,5-дихлорпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбоксилат

Розчин діізопропілазодикарбоксилату (1,65 г), трифенілфосфіну (2,14 г), 3,5-дихлорпіридин-2-олу (908 мг) та метил (1s, 4s)-4-гідрокси-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбоксилату (901 мг) в тетрагідрофурані (10 мл) перемішували при 45 °C протягом 48 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та до залишку додавали метанол (5 мл). Отриманий в результаті осад збирали фільтруванням, отримуючи названу сполуку (470 мг). МС:[M+H]⁺422,1.

В) (1r, 4r)-4-((3,5-дихлорпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота

До розчину метил (1r, 4r)-4-((3,5-дихлорпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбоксилату (300 мг) у суміші вода (5 мл)/тетрагідрофуран (5 мл) додавали літію гідроксиду моногідрат (149 мг) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при такій самій температурі протягом 24 год. Суміш регулювали 1н. гідрохлоридною кислотою до рН=4, та отриманий в результаті осад збирали фільтруванням. Отриманий осад чистили, застосовуючи ВЕРХ (Boston Green ODS, рухома фаза: вода (яка містить 0,225 % мурашину кислоту)/ацетонітрил), отримуючи названу сполуку (146 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,70-1,79 (2H, м), 1,79-2,00 (2H, м), 2,10-2,21 (2H, м), 2,21-2,45 (2H, м), 5,15-5,25 (1H, м), 7,30 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,95 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,19 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,24 (1H, д, J=2,4 Гц), 10,99 (1H, с), 12,83 (1H, ш с).

Приклад 101

(1s, 4s)-4-(2,4-дихлорфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота

А) метил (1s, 4s)-4-(2,4-дихлорфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбоксилат

До розчину метил (1r, 4r)-4-гідрокси-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбоксилат (40 мг) та 2,4-дихлорфенол (28,3 мг) в тетрагідрофурані (5 мл) додавали трифенілфосфін (45,6 мг) та діізопропілазодикарбоксилат (1,9 моль/л толуольний розчин, 0,114 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (21 мг).

МС:[M+H]⁺ 421,1.

В) (1s, 4s)-4-(2,4-дихлорфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота

До суміші метил (1s, 4s)-4-(2,4-дихлорфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбоксилату (21 мг), метанолу (2 мл) та тетрагідрофурану (2 мл) додавали 1н. водний розчин натрію гідроксиду (1 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш нейтралізували 1н. гідрохлоридною кислотою, та отриману в результаті білу тверду речовину збирали фільтруванням та промивали сумішшю етанол-вода, отримуючи названу сполуку (19 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,70 (2H, д, J=5,3 Гц), 1,96-2,14 (4H, м), 2,30 (2H, д, J=17,6 Гц), 4,84 (1H, ш с), 7,27 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,36 (2H, с), 7,59 (1H, с), 7,92 (1H, д, J=8,1 Гц), 10,92 (1H, с), 12,80 (1H, ш с).

Приклад 102

(1r, 4r)-4-(2,4-дихлорфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота

А) метил (1r, 4r)-4-(2,4-дихлорфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбоксилат

До суміші з метил (1s, 4s)-4-гідрокси-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбоксилату (40 мг), 2,4-дихлорфенолу (28,3 мг) та тетрагідрофурану (5 мл) додавали діізопропілазодикарбоксилат (1,9 моль/л толуольний розчин, 0,152 мл) та трифенілфосфін (57,0 мг), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (40 мг). МС:[M+H]⁺421,1.

В) (1r, 4r)-4-(2,4-дихлорфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота

До суміші з метил (1r, 4r)-4-(2,4-дихлорфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбоксилату (21 мг), тетрагідрофурану (1 мл) та метанолу (1 мл) додавали 1н. водний розчин натрію гідроксиду (0,5 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш нейтралізували 1н. гідрохлоридною кислотою, отриману в результаті білу тверду речовину збирали фільтруванням та промивали сумішшю вода-етанол, отримуючи названу сполуку (20 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,66-1,97 (4H, м), 2,14 (2H, ш с), 2,21-2,37 (2H, м), 4,64 (1H, ш с), 7,29 (1H, д, $J=8,1$ Гц), 7,36 (2H, с), 7,58 (1H, с), 7,94 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 10,95 (1H, с), 12,76 (1H, ш с).

Приклад 115

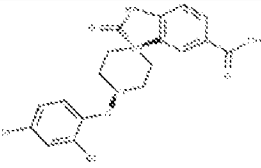

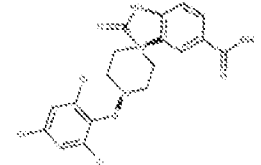
(1s, 4s)-4-((3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота

До суміші з трифенілфосфіну (285 мг), діізопропілазодикарбоксилату (1,9 моль/л толуольний розчин, 0,571 мл) та толуолу (5 мл) додавали 3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-ол (214 мг) та метил (1r, 4r)-4-гідрокси-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбоксилат (150 мг) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при такій самій температурі протягом 16 год. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин натрію гідрокарбонат при кімнатній температурі, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (етилацетат/гексан), отримуючи світло-жовту олію. Суміш з отриманої олії, 2 н. водного розчину натрію гідроксиду (4,01 мл), тетрагідрофурану (4 мл) та метанолу (4 мл) перемішували при 50 °С протягом 3 год., та реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. До отриманого залишку додавали воду та етилацетат, водний шар відокремлювали та нейтралізували 6 н. гідрохлоридною кислотою та екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи ВЕРХ (L-Колонка 2 ODS, рухома фаза: вода/ацетонітрил (що містить 0,1 % ТФО)), отримуючи названу сполуку (30,6 мг).

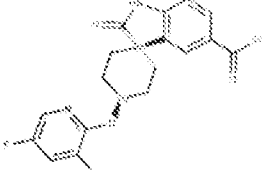
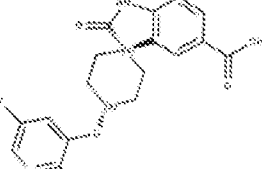
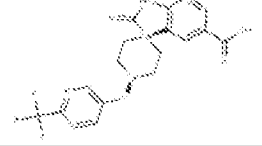
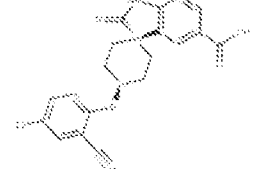
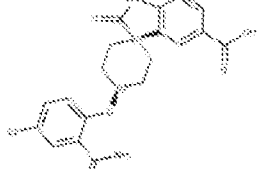

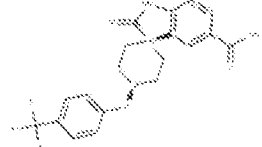
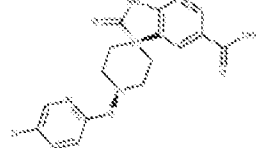
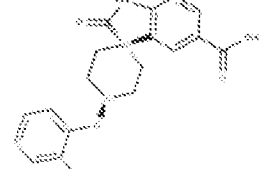
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,61-1,90 (2H, м), 1,92-2,22 (4H, м), 2,25-2,47 (2H, м), 5,50 (1H, ш с), 7,31 (1H, д, $J=8,2$ Гц), 7,95 (1H, д, $J=8,2$ Гц), 8,41 (1H, с), 8,58 (1H, с), 10,97 (1H, с), 12,73 (1H, шс).

Приклади сполук наводяться в наступній таблиці 5. В таблицях, МС показує виміряні значення. Сполуки за прикладами 2, 5-8, 10-13, 17-28, 30-80, 82, 84-86, 88-96, 99, 100, 103-114 в наступній таблиці є отриманими відповідно до способів, представлених в зазначених вище прикладах, або відповідно до способів аналогічних до них.

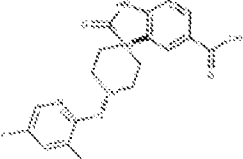
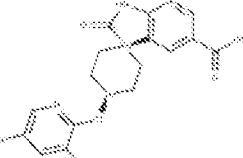
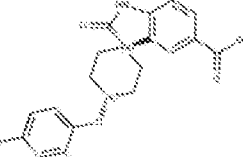
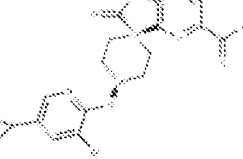
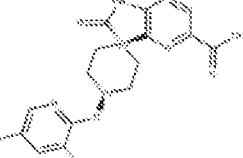
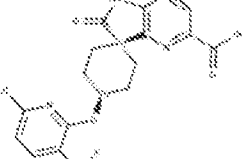
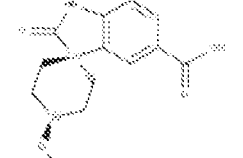
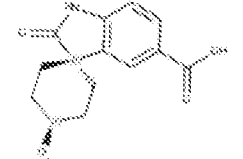
Таблиця 5

Но прик.	Назва за IUPAC	Структурна формула	МС
1	(1r, 4r)-4-(2,4-дихлорфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		404
2	(1r, 4r)-4-(4-фторфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		353,9
3	(1r, 4r)-2-оксо-4-(2,4,6-трихлорфенокси)-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		437,9

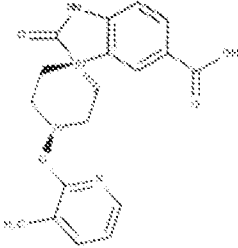
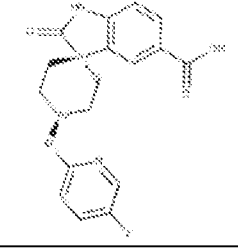
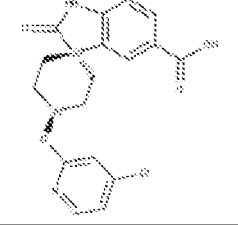
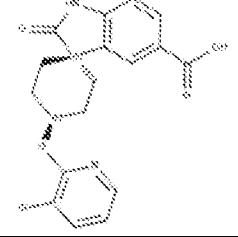
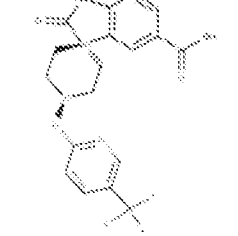
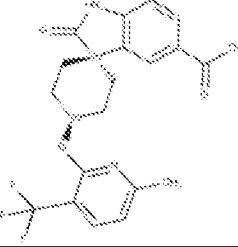
Таблиця 5

