



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07D 221/04 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/044 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
C07D 491/056 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 221/04 (2020.08); C07D 401/04 (2020.08); C07D 401/06 (2020.08); C07D 403/06 (2020.08); C07D 405/06 (2020.08); C07D 487/04 (2020.08); C07D 491/044 (2020.08); C07D 491/048 (2020.08); C07D 491/056 (2020.08); A61K 31/436 (2020.08); A61K 31/472 (2020.08); A61K 31/435 (2020.08); A61K 31/4355 (2020.08); A61P 25/04 (2020.08)

(21)(22) Заявка: 2016104080, 08.07.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
08.07.2014

Дата регистрации:
28.01.2021

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
10.07.2013 US 61/844,499

(43) Дата публикации заявки: 16.08.2017 Бюл. № 23

(45) Опубликовано: 28.01.2021 Бюл. № 4

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 10.02.2016

(86) Заявка РСТ:
US 2014/045675 (08.07.2014)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/006280 (15.01.2015)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спаская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ДЕНИННО Майкл Пол (US),
АНДЕРСОН Кори (US),
КОНРОЙ Эрика Линн (US),
ФРИМАН Брайан А. (US),
ГРОТЕНХЕЙС Петер Дидерик Ян (US),
АДИДА-РУА Сара Сабина (US),
ХАРЛИ Деннис Джеймс (US),
ПЬЕР Фабрис Жан Денис (US),
СИЛИНА Алина (US),
Ю Джонни (US),
ЧЖОУ Цзинлань (US)

(73) Патентообладатель(и):

ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 4301290 A, 17.11.1981. GB 2016012
A, 19.09.1979. RU 2163604 C2, 27.02.2001. RU
2136678 C1, 10.09.1999.

(54) АМИДЫ КОНДЕНСИРОВАННОГО ПИПЕРИДИНА В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ ИОННЫХ
КАНАЛОВ

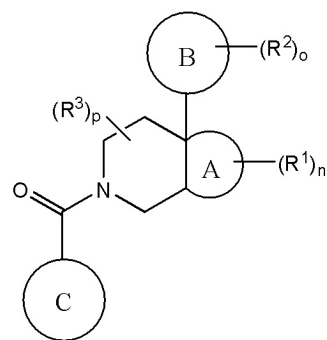
(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической химии, а именно к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, где, независимо для каждого случая, кольцо А представляет собой конденсированное циклопропильное или 4-6-членное

гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 атома кислорода; кольцо В представляет собой незамещенное фенильное или 5-6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранных из азота и серы; кольцо С выбирают из замещенного

фенила или замещенного пиридина, структуры которых указаны в п.1 формулы изобретения. Также изобретение относится к конкретным соединениям, описываемым формулой I, фармацевтической композиции на основе описанных соединений, способу ингибирования потенциалозависимого ионного натриевого канала и способу лечения указанных заболеваний, основанным на использовании соединения формулы I. Технический результат: получены новые гетероциклические соединения, ингибирующие потенциалозависимый ионный натриевый канал NaV 1.7. 7 н. и 20 з.п. ф-лы, 4

табл.



I

RU 2741810 C2

RU 2741810 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 221/04 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/044 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
C07D 491/056 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07D 221/04 (2020.08); *C07D 401/04* (2020.08); *C07D 401/06* (2020.08); *C07D 403/06* (2020.08); *C07D 405/06* (2020.08); *C07D 487/04* (2020.08); *C07D 491/044* (2020.08); *C07D 491/048* (2020.08); *C07D 491/056* (2020.08); *A61K 31/436* (2020.08); *A61K 31/472* (2020.08); *A61K 31/435* (2020.08); *A61K 31/4355* (2020.08); *A61P 25/04* (2020.08)

(21)(22) Application: 2016104080, 08.07.2014

(24) Effective date for property rights:
08.07.2014

Registration date:
28.01.2021

Priority:

(30) Convention priority:
10.07.2013 US 61/844,499

(43) Application published: 16.08.2017 Bull. № 23

(45) Date of publication: 28.01.2021 Bull. № 4

(85) Commencement of national phase: 10.02.2016

(86) PCT application:
US 2014/045675 (08.07.2014)

(87) PCT publication:
WO 2015/006280 (15.01.2015)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B.Spasskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i
Partnery"

(72) Inventor(s):

DENINNO Majkl Pol (US),
ANDERSON Kori (US),
KONROJ Erika Linn (US),
FRIMAN Brajan A. (US),
GROTEKHEJS Peter Diderik Yan (US),
ADIDA-RUA Sara Sabina (US),
KHARLI Dennis Dzhejms (US),
PER Fabris Zhan Denis (US),
SILINA Alina (US),
YU Dzhonni (US),
CHZHOU Tszinlan (US)

(73) Proprietor(s):

VERTEKS FARMASYUTIKALZ
INKORPOREJTED (US)

(54) AMIDES OF CONDENSED PIPERIDINE AS MODULATORS OF ION CHANNELS

(57) Abstract:

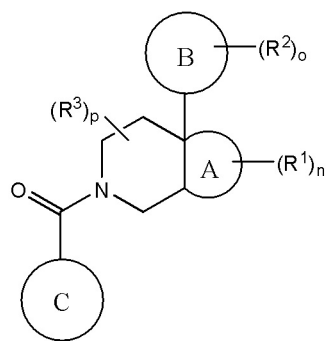
FIELD: organic chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where, independently for each case, ring A is a condensed cyclopropyl or 4–6-member heterocycloalkyl ring containing 1–2 oxygen atoms; ring B is an unsubstituted phenyl or 5–6 membered monocyclic heteroaryl ring, containing 1–2 heteroatoms selected

from nitrogen and sulfur; ring C is selected from substituted phenyl or substituted pyridine, structures of which are specified in claim 1. Invention also relates to specific compounds described by formula I, a pharmaceutical composition based on described compounds, method for inhibiting voltage-dependent sodium ion channel and method of treating said diseases, based on use of compound of formula I.

EFFECT: obtaining novel heterocyclic compounds
which inhibit voltage-dependent ion sodium channel
NaV 1.7.

27 cl, 4 tbl



I

R U 2 7 4 1 8 1 0 C 2

R U 2 7 4 1 8 1 0 C 2

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 61/844499, зарегистрированной 10 июля 2013 года, полное содержание которой включено в изобретение посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] Изобретение относится к соединениям, применяемым в качестве ингибиторов ионных каналов. Изобретение также предлагает фармацевтически приемлемые композиции, включающие соединения изобретения, и способы применения композиций при лечении различных нарушений.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Боль представляет собой защитный механизм, который позволяет здоровым животным избегать повреждения тканей и предотвращать дальнейшее травмирование поврежденной ткани. Тем не менее, существует много состояний, при которых боль продолжает действовать и после исполнения ею полезной функции, или когда для пациентов необходимо подавление болевого синдрома. Считают, что потенциалзависимые натриевые каналы играют особо важную роль в передаче болевых сигналов. Это убеждение основано на известной роли этих каналов при нормальной физиологии, при патологических состояниях, возникающих в результате мутаций в генах натриевых каналов, на предклинических исследованиях на модели заболевания на животных и на клинической эффективности известных лекарственных средств, модулирующих натриевые каналы (Cummins, T. R., Sheets, P. L., and Waxman, S. G., The roles of sodium channels in nociception: Implications for mechanisms of pain. Pain 131 (3), 243 (2007); England, S., Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics. Expert Opin Investig Drugs 17 (12), 1849 (2008); Krafte, D. S. and Bannan, A. W., Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities. Curr Opin Pharmacol 8 (1), 50 (2008)).

[0004] Потенциалзависимые натриевые каналы (NaV's) представляют собой основные биологические медиаторы передачи электрических сигналов. NaV's являются первичными медиаторами быстрого скачка потенциала действия для многих типов возбудимых клеток (например, нейронов, скелетных миоцитов, кардиомиоцитов) и, в силу этого, имеют важное значение для инициирования сигнализации в этих клетках (Hille, Bertil, Ion Channels of Excitable Membranes, Third ed. (Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 2001)). В связи с этой ролью, которую NaV's играют в инициации и распространении нервных сигналов, антагонисты, которые снижают токи натриевых каналов, могут предотвращать или снижать нейронную сигнализацию. Поэтому натриевые каналы рассматривают в качестве возможных мишеней при патологических состояниях, для которых предполагается, что снижение возбудимости облегчает клинические симптомы, такие как боль, эпилепсия, а также некоторые сердечные аритмии. (Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O., and Krupp, J. J., Voltage-gated sodium channels in neurological disorders. CNS Neurol Disord Drug Targets 7 (2), 144 (2008)).

[0005] Натриевые каналы образуют подсемейство суперсемейства потенциалозависимых ионных каналов, и это подсемейство включает 9 изоформ, обозначаемых как NaV 1.1–NaV 1.9. Локализации девяти изоформ в тканях варьируют в широких пределах. NaV 1.4 является основным натриевым каналом скелетных мышц, а NaV 1.5 представляет собой основной натриевый канал кардиомиоцитов. Натриевые каналы NaV 1.7, 1.8 и 1.9 локализованы, главным образом, в периферической нервной системе, тогда как NaV 1.1, 1.2, 1.3 и 1.6 являются нейронными каналами, обнаруживаемыми как в центральной, так и в периферической, нервных системах.

Функциональное поведение девяти изоформ является аналогичным, но отличается спецификой их потенциалозависимых и кинетических свойств (Catterall, W. A., Goldin, A. L., and Waxman, S. G., International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol Rev* 57 (4), 397 (2005)).

[0006] Натриевые каналы были определены в качестве главной мишени для применяемых в клинике фармацевтических средств, которые облегчают боль (Cummins, T. R., Sheets, P. L., and Waxman, S. G., The roles of sodium channels in nociception: Implications for mechanisms of pain. *Pain* 131 (3), 243 (2007)). Анестезирующие средства местного действия, такие как лидокаин, блокируют боль путем ингибирования натриевых каналов. Эти соединения обеспечивают эффективное снижение местной боли, но они не могут прекращать нормальную физиологическую острую боль и регулировать сенсорные входы. Системное введение этих соединений вызывает дозолIMITИРУЮЩИЕ побочные эффекты, которые обычно объясняются блокированием нервных каналов в центральной нервной системе (тошнота, седативный эффект, спутанность сознания, атаксия). Могут также возникать и сердечные побочные эффекты, и, действительно, эти соединения также применяют в качестве антиаритмических препаратов 1 класса, предположительно, вследствие блокирования ими NaV 1.5 каналов в сердце. Были также выдвинуты предположения, что другие соединения, которые обладают доказанной эффективностью при облегчении боли, действуют путем блокирования натриевого канала, в том числе карбамазепин, ламотригин и трициклические антидепрессанты (Soderpalm, B., Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. *Eur J Pain* 6 Suppl A, 3 (2002); Wang, G. K., Mitchell, J., and Wang, S. Y., Block of persistent late Na⁺ currents by antidepressant sertraline and paroxetine. *J Membr Biol* 222 (2), 79 (2008)). Эти соединения проявляют также дозолIMITИРУЮЩИЕ побочные эффекты, подобные тем, которые характерны для анестезирующих средств местного действия. Предполагается, что антагонисты, которые специфически блокируют только изоформу (изоформы), являющуюся критически важной для ноцицепции, обладают повышенной эффективностью, поскольку снижение побочных эффектов, вызванных блокированием каналов, не являющихся мишенью, могло бы позволить применение более высоких доз и, следовательно, более полное блокирование изоформ каналов, выбранных в качестве мишеней.

[0007] Четыре изоформы натриевых каналов, NaV 1.3, 1.7, 1.8 и 1.9 были конкретно указаны в качестве возможных мишеней боли. NaV 1.3 в норме обнаруживается в чувствительных к боли нейронах дорсальных корешковых ганглиев (DRG) только на начальной стадии развития, и он пропадает вскоре после рождения, как у людей, так и у грызунов. Тем не менее, было обнаружено, что повреждающие нерв травмы приводят к обратному появлению NaV 1.3 каналов в нейронах дорсальных корешковых ганглиев, и это может способствовать аномальной передаче болевых сигналов при различных хронических болевых состояниях, являющихся результатом повреждения нерва (нейропатическая боль). Эти данные позволяют предположить, что лекарственное блокирование NaV 1.3 могло бы стать эффективным методом лечения нейропатической боли. В противовес этой идеи, глобальный генетический нокаут NaV 1.3 у мышей не предотвращает развития аллодинии в моделях нейропатической боли на мышцах (Nassar, M. A. et al., Nerve injury induces robust allodynia and ectopic discharges in NaV 1.3 null mutant mice. *Mol Pain* 2, 33 (2006)). Остается неясным, могут ли компенсаторные изменения в других каналах приводить к возникновению нормальной физиологической нейропатической боли у мышей с нокаутом NaV 1.3, хотя сообщалось, что нокаут NaV 1.1 приводит к резкому повышению регуляции NaV 1.3. Обратный эффект при нокаутах

NaV 1.3 мог бы объяснить эти результаты.

[0008]NaV 1.7, 1.8 и 1.9 в высокой степени экспрессируют в нейронах дорсальных корешковых ганглиев, в том числе в нейронах, чьи аксоны формируют С-волокна и А-δ нервные волокна, которые, как считают, передают большинство болевых сигналов из ноцицептивных окончаний в центральную нервную систему. Также как в случае NaV 1.3, экспрессия NaV 1.7 возрастает после травмирования нерва, и она может способствовать возникновению состояний нейропатической боли. Локализация NaV 1.7, 1.8 и 1.9 в ноцицепторах позволила сделать предположение, что уменьшение натриевых токов через эти каналы могло бы облегчать боль. И на самом деле, специфические процедуры, которые снижают уровни этих каналов, доказали свою эффективность в моделях боли на животных.

[0009]Специфическое снижение NaV 1.7 у грызунов с помощью различных многочисленных методов приводит к снижению наблюдаемых болевых поведений на животных моделях. Инъекция конструкции вирусной антисмысловой NaV 1.7 кДНК значительно снижает нормальные физиологические ответные болевые реакции, возникающие в результате воспаления или механической травмы (Yeomans, D. C. et al., Decrease in inflammatory hyperalgesia by herpes vector-mediated knockdown of NaV 1.7 sodium channels in primary afferents. *Hum Gene Ther* 16 (2), 271 (2005)). Аналогично, генетический нокаут NaV 1.7 в ряде ноцицептивных нейронов уменьшал острую и воспалительную боль в моделях на мышах (Nassar, M. A. et al., Nociceptor-specific gene deletion reveals a major role for NaV 1.7 (PN1) in acute and inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 (34), 12706 (2004)). Глобальный нокаут NaV 1.7 у мышей приводит к смерти новорожденных детенышей, предположительно, вследствие нарушения возможности находить корм с помощью обоняния. Селективная абляция NaV1.7 как в сенсорных, так и симпатических нейронах, у мышей предотвращает механическую и термическую гиперчувствительность, вызываемую воспалением и повреждением нерва, и ослабляет нормальные физиологические ответные реакции отдергивания лапки при воздействии вызывающего боль тепла (Minett, M.S. et al., Distinct Nav1.7-dependent pain sensations require different sets of sensory and sympathetic neurons. *Nat Comm* 3, 791 (2012)), что объясняет наличие безболевого фенотипа людей с потерей функции NaV1.7 в результате мутации.

[0010]Способы лечения, которые селективно снижают каналы NaV 1.8 в моделях на грызунах, эффективно понижают болевую чувствительность. Нокдаун NaV 1.8 у крыс в результате интратекальной инъекции антисмысловых олигонуклеотидов снижает нейропатическое болевое поведение, оставляя при этом в неизменном виде ощущение острой боли (Lai, J. et al., Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, NaV 1.8. *Pain* 95 (1-2), 143 (2002); Porreca, F. et al., A comparison of the potential role of the tetrodotoxin-insensitive sodium channels, PN3/SNS and NaN/SNS2, in rat models of chronic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96 (14), 7640 (1999)). Глобальный генетический нокаут NaV 1.8 у мышей или специфическое разрушение нейронов, экспрессирующих NaV 1.8, значительно снижает ощущение острой механической, воспалительной и висцеральной боли (Akopian, A. N. et al., The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways. *Nat Neurosci* 2 (6), 541 (1999); Abrahamsen, B. et al., The cell and molecular basis of mechanical, cold, and inflammatory pain. *Science* 321 (5889), 702 (2008); Laird, J. M., Souslova, V., Wood, J. N., and Cervero, F., Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in NaV 1.8 (SNS/PN3)-null mice. *J Neurosci* 22 (19), 8352 (2002)). В отличие от антисмысловых экспериментов на крысах, после повреждения нерва у генетически нокаутных мышей наблюдается развитие

нормального физиологического нейропатического болевого поведения (Lai, J. et al., Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, NaV1.8. *Pain* 95 (1-2), 143 (2002); Akopian, A. N. et al., The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways. *Nat Neurosci* 2 (6), 541 (1999);

- 5 Abrahamsen, B. et al., The cell and molecular basis of mechanical, cold, and inflammatory pain. *Science* 321 (5889), 702 (2008); Laird, J. M., Souslova, V., Wood, J. N., and Cervero, F., Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in NaV 1.8 (SNS/PN3)-null mice. *J Neurosci* 22 (19), 8352 (2002)).

- [0011]У мышей с глобальным нокаутом NaV 1.9 снижалась чувствительность к боли, вызванной воспалением, несмотря на их физиологически нормальное поведение при острой и нейропатической боли (Amaya, F. et al., The voltage-gated sodium channel Na(v) 1.9 is an effector of peripheral inflammatory pain hypersensitivity. *J Neurosci* 26 (50), 12852 (2006); Priest, B. T. et al., Contribution of the tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel NaV1.9 to sensory transmission and nociceptive behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102 (26), 9382 (2005)). Spinal knockdown of NaV 1.9 had no apparent effect on pain behavior in rats (Porreca, F. et al., A comparison of the potential role of the tetrodotoxin-insensitive sodium channels, PN3/SNS and NaN/SNS2, in rat models of chronic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96 (14), 7640 (1999)).

- [0012]Понимание роли NaV каналов в физиологии и патологии человека значительно продвинулось вперед в результате открытия и анализа естественных природных мутаций человека. Мутации NaV 1.1 и NaV 1.2 вызывают различные формы эпилепсии (Fujiwara, T., Clinical spectrum of mutations in SCN1A gene: severe myoclonic epilepsy in infancy and related epilepsies. *Epilepsy Res* 70Suppl 1, S223 (2006); George, A. L., Jr., Inherited disorders of voltage-gated sodium channels. *J Clin Invest* 115 (8), 1990 (2005); Misra, S. N., Kahlig, K. M., and George, A. L., Jr., Impaired NaV1.2 function and reduced cell surface expression in benign familial neonatal-infantile seizures. *Epilepsia* 49 (9), 1535 (2008). Мутации NaV 1.4 являются причиной мышечных нарушений, таких как врожденная парамииотония (Vicart, S., Sternberg, D., Fontaine, B., and Meola, G., Human skeletal muscle sodium channelopathies. *Neurol Sci* 26 (4), 194 (2005)). Мутации NaV 1.5 приводят к нарушениям сердечной деятельности, таким как синдром Бругада и синдром удлиненного интервала QT (Bennett, P. B., Yazawa, K., Makita, N., and George, A. L., Jr., Molecular mechanism for an inherited cardiac arrhythmia. *Nature* 376 (6542), 683 (1995); Darbar, D. et al., Cardiac sodium channel (SCN5A) variants associated with atrial fibrillation. *Circulation* 117 (15), 1927 (2008); Wang, Q. et al., SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 80 (5), 805 (1995).

- [0013]Недавние исследования показали, что мутации в гене, который кодирует NaV 1.7 канал (SCN9A), могут вызывать как усиленные, так и ослабленные болевые синдромы. В исследовании группы Ваксмана (Waxman) и в других исследованиях были выявлены, по меньшей мере, 15 мутаций, которые вызывают усиление тока, протекающего через NaV 1.7, и которые имеют отношение к доминантным врожденным болевым синдромам. Мутации, которые понижают порог активации NaV 1.7, являются причиной наследственной эритромелалгии (ИЕМ). Пациенты, страдающие наследственной эритромелалгией, испытывают аномальную жгучую боль в конечностях. Мутации, которые затрагивают физиологически нормальные инактивирующие свойства NaV 1.7, вызывают пролонгированные натриевые токи и являются причиной пароксизмального экстремального болевого расстройства (PERD). Пациенты, страдающие пароксизмальным экстремальным болевым расстройством, испытывают симптомы окологлазной, околочелюстной и ректальной боли, которая прогрессирует на

протяжении всей жизни (Drenth, J. P. et al., SCN9A mutations define primary erythralgia as a neuropathic disorder of voltage gated sodium channels. J Invest Dermatol 124 (6), 1333 (2005); Estacion, M. et al., NaV 1.7 gain-of-function mutations as a continuum: A1632E displays physiological changes associated with erythromelalgia and paroxysmal extreme pain disorder mutations and produces symptoms of both disorders. J Neurosci 28 (43), 11079 (2008)).

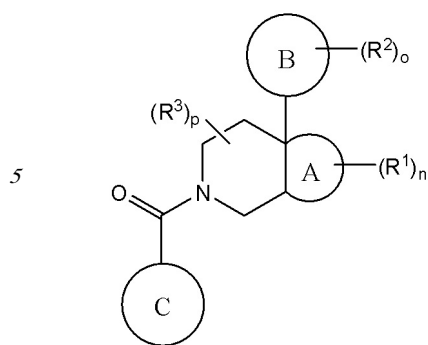
[0014] Недавно несколькими группами научных исследователей были описаны нуль-мутации NaV 1.7 у больных людей (Ahmad, S. et al., A stop codon mutation in SCN9A causes lack of pain sensation. Hum Mol Genet 16 (17), 2114 (2007); Cox, J. J. et al., An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. Nature 444 (7121), 894 (2006); Goldberg, Y. P. et al., Loss-of-function mutations in the NaV 1.7 gene underlie congenital indifference to pain in multiple human populations. Clin Genet 71 (4), 311 (2007)). Во всех случаях, пациенты характеризуются врожденной нечувствительностью к боли. Эти пациенты не сообщают о чувстве боли ни при каких обстоятельствах. Многие из этих пациентов переносят тяжелые травмы в раннем детстве, так как у них отсутствует защитная физиологически нормальная болевая реакция, которая помогает избежать повреждения ткани и способствует выработке соответствующих навыков защитного поведения. Помимо явно выраженной нечувствительности к боли и пониженного или отсутствующего чувства обоняния (Goldberg, Y. P. et al., Loss-of-function mutations in the NaV 1.7 gene underlie congenital indifference to pain in multiple human populations. Clin Genet 71 (4), 311 (2007)), эти пациенты выглядят практически здоровыми. Несмотря на физиологически нормальный высокий уровень экспрессии NaV 1.7 в симпатических нейронах (Toledo-Aral, J. J. et al., Identification of PN1, a predominant voltage-dependent sodium channel expressed principally in peripheral neurons. Proc Natl Acad Sci U S A 94 (4), 1527 (1997)) и в хромафинных клетках надпочечника (Klugbauer, N., Lacinova, L., Flockerzi, V., and Hofmann, F., Structure and functional expression of a new member of the tetrodotoxin-sensitive voltage-activated sodium channel family from human neuroendocrine cells. EMBO J 14 (6), 1084 (1995)), эти пациенты с нуль-мутацией NaV 1.7 не проявляют признаков нейроэндокринного нарушения или дисфункции симпатической нервной системы.

[0015] Мутации, приводящие к приобретению функции NaV 1.7, которая вызывают боль, в сочетании с мутациями, приводящими к потере функции NaV 1.7, которая прекращают боль, обеспечивают веское доказательство того, что NaV 1.7 играет важную роль в передаче болевого сигнала у человека. Относительно хорошее состояние здоровья пациентов с нуль-мутацией NaV 1.7 указывает на то, что абляция NaV 1.7 хорошо переносится этими пациентами.

[0016] К сожалению, эффективность применяемых в настоящее время блокаторов натриевых каналов для описанных выше болезненных состояний в значительной степени ограничена целым рядом побочных эффектов. Эти побочные эффекты включают различные нарушения центральной нервной системы, такие как нечеткость зрения, головокружение, тошнота и седативный эффект, а также являющиеся потенциально более опасными для жизни нарушения сердечного ритма и сердечную недостаточность. Следовательно, все еще существует необходимость в создании дополнительных антагонистов Na каналов, предпочтительно, тех, которые обладают более высокой активностью и меньшим количеством побочных эффектов.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0017] Было обнаружено, что соединения этого изобретения и содержащие их фармацевтически приемлемые композиции могут применяться в качестве ингибиторов потенциалзависимых натриевых каналов. Эти соединения или их фармацевтически приемлемая соль имеют общую формулу I

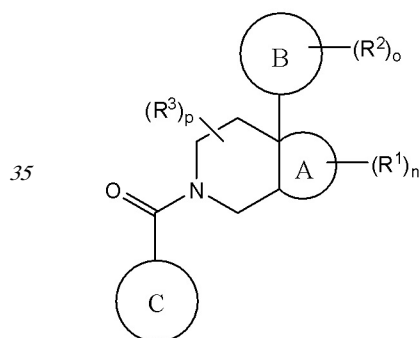


I

[0018] Эти соединения и фармацевтически приемлемые композиции применяют для лечения или облегчения тяжести целого ряда заболеваний, нарушений или состояний, включающих, но этим не ограничивая, острую, хроническую, нейропатическую или воспалительную боль, артрит, мигрень, кластерные головные боли, тригеминальную невралгию, невралгию при опоясывающем лишае, неспецифические невралгии, эпилепсию или эпилептические состояния, нейродегенеративные нарушения, психические расстройства, тревожное состояние, подавленное состояние, биполярное аффективное расстройство, миотонию, аритмию, двигательные расстройства, нейроэндокринные расстройства, атаксию, рассеянный склероз, синдром раздраженной толстой кишки, недержание, висцеральную боль, боль при остеоартрите, постгерпетическую невралгию, диабетическую нейропатию, радикулит, воспаление седалищного нерва, боль в пояснице, боль в голове или шее, сильную или неутихающую боль, ноцицептивную боль, приступ неконтролируемой боли, послеоперационную боль, боль, связанную с онкологическим заболеванием, инсульт, ишемию головного мозга, травматическое повреждение головного мозга, амиотрофический боковой склероз, стенокардию, вызванную стрессом или физической нагрузкой, учащенное сердцебиение, гипертензию, мигрень или аномальную моторику желудочно-кишечного тракта.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0019] В одном аспекте, изобретение предлагает соединения формулы I



I

или их фармацевтически приемлемую соль,
где, независимо для каждого случая:

кольцо A представляет собой конденсированное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо;

кольцо B представляет собой замещенное или незамещенное арильное или гетероарильное кольцо;

кольцо C представляет собой замещенное или незамещенное арильное или

гетероарильное кольцо;

R^1 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, фтор-C1-C6 алкил, фтор-C1-C6 алкокси или оксо;

R^2 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, фтор-C1-C6 алкил, фтор-C1-C6 алкокси, $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SO_2R^7 , CO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$ или (C1-C8)- R^8 , где до двух CH_2 звеньев могут быть заменены на O, CO, CF_2 или NR^7 ;

R^3 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, фтор-C1-C6 алкил или фтор-C1-C6 алкокси;

n, o и p представляют собой целые числа от 0 до 4 включительно;

R^7 представляет собой H, C1-C6 алкил, CHF_2 , CF_3 или C3-C8 циклоалкил; и

R^8 представляет собой H, CF_3 , CO_2R^7 , OH, арил, гетероарил, C3-C8 циклоалкил, гетероциклоалкил, $N(R^7)_2$, NR^7COR^7 , $CON(R^7)_2$, CN или SO_2R^7 .

[0020]Применительно к этому изобретению, химические элементы обозначаются в соответствии с Периодической таблицей элементов по версии реферативного химического журнала Chemical Abstracts, приведенной в справочнике Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в учебных пособиях "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых включено в изобретение путем ссылки на них.

[0021]Описанные в изобретении соединения могут быть необязательно замещены с помощью одного или более заместителей, таких как приведенные в общем виде выше или проиллюстрированные с помощью конкретных классов, подклассов и типов соединений изобретения. Фразу "необязательно замещенный" используют взаимозаменяемо с фразой "замещенный или незамещенный". Описанные в изобретении переменные в формуле I охватывают конкретные группы, такие как, например, алкил или циклоалкил. Если не указано иначе, то каждая из конкретных групп для переменных может быть необязательно замещена с помощью одного или более заместителей, таких как галоген, циано, оксоалкокси, гидроксид, амино, нитро, арил, галогеналкил и алкил. Например, алкильная группа может быть необязательно замещена с помощью одного или более галогенов, циано, оксоалкокси, гидроксид, амино, нитро, арилов, галогеналкилов и алкилов. В качестве дополнительного примера, арильная группа может быть необязательно замещена с помощью одного или более галогенов, циано, алкокси, гидроксид, нитро, галогеналкилов и алкилов. Для обычного специалиста в этой области является очевидным, что комбинации заместителей, предусматриваемые этим изобретением, являются такими комбинациями, которые приводят к образованию стабильных или химически осуществимых соединений. Используемый в изобретении термин "стабильные" относится к соединениям, которые практически не изменяются под воздействием условий, при которых их получают, анализируют и, предпочтительно, извлекают, очищают и применяют с одной или более раскрытыми в изобретении целями. В некоторых вариантах осуществления, стабильное соединение или химически осуществимое соединение представляет собой соединение, которое практически не изменяется в процессе хранения при температуре 40°C или менее, в отсутствие влаги или других реакционных с химической точки зрения условий в течение, по меньшей

мере, недели. Когда две алкоксильные группы связаны с одним и тем же атомом или со смежными атомами, две алкоксильные группы могут образовывать кольцо вместе с атомом (атомами), с которым они соединены.

[0022]Обычно, термин "замещенный", независимо от того, предшествует ему термин "необязательно" или нет, относится к замене водородных радикалов в данной структуре на радикал указанного заместителя. Конкретные заместители описаны выше в определениях и ниже в описании соединений и их примеров. Если не указано иначе, то необязательно замещенная группа может иметь заместитель в каждом способном к замещению положении в группе, и когда более чем одно положение в любой данной структуре может быть замещено с помощью более чем одного заместителя, выбранного из указанной группы, заместитель может быть или одинаковым, или отличающимся, в каждом положении. Кольцевой заместитель, такой как гетероциклоалкил, может быть связан с другим кольцом, таким как циклоалкил, с образованием спиро-бициклической кольцевой системы, например, когда оба кольца совместно используют один общий атом. Для обычного специалиста в этой области является очевидным, что комбинации заместителей, предусматриваемые этим изобретением, являются такими комбинациями, которые приводят к образованию стабильных или химически осуществимых соединений.

[0023]Используемая в изобретении фраза "вплоть до" относится к нулю или любому целому числу, которое равно или меньше чем число, которое следует после этой фразы. Например, "вплоть до 3" обозначает любое одно число из 0, 1, 2 и 3.