No прик.	Назва за IUPAC	Структурна формула	МС
4	(1r, 4r)-4-((3,5-дифторпіридин-2-іл)окси)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		373
5	(1s, 4s)-4-((2,5-дифторпіридин-3-іл)окси)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		373
6	1г, 4г)-2'чзко-4-((6-(трифторметил)піридин-3-л)окси)-1'.г'-дигідроспіро[циклогексан-і, 3'-індол]-5'-карбонова кислота		405
7	(1r, 4r)-4-(4-хлор-2-ціанофеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		397,1
8	(1r, 4r)-4-(2-карбамоїл-4-хлорфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		413,1
9	(1s, 4s)-4-((3,5-дихлорпіридин-2-іл)окси)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		404,9
10	(1r, 4r)-2'-оксо-4-(4-(трифторметил)феноксі)-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		404,1
11	(1r, 4r)-4-((5-хлорпіридин-2-іл)окси)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		371
12	(1r, 4r)-4-(2-хлорфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		370,1

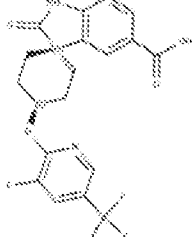
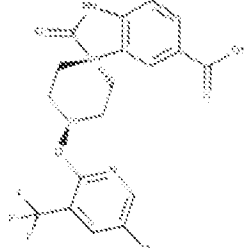
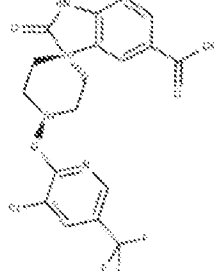
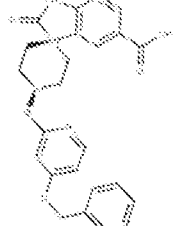
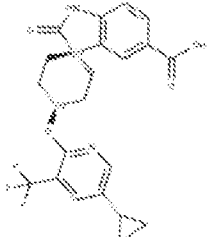
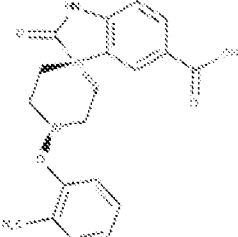
Таблиця 5

No прик.	Назва за IUPAC	Структурна формула	МС
13	(1s, 4s)-4-((3,5-дифторпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		375,1
14	(1r, 4r)-4-((3,5-дихлорпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		404,9
15	(1s, 4s)-4-(2,4-дихлорфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		404
16	(1r, 4r)-4-((3-хлор-5-циклопропілпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота		414,1
17	(1r, 4r)-4-((5-хлор-3-метилпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота		386
18	(1r, 4r)-4-((6-метил-3-(трифторметил)піридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота		420,1
19	(1r, 4r)-2'-оксо-4-(піридин-2-ілокси)-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		337
20	(1r, 4r)-4-((5-метилпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		353,1

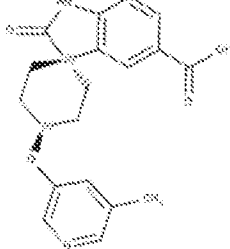
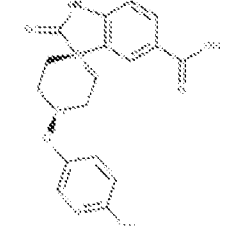
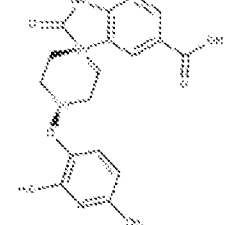
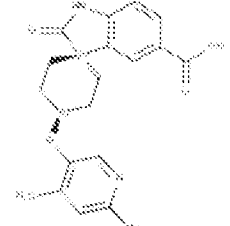
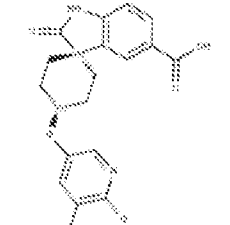
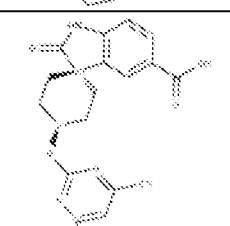
Таблиця 5

No прик.	Назва за IUPAC	Структурна формула	МС
21	(1r, 4r)-4-((3-метилпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		351,1
22	(1r, 4r)-4-((5-фторпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		355,1
23	(1r, 4r)-4-((4-хлорпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		371,4
24	(1r, 4r)-4-((3-хлорпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		371,1
25	(1r, 4r)-2'-оксо-4-((5-(трифторметил)піридин-2-іл)оксі)-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		405,1
26	(1r, 4r)-4-((6-метил-3-(трифторметил)піридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		419,1

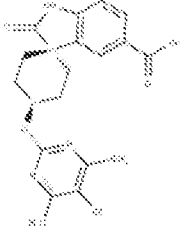
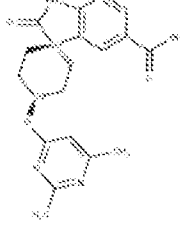
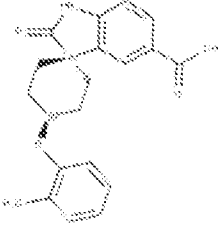
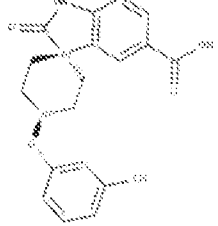
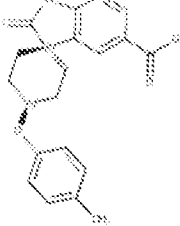
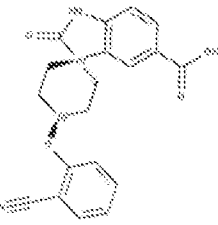
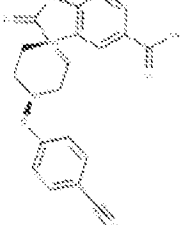
Таблиця 5

No прик.	Назва за IUPAC	Структурна формула	МС
27	(1r, 4r)-4-((3-фтор-5-(трифторметил)піридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		423,1
28	(1r, 4r)-4-((5-хлор-3-(трифторметил)піридин-2-л)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-ндол]-5'-карбонова кислота		439,1
29	(1r, 4r)-4-((3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-л)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-ндол]-5'-карбонова кислота		439,1
30	(1r, 4r)-4-((4-(бензилокси)піридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		445,2
31	(1r, 4r)-4-((5-циклопропіл-3-(трифторметил)піридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		445,1
32	(1r, 4r)-4-((2-метилпіридин-3-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		353,1

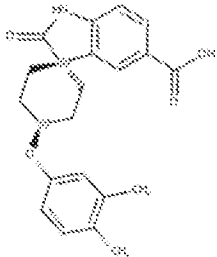
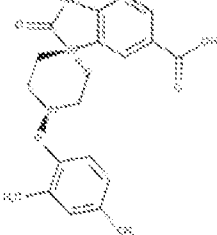
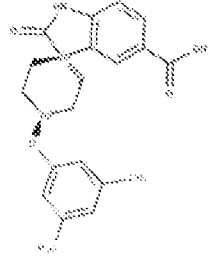
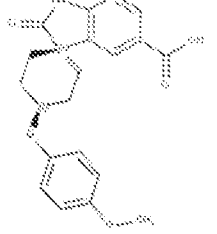
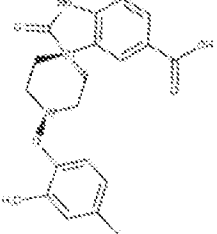
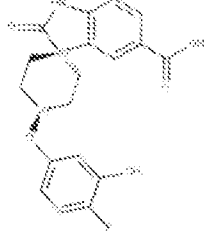
Таблиця 5

No прик.	Назва за IUPAC	Структурна формула	МС
33	(1r, 4r)-4-((5-метилпіридин-3-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		353,1
34	(1r, 4r)-4-((6-метилпіридин-3-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		353,1
35	(1r, 4r)-4-((2,6-диметилпіридин-3-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		367,2
36	(1r, 4r)-4-((4,6-диметилпіридин-3-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		367,1
37	(1r, 4r)-4-(3,4-дигідро-2H-пірано[2,3-b]піридин-6-ілоксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		395,2
38	(1r, 4r)-4-((4,6-диметилпіримідин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		368,2

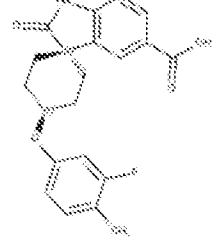
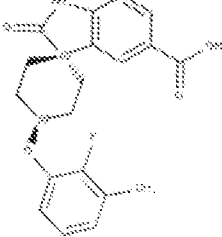
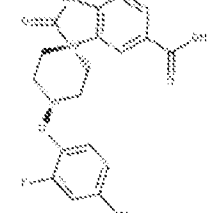
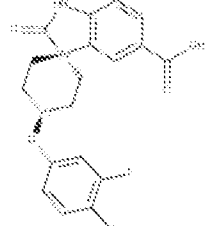
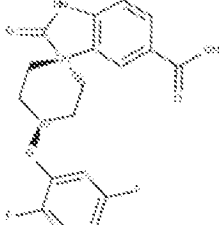
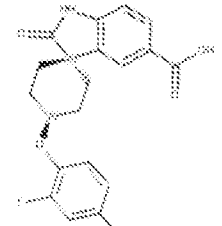
Таблиця 5