[0024]Используемый в изобретении термин "алифатический", "алифатическая группа" или "алкил" означает линейную (то есть, неразветвленную) или разветвленную, замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной или которая содержит одну или две единицы ненасыщенности. Если не указано иначе, то алифатические группы содержат 1-20 алифатических углеродных атомов. В некоторых вариантах осуществления, алифатические группы содержат 1-10 алифатических углеродных атомов. В других вариантах осуществления, алифатические группы содержат 1-8 алифатических углеродных атомов. В еще одних вариантах осуществления, алифатические группы содержат 1-6 алифатических углеродных атомов, и в еще одних вариантах осуществления, алифатические группы содержат 1-4 алифатических углеродных атомов. Подходящие алифатические группы включают, но этим не ограничивая, линейные или разветвленные, замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные, алкинильные группы. Термин "циклоалифатический" или "циклоалкил" обозначает моноциклический углеводород, бициклический или трициклический углеводород, который является полностью насыщенным или который содержит одну или более единиц ненасыщенности, но который не является ароматическим и имеет единственную точку присоединения к остальной части молекулы. В некоторых вариантах осуществления, "циклоалифатический" относится к моноциклическому C₃-C₈ углеводороду или бициклическому C₈-C₁₂ углеводороду, который является полностью насыщенным или который содержит одну или более единиц ненасыщенности, но который не является ароматическим, который имеет единственную точку присоединения к остальной части молекулы, где любое индивидуальное кольцо в указанной бициклической кольцевой системе имеет 3-7 членов.

[0025]Если не указано иначе, то используемый в изобретении термин "гетероцикл", "гетероциклил", "гетероциклоалифатический", "гетероциклоалкил" или "гетероциклический" обозначает неароматические, моноциклические, бициклические или трициклические кольцевые системы, в которых один или более кольцевых атомов в одном или более кольцевых членах представляет собой независимо выбранный

гетероатом. Гетероциклическое кольцо может быть насыщенным или может содержать одну или более ненасыщенных связей. В некоторых вариантах осуществления, "гетероцикл", "гетероциклил", "гетероциклоалифатическая", "гетероциклоалкильная" или "гетероциклильная" группа имеет от трех до четырнадцати кольцевых атомов, где

5 один или более кольцевых атомов являются гетероатомом, независимо выбранным из кислорода, серы, азота или фосфора, и каждое кольцо в кольцевой системе содержит от 3 до 7 кольцевых атомов.

[0026] Термин "гетероатом" означает кислород, серу, азот, фосфор или кремний (в том числе, любую окисленную форму азота, серы, фосфора или кремния;

10 кватернизованную форму любого основного азота или; способный к замещению азот гетероциклического кольца, например, N (как в 3,4-дигидро-2Н-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR^+ (как в N,N-ди-замещенном пирролидиниле)).

[0027] Используемый в изобретении термин "ненасыщенный" означает, что фрагмент имеет одну или более единиц ненасыщенности, но не является ароматическим.

15 [0028] Используемый в изобретении термин "алкокси" или "тиоалкил" относится к определенной ранее алкильной группе, присоединенной к основной углеродной цепи через атом кислорода ("алкокси") или серы ("тиоалкил").

[0029] Термин "арил", используемый отдельно или в качестве части более крупного фрагмента, как в "аралкиле", "арилкиле", "аралкокси", "арилкокси" или

20 "арилоксиалкиле", относится к моноциклическим, бициклическим и трициклическим кольцевым системам, имеющим суммарно от пяти до четырнадцати кольцевых углеродных атомов, где, по меньшей мере, одно кольцо в системе является ароматическим, и где каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 кольцевых углеродных атомов. Термин "арил" может использоваться взаимозаменяемо с термином "арильное

25 кольцо".

[0030] Термин "гетероарил", используемый отдельно или в качестве части более крупного фрагмента, как в "гетероаралкиле" или "гетероарилалкокси", относится к моноциклическим, бициклическим и трициклическим кольцевым системам, имеющим суммарно от пяти до четырнадцати кольцевых углеродных атомов, где, по меньшей

30 мере, одно кольцо в системе является ароматическим, и где каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 кольцевых атомов. Термин "гетероарил" может использоваться взаимозаменяемо с термином "гетероарильное кольцо" или термином "гетероароматический".

35 [0031] Термин "алкилиденовая цепь" относится к линейной или разветвленной углеродной цепи, которая может быть полностью насыщенной или иметь одну или более единиц ненасыщенности и иметь две точки присоединения к остальной части молекулы.

[0032] Если не указано иначе, то предполагается, что изображенные в изобретении структуры также включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные

40 и геометрические (или конформационные)) формы структуры; например, R и S конфигурации для каждого центра асимметрии, (Z) и (E) изомеры при наличии двойной связи, и цис и транс конформационные изомеры. Поэтому, индивидуальные стереохимические изомеры, так же как и энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные) смеси настоящих соединений входят в объем


45 изобретения.

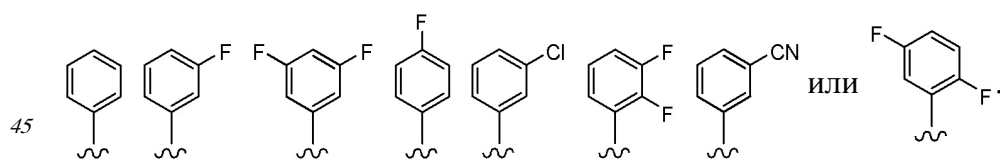
Если не указано иначе, то все таутомерные формы соединений изобретения входят в объем изобретения. Таким образом, в объем изобретения входят таутомеры соединений формулы I.

[0033] Кроме того, если не указано иначе, то подразумевается, что изображенные в изобретении структуры также включают соединения, которые отличаются только тем, что в них присутствует один или более изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения формулы I, в которых один или более атомов водорода заменены на дейтерий или тритий, или один или более углеродных атомов заменены на ^{13}C - или ^{14}C -обогащенный углерод, входят в объем этого изобретения. Такие соединения применяют, например, в качестве аналитических средств, зондов при исследовании биологической активности или блокаторов натриевых каналов с улучшенным терапевтическим профилем.

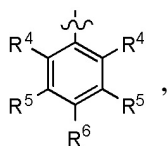
[0034] В одном варианте осуществления, изобретение предлагает соединения формулы I, где кольцо А представляет собой конденсированное циклоалкильное кольцо, кольцо В представляет собой арильное кольцо, и кольцо С представляет собой замещенный или незамещенный арил; R^1 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, фтор-C1-C6 алкил, фтор-C1-C6 алкокси или оксо; R^2 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, фтор-C1-C6 алкил, фтор-C1-C6 алкокси, $\text{N}(\text{R}^7)_2$, $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^7$, SO_2R^7 , CO_2R^7 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ или $(\text{C1-C8})-\text{R}^8$, где до двух CH_2 звеньев могут быть заменены на O, CO, CF_2 или NR^7 ; R^3 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, фтор-C1-C6 алкил или фтор-C1-C6 алкокси; n, o и p представляют собой целые числа от 0 до 4 включительно; R^7 представляет собой H, C1-C6 алкил, CHF_2 , CF_3 или C3-C8 циклоалкил; и R^8 представляет собой H, CF_3 , CO_2R^7 , OH, арил, гетероарил, C3-C8 циклоалкил, гетероциклоалкил, $\text{N}(\text{R}^7)_2$, NR^7COR^7 , $\text{CON}(\text{R}^7)_2$, CN или SO_2R^7 . В другом варианте осуществления, R^1 представляет собой C1-C6 алкил, галоген или оксо. В еще одном варианте осуществления, R^1 представляет собой CH_3 , F или оксо. В другом варианте осуществления, R^2 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, фтор-C1-C6 алкил, галоген, CN или (C1-C8) -или NR^7 . Более конкретно, R^2 представляет собой CH_3 , OCH_3 , CF_3 , F, Cl, Br, CN, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OtBu}$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. В еще одном варианте осуществления, R^3 представляет собой C1-C6 алкил. В еще одном варианте осуществления, R^3 представляет собой CH_3 .

[0035] В некоторых вариантах осуществления, кольцо А представляет собой  или

. В других вариантах осуществления, кольцо В представляет собой,



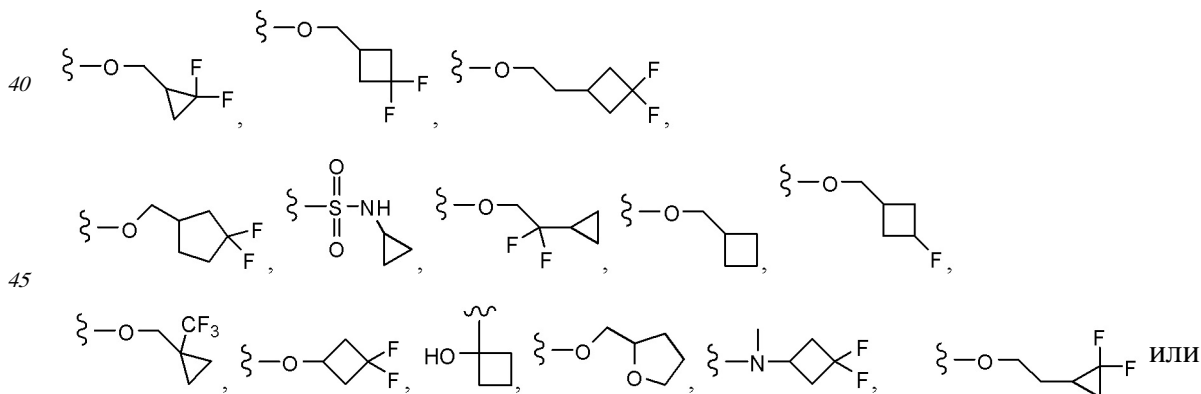
[0036] В одном варианте осуществления, кольцо С представляет собой

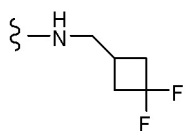


где R^4 представляет собой H, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN или OH; R^5 представляет собой H, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, OH, OR^7 , $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SO_2R^7 , CO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$, фтор-C1-C6 алкил или фтор-C1-C6 алкокси; R^6 представляет собой H, C1-C6 алкил, C3-C8 циклоалкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, OH, OR^7 , $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SR^7 , SOR^7 , SO_2R^7 , CO_2R^7 , NR^7COR^7 , $NR^7CO_2R^7$, $CON(R^7)_2$, $SO_2N(R^7)_2$, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, гетероциклоалкил, арил, гетероарил или линейный, разветвленный или циклический (C1-C8)- R^8 или фтор-(C1-C8)- R^8 , где до трех CH_2 звеньев могут быть заменены на O, CO, S, SO, SO_2 или NR^7 .

[0037] В еще одном варианте осуществления, два присутствующих заместителя R^4 и R^5 или R^5 и R^6 вместе с углеродами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное кольцо, включающее до 2 гетероатомов.

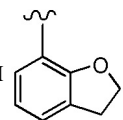
[0038] В еще одном варианте осуществления, R^4 представляет собой H, C1-C6 алкокси или галоген. R^4 может также представлять собой H, OCH_3 или F. В одном варианте осуществления, R^5 представляет собой H, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, OH или фтор-C1-C6 алкил. В другом варианте осуществления, R^5 представляет собой H, CH_3 , OCH_3 , F, Cl, CN, OH или CF_3 . В некоторых вариантах осуществления, R^6 представляет собой H, C1-C6 алкокси, фтор-C1-C6 алкокси, SO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$ или линейный, разветвленный или циклический (C1-C8)- R^8 или фтор-(C1-C8)- R^8 , где до трех CH_2 звеньев могут быть заменены на O, CO, S, SO, SO_2 или NR^7 . В некоторых вариантах осуществления, R^6 представляет собой H, $OCH_2CH_2CF_3$, $OCH_2CF(CH_3)_2$, $C(CH_3)_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $OCH(CH_3)CF_3$, $CH_2OCH_2CH_2CF_3$, $C(CH_3)_2OH$, OCH_2CH_2OtBu , $CH_2C(CH_3)_2OH$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2C(CH_3)_2OH$, $OCH_2CF_2CHF_2$, OCH_2CF_3 , $OCH_2CH_2OCF_3$, $OCH(CH_3)CF_2CHF_2$, SO_2CHF_2 , $OCH_2CF_2CH_3$, $OCH_2CH_2OCH_2CF_3$, OCH_2CF_3 , $OCH_2C(CH_3)_3$, $OCH_2CH(CH_3)CH_2CF_3$, $SO_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CF_3$, $OCH_2CF_2CHF_2$,





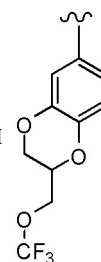
В одном варианте осуществления, R^4 и R^5 вместе с углеродами, к которым они присоединены, могут также образовывать необязательно замещенное кольцо, включающее до 2 гетероатомов.

[0039] В другом варианте осуществления, кольцо С представляет собой





В еще одних вариантах осуществления, R^5 и R^6 вместе с углеродами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное кольцо, включающее до 2

гетероатомов. В одном варианте осуществления, кольцо С представляет собой

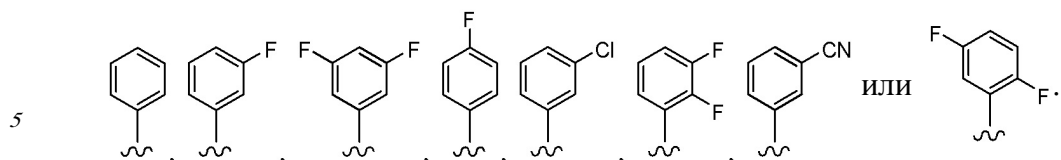


[0041] В другом варианте осуществления, изобретение предлагает соединения формулы I, где кольцо А представляет собой конденсированное циклоалкильное кольцо, кольцо В представляет собой арильное кольцо, и кольцо С представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил; R^1 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, фтор-C1-C6 алкил, фтор-C1-C6 алкокси или оксо; R^2 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, фтор-C1-C6 алкил, фтор-C1-C6 алкокси, $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SO_2R^7 , CO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$ или (C1-C8)- R^8 , где до двух CH_2 звеньев могут быть заменены на O, CO, CF_2 или NR^7 ; R^3 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, фтор-C1-C6 алкил или фтор-C1-C6 алкокси; n, o и p представляют собой целые числа от 0 до 4 включительно; R^7 представляет собой H, C1-C6 алкил, CHF_2 , CF_3 или C3-C8 циклоалкил; и R^8 представляет собой H, CF_3 , CO_2R^7 , OH, арил, гетероарил, C3-C8 циклоалкил, гетероциклоалкил, $N(R^7)_2$, NR^7COR^7 , $CON(R^7)_2$, CN или SO_2R^7 . В

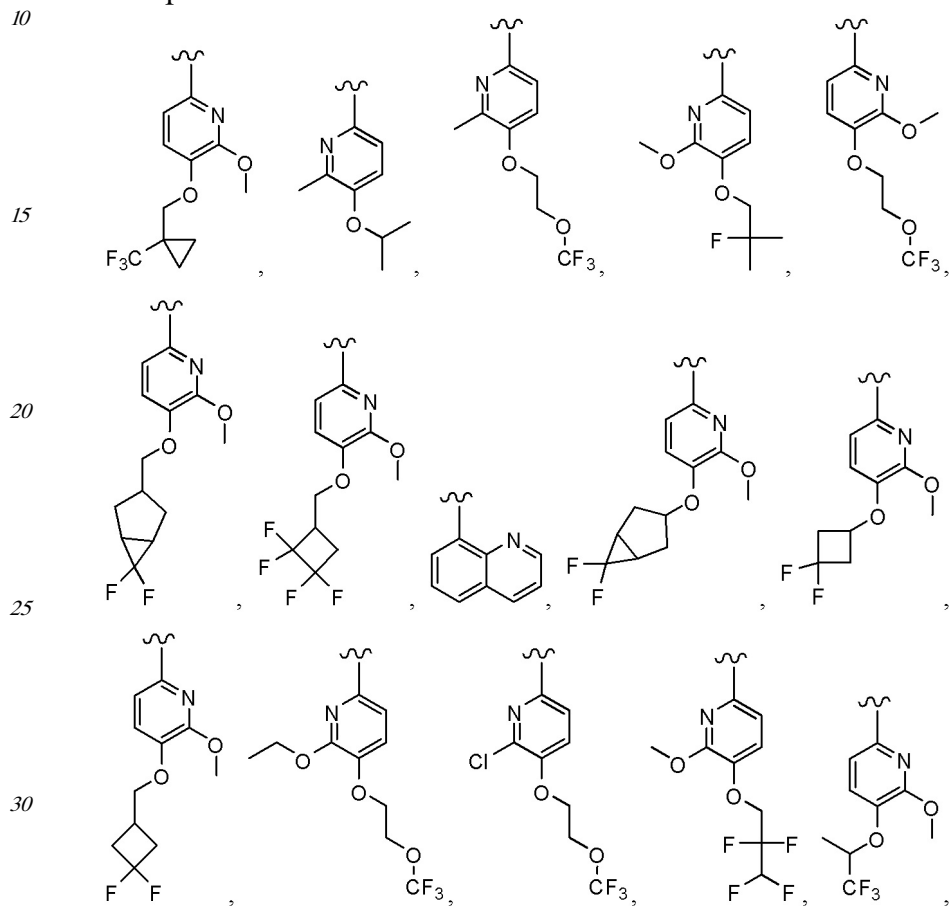
другом варианте осуществления, R^1 представляет собой C1-C6 алкил, галоген или оксо. В еще одном варианте осуществления, R^1 представляет собой CH_3 , F или оксо. В другом варианте осуществления, R^2 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, фтор-C1-C6 алкил, галоген, CN или (C1-C8)-или NR^7 . Более конкретно, R^2 представляет собой CH_3 , OCH_3 , CF_3 , F, Cl, Br, CN, OCH_2CH_2OtBu , $OCH_2CH(CH_3)_2$. В еще одном варианте осуществления, R^3 представляет собой C1-C6 алкил. В еще одном варианте осуществления, R^3 представляет собой CH_3 . В некоторых вариантах осуществления,

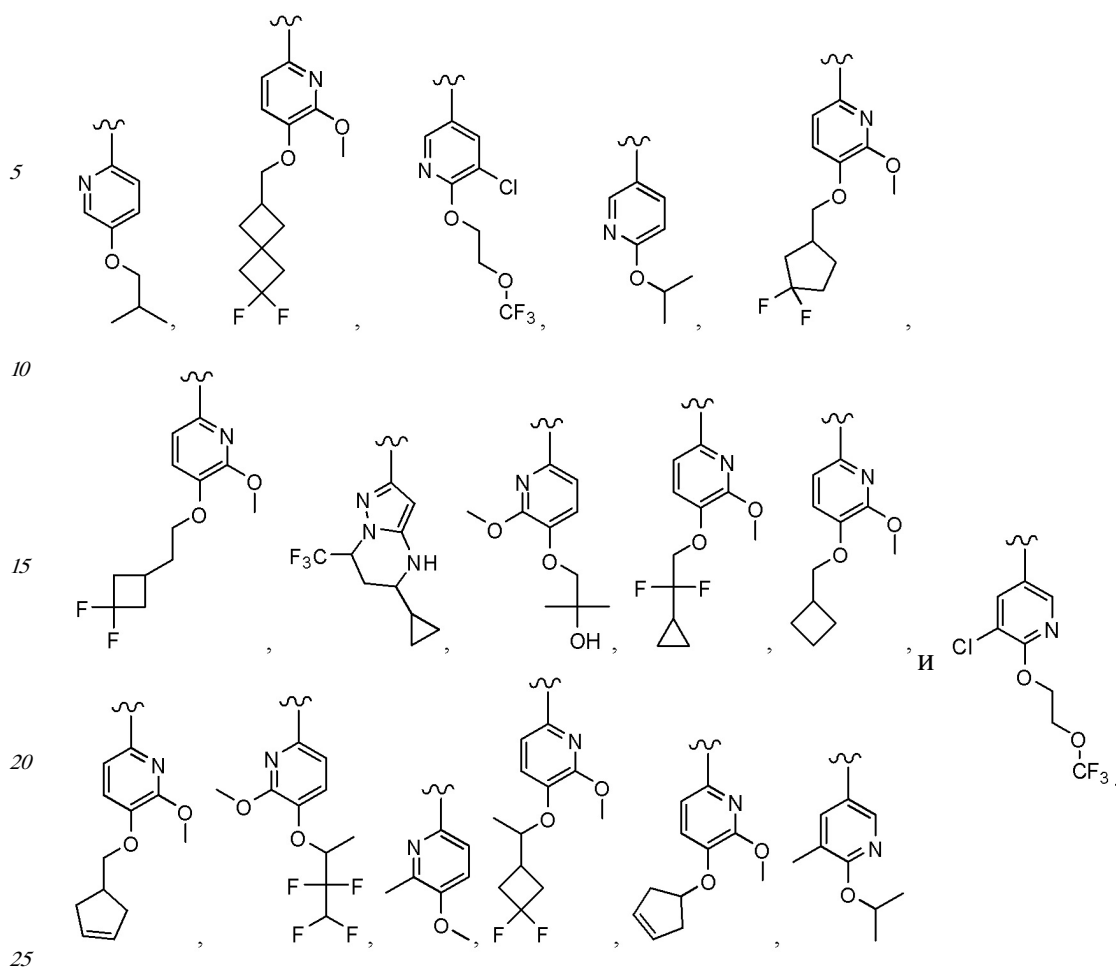
кольцо А представляет собой  или . В других вариантах осуществления, кольцо

В представляет собой,





[0042]В некоторых вариантах осуществления, кольцо С представляет собой пиридиальное или хинолиновое кольцо. В еще одном варианте осуществления, кольцо С выбирают из:





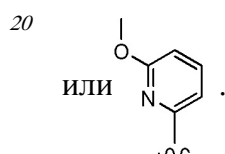
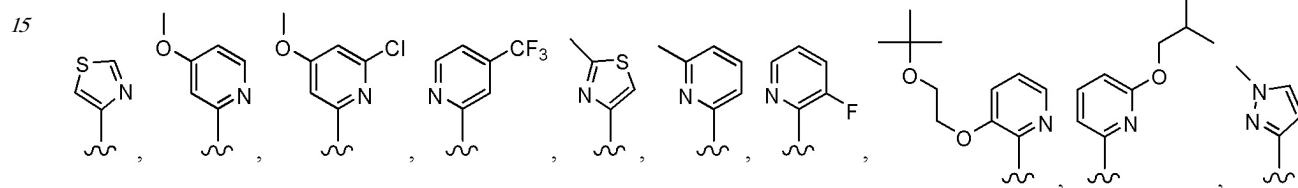
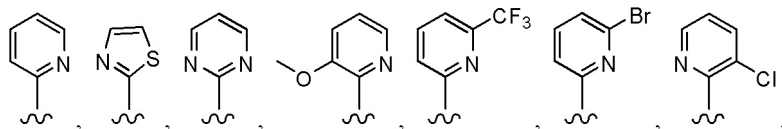
[0043] В другом варианте осуществления, изобретение предлагает соединения формулы I, где кольцо А представляет собой конденсированное циклоалкильное кольцо, кольцо В представляет собой гетероарильное кольцо, и кольцо С представляет собой замещенный или незамещенный арил; R^1 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, фтор-C1-C6 алкил, фтор-C1-C6 алкокси или оксо; R^2 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, фтор-C1-C6 алкил, фтор-C1-C6 алкокси, $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SO_2R^7 , CO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$ или (C1-C8)- R^8 , где до двух CH_2 звеньев могут быть заменены на O, CO, CF_2 или NR^7 ; R^3 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, фтор-C1-C6 алкил или фтор-C1-C6 алкокси; n, o и p представляют собой целые числа от 0 до 4 включительно; R^7 представляет собой H, C1-C6 алкил, CHF_2 , CF_3 или C3-C8 циклоалкил; и R^8 представляет собой H, CF_3 , CO_2R^7 , OH, арил, гетероарил, C3-C8 циклоалкил, гетероциклоалкил, $N(R^7)_2$, NR^7COR^7 , $CON(R^7)_2$, CN или SO_2R^7 . В другом варианте осуществления, R^1 представляет собой C1-C6 алкил, галоген или оксо. В еще одном варианте осуществления, R^1 представляет собой CH_3 , F или оксо. В другом варианте осуществления, R^2 представляет собой C1-C6 алкил, где до двух CH_2 звеньев могут быть заменены на O, CO, CF_2 или NR^7 . Более конкретно, R^2 представляет собой CH_3 , OCH_3 , CF_3 , F, Cl, Br, CN, OCH_2CH_2OtBu , $OCH_2CH(CH_3)_2$. В еще одном варианте

осуществления, R^3 представляет собой C1-C6 алкил. В еще одном варианте осуществления, R^3 представляет собой CH_3 . В некоторых вариантах осуществления,

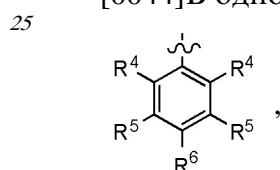
5 кольцо А представляет собой  или . В одном варианте осуществления, кольцо

В представляет собой пиридильное, тиазольное, пиримидиновое, пиразольное, фурановое, тиофеновое, пиррольное, оксазольное, имидазольное, изоксазольное, изотиазольное, пиридазиновое или пиразиновое кольцо. В другом варианте

10 осуществления, кольцо В представляет собой,



[0044] В одном варианте осуществления, кольцо С представляет собой



30 где R^4 представляет собой H, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN или OH; R^5 представляет собой H, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, OH, OR^7 , $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SO_2R^7 , CO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$, фтор-C1-C6 алкил или фтор-C1-C6 алкокси; R^6 представляет собой H, C1-C6 алкил, C3-C8 циклоалкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, OH, OR^7 , $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SR^7 , SOR^7 , SO_2R^7 , CO_2R^7 , NR^7COR^7 , $NR^7CO_2R^7$, $CON(R^7)_2$, $SO_2N(R^7)_2$, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, гетероциклоалкил, арил, гетероарил или линейный, разветвленный или циклический (C1-C8)- R^8 или фтор-(C1-C8)- R^8 , где до трех CH_2 звеньев

40 могут быть заменены на O, CO, S, SO, SO_2 или NR^7 .

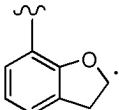
[0045] В еще одном варианте осуществления, два присутствующих заместителя R^4 и R^5 или R^5 и R^6 вместе с углеродами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное кольцо, включающее до 2 гетероатомов.

45 [0046] В еще одном варианте осуществления, R^4 представляет собой H, C1-C6 алкокси или галоген. R^4 может также представлять собой H, OCH_3 или F. В одном варианте осуществления, R^5 представляет собой H, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, OH

или фтор-С1-С6 алкил. В другом варианте осуществления, R^5 представляет собой Н, CH_3 , OCH_3 , F, Cl, CN, OH или CF_3 . В некоторых вариантах осуществления, R^6 представляет собой Н, С1-С6 алкокси, фтор-С1-С6 алкокси, SO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$ или линейный, разветвленный или циклический (С1-С8)- R^8 или фтор-(С1-С8)- R^8 , где до трех CH_2 звеньев могут быть заменены на О, СО, S, SO, SO_2 или NR^7 . В некоторых вариантах осуществления, R^6 представляет собой Н, $OCH_2CH_2CF_3$, $OCH_2CF(CH_3)_2$, $C(CH_3)_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $OCH(CH_3)CF_3$, $CH_2OCH_2CH_2CF_3$, $C(CH_3)_2OH$, OCH_2CH_2OtBu , $CH_2C(CH_3)_2OH$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2C(CH_3)_2OH$, $OCH_2CF_2CHF_2$, OCH_2CF_3 , $OCH_2CH_2OCF_3$, $OCH(CH_3)CF_2CHF_2$, SO_2CHF_2 , $OCH_2CF_2CH_3$, $OCH_2CH_2OCH_2CF_3$, OCH_2CF_3 , $OCH_2C(CH_3)_3$, $OCH_2CH(CH_3)CH_2CF_3$, $SO_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CF_3$, $OCH_2CF_2CHF_2$,



они присоединены, могут также образовывать необязательно замещенное кольцо, включающее до 2 гетероатомов.

[0047] В другом варианте осуществления, кольцо С представляет собой .

[0048] В еще одних вариантах осуществления, R^5 и R^6 вместе с углеродами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное кольцо, включающее до 2

гетероатомов. В одном варианте осуществления, кольцо С представляет собой .

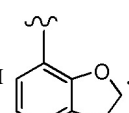
[0049] В другом варианте осуществления, изобретение предлагает соединения формулы I, где кольцо А представляет собой конденсированное гетероциклоалкильное кольцо, кольцо В представляет собой арильное кольцо, и кольцо С представляет собой замещенный или незамещенный арил; R^1 представляет собой С1-С6 алкил, С1-С6 алкокси, галоген, фтор-С1-С6 алкил, фтор-С1-С6 алкокси или оксо; R^2 представляет собой С1-

[0052] В еще одном варианте осуществления, два присутствующих заместителя R^4 и R^5 или R^5 и R^6 вместе с углеродами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное кольцо, включающее до 2 гетероатомов.

5 [0053] В еще одном варианте осуществления, R^4 представляет собой H, C1-C6 алкокси или галоген. R^4 может также представлять собой H, OCH_3 или F. В одном варианте осуществления, R^5 представляет собой H, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, OH
10 или фтор-C1-C6 алкил. В другом варианте осуществления, R^5 представляет собой H, CH_3 , OCH_3 , F, Cl, CN, OH или CF_3 . В некоторых вариантах осуществления, R^6 представляет собой H, C1-C6 алкокси, фтор-C1-C6 алкокси, SO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$ или линейный, разветвленный или циклический (C1-C8)- R^8 или фтор-(C1-C8)- R^8 , где до трех
15 CH_2 звеньев могут быть заменены на O, CO, S, SO, SO_2 или NR^7 . В некоторых вариантах осуществления, R^6 представляет собой H, $OCH_2CH_2CF_3$, $OCH_2CF(CH_3)_2$, $C(CH_3)_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $OCH(CH_3)CF_3$, $CH_2OCH_2CH_2CF_3$, $C(CH_3)_2OH$, OCH_2CH_2OtBu , $CH_2C(CH_3)_2OH$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2C(CH_3)_2OH$, $OCH_2CF_2CHF_2$, OCH_2CF_3 , $OCH_2CH_2OCF_3$, $OCH(CH_3)CF_2CHF_2$, SO_2CHF_2 , $OCH_2CF_2CH_3$, $OCH_2CH_2OCH_2CF_3$, OCH_2CF_3 , $OCH_2C(CH_3)_3$,
20 $OCH_2CH(CH_3)CH_2CF_3$, $SO_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CF_3$, $OCH_2CF_2CHF_2$,

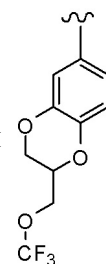


они присоединены, могут также образовывать необязательно замещенное кольцо, включающее до 2 гетероатомов.

40 [0054] В другом варианте осуществления, кольцо C представляет собой .

[0055] В еще одних вариантах осуществления, R^5 и R^6 вместе с углеродами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное кольцо, включающее до 2

гетероатомов. В одном варианте осуществления, кольцо С представляет собой



[0056] В другом варианте осуществления, изобретение предлагает соединения формулы I, где кольцо А представляет собой конденсированное гетероциклоалкильное кольцо, кольцо В представляет собой арильное кольцо, и кольцо С представляет собой

замещенный или незамещенный гетероарил; R^1 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, фтор-C1-C6 алкил, фтор-C1-C6 алкокси или оксо; R^2 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, фтор-C1-C6 алкил, фтор-C1-C6 алкокси, $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SO_2R^7 , CO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$ или (C1-C8)- R^8 , где до двух CH_2 звеньев

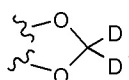
могут быть заменены на O, CO, CF_2 или NR^7 ; R^3 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, фтор-C1-C6 алкил или фтор-C1-C6 алкокси; n, o и p

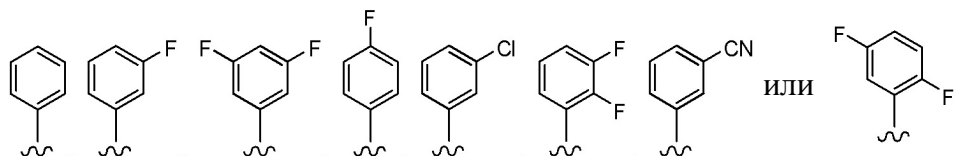
представляют собой целые числа от 0 до 4 включительно; R^7 представляет собой H, C1-C6 алкил, CHF_2 , CF_3 или C3-C8 циклоалкил; и R^8 представляет собой H, CF_3 , CO_2R^7 , OH, арил, гетероарил, C3-C8 циклоалкил, гетероциклоалкил, $N(R^7)_2$, NR^7COR^7 , $CON(R^7)_2$, CN или SO_2R^7 . В другом варианте осуществления, R^1 представляет собой C1-C6 алкил,

галоген или оксо. В еще одном варианте осуществления, R^1 представляет собой CH_3 , F или оксо. В другом варианте осуществления, R^2 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, фтор-C1-C6 алкил, галоген, CN или (C1-C8)- R^8 , где до двух CH_2 звеньев

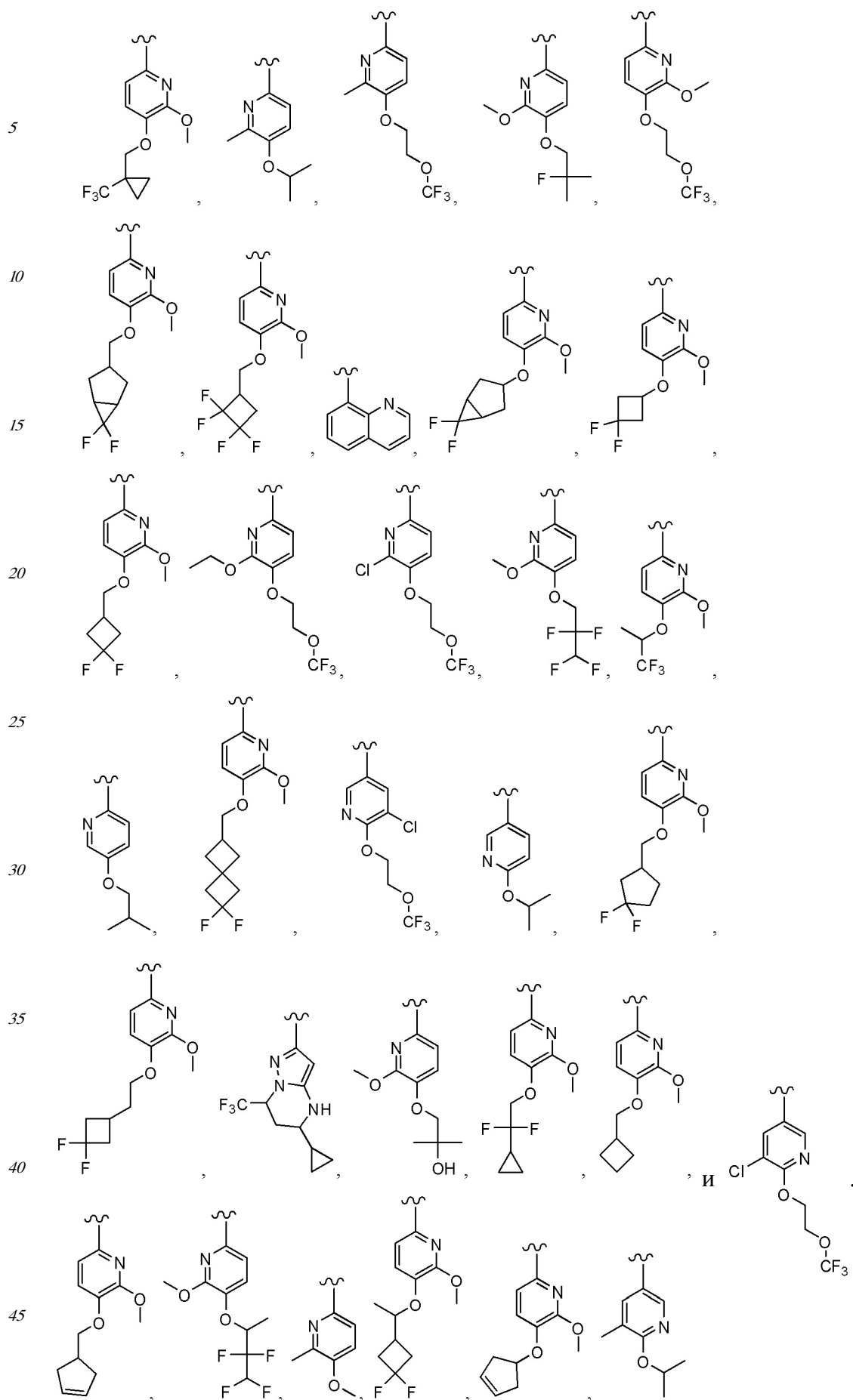
могут быть заменены на O, CO, CF_2 или NR^7 . Более конкретно, R^2 представляет собой CH_3 , OCH_3 , CF_3 , F, Cl, Br, CN, OCH_2CH_2OtBu , $OCH_2CH(CH_3)_2$. В еще одном варианте осуществления, R^3 представляет собой C1-C6 алкил. В еще одном варианте осуществления, R^3 представляет собой CH_3 . В некоторых вариантах осуществления,

кольцо А представляет собой,

или . В некоторых вариантах осуществления, кольцо В представляет собой,



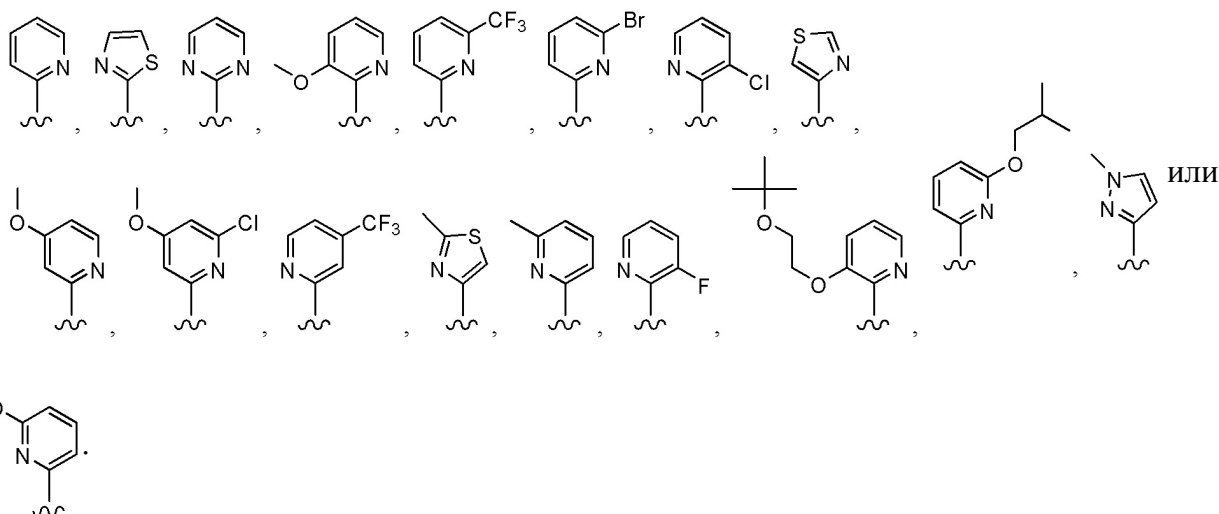
[0057] В некоторых вариантах осуществления, кольцо С представляет собой пиридинное, пиразолопиперидиновое или хинолоновое кольцо. В еще одном варианте осуществления, кольцо С выбирают из:



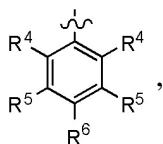
I, где кольцо А представляет собой конденсированное гетероциклоалкильное кольцо, кольцо В представляет собой гетероарильное кольцо, и кольцо С представляет собой замещенный или незамещенный арил; R^1 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, фтор-C1-C6 алкил, фтор-C1-C6 алкокси или оксо; R^2 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, фтор-C1-C6 алкил, фтор-C1-C6 алкокси, $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SO_2R^7 , CO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$ или $(C1-C8)-R^8$, где до двух CH_2 звеньев могут быть заменены на O, CO, CF_2 или NR^7 ; R^3 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, фтор-C1-C6 алкил или фтор-C1-C6 алкокси; n, o и p представляют собой целые числа от 0 до 4 включительно; R^7 представляет собой H, C1-C6 алкил, CHF_2 , CF_3 или C3-C8 циклоалкил; и R^8 представляет собой H, CF_3 , CO_2R^7 , OH, арил, гетероарил, C3-C8 циклоалкил, гетероциклоалкил, $N(R^7)_2$, NR^7COR^7 , $CON(R^7)_2$, CN или SO_2R^7 . В другом варианте осуществления, R^1 представляет собой C1-C6 алкил, галоген или оксо. В еще одном варианте осуществления, R^1 представляет собой CH_3 , F или оксо. В другом варианте осуществления, R^2 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, фтор-C1-C6 алкил, галоген, CN или $(C1-C8)-R^8$, где до двух CH_2 звеньев могут быть заменены на O, CO, CF_2 или NR^7 . Более конкретно, R^2 представляет собой CH_3 , OCH_3 , CF_3 , F, Cl, Br, CN, OCH_2CH_2OtBu , $OCH_2CH(CH_3)_2$. В еще одном варианте осуществления, R^3 представляет собой C1-C6 алкил. В еще одном варианте осуществления, R^3 представляет собой CH_3 . В некоторых вариантах осуществления, кольцо А представляет собой,



осуществления, кольцо В представляет собой пиридинное, тиазольное, пиримидиновое, пиразольное, фурановое, тиафеновое, пиррольное, оксазольное, имидазольное, изоксазольное, изотиазольное, пиридазиновое или пиразиновое кольцо. В другом варианте осуществления, кольцо В представляет собой,



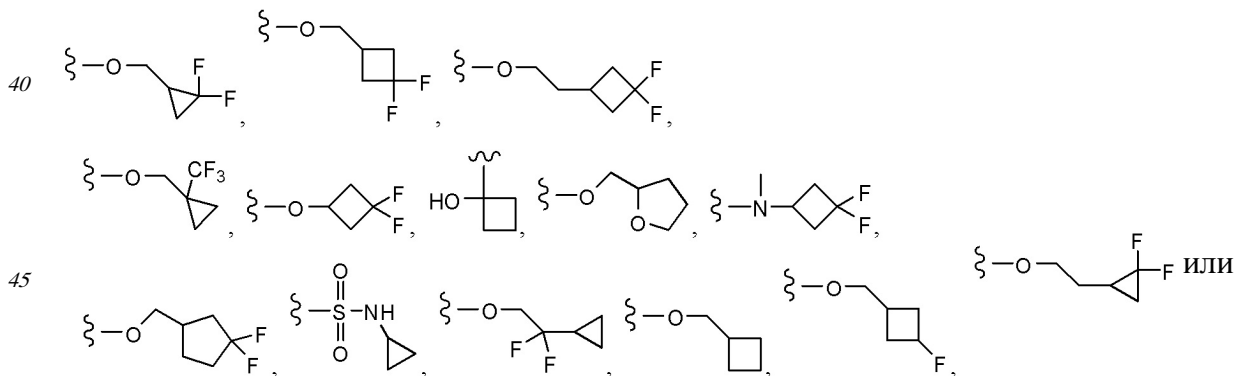
[0059] В одном варианте осуществления, кольцо С представляет собой

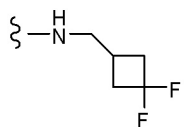


где R^4 представляет собой H, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN или OH; R^5 представляет собой H, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, OH, OR^7 , $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SO_2R^7 , CO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$, фтор-C1-C6 алкил или фтор-C1-C6 алкокси; R^6 представляет собой H, C1-C6 алкил, C3-C8 циклоалкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, OH, OR^7 , $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SR^7 , SOR^7 , SO_2R^7 , CO_2R^7 , NR^7COR^7 , $NR^7CO_2R^7$, $CON(R^7)_2$, $SO_2N(R^7)_2$, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, гетероциклоалкил, арил, гетероарил или линейный, разветвленный или циклический (C1-C8)- R^8 или фтор-(C1-C8)- R^8 , где до трех CH_2 звеньев могут быть заменены на O, CO, S, SO, SO_2 или NR^7 .

[0060] В еще одном варианте осуществления, два присутствующих заместителя R^4 и R^5 или R^5 и R^6 вместе с углеродами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное кольцо, включающее до 2 гетероатомов.

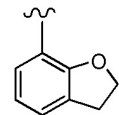
[0061] В еще одном варианте осуществления, R^4 представляет собой H, C1-C6 алкокси или галоген. R^4 может также представлять собой H, OCH_3 или F. В одном варианте осуществления, R^5 представляет собой H, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, OH или фтор-C1-C6 алкил. В другом варианте осуществления, R^5 представляет собой H, CH_3 , OCH_3 , F, Cl, CN, OH или CF_3 . В некоторых вариантах осуществления, R^6 представляет собой H, C1-C6 алкокси, фтор-C1-C6 алкокси, SO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$ или линейный, разветвленный или циклический (C1-C8)- R^8 или фтор-(C1-C8)- R^8 , где до трех CH_2 звеньев могут быть заменены на O, CO, S, SO, SO_2 или NR^7 . В некоторых вариантах осуществления, R^6 представляет собой H, $OCH_2CH_2CF_3$, $OCH_2CF(CH_3)_2$, $C(CH_3)_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $OCH(CH_3)CF_3$, $CH_2OCH_2CH_2CF_3$, $C(CH_3)_2OH$, OCH_2CH_2OtBu , $CH_2C(CH_3)_2OH$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2C(CH_3)_2OH$, $OCH_2CF_2CHF_2$, OCH_2CF_3 , $OCH_2CH_2OCF_3$, $OCH(CH_3)CF_2CHF_2$, SO_2CHF_2 , $OCH_2CF_2CH_3$, $OCH_2CH_2OCH_2CF_3$, OCH_2CF_3 , $OCH_2C(CH_3)_3$, $OCH_2CH(CH_3)CH_2CF_3$, $SO_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CF_3$, $OCH_2CF_2CHF_2$,





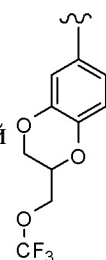
В одном варианте осуществления, R^4 и R^5 вместе с углеродами, к которым они присоединены, могут также образовывать необязательно замещенное кольцо, включающее до 2 гетероатомов.

[0062] В другом варианте осуществления, кольцо С представляет собой

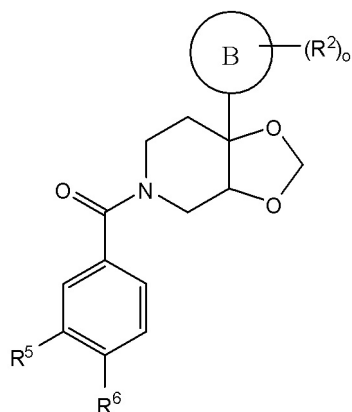


В еще одних вариантах осуществления, R^5 и R^6 вместе с углеродами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное кольцо, включающее до 2

гетероатомов. В одном варианте осуществления, кольцо С представляет собой



[0064] В одном варианте осуществления, соединение или его фармацевтически приемлемая соль имеет формулу **IA**



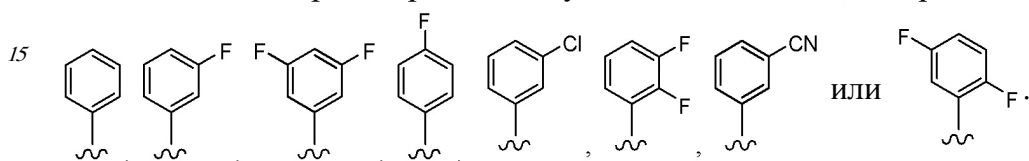
IA

где, независимо для каждого случая, кольцо В представляет собой арильное или гетероарильное кольцо; R^2 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, фтор-C1-C6 алкил, фтор-C1-C6 алкокси, $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SO_2R^7 , CO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$ или $(C1-C8)-R^8$, где до двух CH_2 звеньев могут быть заменены на O, CO, CF_2 или NR^7 ; R^5 представляет собой H, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, OH, OR^7 , $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SO_2R^7 , CO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$, фтор-C1-C6 алкил или фтор-C1-C6 алкокси; R^6 представляет собой H, C1-C6 алкил, C3-C8 циклоалкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, OH, OR^7 , $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SR^7 , SOR^7 , SO_2R^7 , CO_2R^7 , NR^7COR^7 , $NR^7CO_2R^7$, $CON(R^7)_2$, $SO_2N(R^7)_2$, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, гетероциклоалкил, арил, гетероарил или линейный, разветвленный или циклический $(C1-C8)-R^8$ или фтор- $(C1-C8)-R^8$, где до трех CH_2 звеньев могут быть заменены на O,

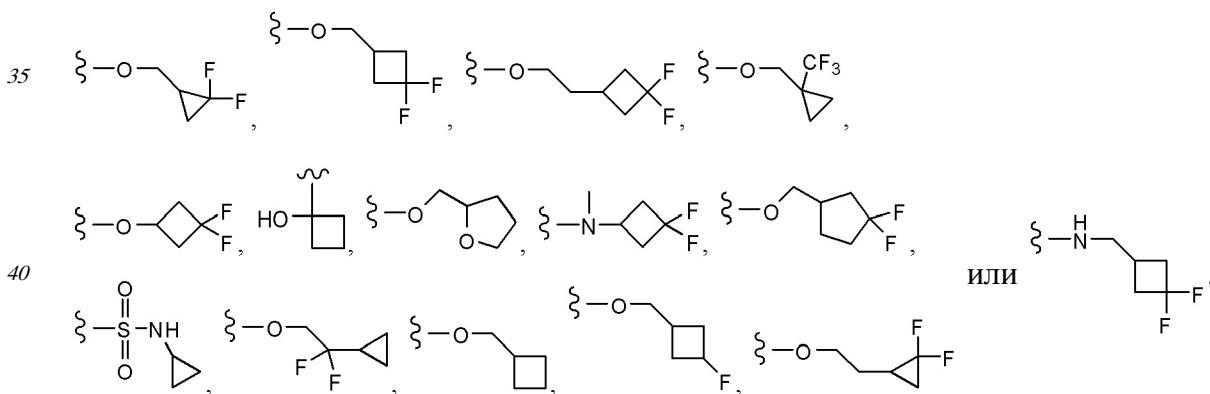
CO, S, SO, SO₂ или NR⁷; R⁷ представляет собой H, C1-C6 алкил, CHF₂, CF₃ или C3-C8 циклоалкил; и R⁸ представляет собой H, CF₃, CO₂R⁷, OH, арил, гетероарил, C3-C8 циклоалкил, гетероциклоалкил, N(R⁷)₂, NR⁷COR⁷, CON(R⁷)₂, CN или SO₂R⁷.

[0065] В некоторых вариантах осуществления, кольцо В представляет собой арильное кольцо. В одном варианте осуществления, R² представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, фтор-C1-C6 алкил, галоген, CN или (C1-C8)-R⁸, где до двух CH₂ звеньев могут быть заменены на O, CO, CF₂ или NR⁷. В другом варианте осуществления, R² представляет собой CH₃, OCH₃, CF₃, F, Cl, Br, CN, OCH₂CH₂OtBu, OCH₂CH(CH₃)₂. В еще одном варианте осуществления, кольцо В представляет собой фенильное кольцо.

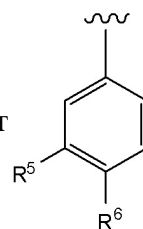
[0066] В некоторых вариантах осуществления, кольцо В представляет собой



[0067] В некоторых вариантах осуществления, R⁵ представляет собой H, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, OH или фтор-C1-C6 алкил. В других, R⁵ представляет собой H, CH₃, OCH₃, F, Cl, CN, OH или CF₃. Еще в других, R⁶ представляет собой H, C1-C6 алкокси, фтор-C1-C6 алкокси, SO₂R⁷, SO₂N(R⁷)₂ или линейный, разветвленный или циклический (C1-C8)-R⁸ или фтор-(C1-C8)-R⁸, где до трех CH₂ звеньев могут быть заменены на O, CO, S, SO, SO₂ или NR⁷. R⁶ может также представлять собой H, OCH₂CH₂CF₃, OCH₂CF(CH₃)₂, C(CH₃)₂CH₂OH, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)CF₃, CH₂OCH₂CH₂CF₃, C(CH₃)₂OH, OCH₂CH₂OtBu, CH₂C(CH₃)₂OH, OCH(CH₃)₂, OCH₂C(CH₃)₂OH, OCH₂CF₂CHF₂, OCH₂CF₃, OCH₂CH₂OCF₃, OCH(CH₃)CF₂CHF₂, SO₂CHF₂, OCH₂CF₂CH₃, OCH₂CH₂OCH₂CF₃, OCH₂CF₃, OCH₂C(CH₃)₃, OCH₂CH(CH₃)CH₂CF₃, SO₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CF₃, OCH₂CF₂CHF₂,

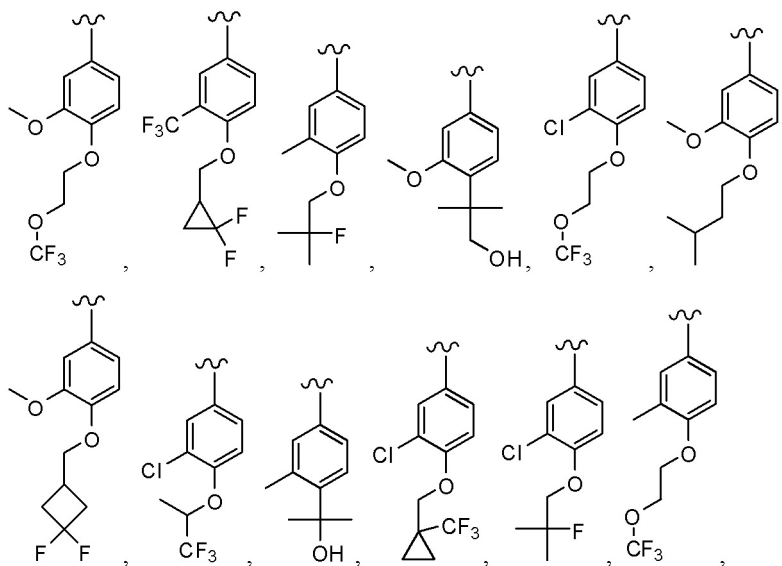


[0068] В одном варианте осуществления, фрагмент

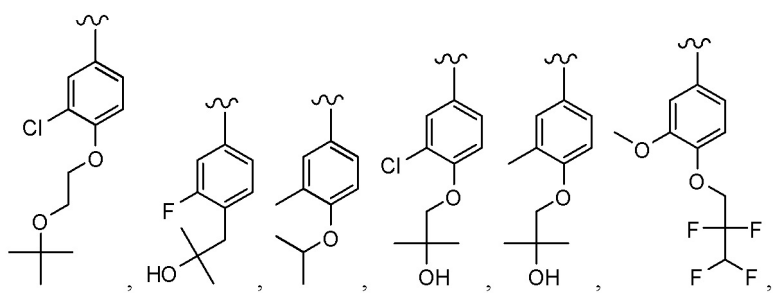


соединения формулы

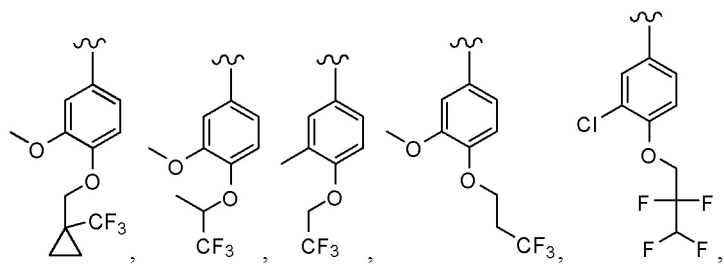
IA выбирают из:



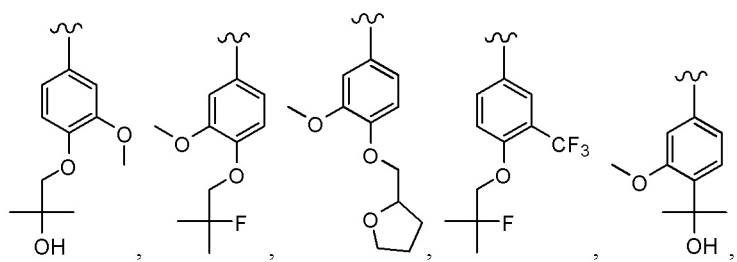
5



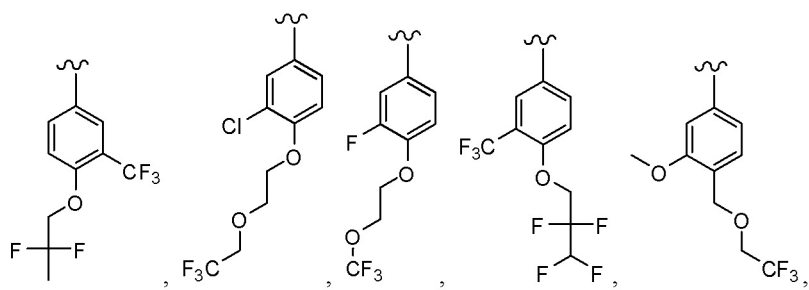
10



15

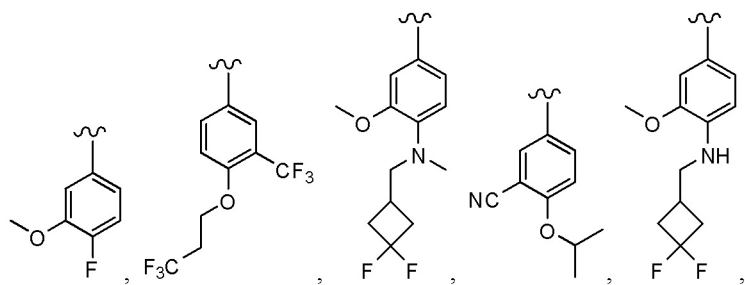


20



25

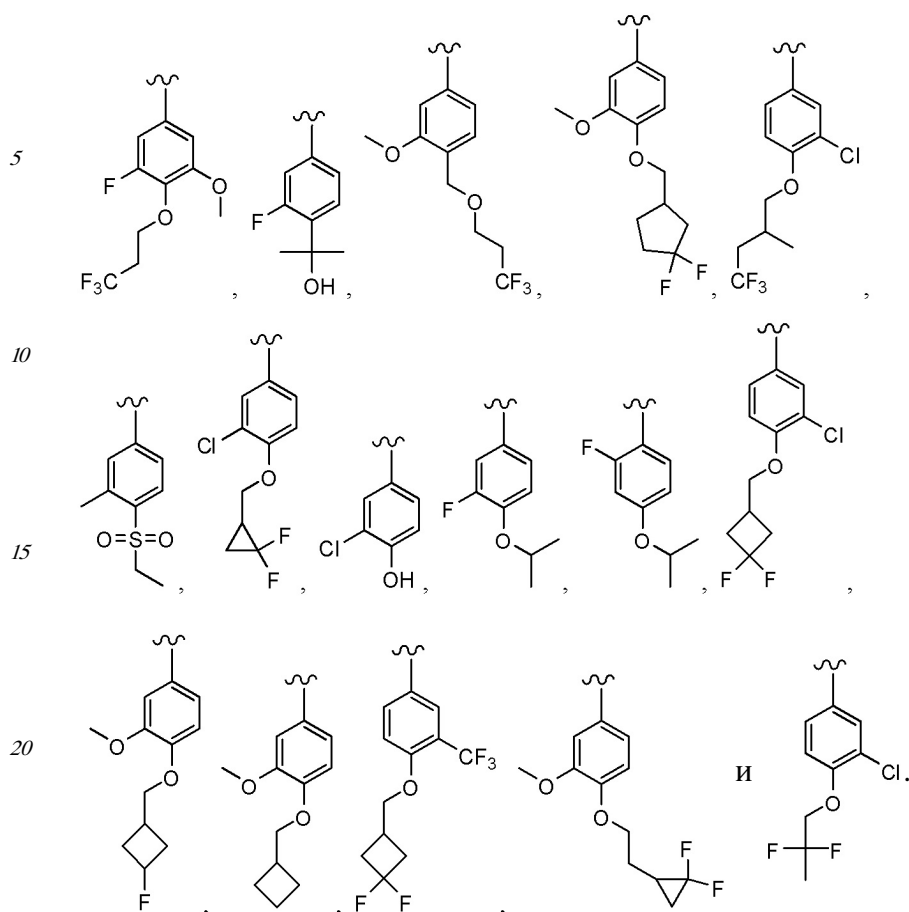
30



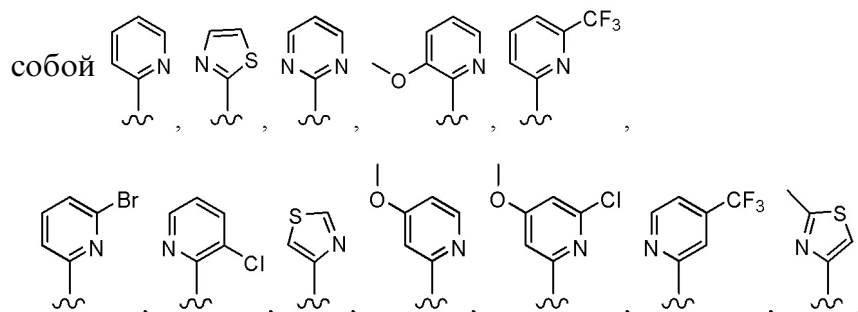
35

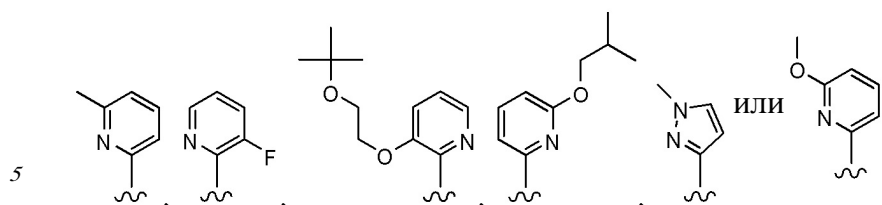
40

45



[0069] В некоторых вариантах осуществления, кольцо В представляет собой гетероарильное кольцо. В одном варианте осуществления, R^2 представляет собой C1-С6 алкил, C1-С6 алкокси, фтор-С1-С6 алкил, галоген, CN или (C1-С8)- R^8 , где до двух CH_2 звеньев могут быть заменены на O, CO, CF_2 или NR^7 . В другом варианте осуществления, R^2 представляет собой CH_3 , OCH_3 , CF_3 , F, Cl, Br, CN, OCH_2CH_2OtBu , $OCH_2CH(CH_3)_2$. В еще одном варианте осуществления, кольцо В представляет собой пиридинное, тиазольное, пиримидиновое, пирозольное, фурановое, тιοфеновое, пиррольное, оксазольное, имидазольное, изоксазольное, изотиазольное, пиридазиновое или пиазиновое кольцо. В некоторых вариантах осуществления, кольцо В представляет