No прик.	Назва за IUPAC	Структурна формула	МС
39	(1r, 4r)-4-((5-хлор-4,6-диметилпіримідин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		400,1
40	(1r, 4r)-4-((2,6-диметилпіримідин-4-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		368,1
41	(1r, 4r)-4-(2-метилфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		350,1
42	(1r, 4r)-4-(3-метилфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		350,1
43	(1r, 4r)-4-(4-метилфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		350
44	(1r, 4r)-4-(2-ціанофеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		363,2
45	(1r, 4r)-4-(4-ціанофеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		361,1

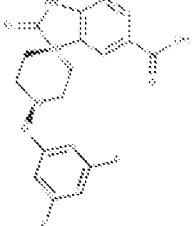
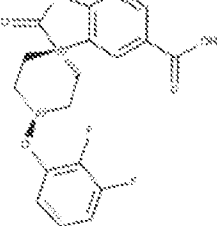
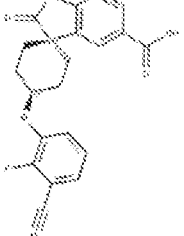
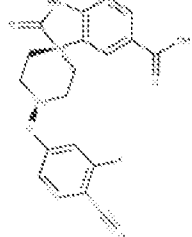
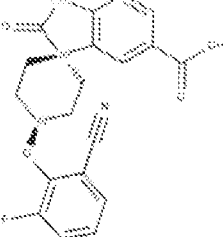
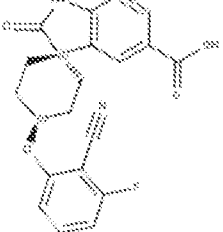
Таблиця 5

No прик.	Назва за IUPAC	Структурна формула	МС
46	(1r, 4r)-4-(3,4-диметилфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		364,1
47	(1r, 4r)-4-(2,4-диметилфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		364,1
48	(1r, 4r)-4-(3,5-диметилфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		364,1
49	(1r, 4r)-4-(4-метоксифеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		366,1
50	(1r, 4r)-4-(4-фтор-2-метилфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		368,1
51	(1r, 4r)-4-(4-фтор-3-метилфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		368,1

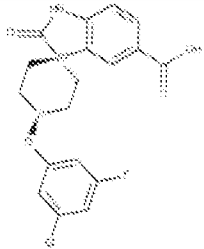
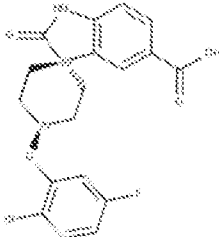
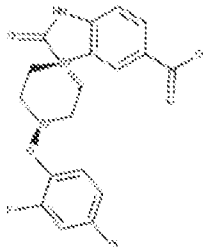
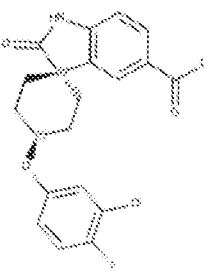
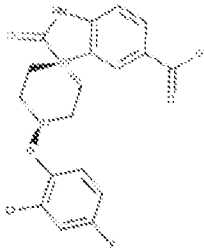
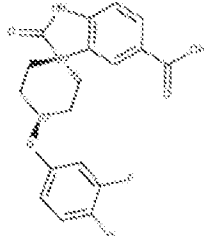
Таблиця 5

No прик.	Назва за IUPAC	Структурна формула	МС
52	(1r, 4r)-4-(3-фтор-4-метилфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		368,1
53	(1r, 4r)-4-(2-фтор-3-метилфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		368,1
54	(1r, 4r)-4-(2-фтор-4-метилфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		368,2
55	(1r, 4r)-4-(3,4-дифторфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		372,3
56	(1r, 4r)-4-(2,5-дифторфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		372,1
57	(1r, 4r)-4-(2,4-дифторфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		372,1

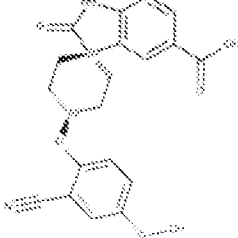
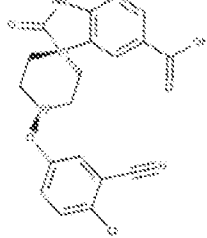
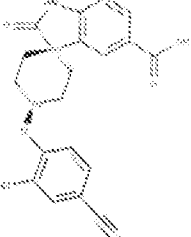
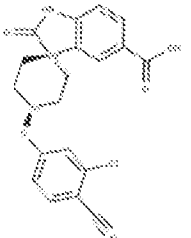
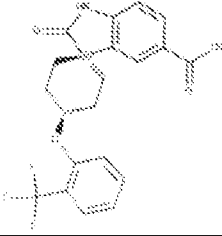
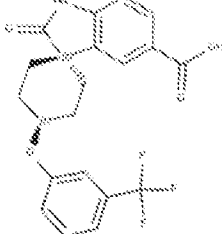
Таблиця 5

No прик.	Назва за IUPAC	Структурна формула	МС
58	(1r, 4r)-4-(3,5-дифторфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		372,1
59	(1r, 4r)-4-(2,3-дифторфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		372,1
60	(1r, 4r)-4-(3-ціано-2-фторфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		379,2
61	(1r, 4r)-4-(4-ціано-3-фторфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		379,1
62	(1r, 4r)-4-(2-ціано-6-фторфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		381,1
63	(1r, 4r)-4-(2-ціано-3-фторфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		381,1

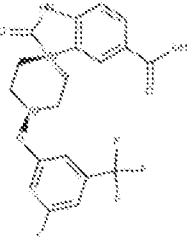
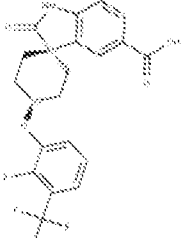
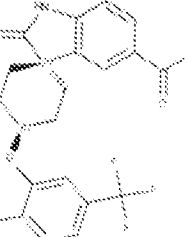
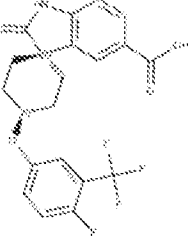
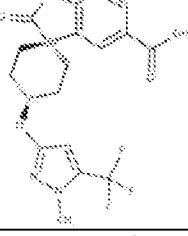
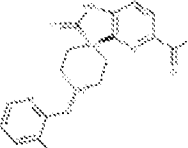
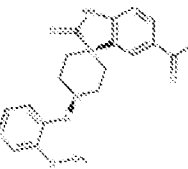
Таблиця 5

No прик.	Назва за IUPAC	Структурна формула	МС
64	(1r, 4r)-4-(3-хлор-5-фторфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		388,1
65	(1r, 4r)-4-(2-хлор-5-фторфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		388,1
66	(1r, 4r)-4-(4-хлор-2-фторфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		388
67	(1r, 4r)-4-(3-хлор-4-фторфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		388,1
68	(1r, 4r)-4-(2-хлор-4-фторфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		388,1
69	(1r, 4r)-4-(4-хлор-3-фторфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		388


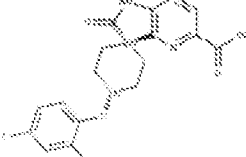
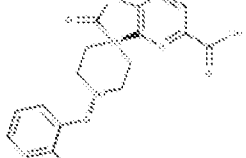
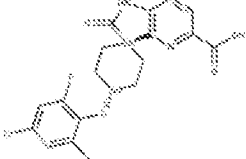
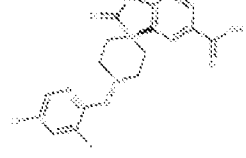
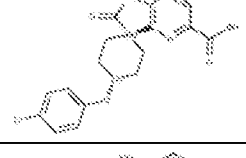
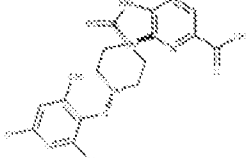
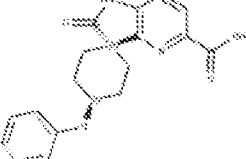
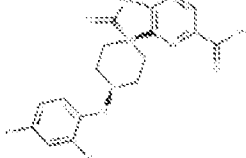
Таблиця 5

No прик.	Назва за IUPAC	Структурна формула	МС
70	(1r, 4r)-4-(2-ціано-4-метоксифеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		393,2
71	(1r, 4r)-4-(4-хлор-3-ціанофеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		395,1
72	(1r, 4r)-4-(2-хлор-4-ціанофеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		395,1
73	(1r, 4r)-4-(3-хлор-4-ціанофеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		395,1
74	(1r, 4r)-2'-оксо-4-(2-(трифторметил)феноксі)-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		404,1
75	(1r, 4r)-2'-оксо-4-(3-(трифторметил)феноксі)-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		404,2

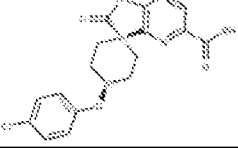
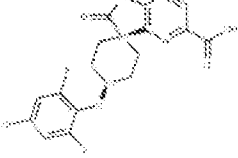
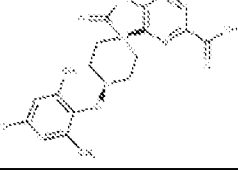
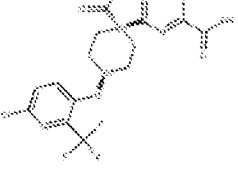
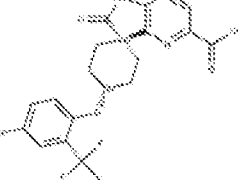
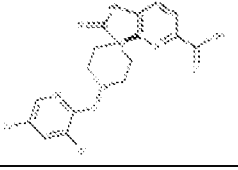
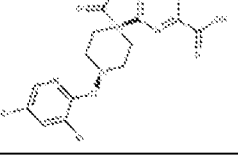
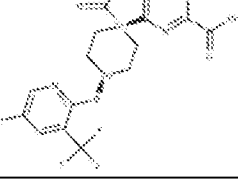
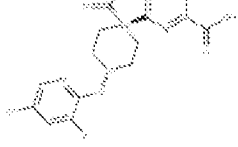
Таблиця 5