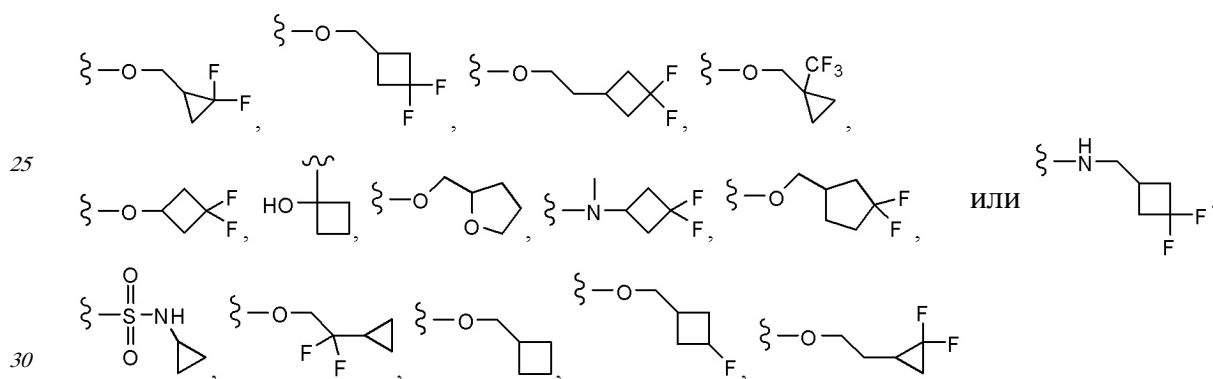


[0070] В некоторых вариантах осуществления, R^5 представляет собой H, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, OH или фтор-C1-C6 алкил. В других, R^5 представляет собой H, CH_3 , OCH_3 , F, Cl, CN, OH или CF_3 . Еще в других, R^6 представляет собой H, C1-C6 алкокси, фтор-C1-C6 алкокси, SO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$ или линейный, разветвленный или циклический (C1-C8)- R^8 или фтор-(C1-C8)- R^8 , где до трех CH_2 звеньев могут быть заменены на O, CO, S, SO, SO_2 или NR^7 . R^6 может также представлять собой H, $OCH_2CH_2CF_3$, $OCH_2CF(CH_3)_2$, $C(CH_3)_2CH_2OH$, $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $OCH(CH_3)CF_3$, $CH_2OCH_2CH_2CF_3$, $C(CH_3)_2OH$, OCH_2CH_2OtBu , $CH_2C(CH_3)_2OH$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2C(CH_3)_2OH$, $OCH_2CF_2CHF_2$, OCH_2CF_3 , $OCH_2CH_2OCF_3$, $OCH(CH_3)CF_2CHF_2$, SO_2CHF_2 , $OCH_2CF_2CH_3$, $OCH_2CH_2OCH_2CF_3$, OCH_2CF_3 , $OCH_2C(CH_3)_3$, $OCH_2CH(CH_3)CH_2CF_3$, $SO_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CF_3$, $OCH_2CF_2CHF_2$,

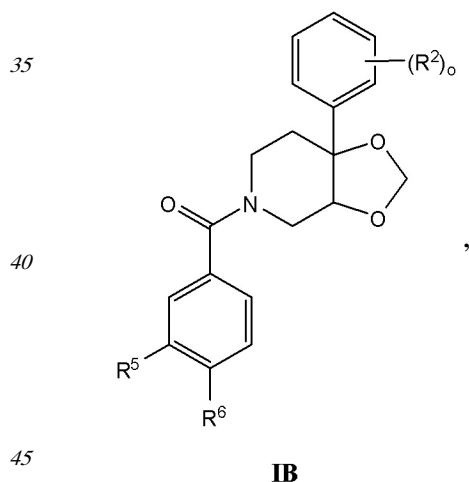
10

15

20



[0071] В некоторых вариантах осуществления, соединение или его фармацевтически приемлемая соль имеет формулу **IB**



где, независимо для каждого случая, R^2 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, фтор-C1-C6 алкил, фтор-C1-C6 алкокси, $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SO_2R^7 ,

CO_2R^7 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ или $(\text{C1-C8})-\text{R}^8$, где до двух CH_2 звеньев могут быть заменены на O, CO, CF_2 или NR^7 ; o представляет собой целое число от 0 до 4 включительно; R^5

представляет собой H, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, OH, OR^7 , $\text{N}(\text{R}^7)_2$,

$\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^7$, SO_2R^7 , CO_2R^7 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, фтор-C1-C6 алкил или фтор-C1-C6 алкокси; R^6 представляет собой H, C1-C6 алкил, C3-C8 циклоалкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, OH, OR^7 , $\text{N}(\text{R}^7)_2$, $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^7$, SR^7 , SOR^7 , SO_2R^7 , CO_2R^7 , NR^7COR^7 , $\text{NR}^7\text{CO}_2\text{R}^7$, $\text{CON}(\text{R}^7)_2$,

$\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, CF_3 , OCF_3 , OCHF_2 , гетероциклоалкил, арил, гетероарил или линейный, разветвленный или циклический $(\text{C1-C8})-\text{R}^8$ или фтор- $(\text{C1-C8})-\text{R}^8$, где до трех CH_2 звеньев могут быть заменены на O, CO, S, SO, SO_2 или NR^7 ; R^7 представляет собой H, C1-C6

алкил, CHF_2 , CF_3 или C3-C8 циклоалкил, и R^8 представляет собой H, CF_3 , CO_2R^7 , OH, арил, гетероарил, C3-C8 циклоалкил, гетероциклоалкил, $\text{N}(\text{R}^7)_2$, NR^7COR^7 , $\text{CON}(\text{R}^7)_2$, CN или SO_2R^7 . В еще одних вариантах осуществления, R^2 представляет собой C1-C6

алкил, C1-C6 алкокси, фтор-C1-C6 алкил, галоген, CN или $(\text{C1-C8})-\text{R}^8$, где до двух CH_2 звеньев могут быть заменены на O, CO, CF_2 или NR^7 . В качестве варианта, R^2

представляет собой CH_3 , OCH_3 , CF_3 , F, Cl, Br, CN, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OtBu}$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. R^2 может также представлять собой F, Cl или CN. В некоторых вариантах осуществления,

o представляет собой 0, 1 или 2. В других, R^5 представляет собой H, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, OH или фтор-C1-C6 алкил. В некоторых вариантах

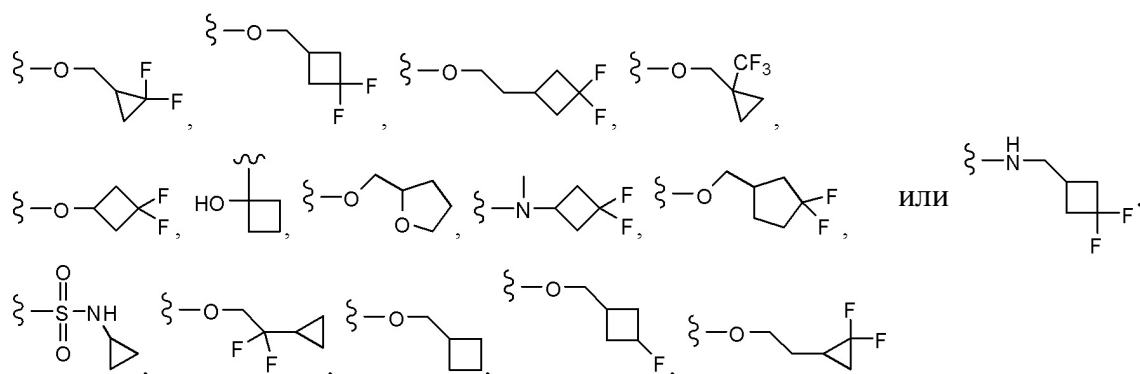
осуществления, R^5 представляет собой H, CH_3 , OCH_3 , F, Cl, CN, OH или CF_3 . В некоторых

вариантах осуществления, R^6 представляет собой H, C1-C6 алкокси, фтор-C1-C6 алкокси,

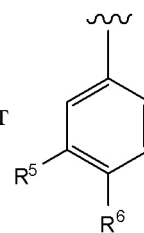
SO_2R^7 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ или линейный, разветвленный или циклический $(\text{C1-C8})-\text{R}^8$ или фтор- $(\text{C1-C8})-\text{R}^8$, где до трех CH_2 звеньев могут быть заменены на O, CO, S, SO, SO_2 или NR^7 .

В других, R^6 представляет собой H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{OCH}_2\text{CF}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$,

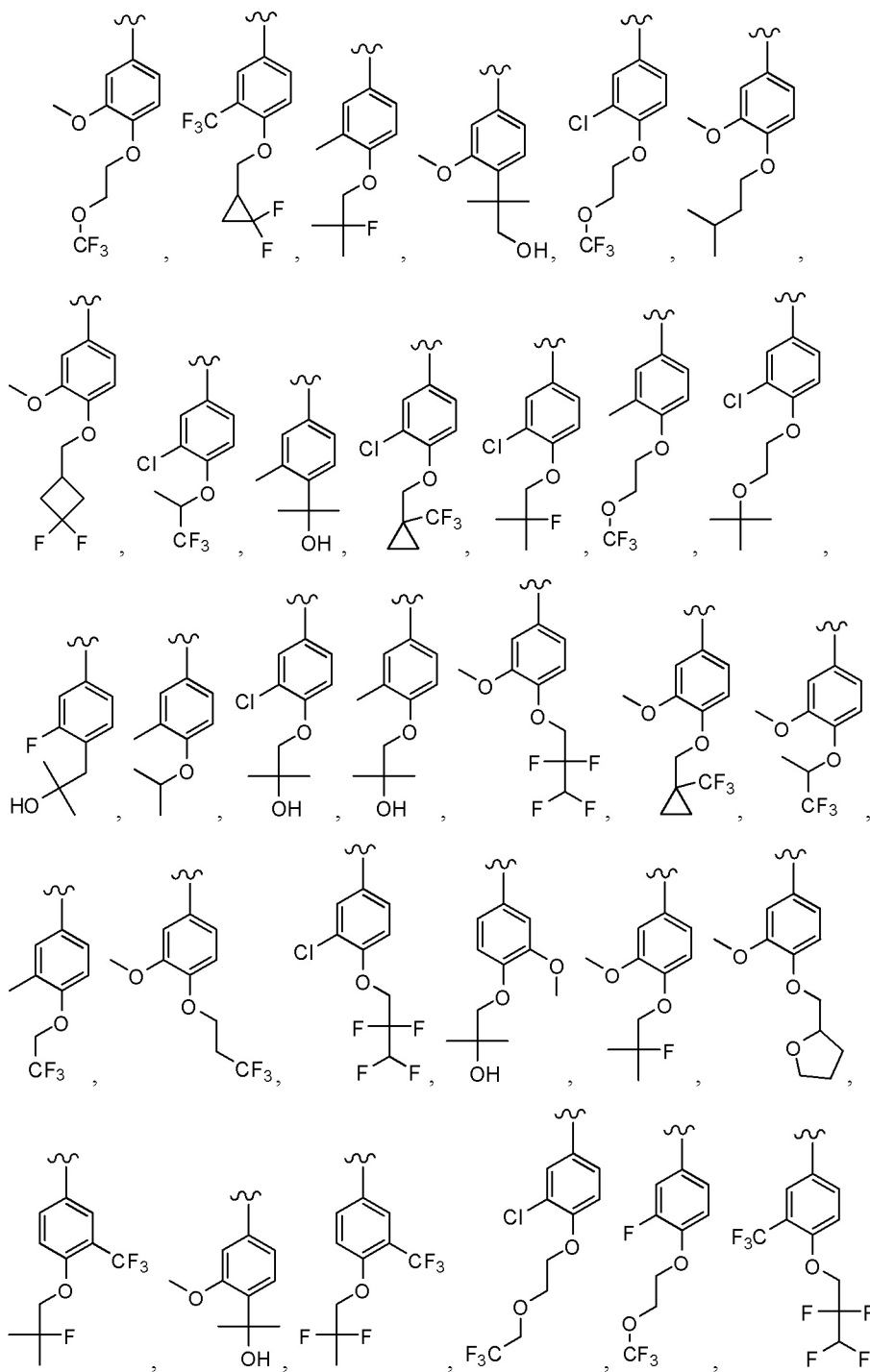
$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OtBu}$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$, OCH_2CF_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCF}_3$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CHF}_2$, SO_2CHF_2 , $\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CF}_3$, OCH_2CF_3 , $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$,

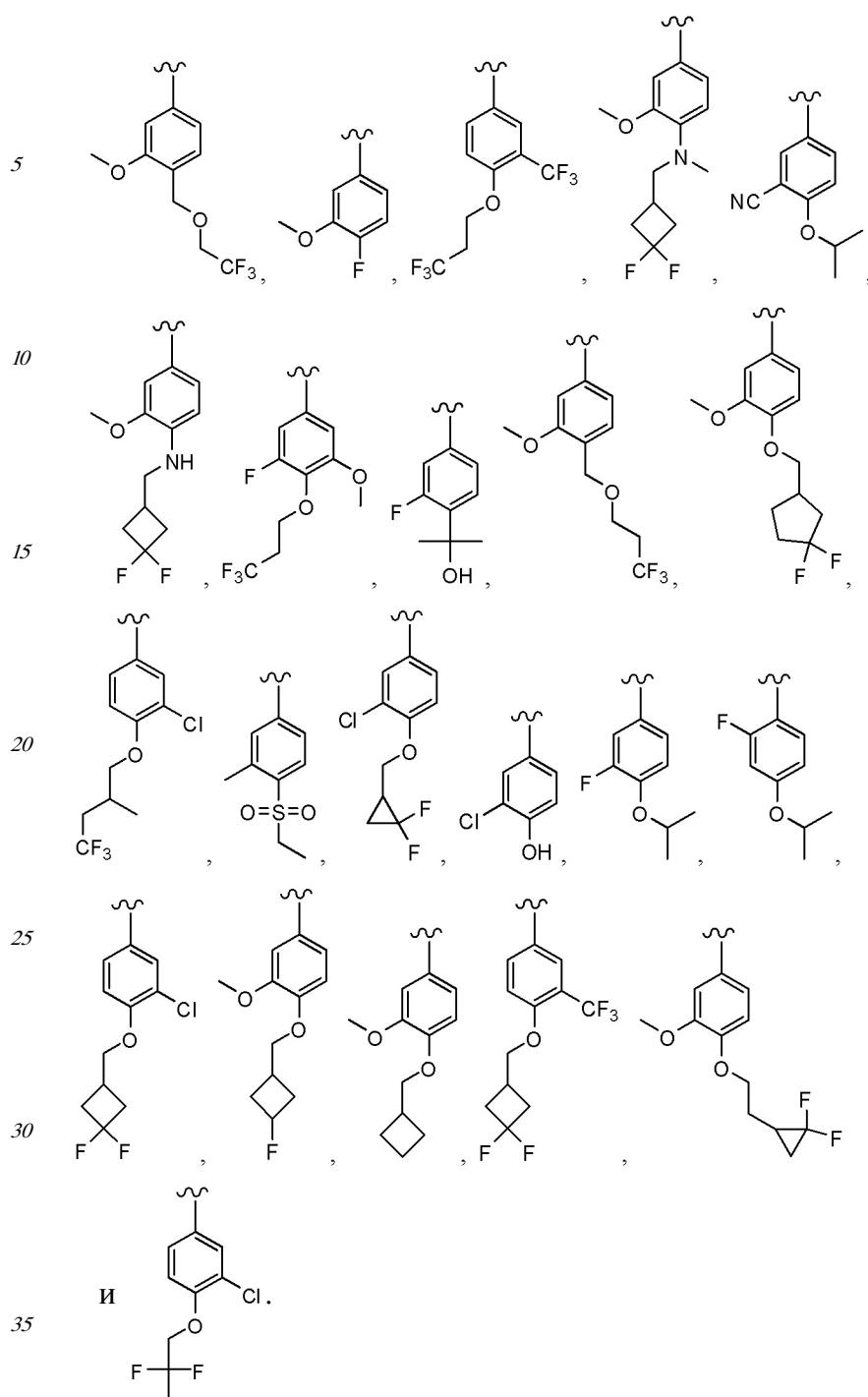


[0072] В некоторых вариантах осуществления, фрагмент

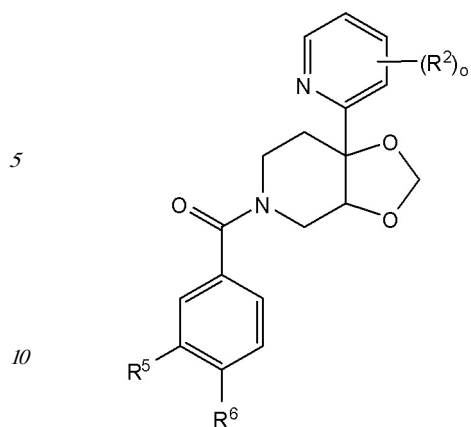


выбирают из:





[0073] В некоторых вариантах осуществления, соединение или его фармацевтически приемлемая соль имеет формулу **IC**

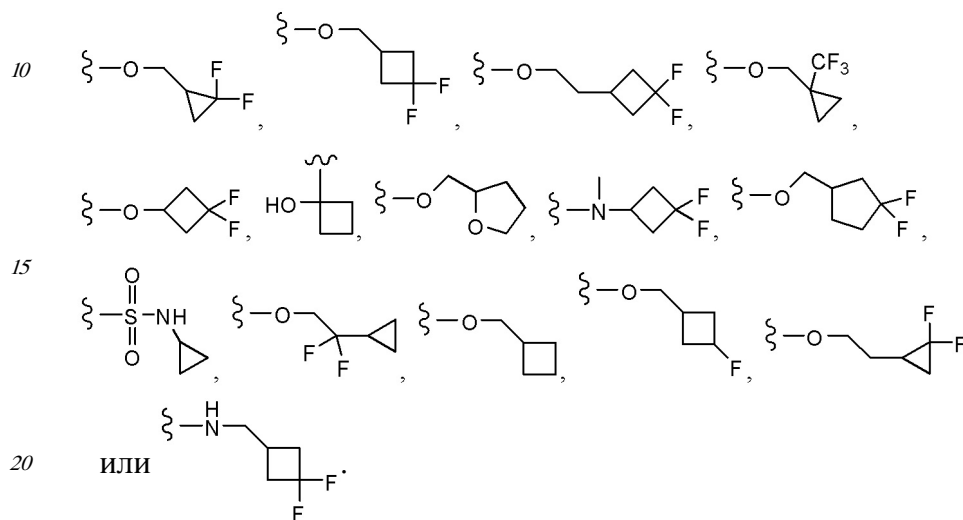


IC

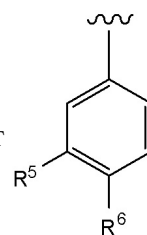
где, независимо для каждого случая, R^2 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, фтор-C1-C6 алкил, фтор-C1-C6 алкокси, $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SO_2R^7 , CO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$ или $(C1-C8)-R^8$, где до двух CH_2 звеньев могут быть заменены на O, CO, CF_2 или NR^7 ; o представляет собой целое число от 0 до 4 включительно; R^5 представляет собой H, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, OH, OR^7 , $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SO_2R^7 , CO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$, фтор-C1-C6 алкил или фтор-C1-C6 алкокси; R^6 представляет собой H, C1-C6 алкил, C3-C8 циклоалкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, OH, OR^7 , $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SR^7 , SOR^7 , SO_2R^7 , CO_2R^7 , NR^7COR^7 , $NR^7CO_2R^7$, $CON(R^7)_2$, $SO_2N(R^7)_2$, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, гетероциклоалкил, арил, гетероарил или линейный, разветвленный или циклический $(C1-C8)-R^8$ или фтор- $(C1-C8)-R^8$, где до трех CH_2 звеньев могут быть заменены на O, CO, S, SO, SO_2 или NR^7 ; R^7 представляет собой H, C1-C6 алкил, CHF_2 , CF_3 или C3-C8 циклоалкил; и R^8 представляет собой H, CF_3 , CO_2R^7 , OH, арил, гетероарил, C3-C8 циклоалкил, гетероциклоалкил, $N(R^7)_2$, NR^7COR^7 , $CON(R^7)_2$, CN или SO_2R^7 .

[0074] В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, фтор-C1-C6 алкил, галоген, CN или $(C1-C8)-R^8$, где до двух CH_2 звеньев могут быть заменены на O, CO, CF_2 или NR^7 . В других, R^2 представляет собой CH_3 , OCH_3 , CF_3 , F, Cl, Br, CN, OCH_2CH_2OtBu , $OCH_2CH(CH_3)_2$. В некоторых вариантах осуществления, o представляет собой 0, 1 или 2. В еще одних вариантах осуществления, R^5 представляет собой H, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, OH или фтор-C1-C6 алкил. В качестве варианта, R^5 представляет собой H, CH_3 , OCH_3 , F, Cl, CN, OH или CF_3 . В некоторых дополнительных вариантах осуществления, R^6 представляет собой H, C1-C6 алкокси, фтор-C1-C6 алкокси, SO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$ или линейный, разветвленный или циклический $(C1-C8)-R^8$ или фтор- $(C1-C8)-R^8$, где до трех CH_2 звеньев могут быть

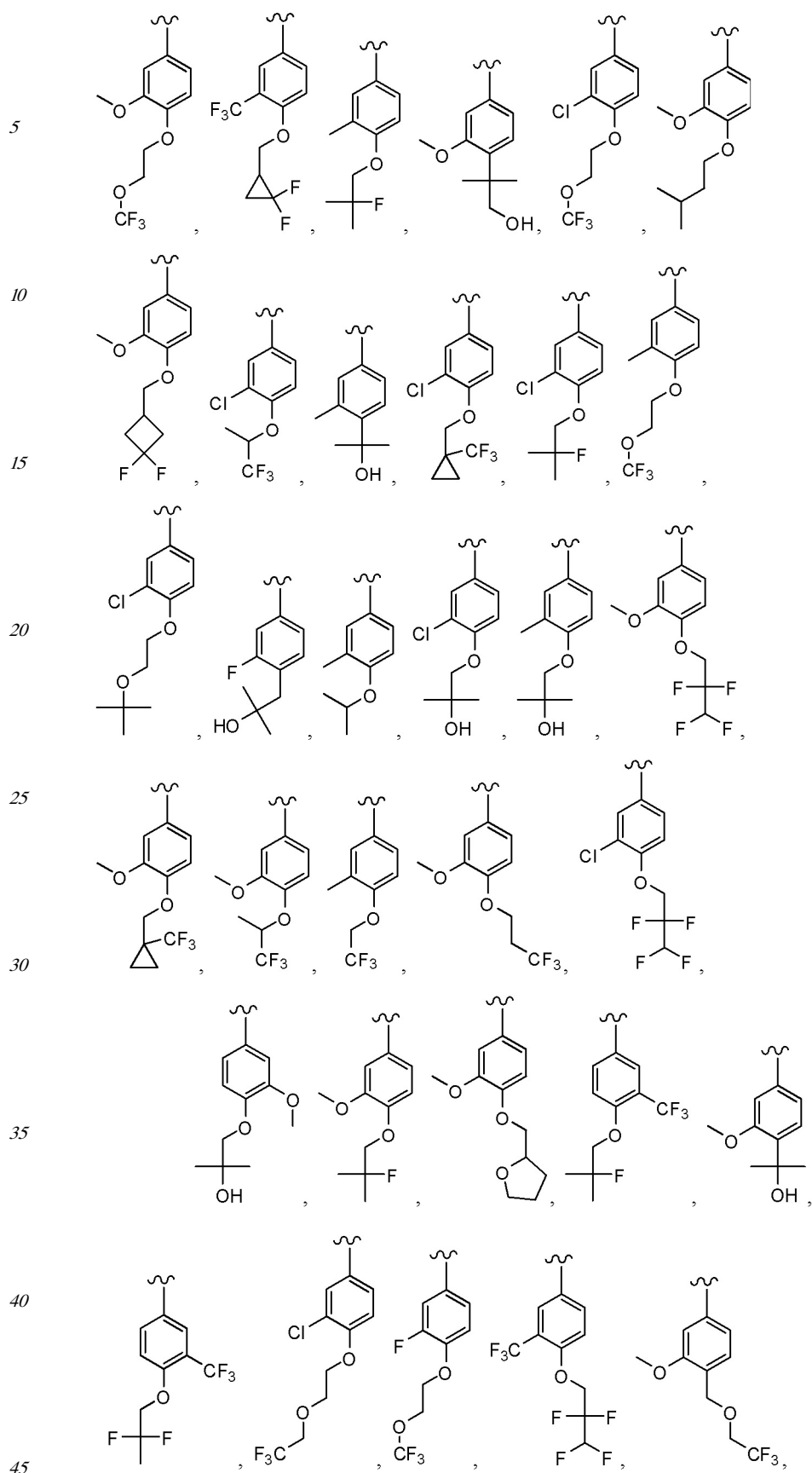
заменены на O, CO, S, SO, SO₂ или NR⁷. В других, R⁶ представляет собой H, OCH₂CH₂CF₃, OCH₂CF(CH₃)₂, C(CH₃)₂CH₂OH, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)CF₃, CH₂OCH₂CH₂CF₃, C(CH₃)₂OH, OCH₂CH₂OtBu, CH₂C(CH₃)₂OH, OCH(CH₃)₂, OCH₂C(CH₃)₂OH, OCH₂CF₂CHF₂,
 5 OCH₂CF₃, OCH₂CH₂OCF₃, OCH(CH₃)CF₂CHF₂, SO₂CHF₂, OCH₂CF₂CH₃, OCH₂CH₂OCH₂CF₃, OCH₂CF₃, OCH₂C(CH₃)₃, OCH₂CH(CH₃)CH₂CF₃, SO₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CF₃, OCH₂CF₂CHF₂,

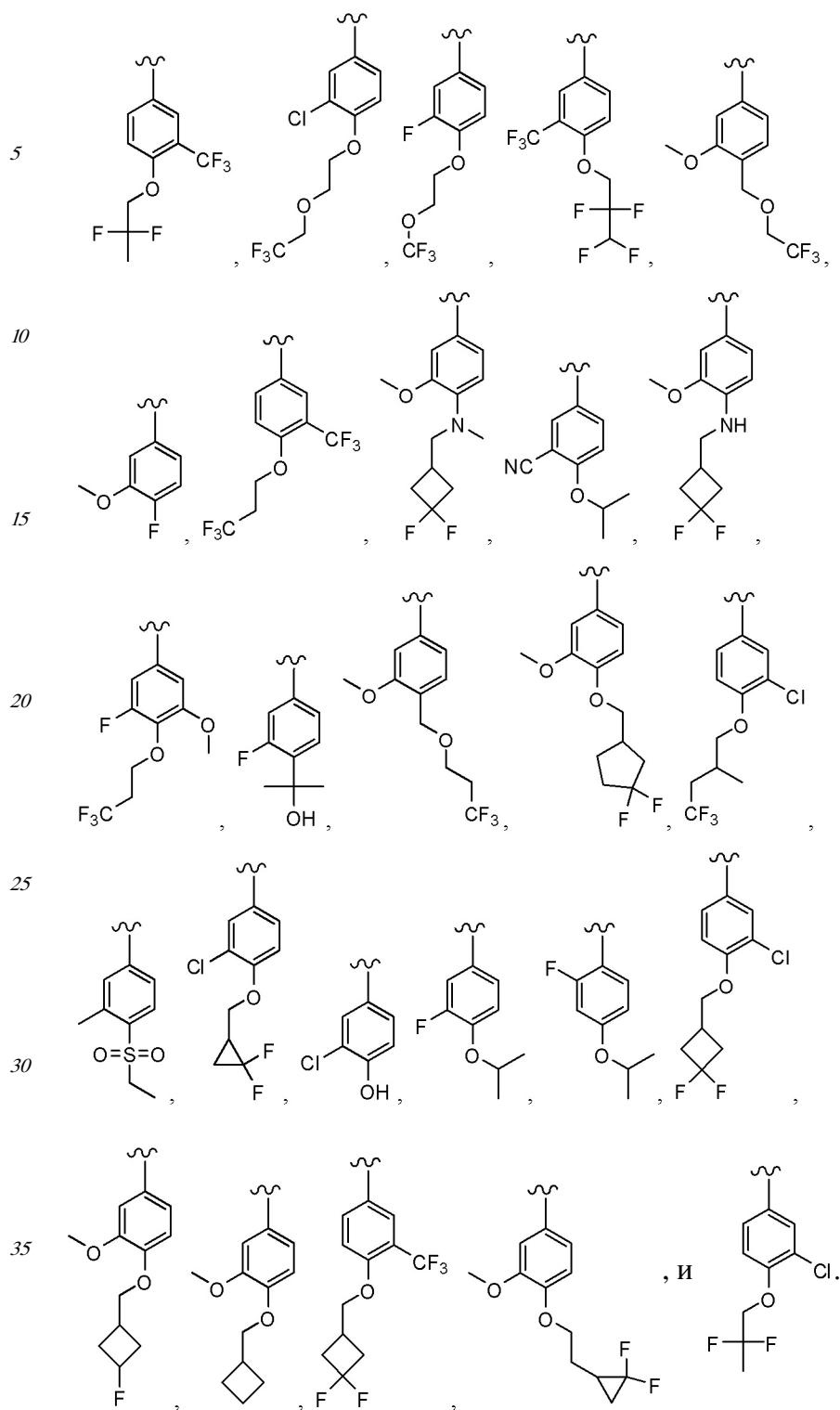


25 [0075] В одном варианте осуществления, фрагмент

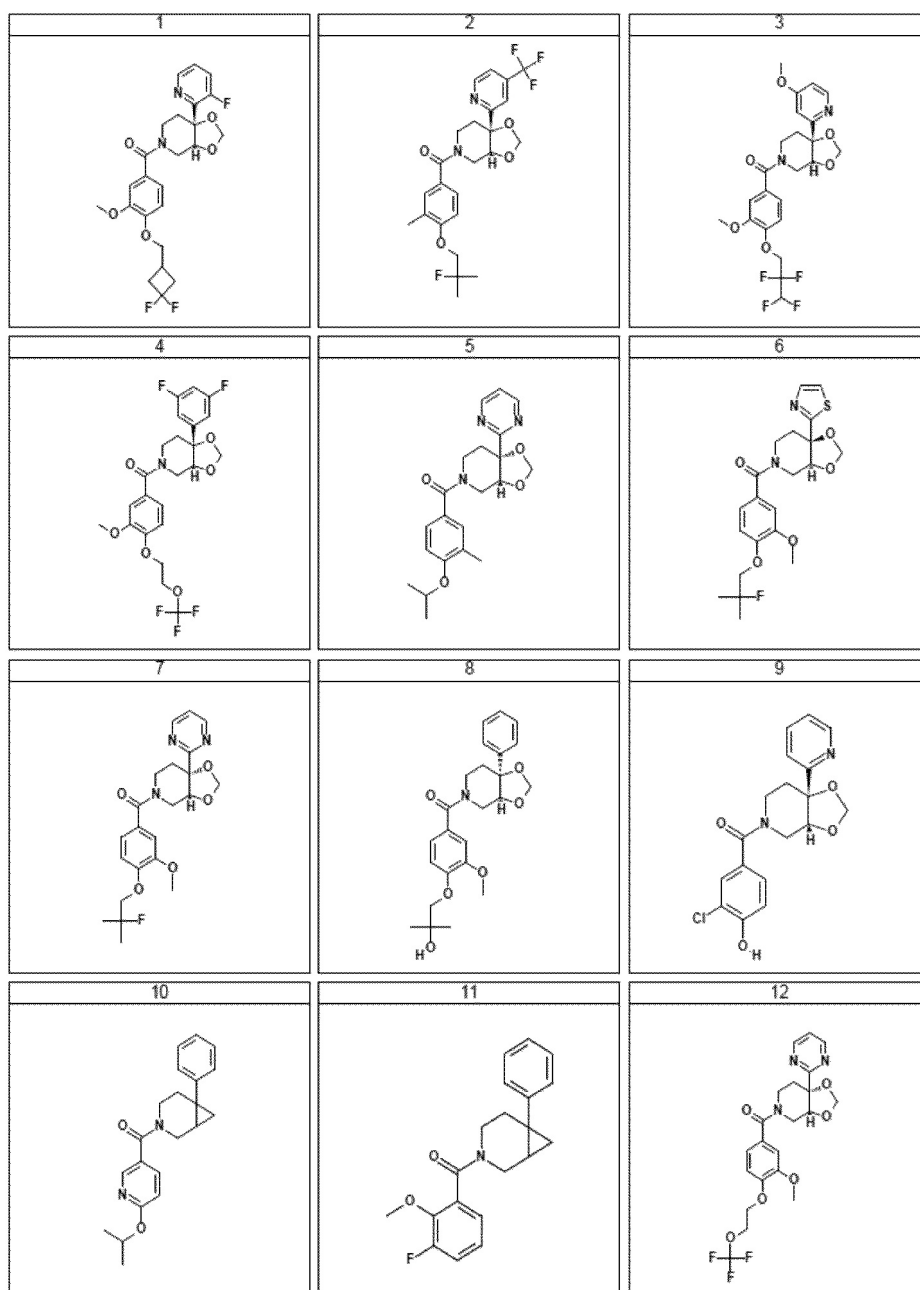


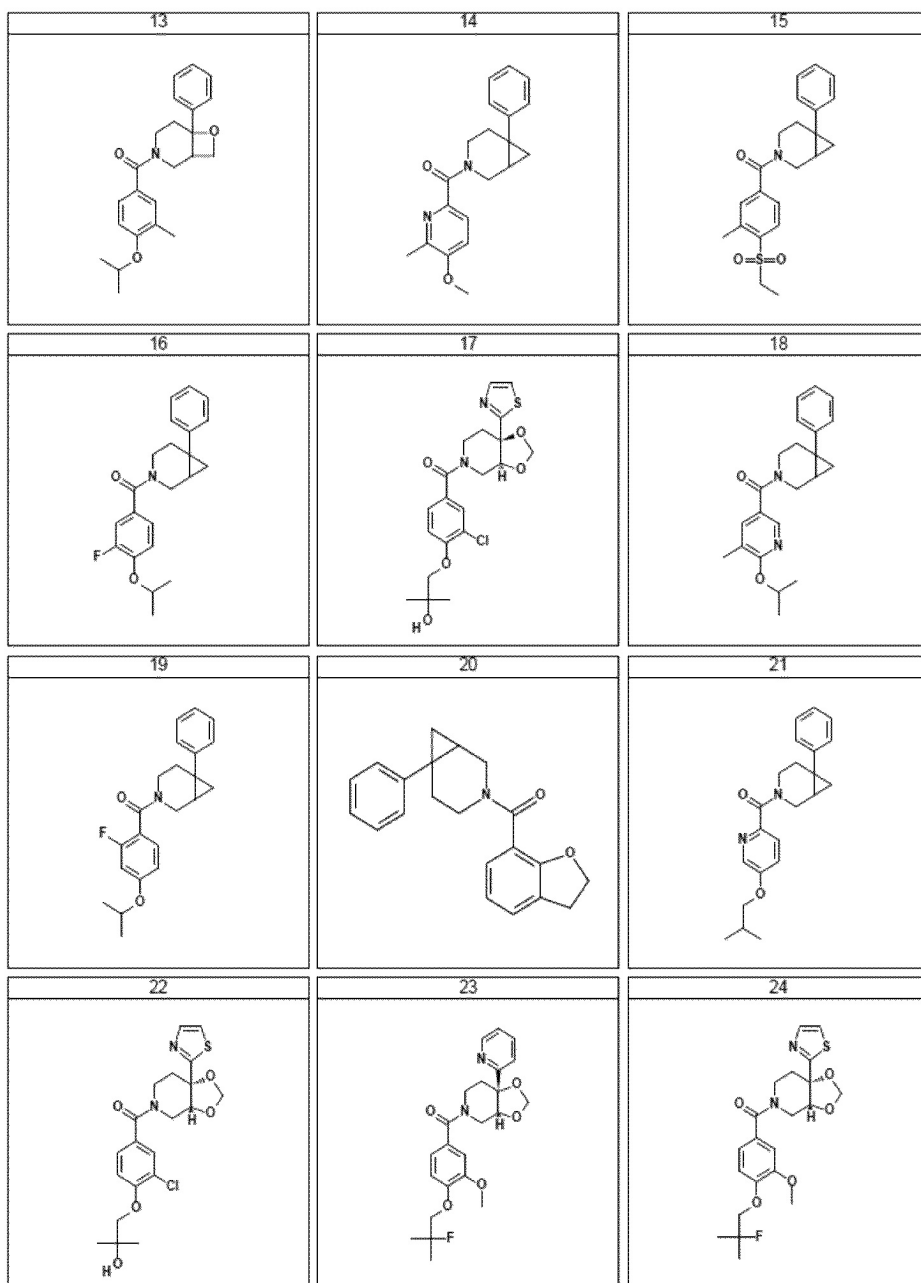
выбирают из:

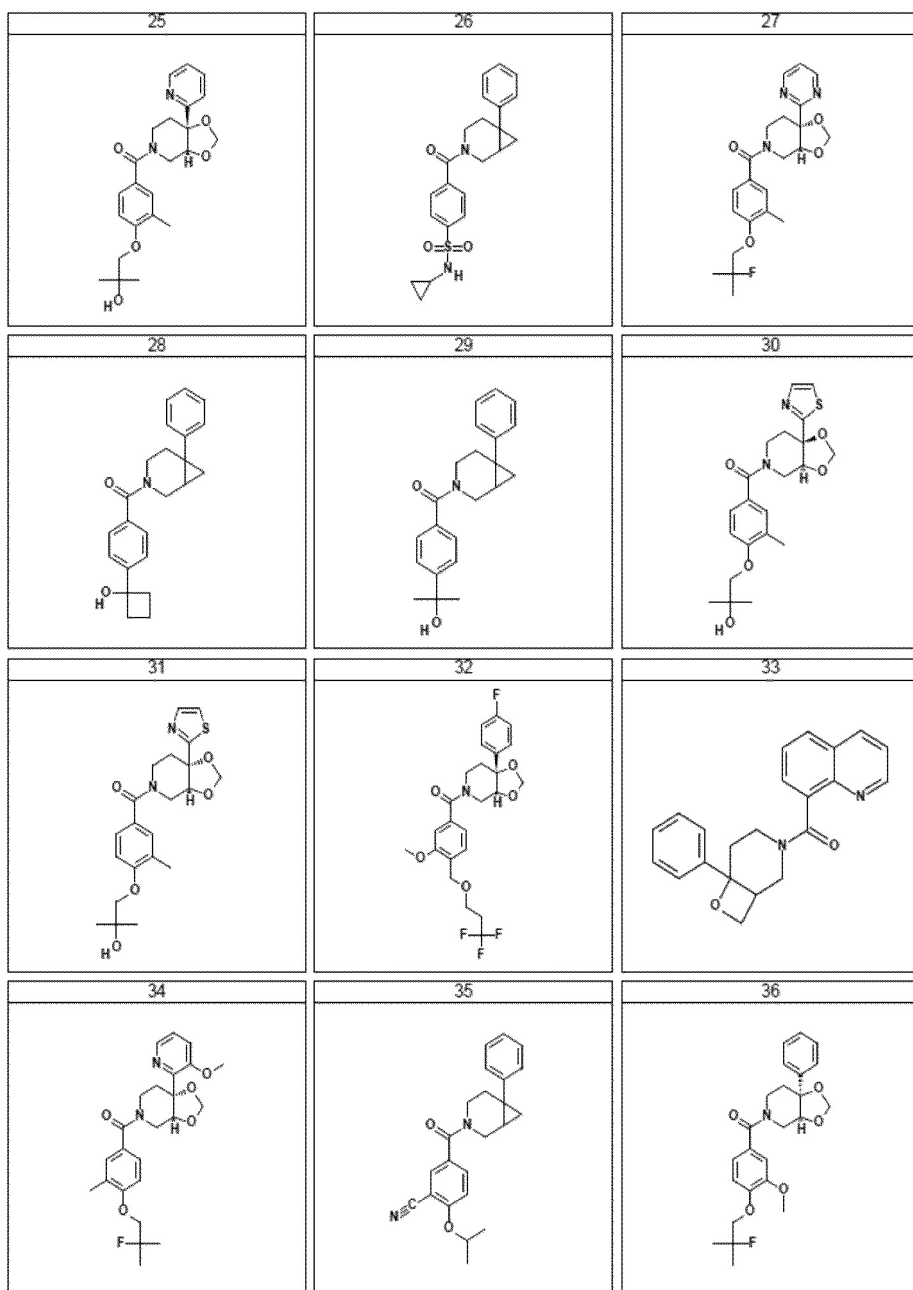


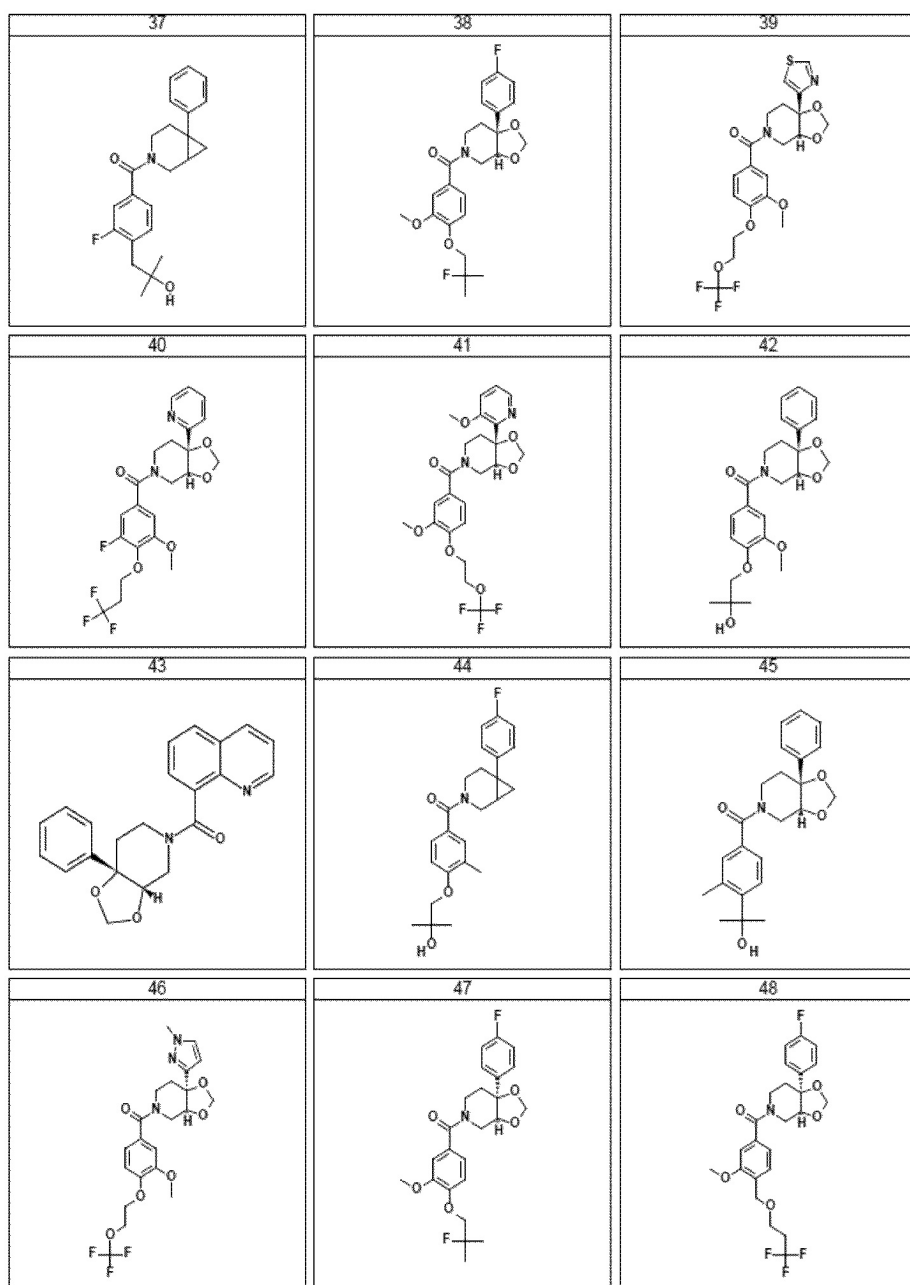


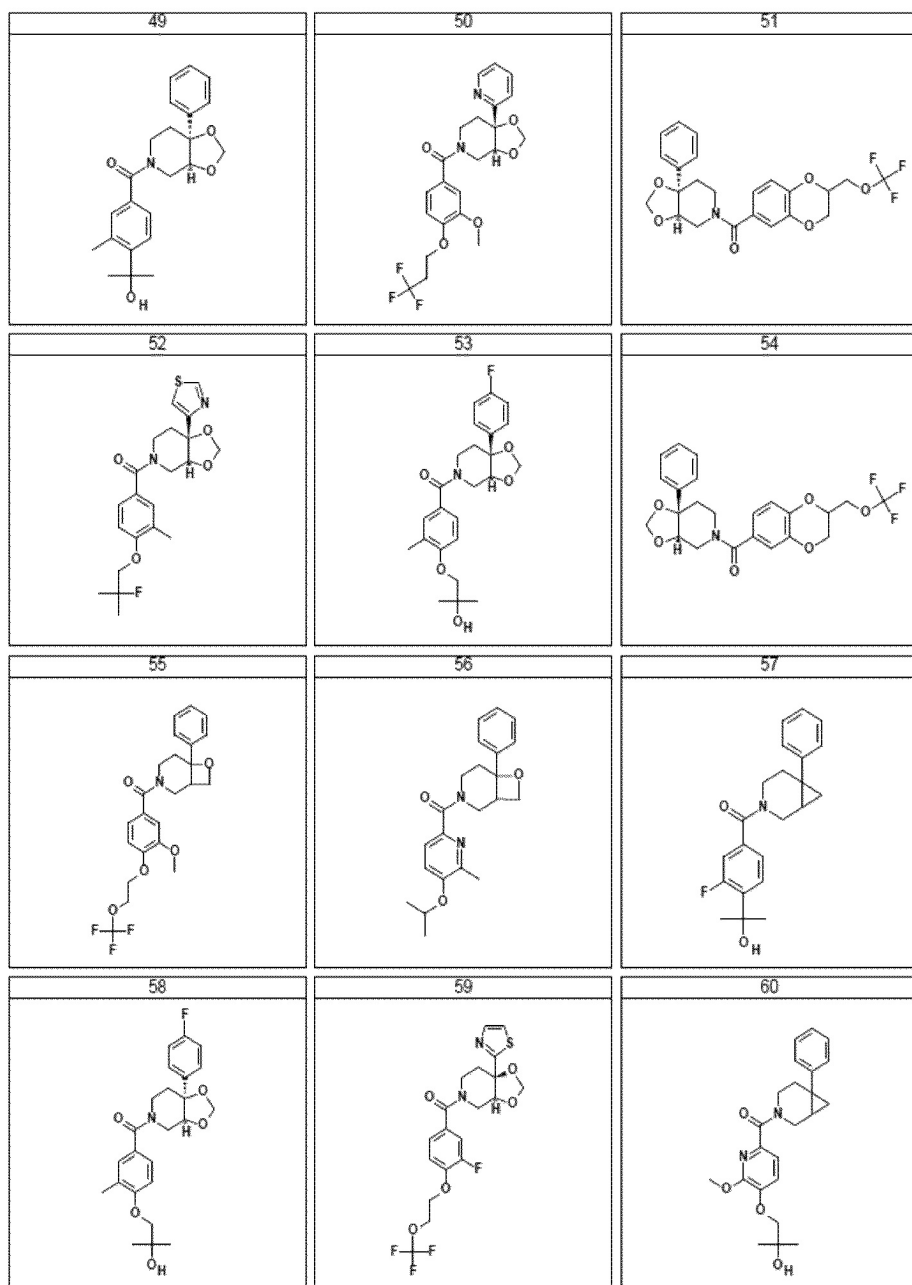
[0076] В одном варианте осуществления, соединение выбирают из таблицы 1:
Таблица 1.