No прик.	Назва за IUPAC	Структурна формула	МС
76	(1r, 4r)-4-(3-фтор-5-(трифторметил)феноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		422,1
77	(1r, 4r)-4-(2-фтор-3-(трифторметил)феноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		422,1
78	(1r, 4r)-4-(2-фтор-5-(трифторметил)феноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		422,1
79	(1r, 4r)-4-(4-фтор-3-(трифторметил)феноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		422,1
80	(1r, 4r)-4-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-піразол-3-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		410,1
81	(1s, 4s)-4-((5-хлор-3-метилпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота		385,6
82	(1r, 4r)-4-(4-хлор-2-метоксифеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		400

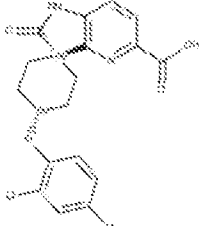
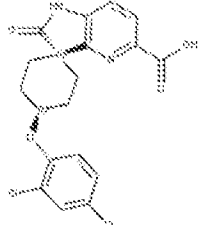
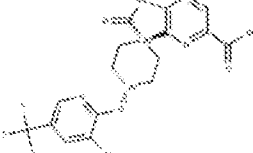
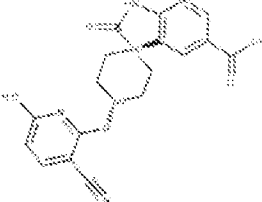
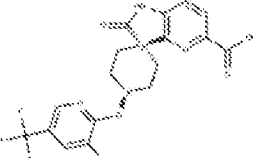
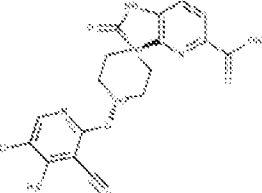
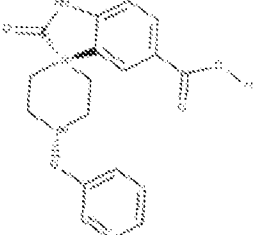
Таблиця 5

No прик.	Назва за IUPAC	Структурна формула	МС
83	(1s, 4s)-4-(4-хлор-2-метоксифеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		402,1
84	(1s, 4s)-4-(2,4-дифторфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота		373
85	(1s, 4s)-4-(2-хлорфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота		370,9
86	(1s, 4s)-4-(4-хлор-2,6-дифторфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота		406,9
87	(1s, 4s)-4-((5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		391,1
88	(1s, 4s)-4-(4-хлорфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота		370,9
89	(1s, 4s)-4-(4-хлор-2,6-диметилфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота		399
90	(1r, 4r)-4-(2-хлорфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота		373,1
91	(1r, 4r)-4-(2,4-дифторфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота		375,1

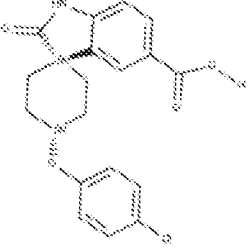
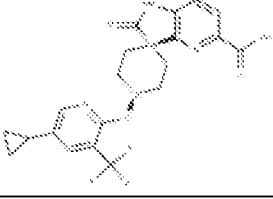
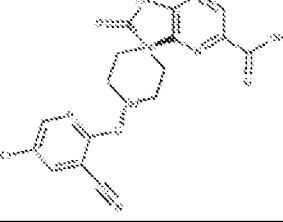
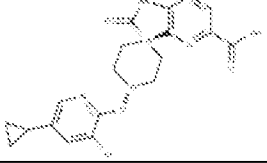
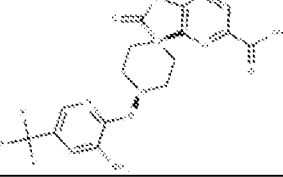
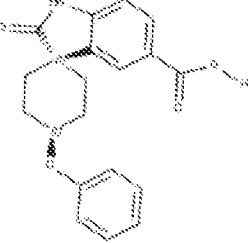
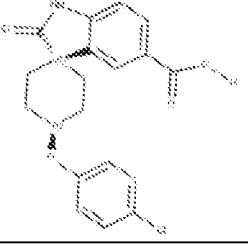
Таблиця 5

No прик.	Назва за IUPAC	Структурна формула	МС
92	(1r, 4r)-4-(4-хлорфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота		373,1
93	(1r, 4r)-4-(4-хлор-2,6-дифторфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота		407
94	(1r, 4r)-4-(4-хлор-2,6-диметилфеноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота		401,1
95	(1r, 4r)-4-(4-хлор-2-(трифторметил)феноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота		439
96	(1s, 4s)-4-(4-хлор-2-(трифторметил)феноксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота		439
97	(1s, 4s)-4-((3,5-дихлорпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота		405,9
98	(1r, 4r)-4-((3,5-дихлорпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота		408
99	(1r, 4r)-4-((5-хлор-3-(трифторметил)піридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота		440
100	(1s, 4s)-4-((5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота		389,9

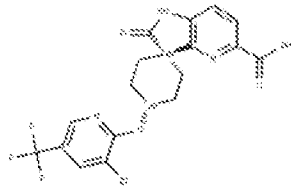
Таблиця 5

No прик.	Назва за IUPAC	Структурна формула	МС
101	(1s, 4s)-4-(2,4-дихлорфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота		404,9
102	(1r, 4r)-4-(2,4-дихлорфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота		407
103	(1s, 4s)-4-((3-метил-5-(трифторметил)піридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота		420,1
104	(1s, 4s)-4-((3-ціано-6-метилпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		376
105	(1r, 4r)-4-((3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота		440
106	(1s, 4s)-4-((5-хлор-3-ціано-4-метилпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота		411,1
107	(1s, 4s)-2'-оксо-4-фенокси-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		336

Таблиця 5

No прик.	Назва за IUPAC	Структурна формула	МС
108	(1s, 4s)-4-(4-хлорфенокси)-2'-око-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		370,1
109	(1r, 4r)-4-((5-циклопропіл-3-(трифторметил)піридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота		446,1
110	(1s, 4s)-4-((5-хлор-3-ціанопіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота		397,1
111	(1s, 4s)-4-((3-хлор-5-циклопропілпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота		412,1
112	(1r, 4r)-((3-метил-5-(трифторметил)піридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота		420
113	(1r, 4r)-2'-оксо-4-фенокси-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		335,9
114	(1r, 4r)-4-(4-хлорфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота		370

Таблиця 5

№ прик.	Назва за IUPAC	Структурна формула	МС
115	(1s, 4s)-4-((3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота		440

Експериментальний приклад 1
IP6K ферментний інгібіторний аналіз
Спосіб

5 Людський IP6K1 та людський IP6K2 ферменти отримували шляхом трансдукції людського IP6K1 (1-441) гена або людського IP6K2 (1-426) ген в клітини комарів Sf-9 та очищення на колонці з GST-афінністю. Людський IP6K3 фермент отримували шляхом трансдукції людського IP6K3 (1-410) гена в BL21 (DE3) Escherichia coli та очищення з використанням Ni-NTA афінної колонки (нікель-нітрилтриоцтова кислота). Щурячий IP6K3 та мишачий IP6K3 ферменти були отримані

10 шляхом трансдукції щурячого IP6K3 (1-401) гена або мишачого IP6K3 (1-396) гена в клітини FreeStyleTM293 та очищення на колонці з GST-афінністю. Ферменти використовували після збереження в -70 °С. IP6K ферментну інгібіторну активність досліджуваної сполуки вимірювали за допомогою наступного методу експерименту та використовуючи ADP-Glo™ кіназний аналіз (виробництва Promega). Досліджувану сполуку, розбавлену буфером для аналізу (20 мМ

15 HEPES (рН 7,5), 6 мМ МдCl₂, 0,01 % Tween-20, 1 мМ DTT), спочатку додавали по 2 мкл в 384 лунковий планшет. Потім, додавали по 2 мкл змішаного розчину АТФ * IP6 субстрат (людський IP6K1, IP6K2, IP6K3: АТФ * IP6=135 мкМ * 45 мкМ, щурячий IP6K3: АТФ * IP6=300 мкМ * 4,5 мкМ, мишачий IP6K3: АТФ * IP6=150 мкМ * 15 мкМ). Розчин IP6K фермента, розбавлений буфером для аналізу додавали по 2 мкл, щоб розпочати реакцію ферменту. Інкубування проводили при

20 кімнатній температурі протягом заданого часу (120 хвилин для щурячого IP6K3 самостійно, 60 хвилин для інших). Після інкубування при кімнатній температурі розчин ADP-Glo, отриманий відповідно до протоколу Promega, додавали по 3 мкл в 384-лунковий планшет та піддавали взаємодії при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Після цього розчин кіназного детектування додавали по 6 мкл в 384-лунковий планшет та піддавали взаємодії при кімнатній

25 температурі протягом 60 хвилин. Після завершення реакції, інтенсивність люмінесценції вимірювали за допомогою планшетного рідера Envision (виробництва PerkinElmer). Інгібіторну активність кожної сполуки розраховували у вигляді відносної величини активності до люмінесцентної інтенсивності лунок без ферменту, як 100 % інгібування. Отримані результати представлені в таблиці 6.

30

Таблиця 6

Приклад	IP6K інгібіторна активність сполук за прикладами		
	ADP-Glo спосіб ступінь інгібування (%) при концентрації сполуки 0,1 мкМ		
	Людський IP6K1	Людський IP6K2	Людський IP6K3
1	100	100	99
2	101	94	100
3	101	101	85
4	66	79	99
5	86	89	94
6	96	93	97
7	100	101	86
8	100	97	95
9	98	101	94
10	98	100	102
11	100	97	102
12	95	97	101
13	100	97	100
14	100	100	90

IP6K інгібіторна активність сполук за прикладами			
ADP-Glo спосіб ступінь інгібування (%) при концентрації сполуки 0,1 мкМ			
Приклад	Людський IP6K1	Людський IP6K2	Людський IP6K3
15	99	101	91
16	99	89	98
17	92	91	93
18	54	62	77
19	40	45	70
20	79	95	98
21	79	91	96
22	72	72	90
23	72	79	92
24	86	92	92
25	95	97	98
26	98	97	92
27	97	93	96
28	95	98	96
29	99	96	99
30	81	84	97
31	101	101	100
32	63	67	88
33	37	40	74
34	63	76	91
35	82	96	98
36	72	92	95
37	51	50	82
38	55	47	86
39	80	74	95
40	14	18	49
41	93	93	98
42	81	90	97
43	98	99	100
44	88	83	94
45	96	93	97
46	97	98	99
47	99	96	99
48	86	91	97
49	100	99	100
50	101	100	96
51	98	97	96
52	99	100	96
53	96	96	97
54	99	100	101
55	96	95	99
56	97	92	99
57	99	97	100
58	72	83	90
59	87	86	97
60	87	90	98
61	100	95	100
62	95	91	99
63	69	87	96
64	80	93	94
65	93	95	97
66	99	100	96
67	93	98	97

Таблиця 6

IP6K інгібіторна активність сполук за прикладами			
ADP-Glo спосіб ступінь інгібування (%) при концентрації сполуки 0,1 мкМ			
Приклад	Людський IP6K1	Людський IP6K2	Людський IP6K3
68	93	98	98
69	100	100	96
70	99	99	99
71	88	90	95
72	99	97	97
73	98	97	91
74	93	92	92
75	89	94	89
76	81	86	86
77	94	99	98
78	96	96	98
79	87	89	97
80	62	82	89
81	96	100	100
82	98	101	99
83	97	100	102
84	75	59	91
85	81	71	95
86	55	50	80
87	107	102	102
88	101	97	97
89	9	14	26
90	49	47	61
91	69	60	79
92	97	92	98
93	92	96	101
94	91	97	101
95	88	91	96

IP6K інгібіторна активність сполук за прикладами			
ADP-Glo спосіб ступінь інгібування (%) при концентрації сполуки 0,1 мкМ			
96	95	99	101
97	101	101	110
98	91	94	107
99	51	64	83
100	76	98	97
101	104	100	98
102	105	94	97
103	98	99	99
104	95	99	98
105	86	94	95
106	96	97	95
107	94	93	92
108	97	101	99
109	94	95	95
110	84	96	96
111	91	99	98
112	90	90	97
113	79	79	85
114	99	101	96
115	97	99	99

Експериментальний приклад 2

Знижений ефект IP7 в тканинах у щурів Спосіб

Носій (0,5 % метилцелюлоза) та сполука 97 (сполука за прикладом 97) перорально вводили в дозі 1, 3, 10 мг/кг 20-тижневого віку самцям жирних щурів лінії Zucker (отриманих від TAKEDA RABICS), та рівень IP7 в печінці, скелетних м'язах (камбалоподібний м'яз) та жири (епідидимальний жир) вимірювали через 6 та 24 год.

Спосіб вимірювання IP7

Екстракція 1

Для кріоконсервованих тканин додавали 1,0 мл водного розчину 1н. натрію гідроксиду/0,2 М етилендіамінотетраоцтової кислоти на 100 мг тканини, пилоподрібненої з використанням оксидоцирконієвих кульок в умовах 4 °С та залишали стояти на кризі протягом 1 год. 0,1 мл 25 % оцтової кислоти додавали на 0,4 мл пилоподрібненої рідини, та їх змішували та центрифугували (15000 об./хв., 5 хв., 4 °С). Потім, супернатант піддавали ультрафільтрації (13000 об./хв., 5 хв., 4 °С; мікрокон YM-3 мембранна центрифужна фільтрувальна одиниця (Millipore)). Фракцію, яка пройшла, вертали, додавали рівні кількості 1,5 % оцтової кислоти/1,5 % водного октиламінового розчину, та суміш перемішували з використанням Vortex, та 0,05 мл впорскували в РХ/МС/МС.

Екстракція 2

Для кріоконсервованих тканин додавали 0,3 мл 3,6 % перхлорної кислоти на 100 мг тканин, та суміш пилоподрібнювали з використанням оксидоцирконієвих кульок в умовах 4 °С. Потім, додавали 0,1 мл 30 % водного розчин калію хлориду на 0,3 мл 3,6 % перхлорної кислоти, та їх змішували та центрифугували (15000 об./хв., 5 хв., 4 °С). Потім, супернатант піддавали ультрафільтрації (13000 об./хв., 5 хв., 4 °С; мікрокон YM-3 мембранна центрифужна фільтрувальна одиниця (Millipore)). Фракцію, яка пройшла, вертали, додавали рівні кількості 1,5 % оцтової кислоти/1,5 % водного октиламінового розчину, та суміш перемішували з використанням Vortex, та 0,01 мл впорскували в РХ/МС/МС.

Зразки, які піддавали обробці для видалення протеїнів з використанням способів екстракції 1 та екстракції 2, вимірювали, застосовуючи систему РХ/МС/МС, яка включає систему Nexera UBERX (Shimadzu Corporation) та систему QTRAP (zareєстрована торгівельна назва) 5500 мас-спектрометра (SCIEX) в комбінації. Використовувана колонка представляла собою колонку Triat PEEK (30 × 2,1 мм, 3 мкм, GL Sciences Inc.), використовуваний розчинник А представляв собою водний розчин 0,1 % аміаку/0,01 % октиламіну/10 мкМ етилендіамінотетраоцтової кислоти, та використовуваний розчинник В представляв собою розчин 0,01 % аміаку/0,002 % октиламіну/метанолу. Швидкість потоку становила до 0,7 мл на хв., температура колонки становила до 50 °С, співвідношення розчинника В до розчинника А становило наступне, та інозитолполіфосфорну кислоту відокремлювали на хроматографії. Після впорскування зразку, вимірювання здійснювали при 2 % ізократному значенні протягом 0-0,5 хв., градієнт від 2 % до 50 % протягом 0,5-2 хв., градієнт від 50 % до 90 % протягом 2-5 хв., 90 % ізократному значенні протягом 5-6 хв. та 2 % ізократному значенні протягом 6-8 хв. Елюат іонізували в режимі негативного іону з використанням мас-спектрометрії, та іонну інтенсивність вимірюваної цільової молекули вимірювали в умовах MRM в таблиці 7. Параметри інструмента були наступними: напруга іонорозпилення 4500 В, температура турбо-зонду 400 °С, нагрівання газу 40 л на хв., азоту 12 л на хв. як газова завіса, коефіцієнт 2100 В, розділяючий потенціал -80 В, прискорююча напруга -11 В.

Таблиця 7

Вимірювана цільова молекула	Іон-попередник (m/z)	Іон продукту (m/z)	СЕ (В)	Час елюювання (хв.)
IP5	579	481	-38	3,89
IP6	659	561	-35	4,01
IP7	739	641	-35	4,08
	739	159	-85	4,08
IP8	819	721	-38	4,11

СЕ; енергія здійснення

Значення площі на мас-хроматограмі, отриманої шляхом вимірювання розраховували за допомогою MultiQuant версії 3.0 (SCIEX).

Результати

Результати є показаними на фігурі 2. Сполука 97 показала залежне від дози та стійке зниження рівня IP7 печінки, м'язів та жиру.

* $p < 0,025$ по відношенню до обробленого носієм щура за одностороннім тестом Вільямса.

$p < 0,025$ по відношенню до обробленого носієм щура за одностороннім тестом Вільямса.

5 Експериментальний приклад 3

Гіперглікемічний понижуючий ефект не натщесерце у щура з цукровим діабетом Спосіб

Носій (0,5 % метилцелюлоза), сполука 97 дозою 3 або 10 мг/кг та метформін дозою 150 мг/кг перорально вводились 12-тижневого віку самцям жирних щурів лінії Zucker, які мають врівноважений глікозильований гемоглобін, масу тіла та рівень глюкози в крові на тщесерце (n=6, нежирні щури Zucker (n=4), отримані від CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC., як нормальний контроль) та рівень глюкози в крові вимірювали протягом 24 год.

Результати

Результати є представленими на фігурі 3 та фігурі 4. Сполука 97 показала ефект стабільного зниження гіперглікемії не натщесерце, та значна гіпоглікемічна дія (зменшення AUC глюкози аж до 24 год.) було підтверджено для групи, якій вводили сполуку 97 (10 мг/кг).

Середнє значення \pm SD, n=6(ZF) та 4(ZL)

ZF: жирні Zucker

ZL: нежирні Zucker

Спол. 97: сполука 97

Мет.: Метформін

20 # $p < 0,025$ по відношенню до оброблених носієм ZF щурів з використанням тесту Шерлі Вільямса.

Експериментальний приклад 4

25 Ефект покращення толерантності до глюкози та зниження IP7 в тканинах у щурів з порушенням толерантності до глюкози

Спосіб

30 Носій (0,5 % метилцелюлоза) або сполука 9 (сполука за прикладом 9) дозою 0,3, 3, та 30 мг/кг перорально вводились 17-тижневого віку самцям жирних щурів лінії Zucker (n=6, отримані від Takeda RABICS), які мають врівноважений глікозильований гемоглобін та масу тіла, та щурів не годували протягом 16 год. Потім вимірювали рівень глюкози в крові натщесерце, перорально вводили глюкозу (2 г/кг) та вимірювали рівень глюкози в крові протягом 120 хв. Після збору зразків крові протягом 120 хв, тканини (камбалоподібний м'яз та печінка) були швидко зібраними, та вимірювали вміст IP7 в тканинах.