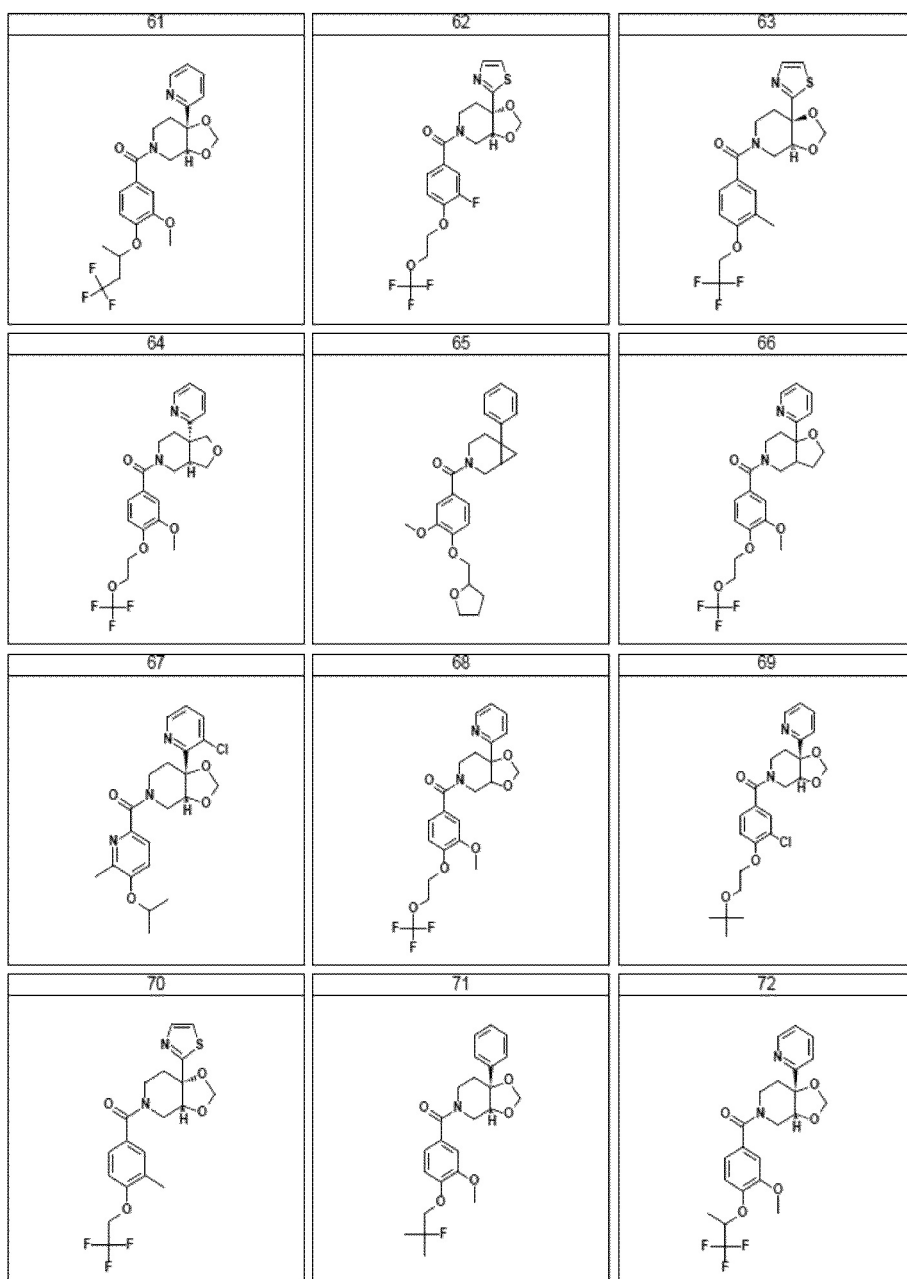


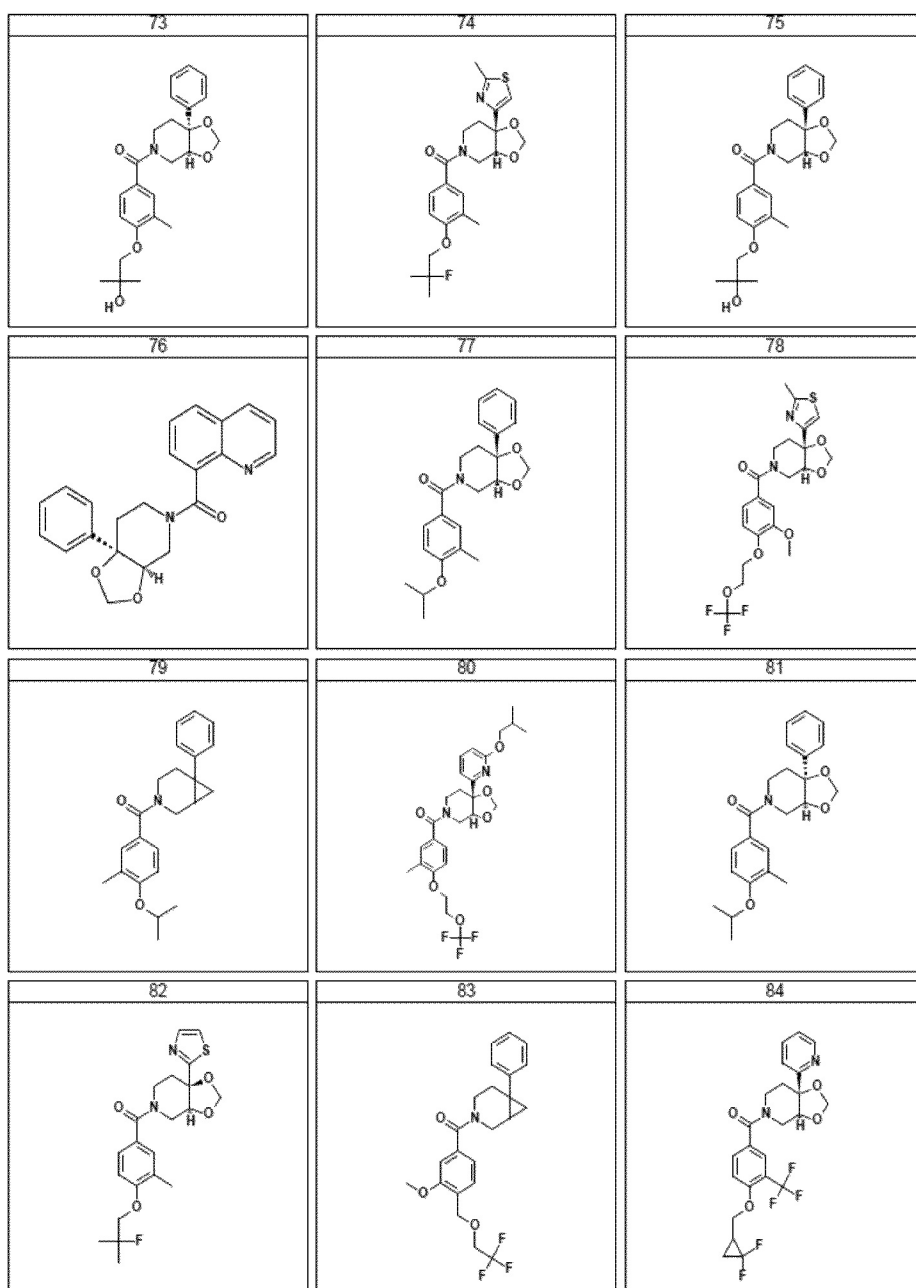


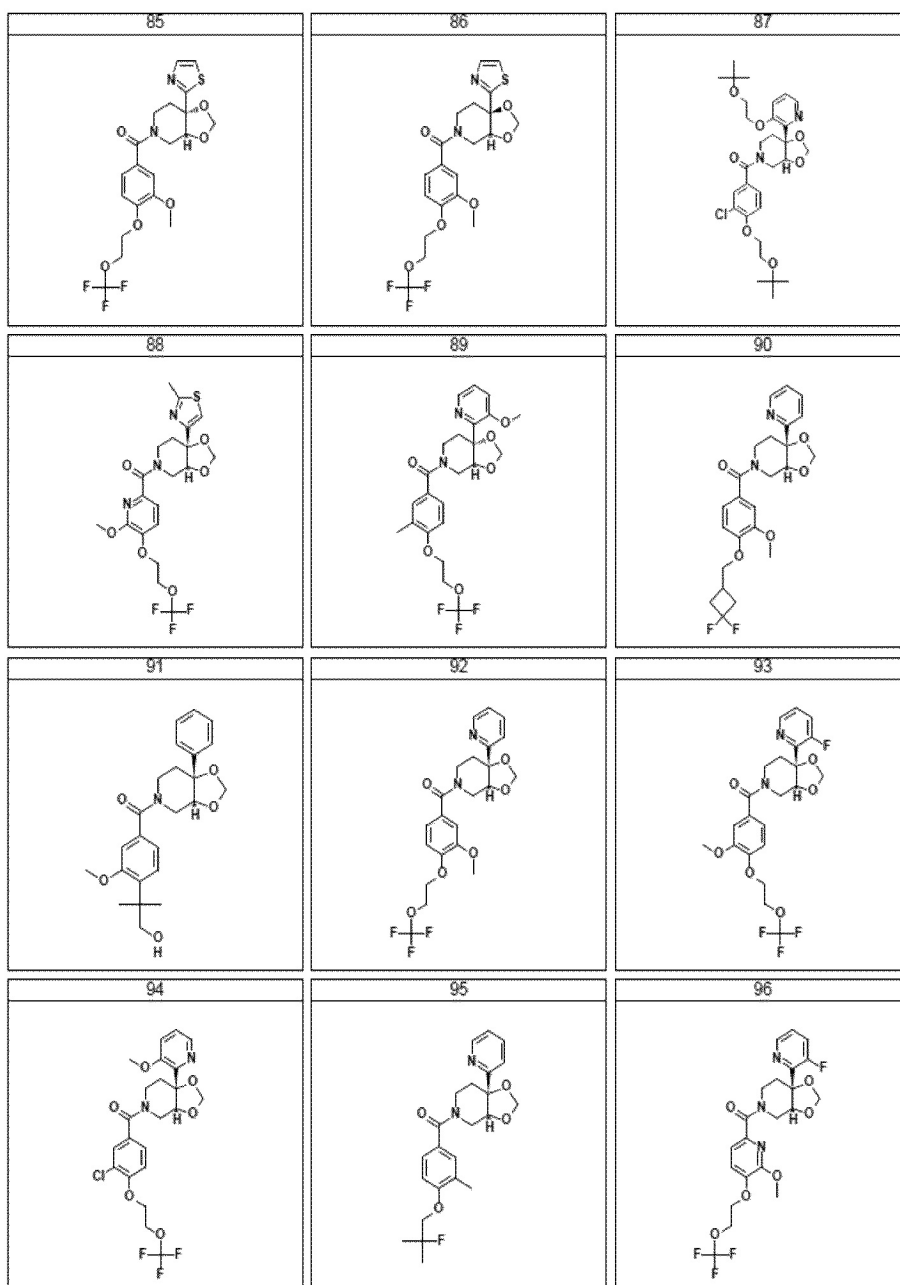


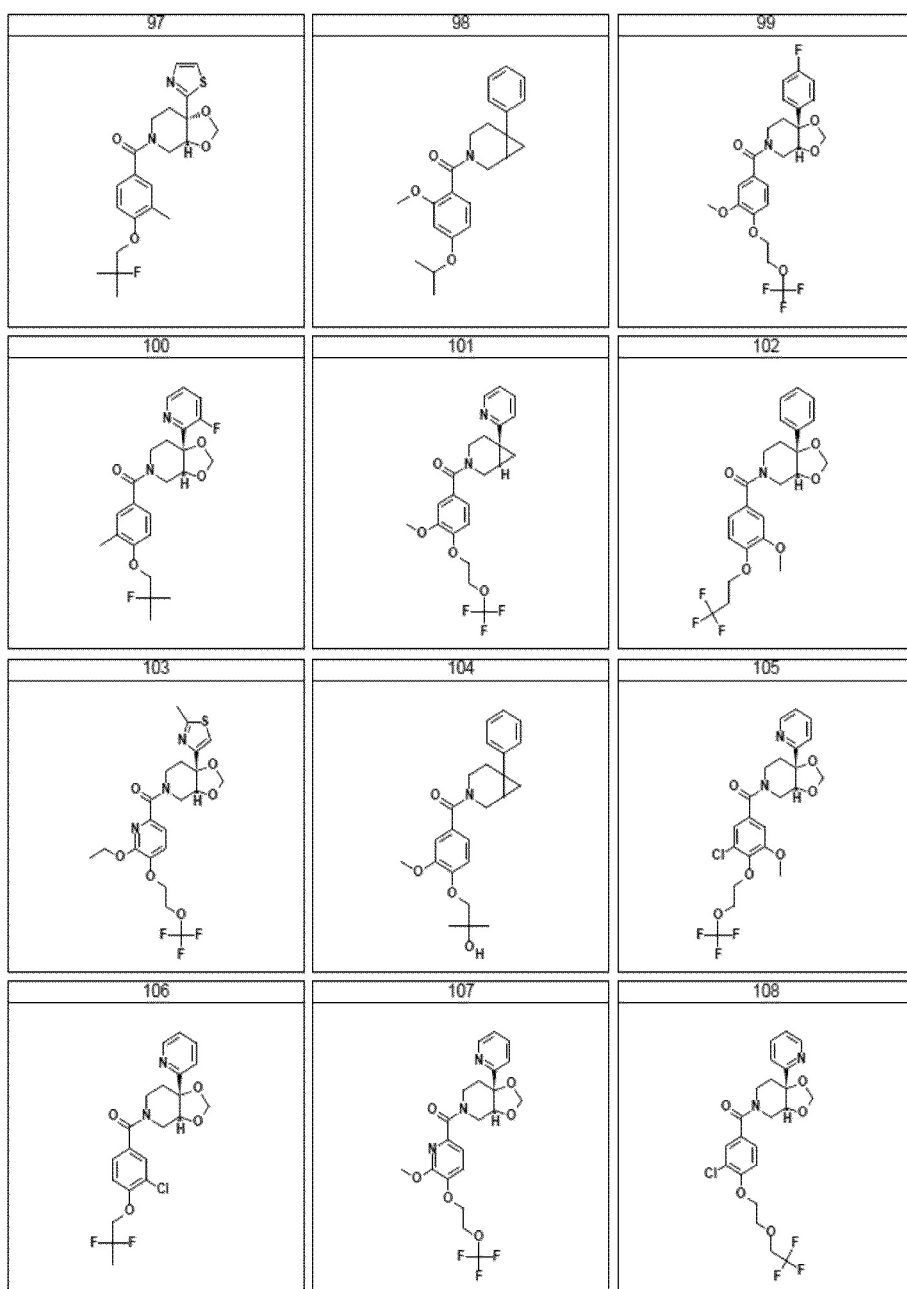


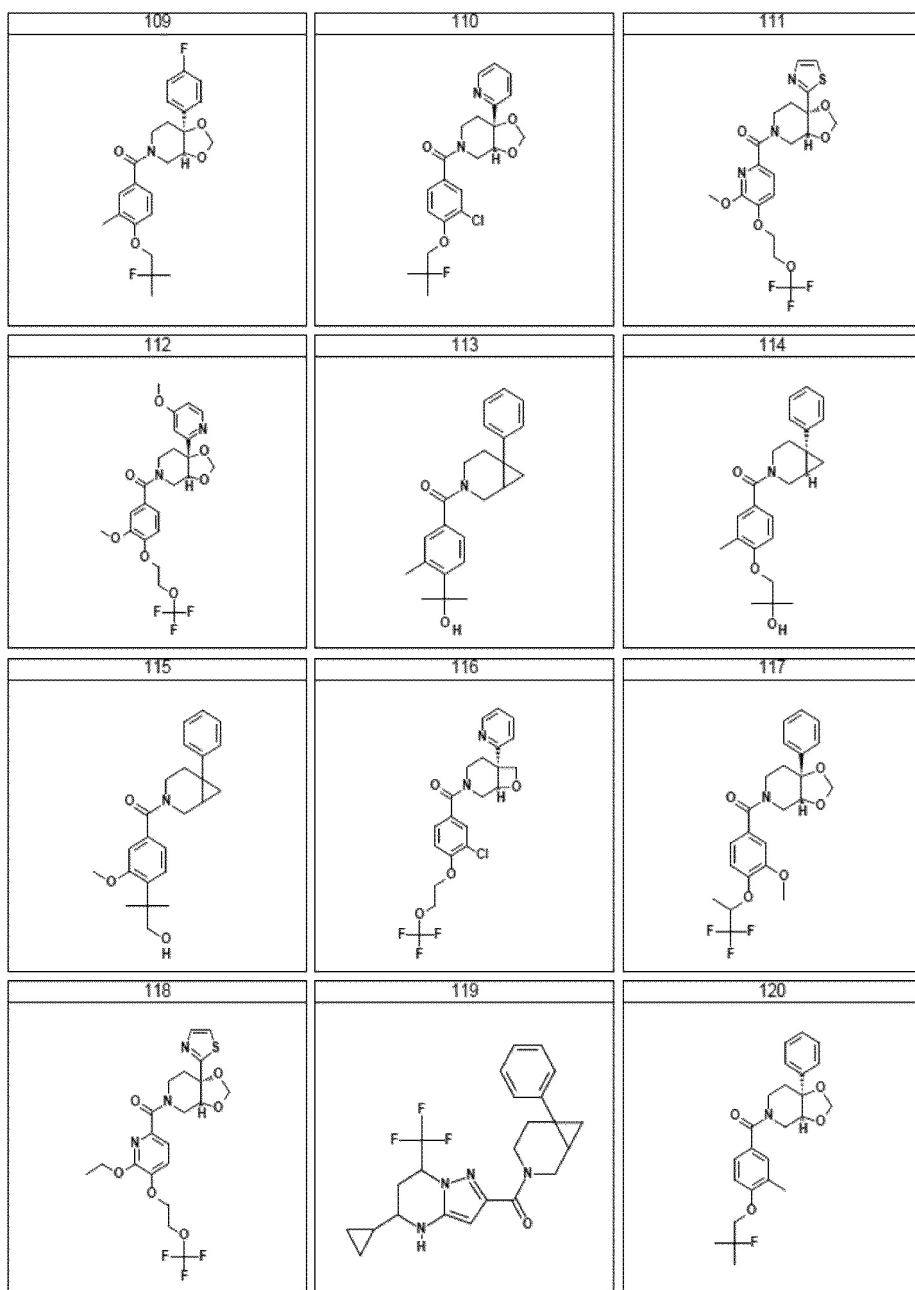


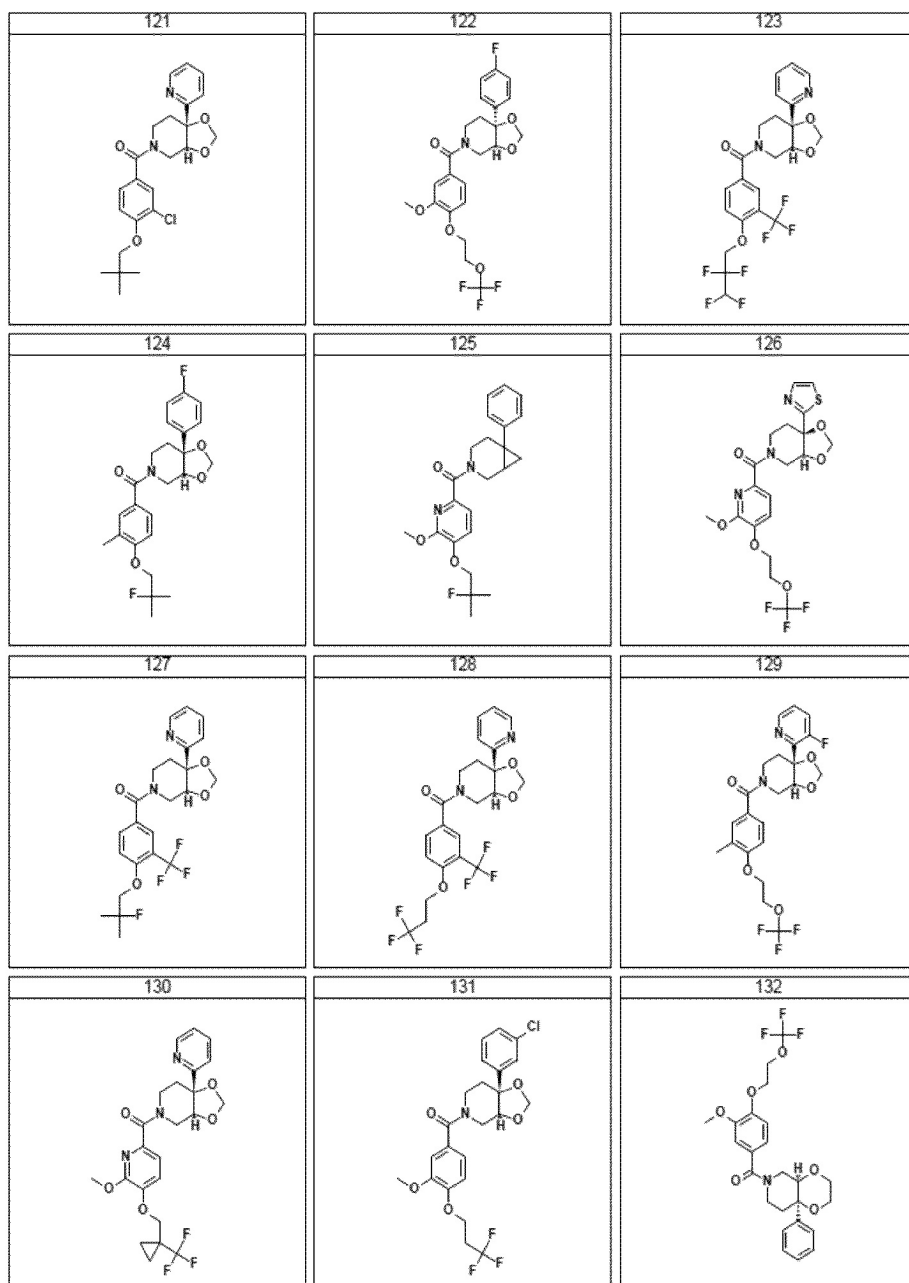


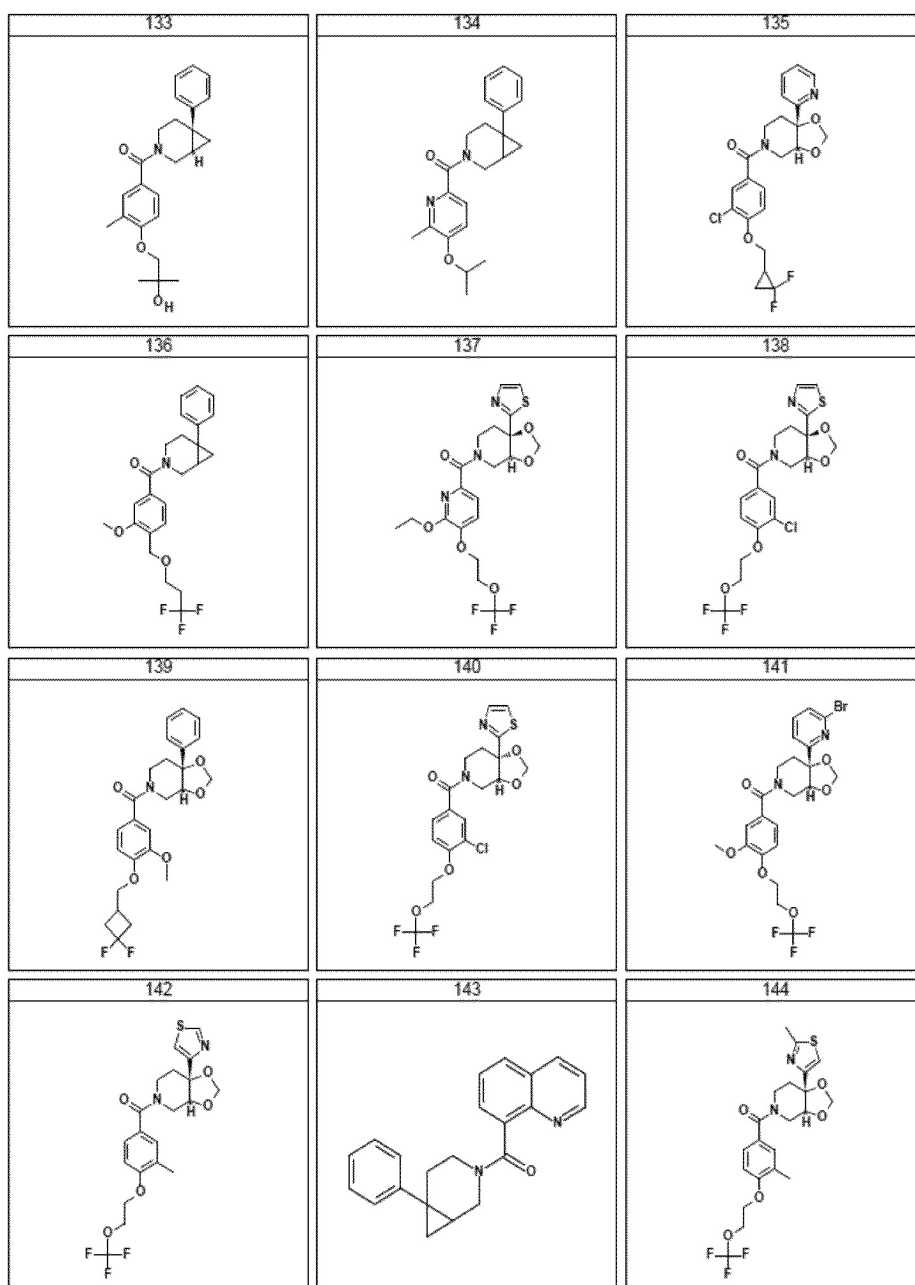


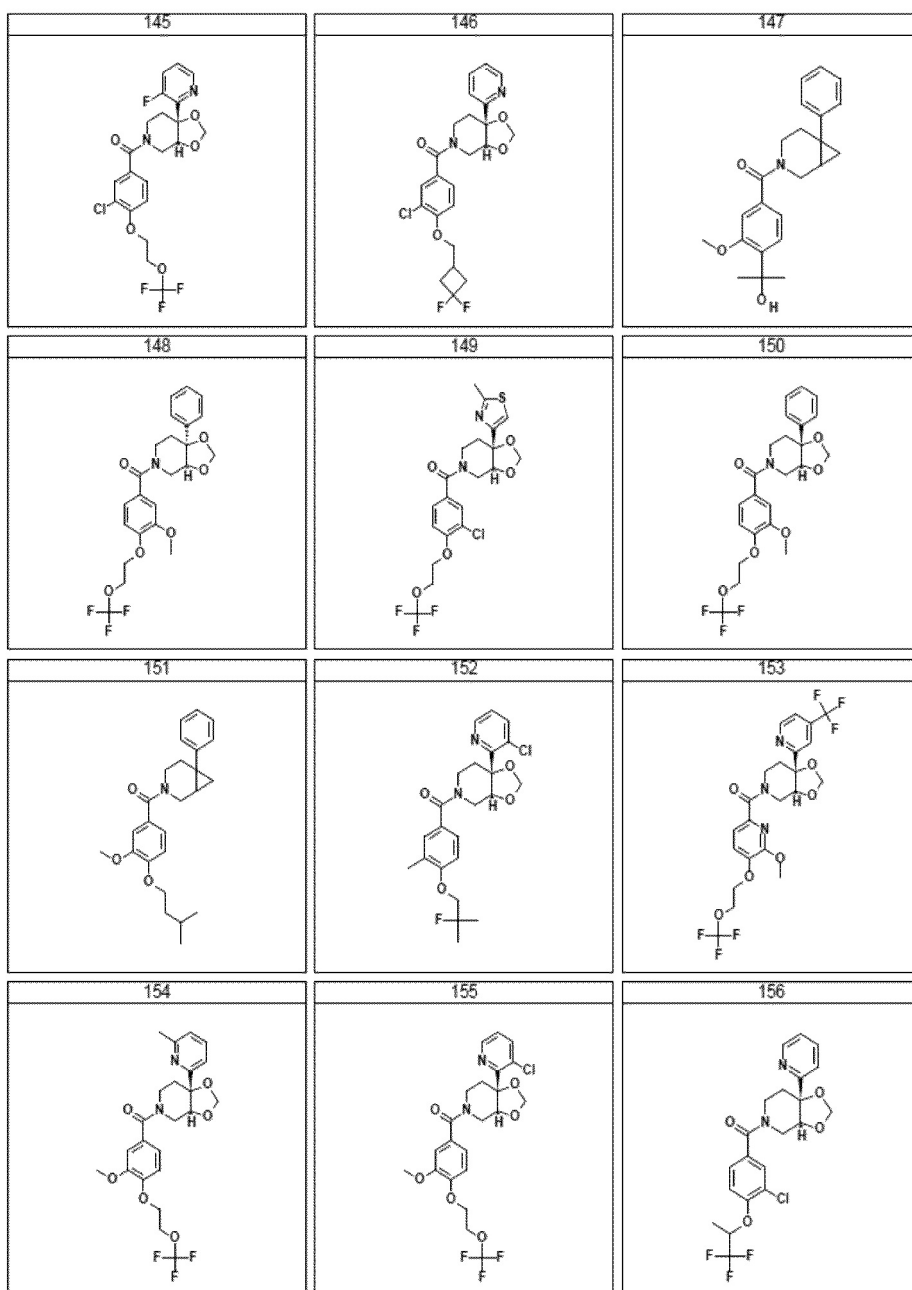


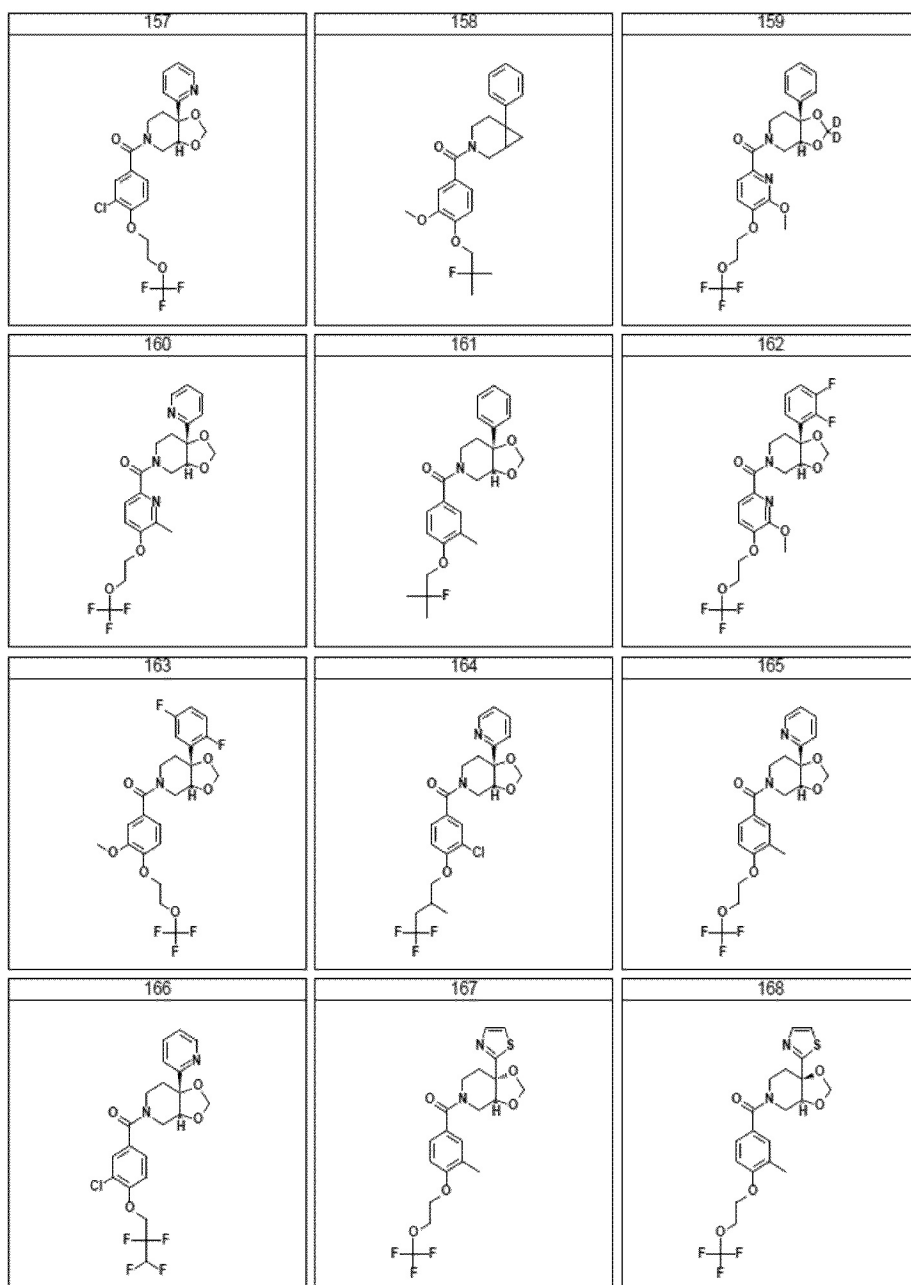


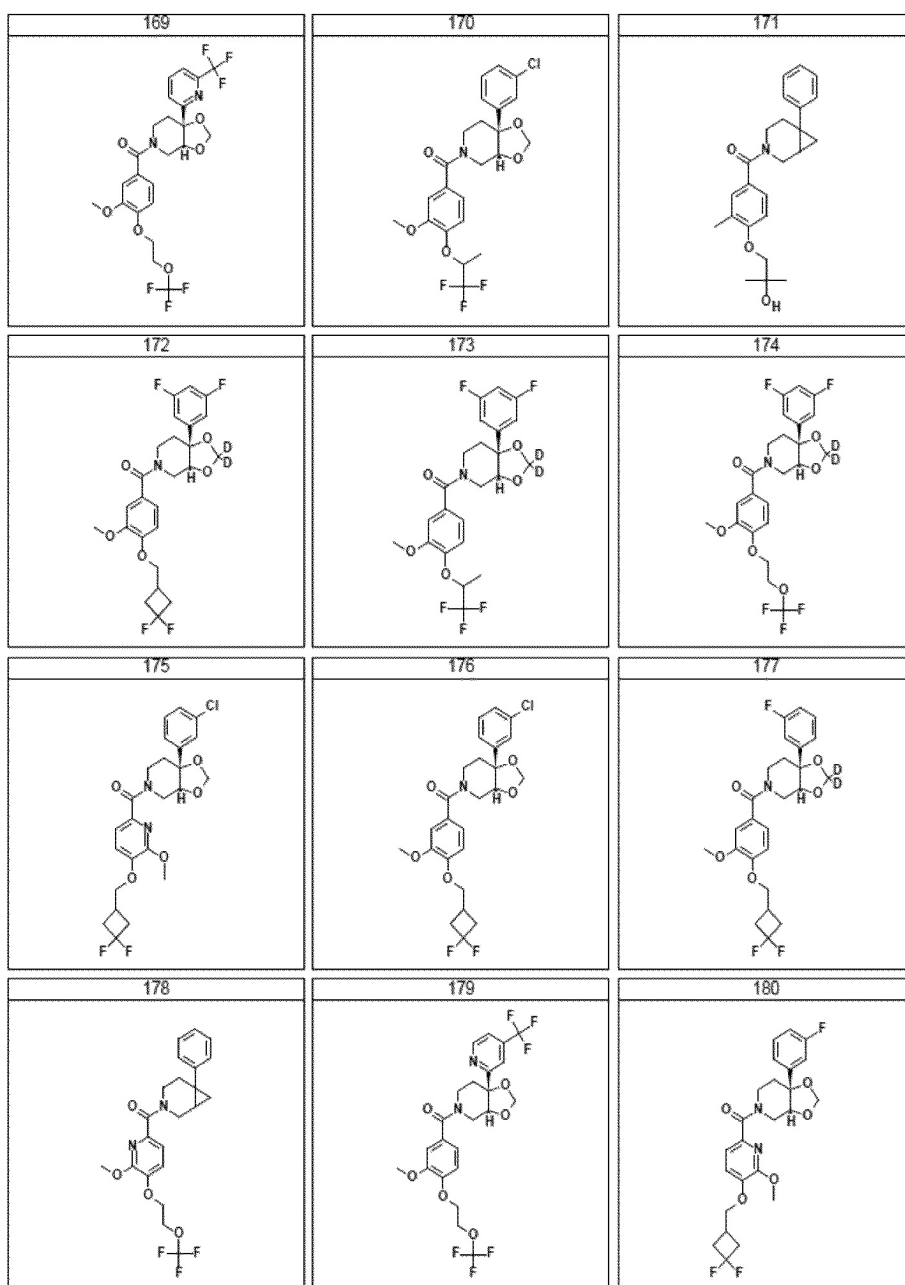


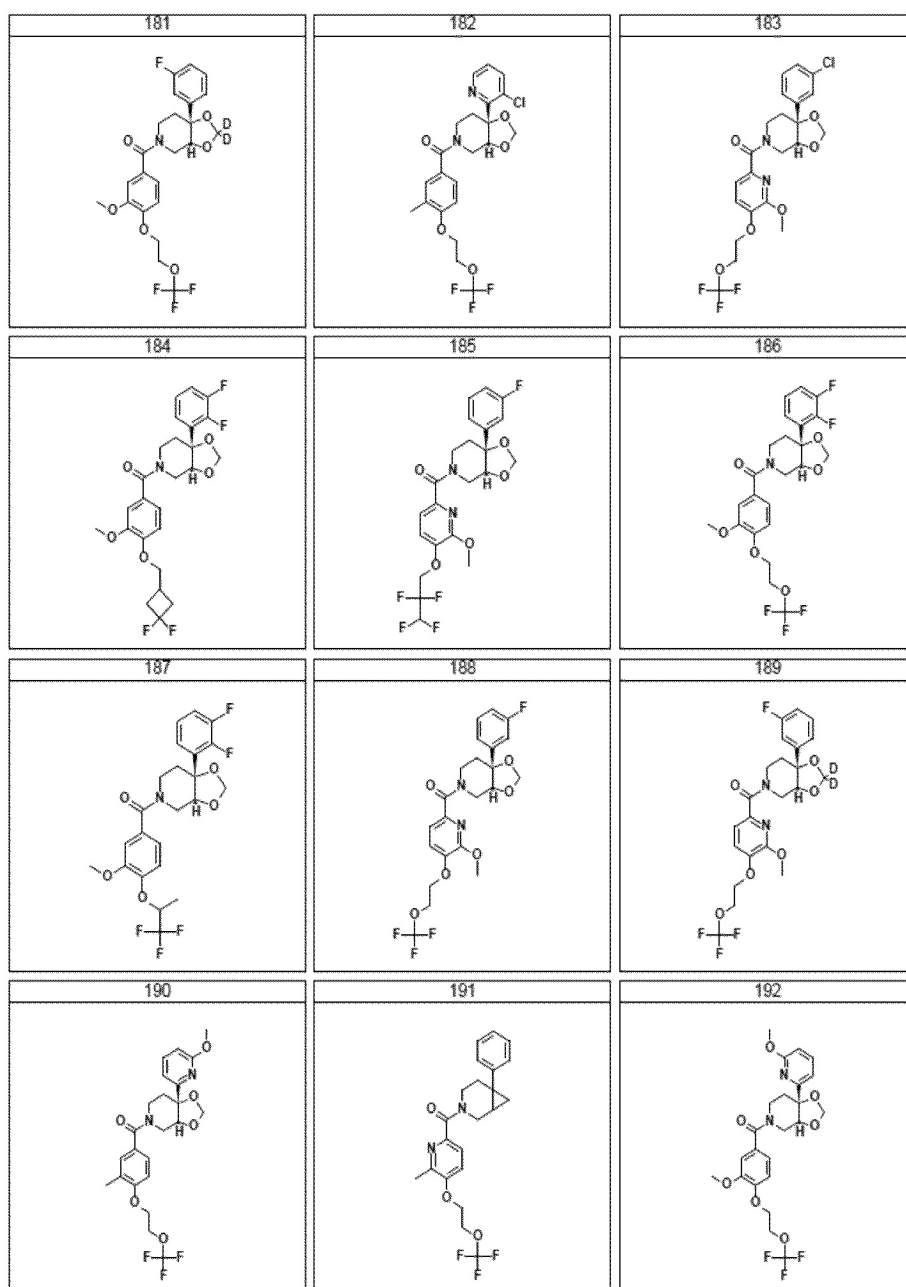


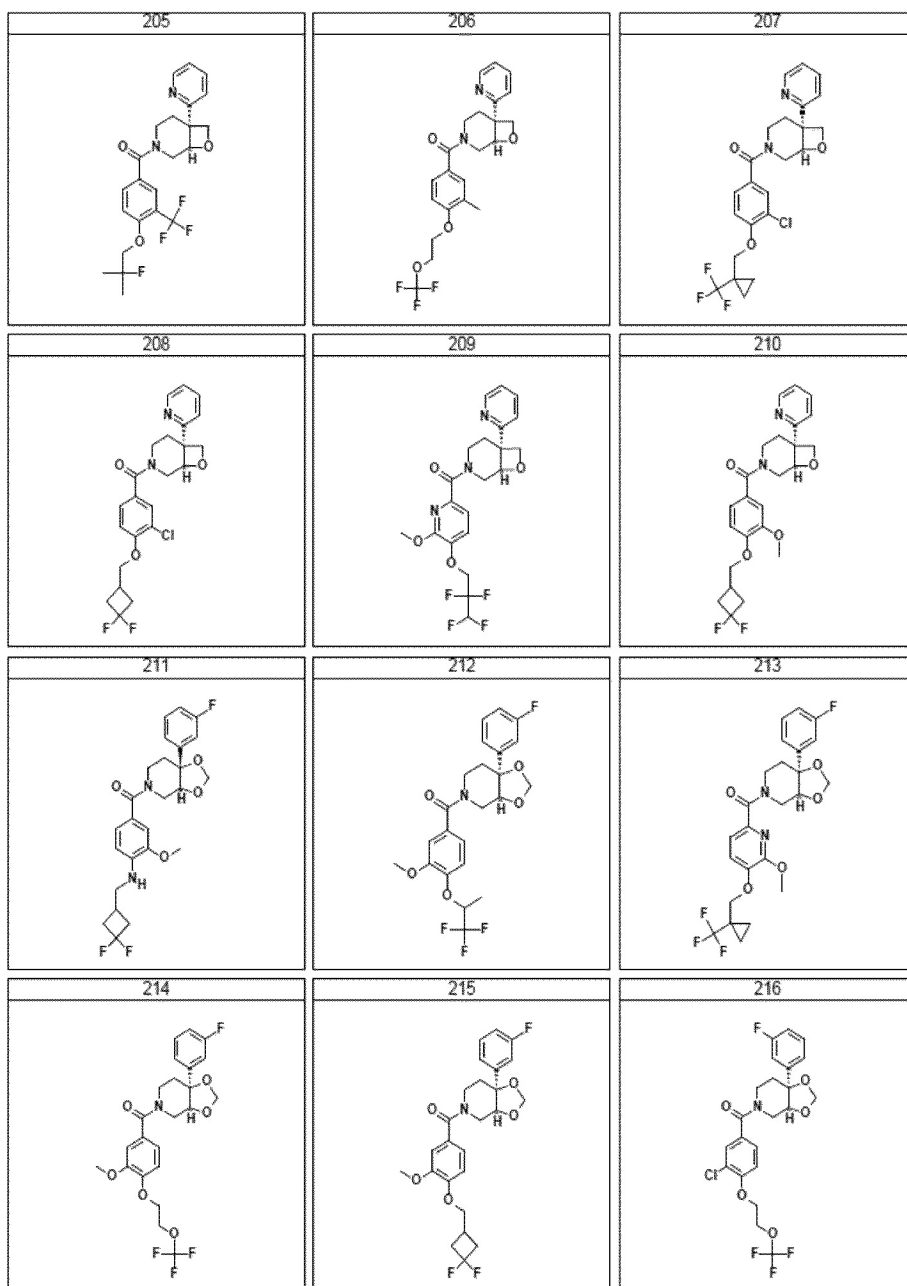


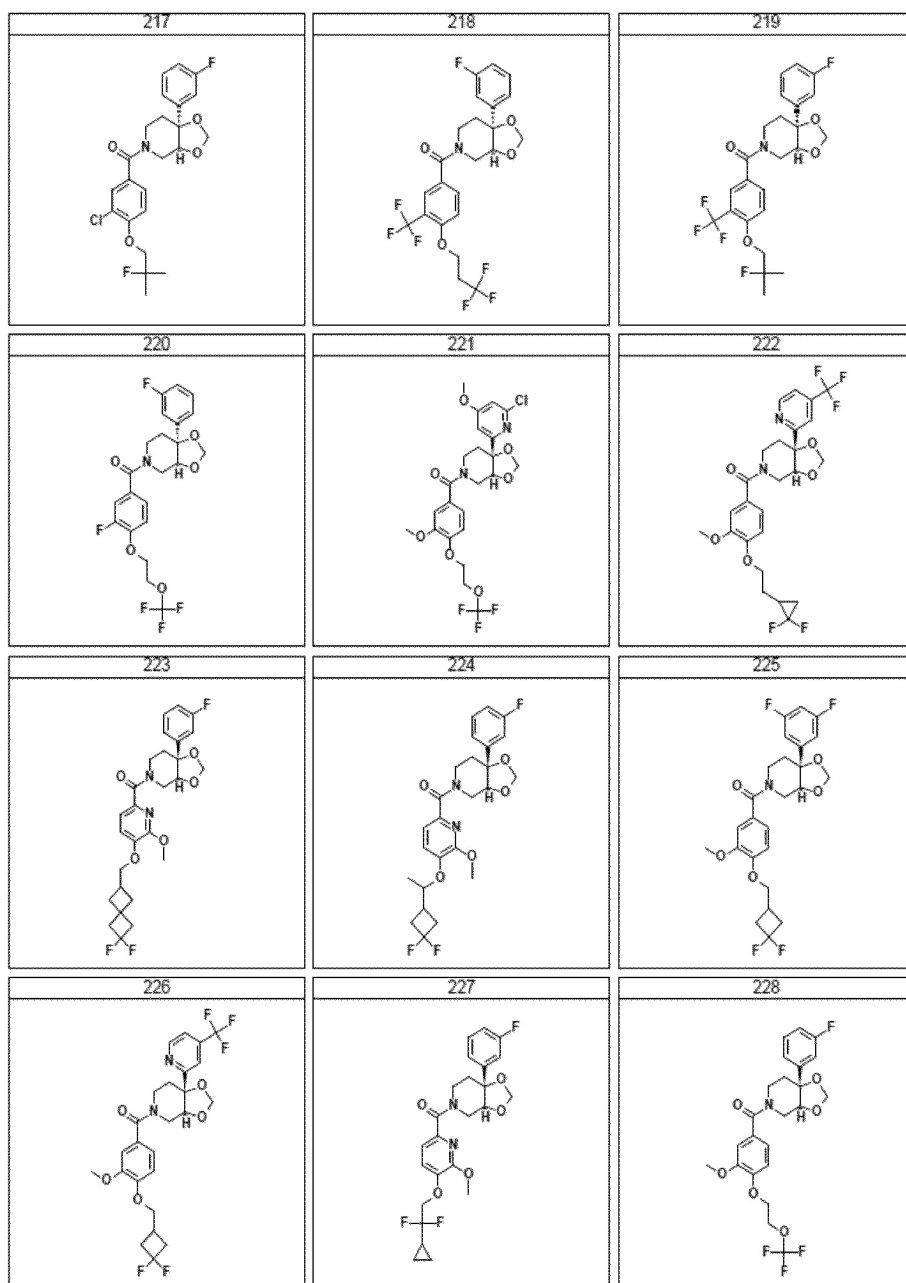


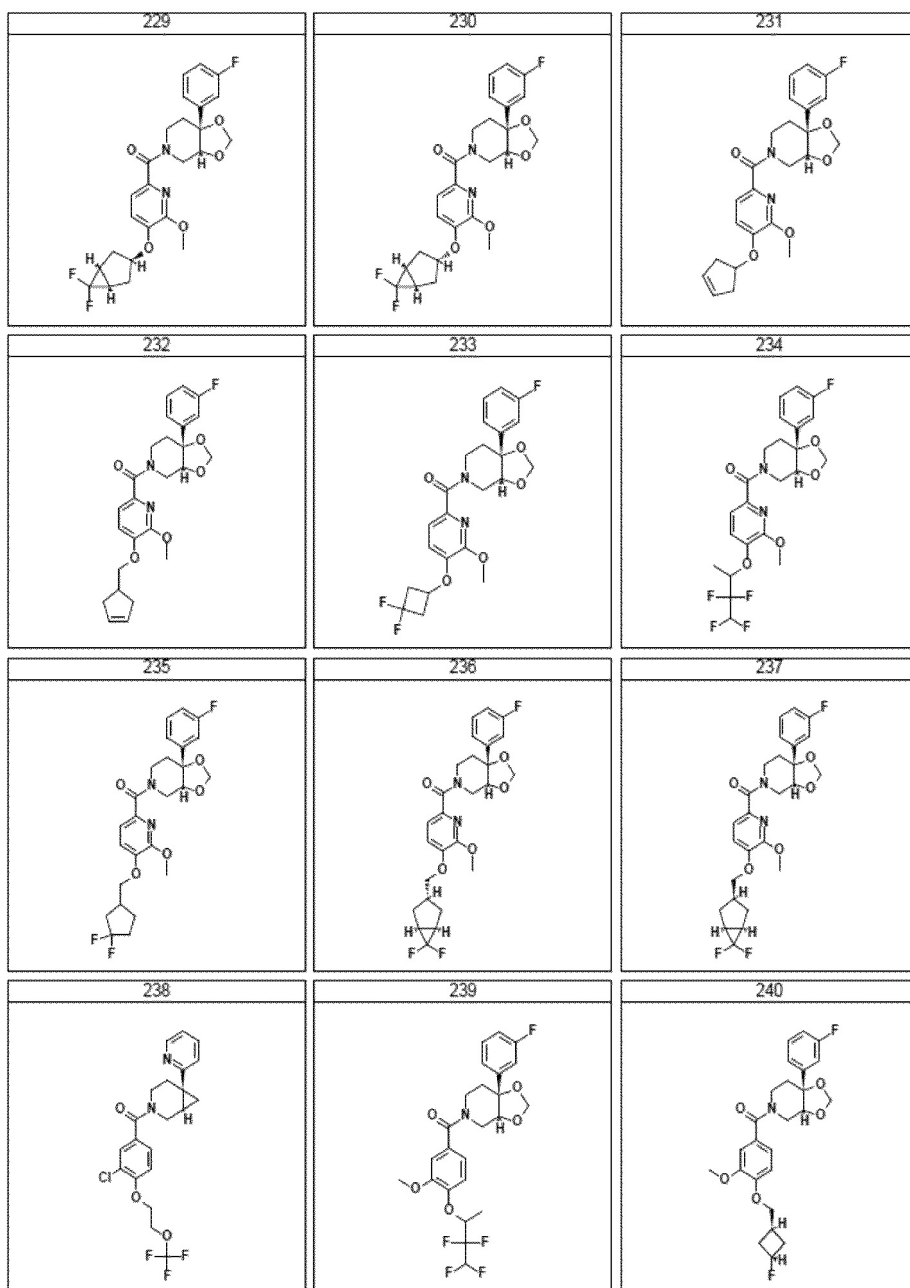


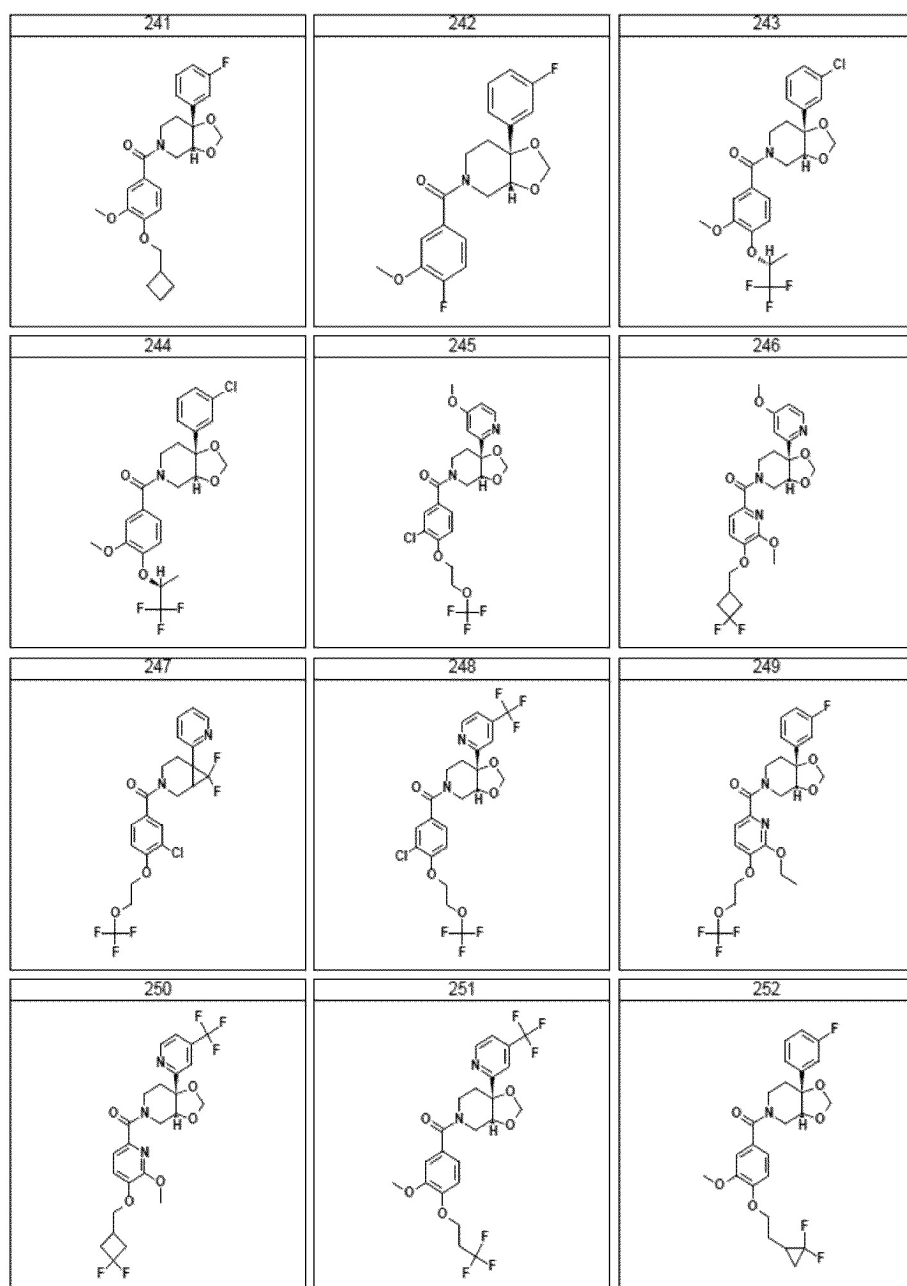


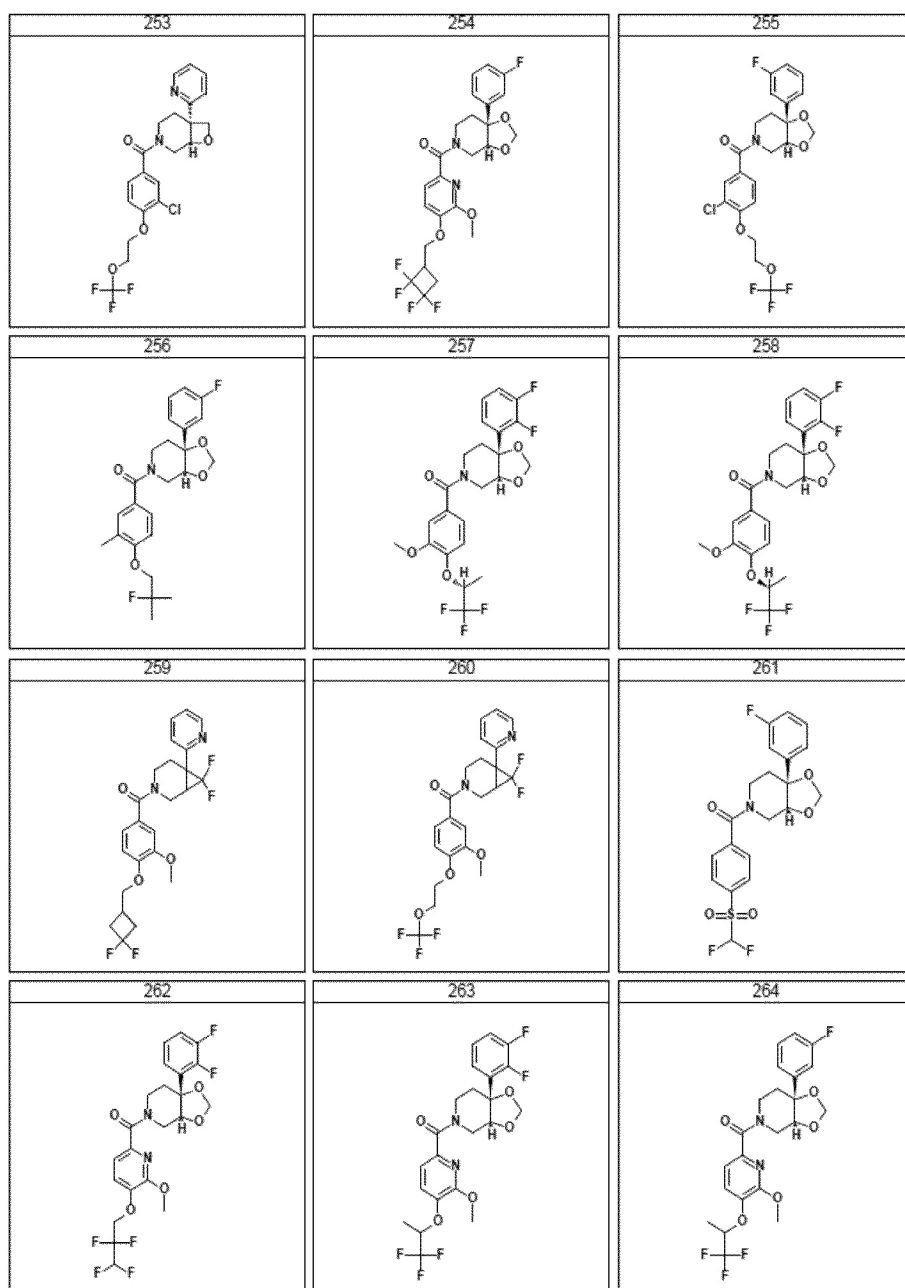


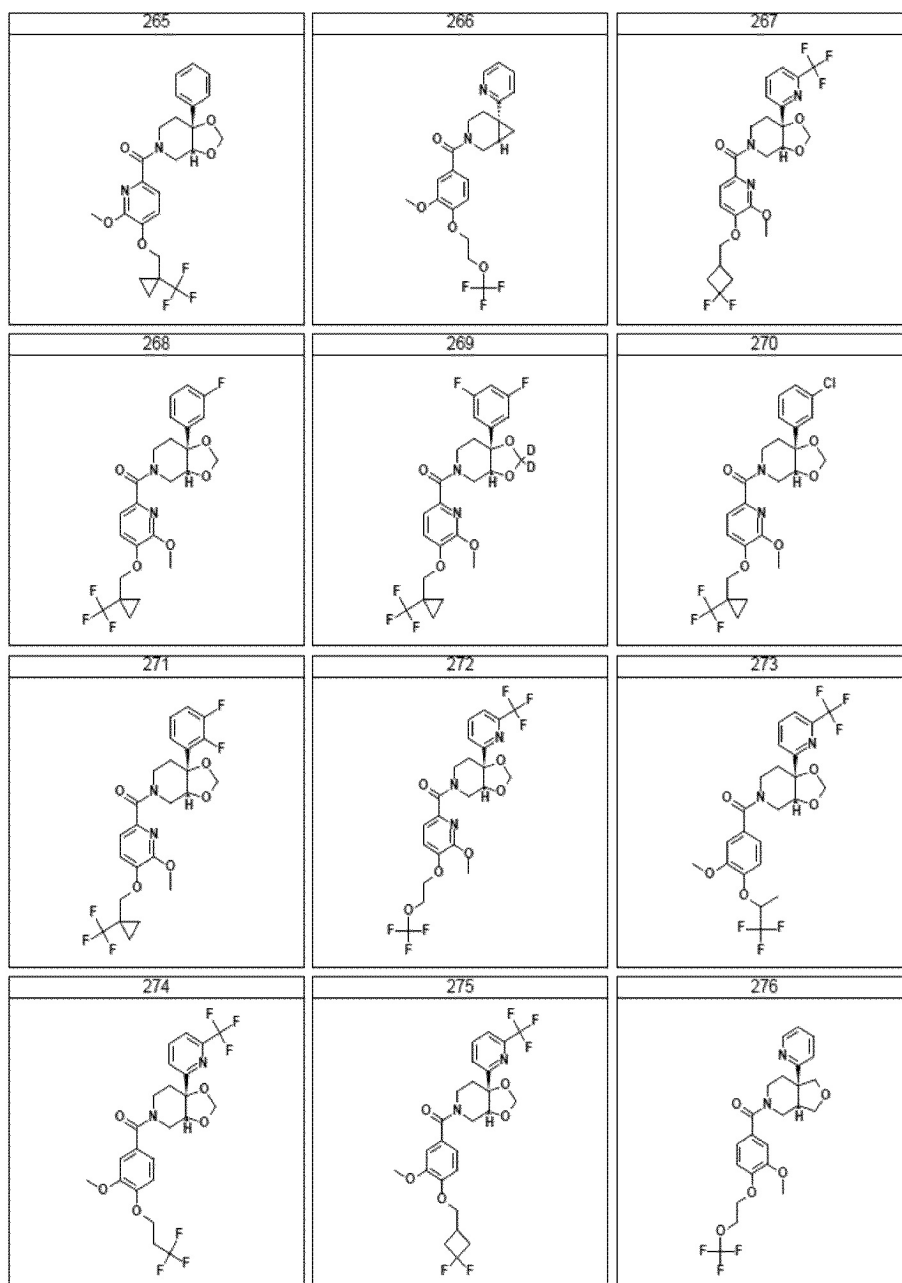


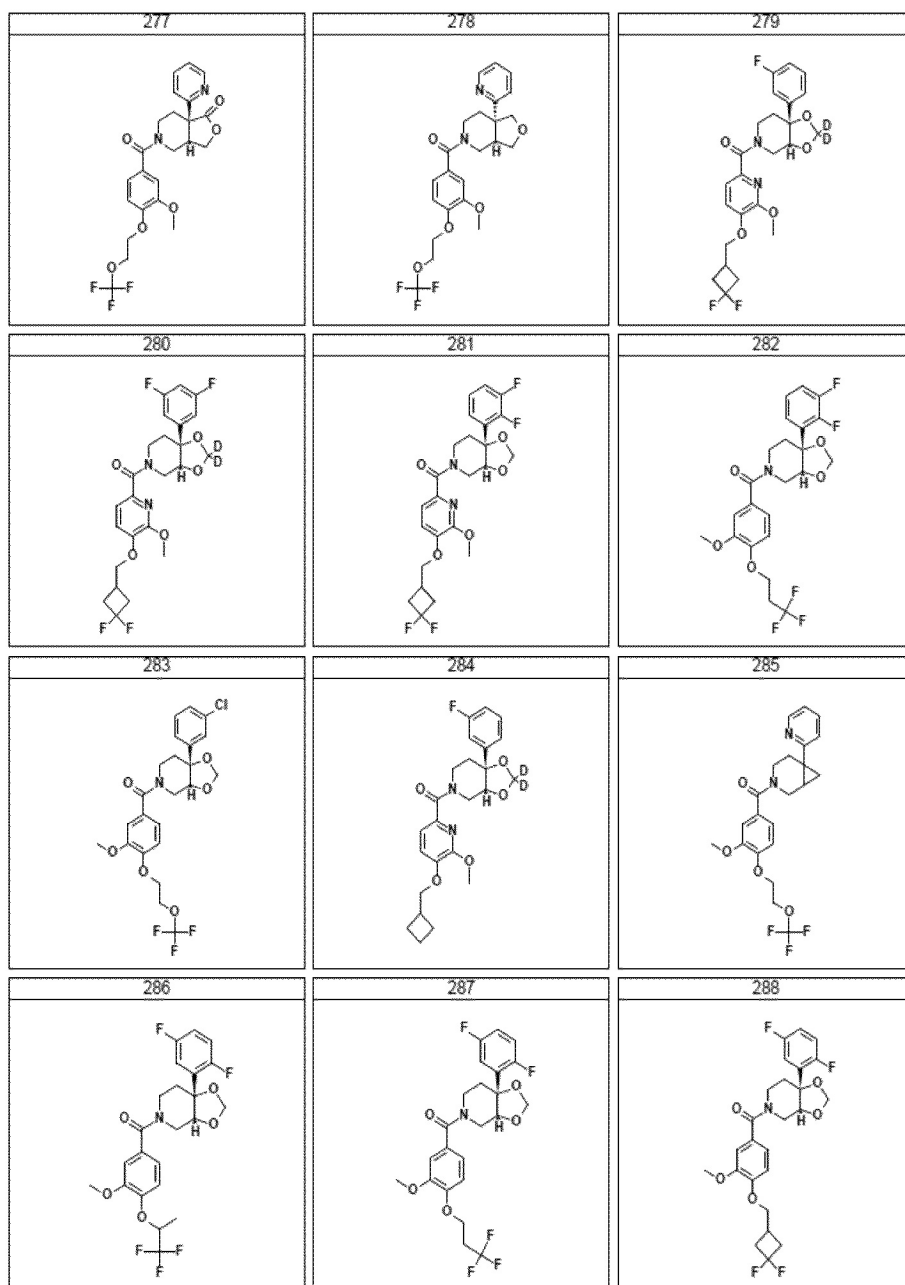


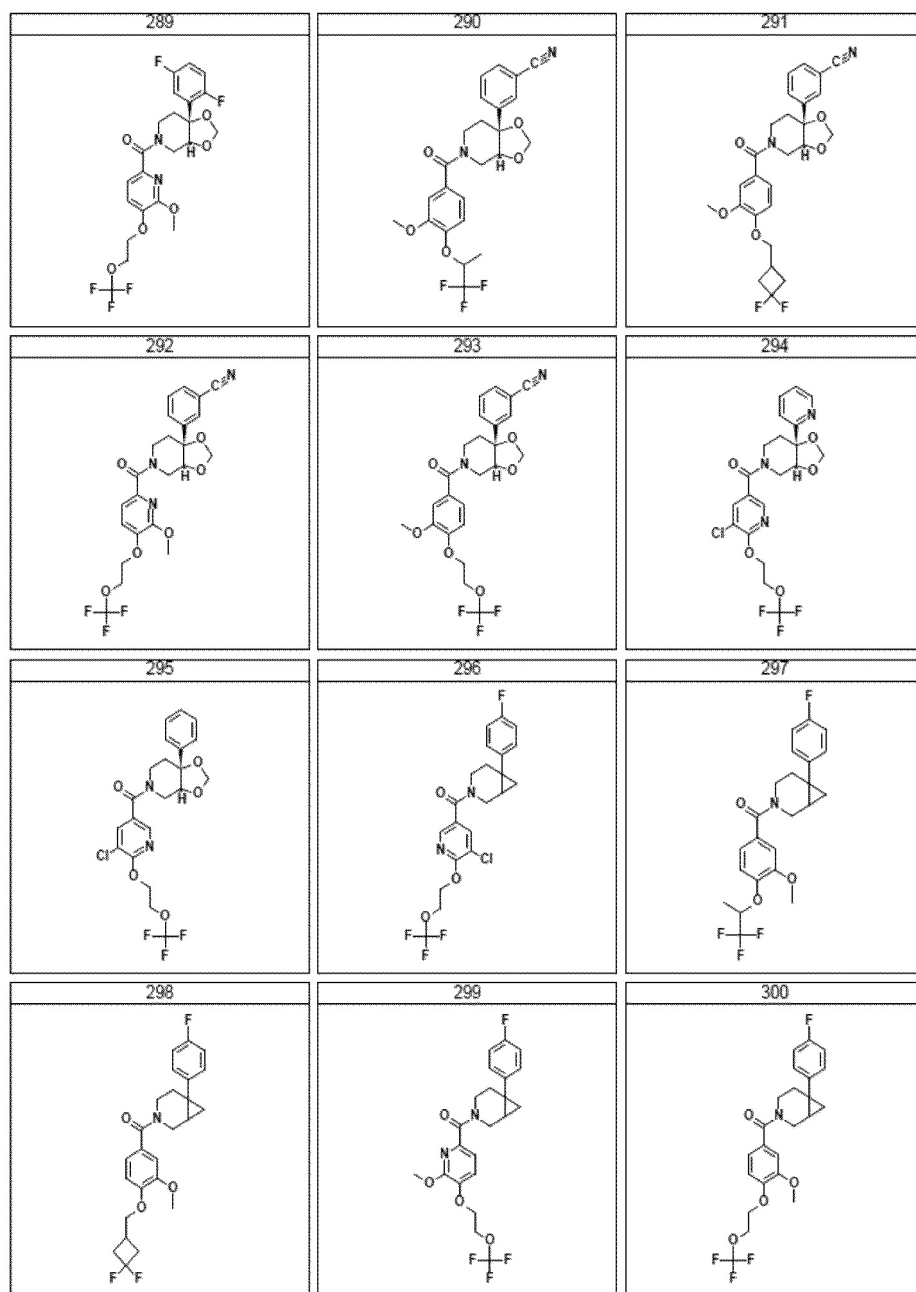


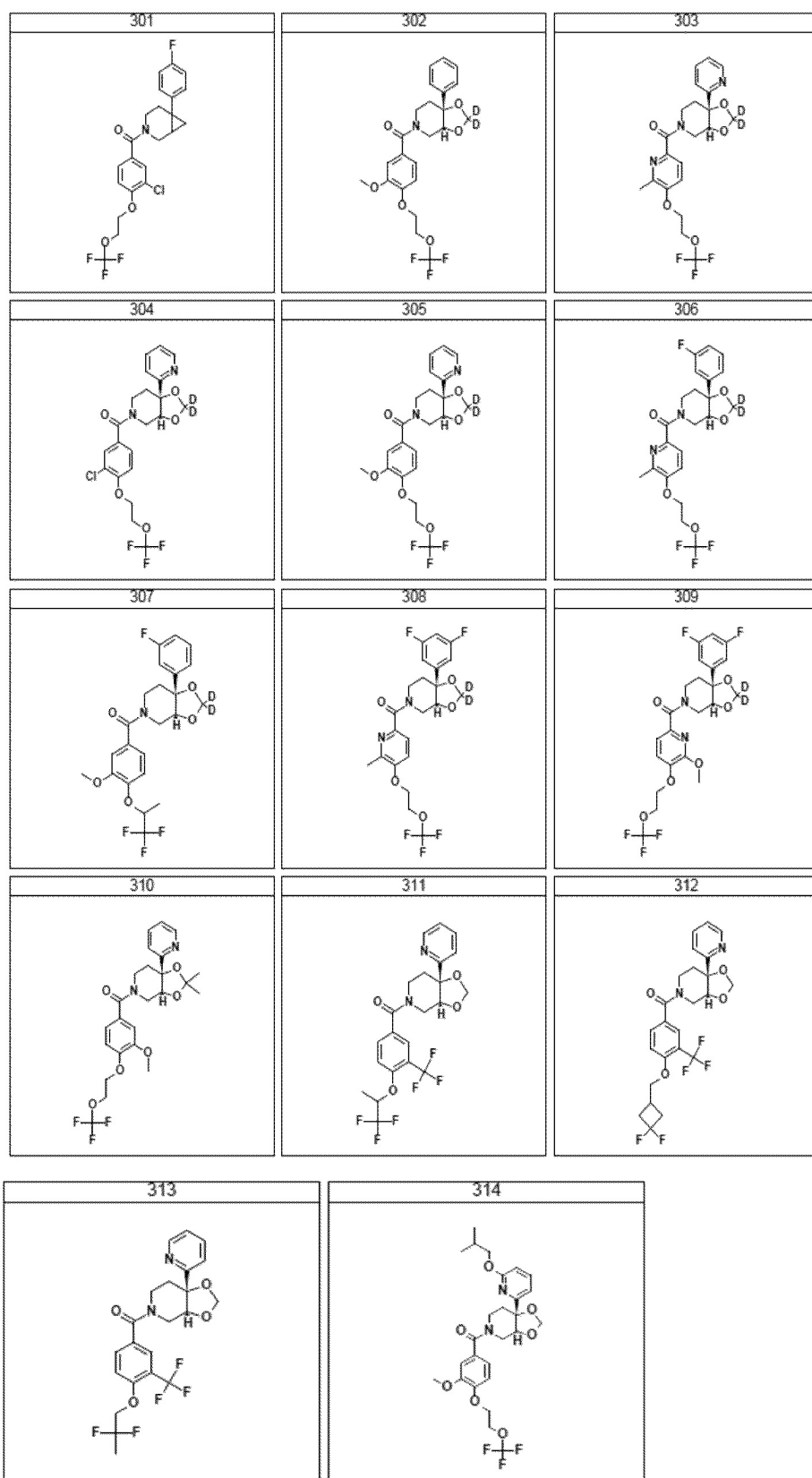






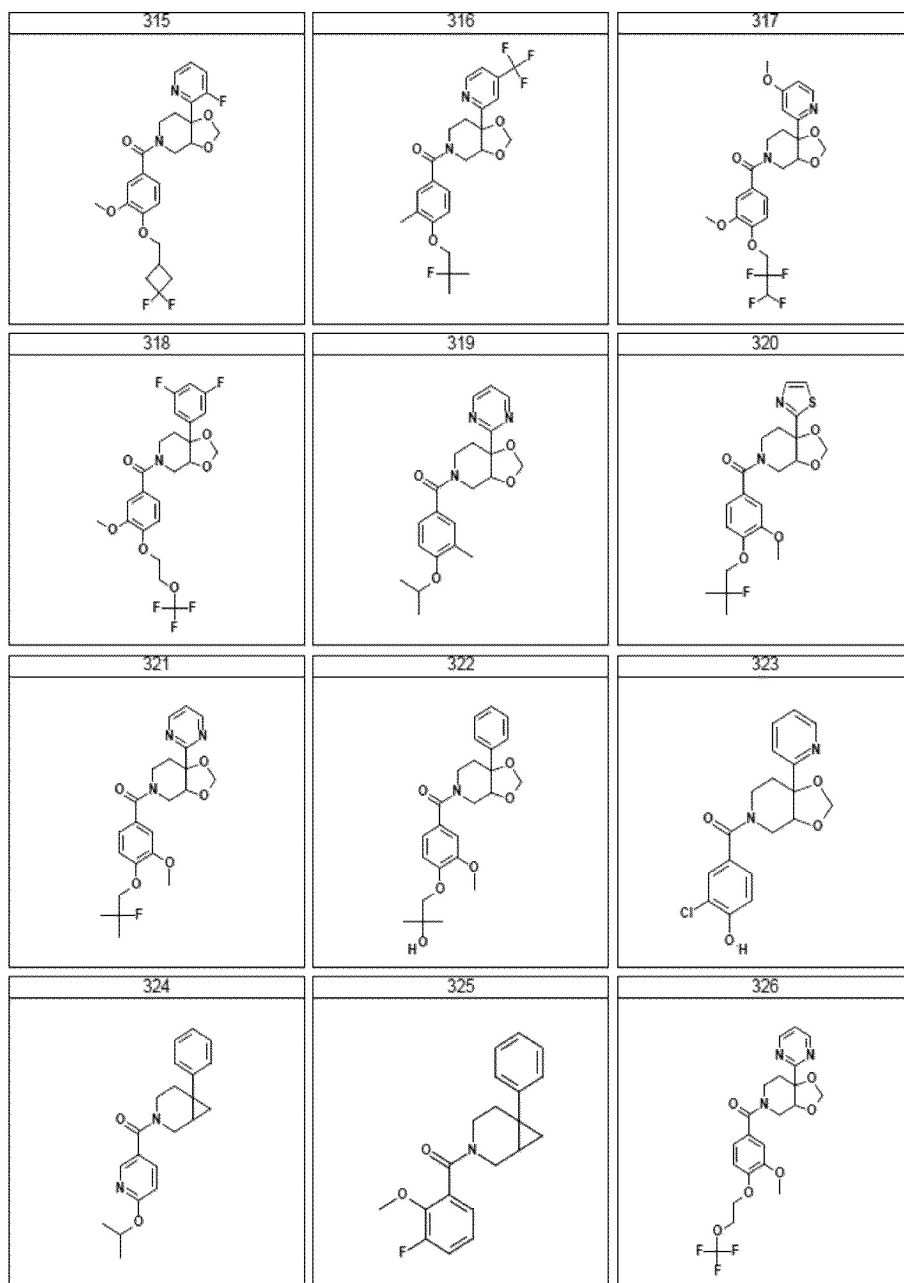


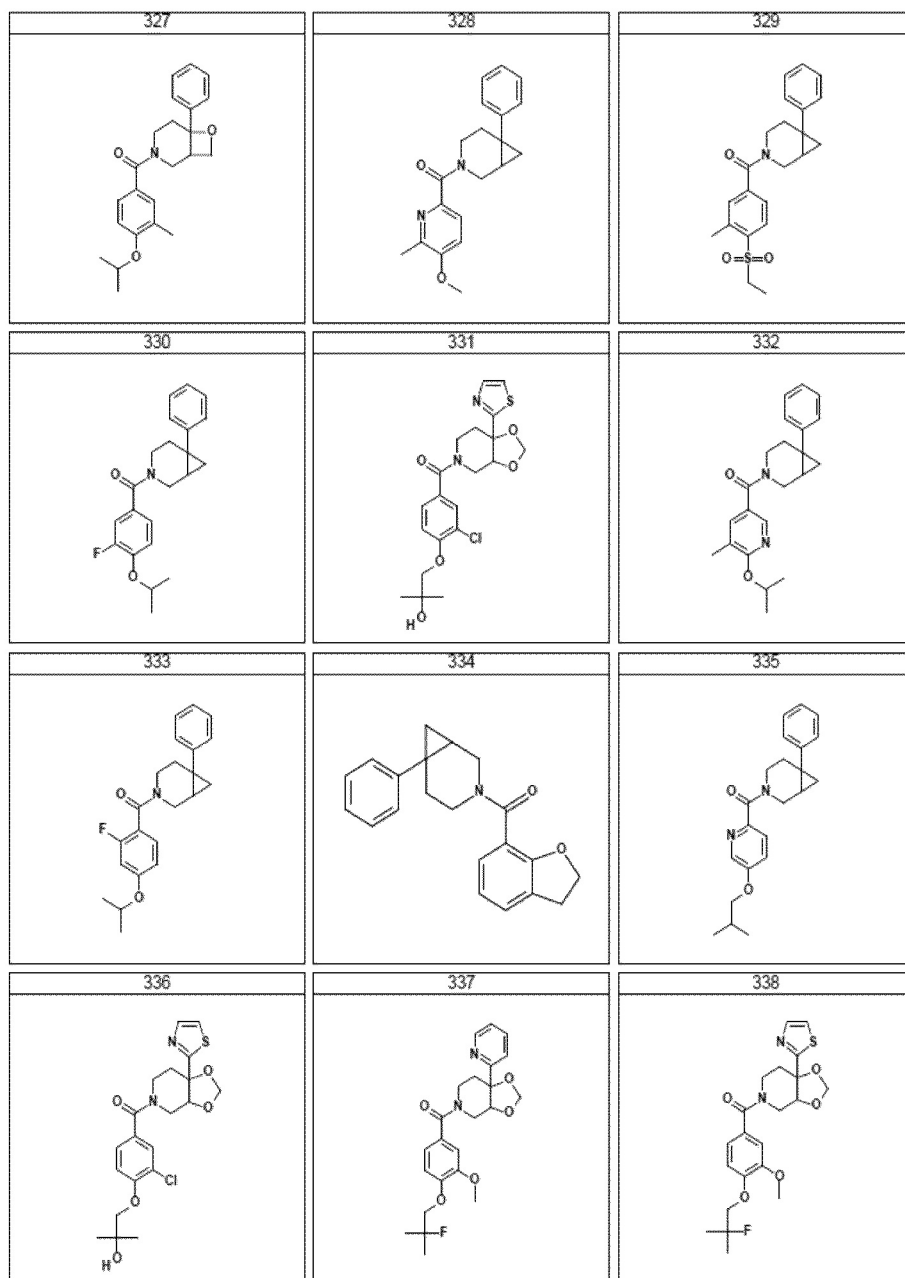