Результати

35 Результати є представленими на фігурі 5 - фігурі 9. У щурів з порушенням толерантності до глюкози, введення сполуки 9 знижувало рівень глюкози в крові натщесерце до 3 мг/кг та покращувало толерантність до глюкози до 0,3 мг/кг (AUC глюкози через 0-120 хв). Ефект покращення толерантності до глюкози (AUC глюкози через 0-120 хв) добре корелював зі зниженням IP7 в м'язах (камбалоподібний м'яз) та печінці.

40 Середнє значення \pm SD, n=6.

* $p < 0,025$ по відношенню до оброблених носієм ZF щурів за одностороннім тестом Вільямса.

$p < 0,025$ по відношенню до оброблених носієм ZF щурів за одностороннім тестом Шерлі Вільямса.

Експериментальний приклад 5

45 Ефект щодо подовження життя в моделі на мишах із серцевою недостатністю

Спосіб

50 Носій (0,5 % розчин метилцелюлози), сполука 97 (10 мг/кг) та сполука 9(10 мг/кг) перорально вводились один раз на день (n=21) самцям мишей CSQ TG (6-тижневого віку) як адильована кардіоміопатична модель. Як нормальний контроль, використовували не-Tg мишей (n=5), отриманих таким самим чином.

Результати

Результати є представленими на фігурі 10. Як показує крива виживаності Каплана-Мейера, всі сполуки показали значний подовжуючий життя ефект на життя мишей CSQ TG. Спол. 9: сполука 9, Спол. 97: сполука 97

55 n=21 (миші CSQ TG), n=5 (миші не-TG) сполука 9, тест логарифмічного ряду $\chi^2=5,7672$ *P < 0,05;

сполука 97, тест логарифмічного ряду $\chi^2=5,9304$ *P < 0,05.

Приклад препарату 1 (отримання капсули)

1) сполука за прикладом 1	30 мг
2) дрібнодисперсний порошок целюлози	10 мг
3) лактоза	19 мг
4) магнію стеарат	1 мг
Всього	60 мг

1), 2), 3) та 4) змішували та заповнювали желатинову капсулу.

Приклад препарата 2 (отримання таблетки)

1) сполука за прикладом 1	30 г
2) лактоза	50 г
3) кукурудзяний крохмаль	15 г
4) кальцію карбоксиметилцелюлоза	44 г
5) магнію стеарат	1 г

Всього 1000 таблеток 140 г

5

Загальна кількість 1), 2) та 3) та 4) (30 г) замішується з водою, сушиться в вакуумі, та просіюється. Просіяний порошок змішується з 4) (14 г) та 5) (1 г), та суміш пресується з використанням машини для таблетування, таким чином, отримують 1000 таблеток, які містять 30 мг сполуки за прикладом 1 на таблетку.

10

[Промислова придатність]

Сполука за представленим винаходом має IP6K інгібіторну дію та, як очікується, є корисним як профілактичний або терапевтичний агент при захворюваннях, таких як серцева недостатність, цукровий діабет та подібні.

15

Дана заявка ґрунтується на патентній заявці No. 2017-066579, поданій в Японії (дата подання: 30 березня 2017), зміст якої повністю охоплюється в даному документі.

Перелік документів:

Непатентний документ 1: Cell Mol Life Sci 66, 3851-3871, doi: 10.1007/s00018-009-0115-2 (2009).

20

Непатентний документ 2: Adv Enzyme Regul 51, 74-82, doi:10.1016/j.advenzreg.2010.08.003 (2011).

Непатентний документ 3: J Biol Chem 284, 1863-1872, doi:10.1074/jbc.M805686200 (2009).

Непатентний документ 4: Curr Biol 9, 1323-1326 (1999).

Непатентний документ 5: Chem Biol 15, 274-286, doi:10.1016/j.chembiol.2008.01.011 (2008).

Непатентний документ 6: J Biol Chem 282, 30763-30775, doi:10.1074/jbc.M704655200 (2007).

25

Непатентний документ 7: J Biol Chem 282, 30754-30762, doi:10.1074/jbc.M704656200 (2007).

Непатентний документ 8: Nat Chem Biol 8, 111-116, doi:10.1038/nchembio.733 (2012).

Непатентний документ 9: Adv Biol Regul 57, 203-216, doi: 10.1016/j.jbior.2014.09.015 (2015).

Непатентний документ 10: Biochem J 452, 369-379, doi:10.1042/BJ20130118 (2013).

30

Непатентний документ 11: Biochem J 327 (Pt 2), 553-560 (1997).

Непатентний документ 12: Cell 143, 897-910, doi: 10.1016/j.cell.2010.11.032 (2010).

Непатентний документ 13: Proc Natl Acad Sci USA 112, 1773-1778, doi:10.1073/pnas.1424642112(2015).

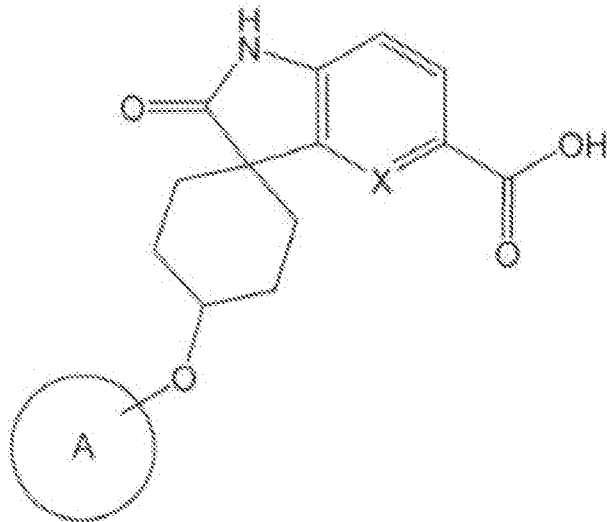
Непатентний документ 14: Mol Neurobiol 53, 5377-5383, doi: 10.1007/s12035-015-9470-1 (2016).

35

Непатентний документ 15: Sci Rep 6, 32072, doi:10.1038/srep32072 (2016).

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, представлена формулою:



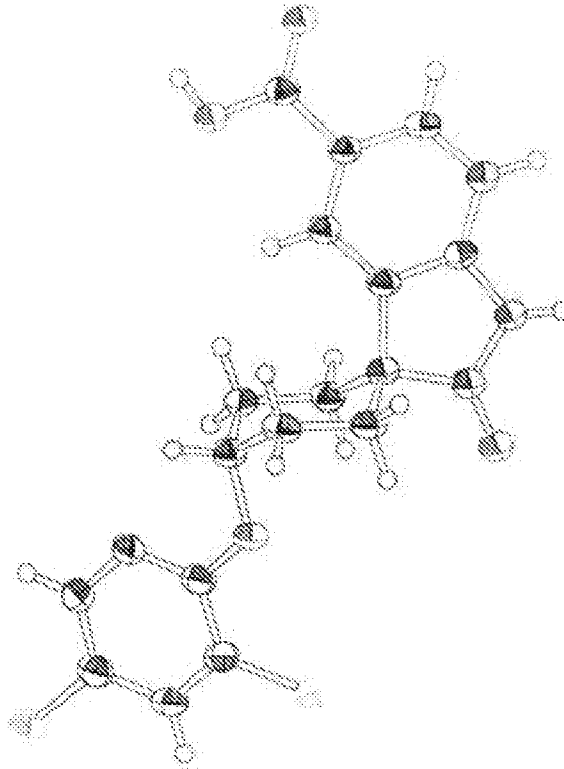
, I

в якій

кільце А являє собою:

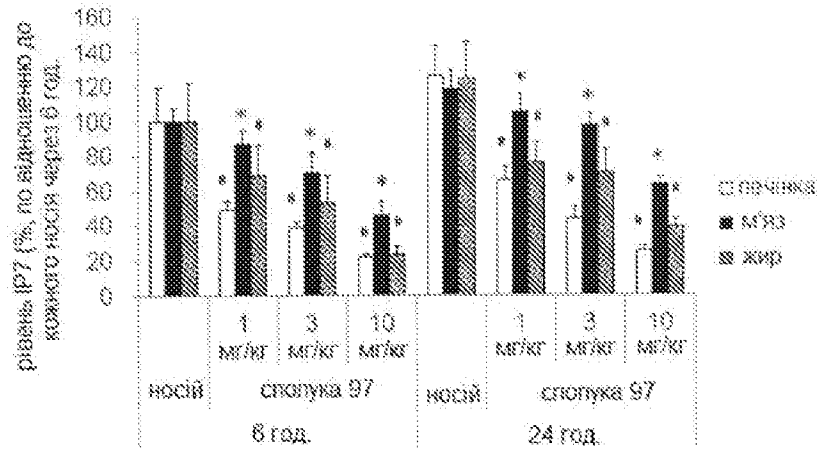
- 5 (1) бензол, необов'язково заміщений від 1 до 3 замісниками, вибраними з:
- (a) атома галогену,
 (b) ціаногрупи,
 (c) карбамоїльної групи,
 (d) необов'язково галогенованої C₁₋₆-алкільної групи,
 (e) C₁₋₆-алкоксигрупи, або
- 10 (2) піридин, піримідин або піразол, які є необов'язково конденсованими з дигідропіраном та які є необов'язково заміщеними від 1 до 3 замісниками, вибраними з:
- (a) атома галогену,
 (b) ціаногрупи,
 (c) необов'язково галогенованої C₁₋₆-алкільної групи,
 (d) C₃₋₁₀-циклоалкільної групи, та
 (e) C₇₋₁₆-арилалкілоксигрупи,
 X являє собою СН або N,
 або її сіль.
- 20 2. 4-((3,5-Дихлорпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота або її сіль.
3. 4-((3,5-Дихлорпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота або її сіль.
4. 2'-Оксо-4-(2,4,6-трихлорфенокси)-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота або її сіль.
- 25 5. 4-(2,4-Дихлорфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота або її сіль.
6. 4-((3-Хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота або її сіль.
7. 4-(4-Хлор-2-метоксифенокси)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота або її сіль.
- 30 8. 4-((5-Хлор-3-фторпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота або її сіль.
9. 4-(2,4-Дихлорфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота.
- 35 10. 4-((3-Хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-піроло[3,2-b]піридин]-5'-карбонова кислота або її сіль.
11. 4-((3,5-Дифторпіридин-2-іл)оксі)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота або її сіль.
- 40 12. 4-(4-Хлор-2-фторфенокси)-2'-оксо-1',2'-дигідроспіро[циклогексан-1,3'-індол]-5'-карбонова кислота або її сіль.
13. Лікарський засіб, який містить сполуку за п. 1 або її сіль.
14. Лікарський засіб за п. 13, який являє собою інгібітор інозитолгексафосфаткінази.

15. Лікарський засіб за п. 13, який являє собою профілактичний або терапевтичний засіб для лікування захворювання, вибраного із серцевої недостатності та цукрового діабету.
16. Спосіб профілактики або лікування захворювання, вибраного із серцевої недостатності та цукрового діабету, у ссавця, який включає введення ефективної кількості сполуки за п. 1 або її солі ссавцю.
- 5 17. Спосіб інгібування інозитолгексафосфаткінази у ссавця, який включає введення ефективної кількості сполуки за п. 1 або її солі ссавцю.
18. Застосування сполуки за п. 1 або її солі у виробництві профілактичного або терапевтичного засобу для лікування захворювання, вибраного із серцевої недостатності та цукрового діабету.
- 10 19. Сполука за п. 1 або її сіль для застосування в профілактиці або лікуванні захворювання, вибраного із серцевої недостатності та цукрового діабету.

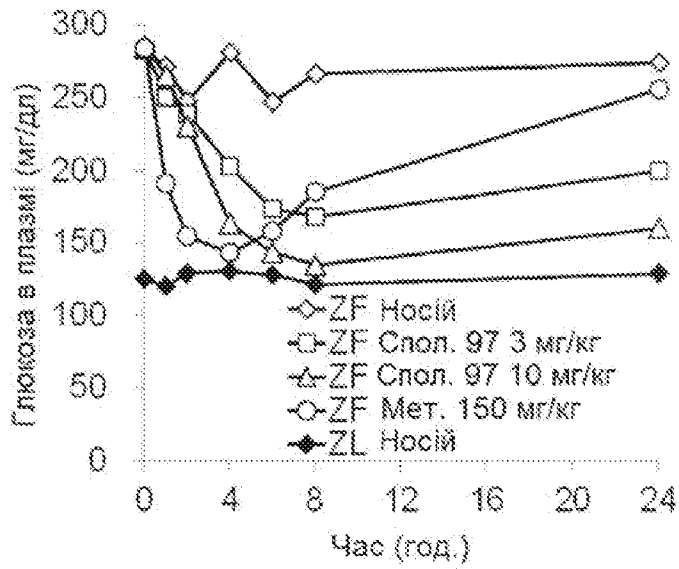


(ORTEP фігура, 50% рівень ймовірності)

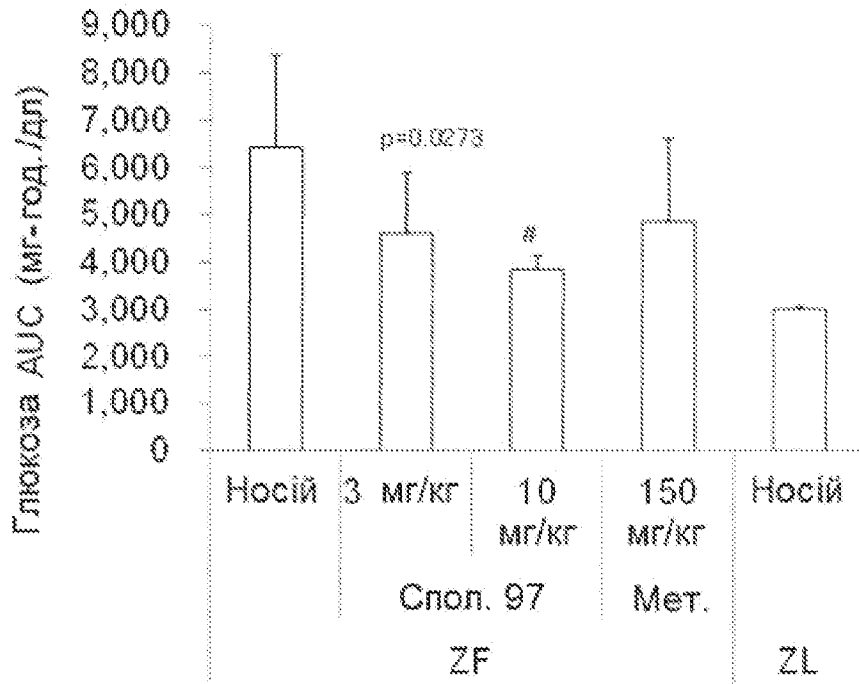
Фіг. 1



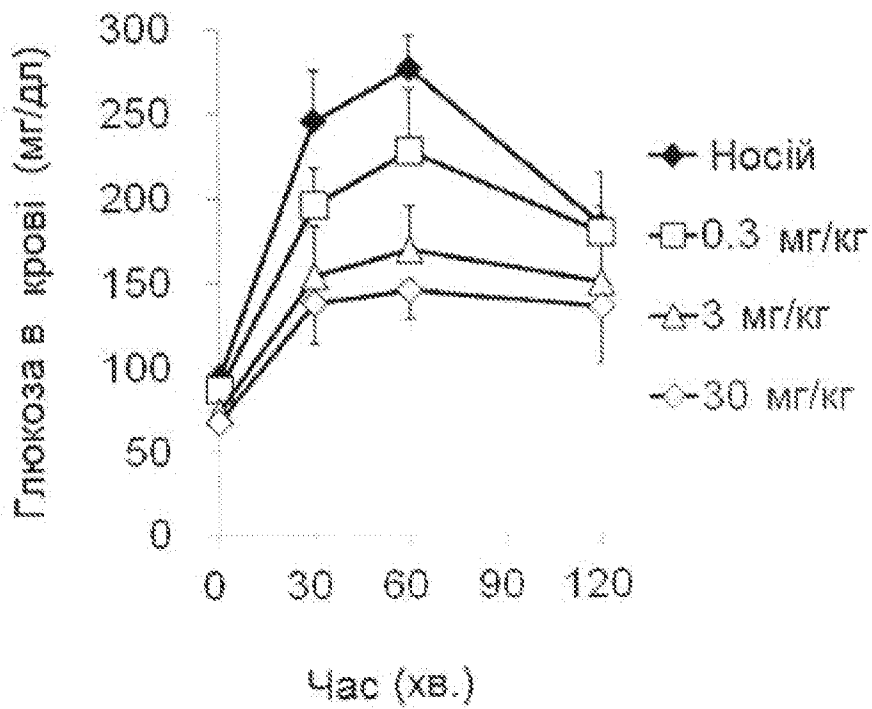
Фiр. 2



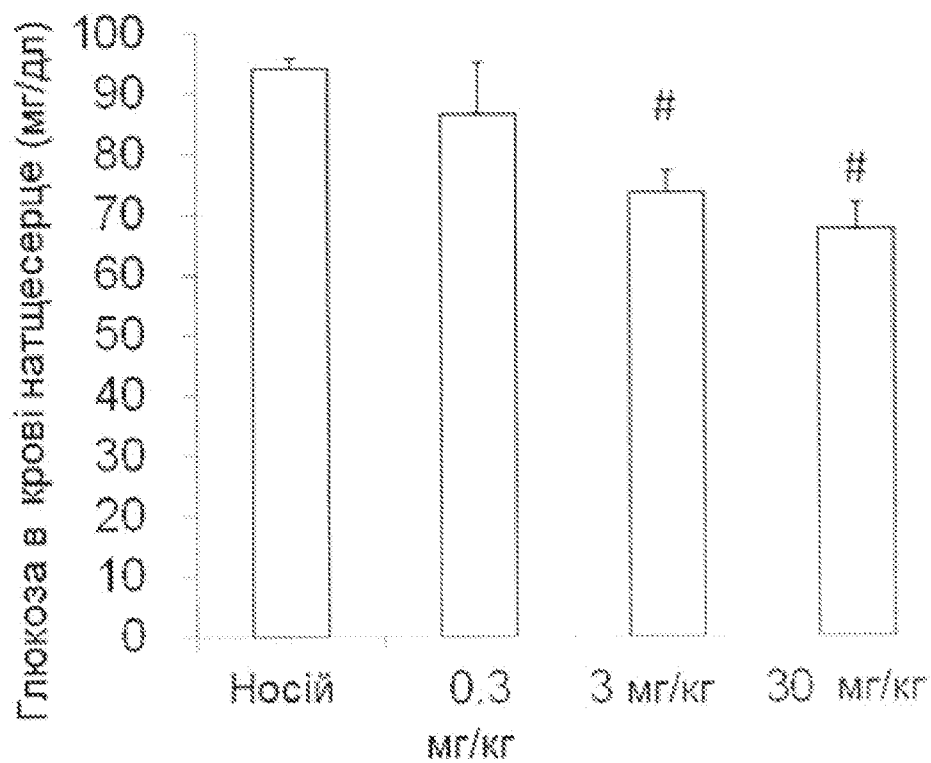
Фiр. 3



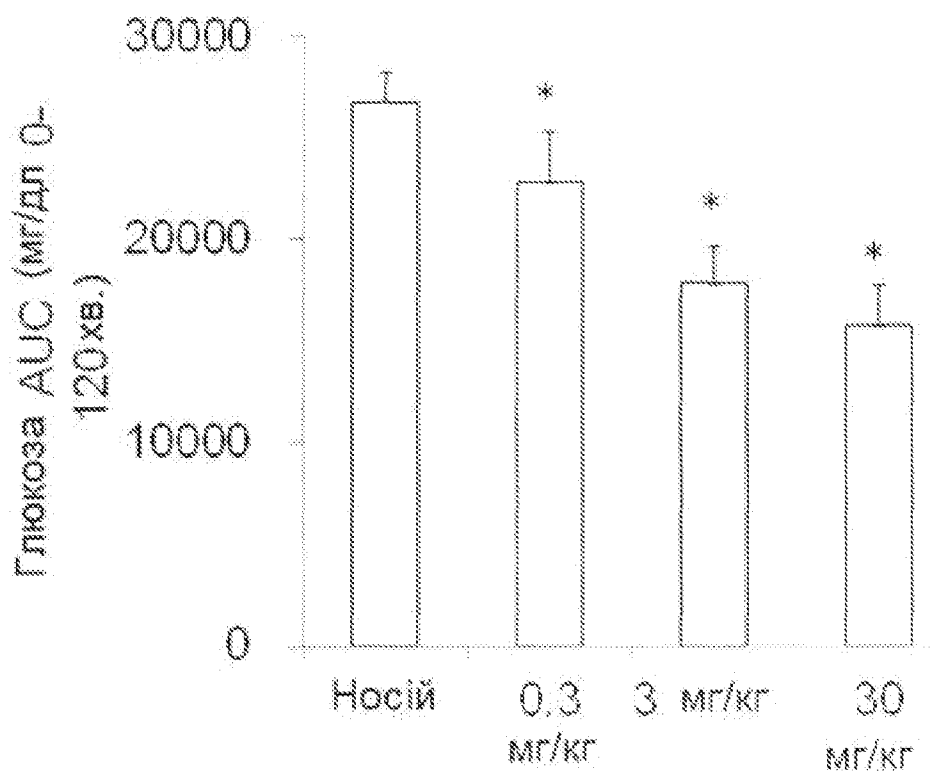
Фіг. 4



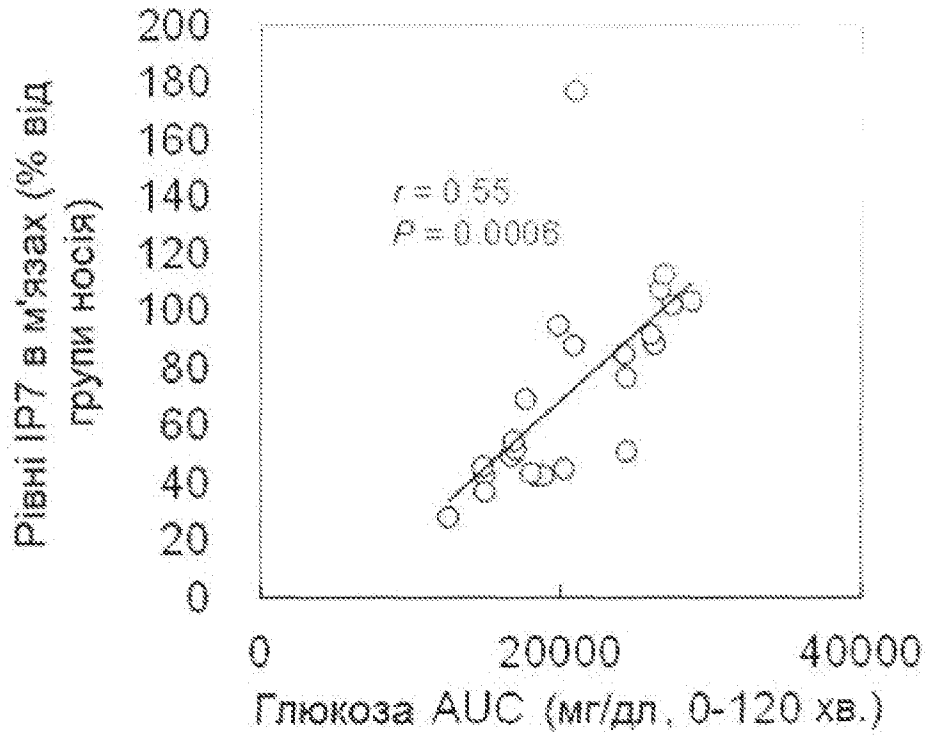
Фіг. 5



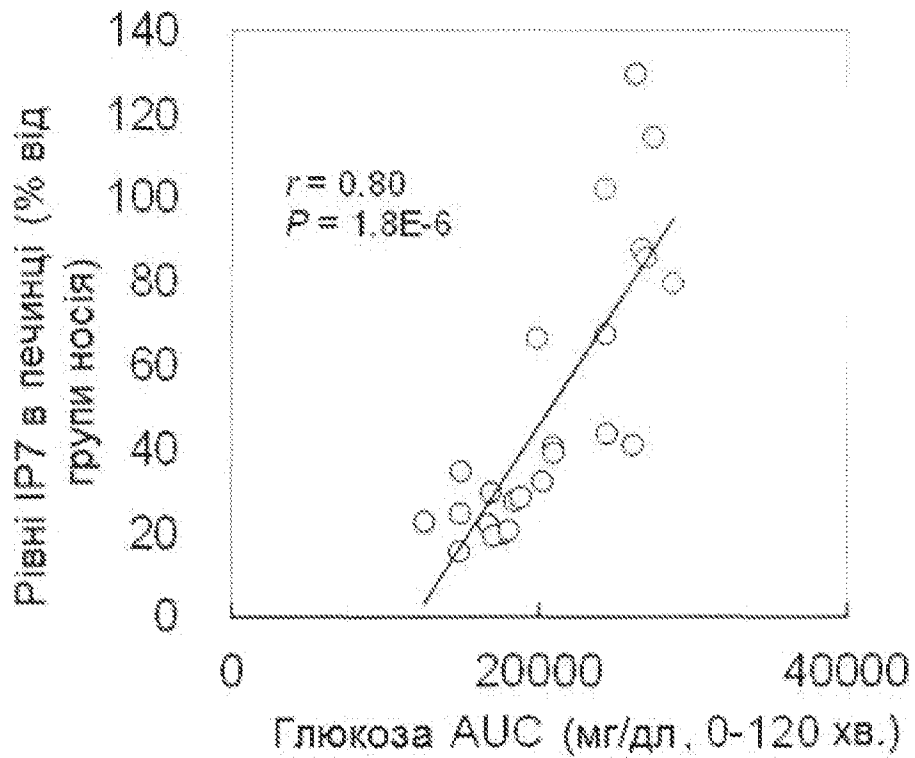
Фіг. 6



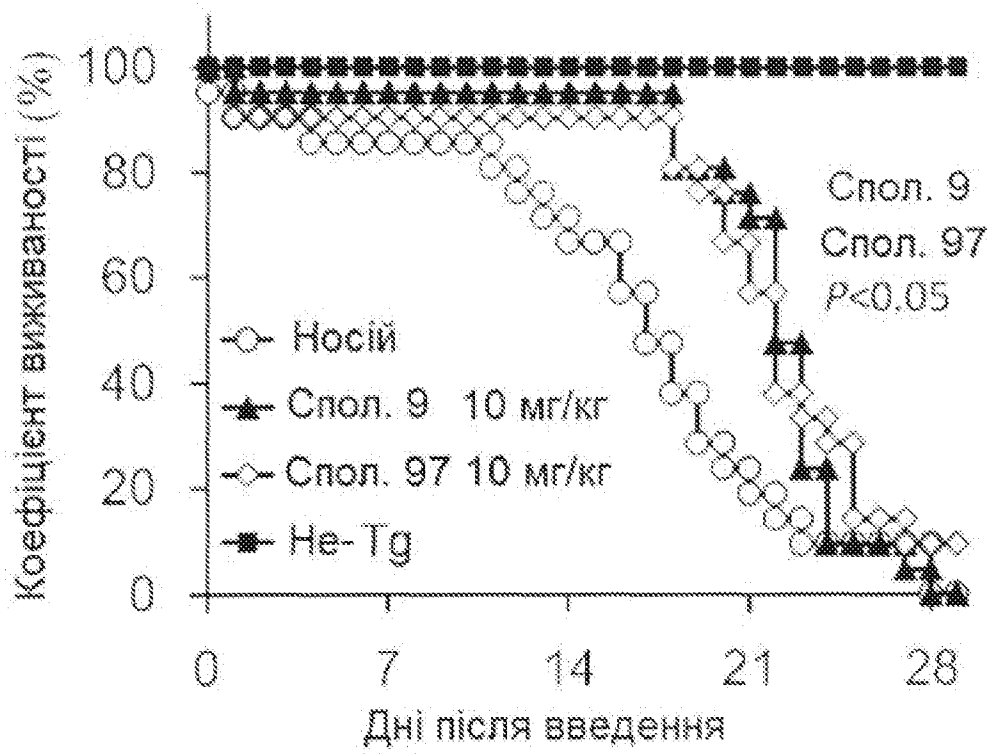
Фіг. 7



Фіг. 8



Фіг. 9



Фіг. 10