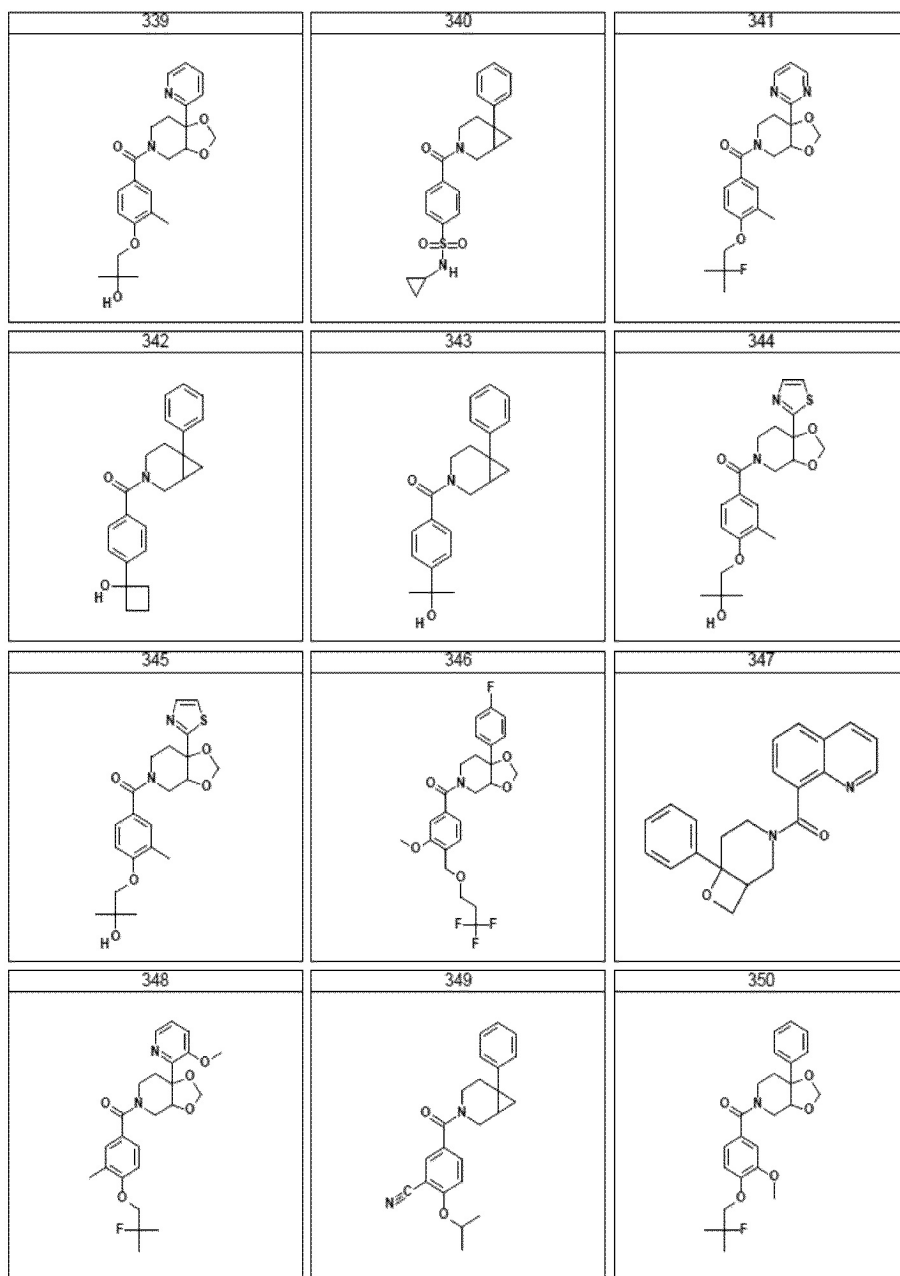


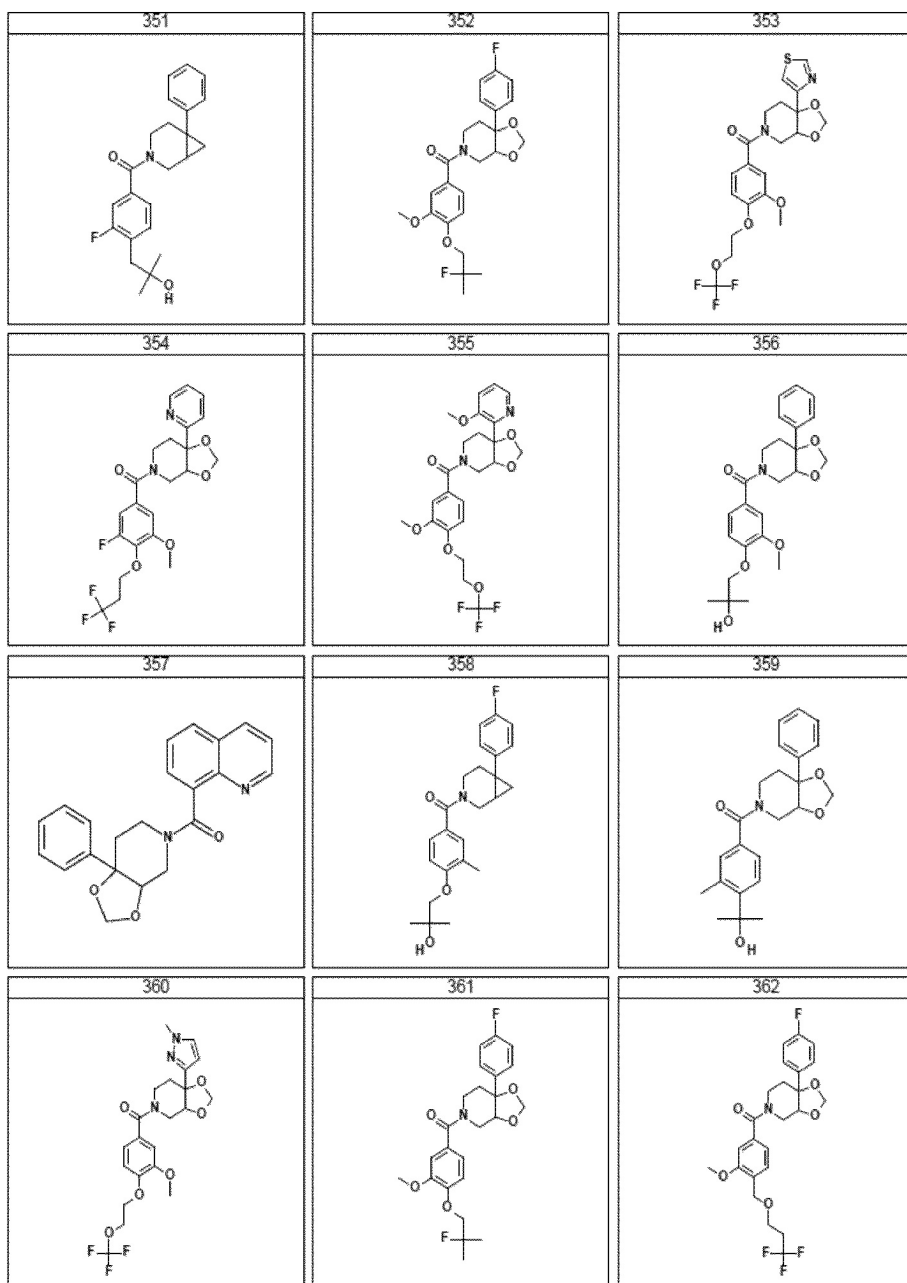
[0077] В другом варианте осуществления, соединение может существовать в виде
 45 рацемической смеси энантиомеров, приведенных в таблице 2:

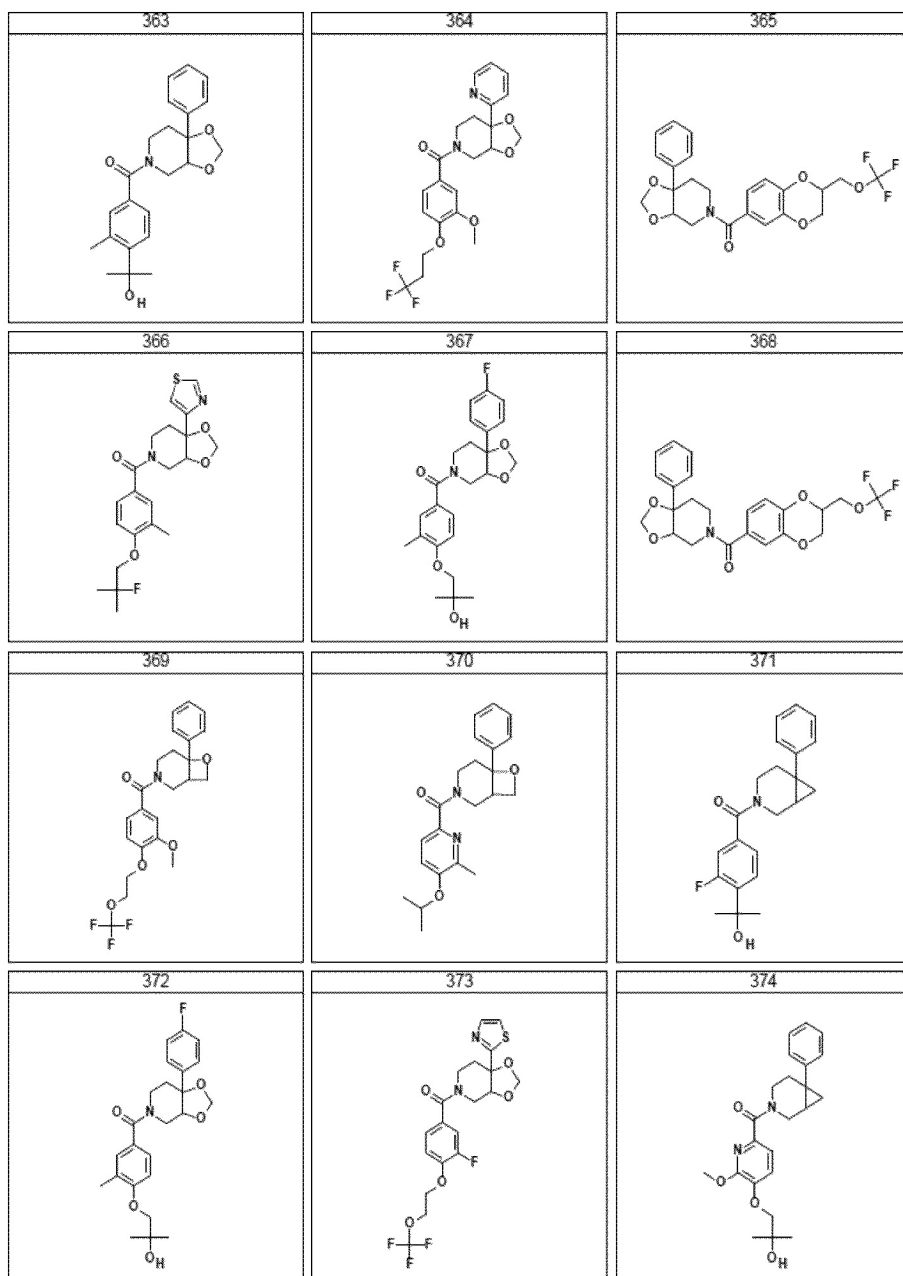
Таблица 2.

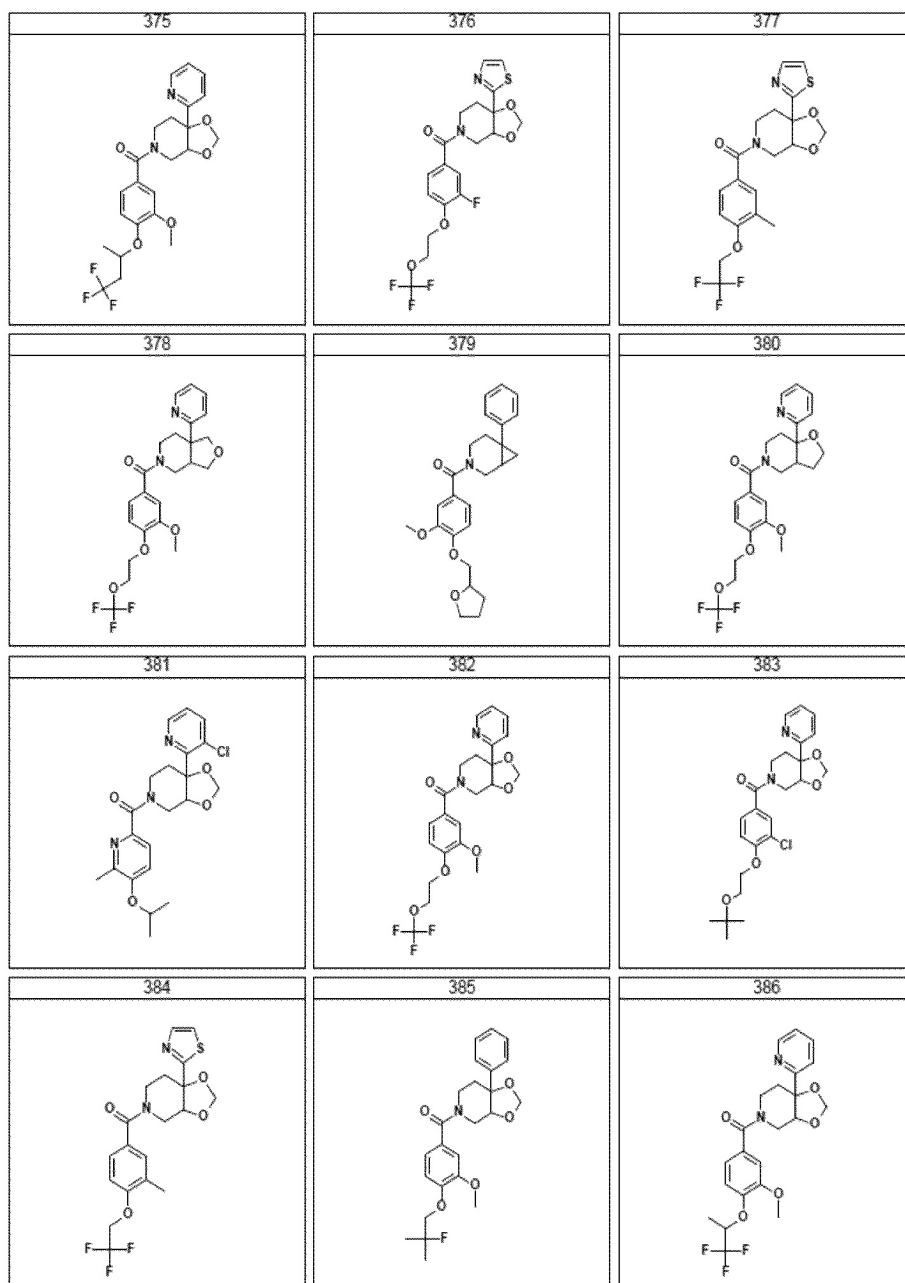


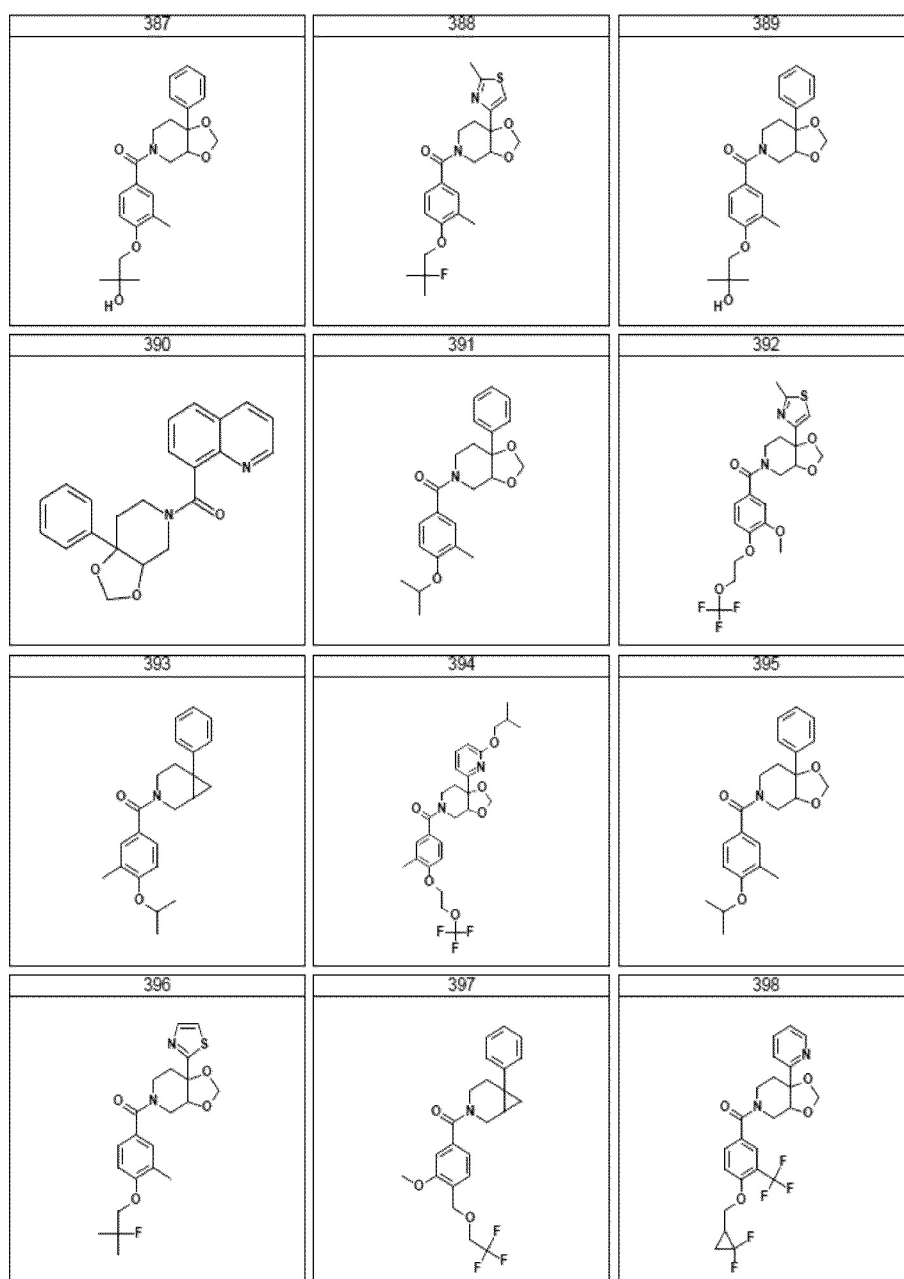


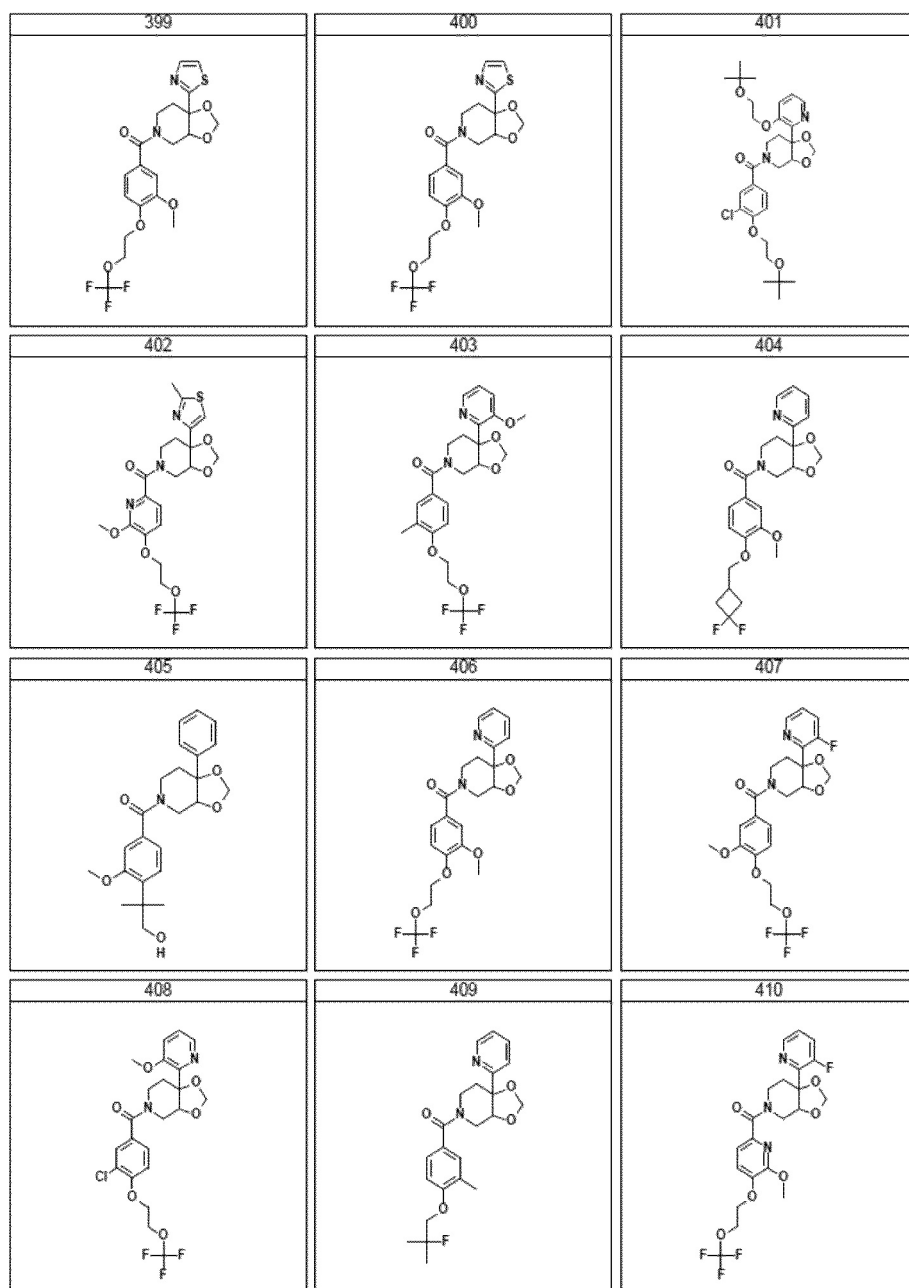


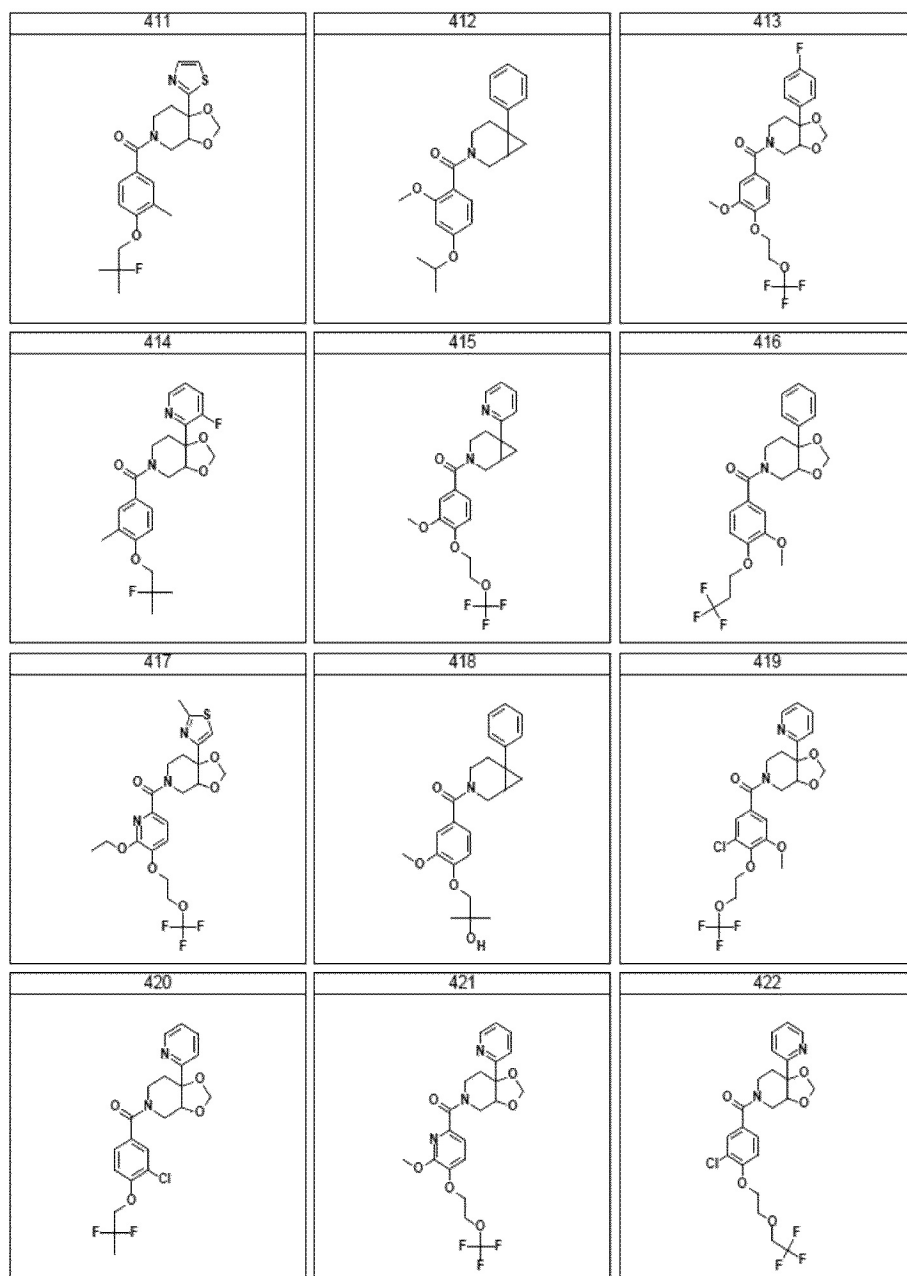


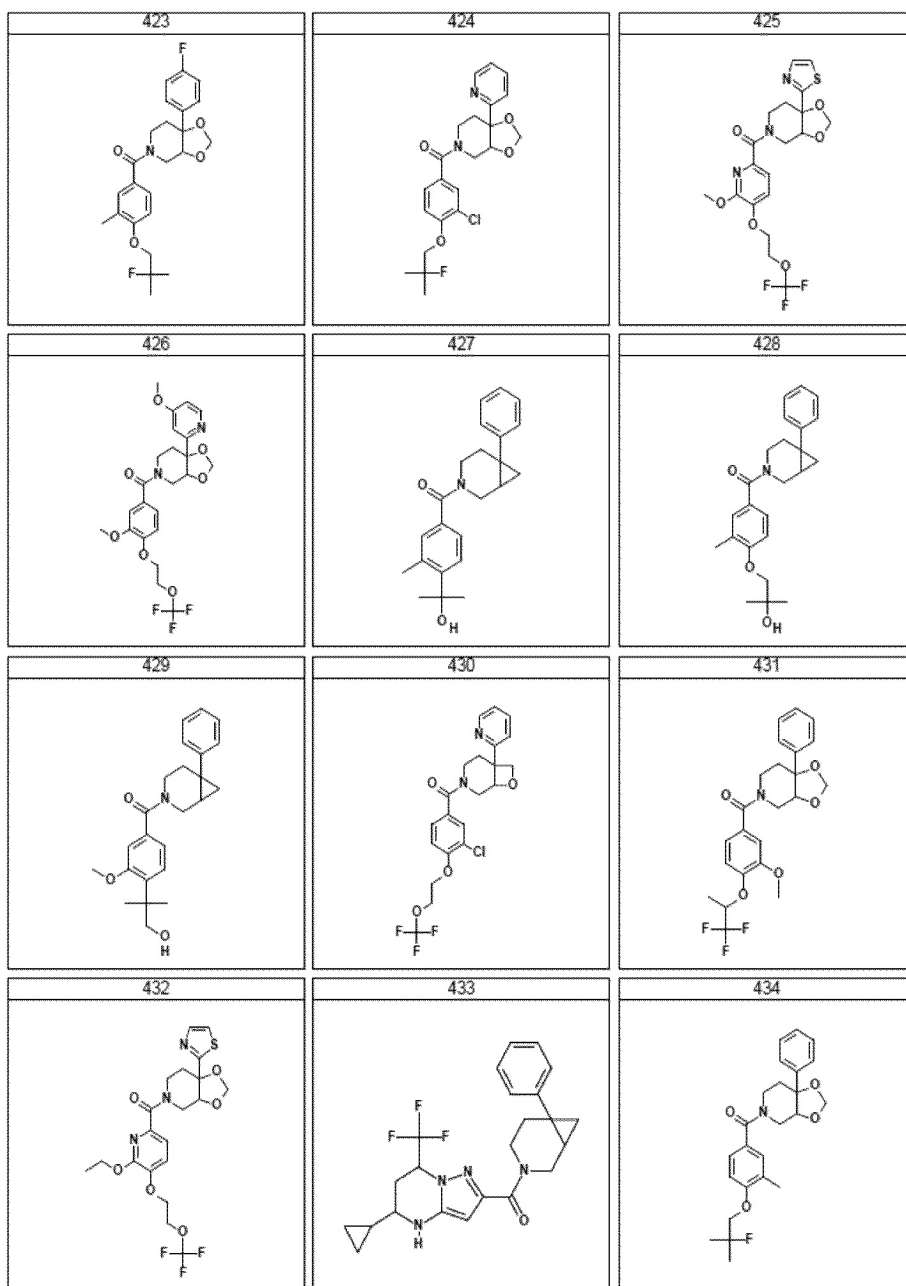


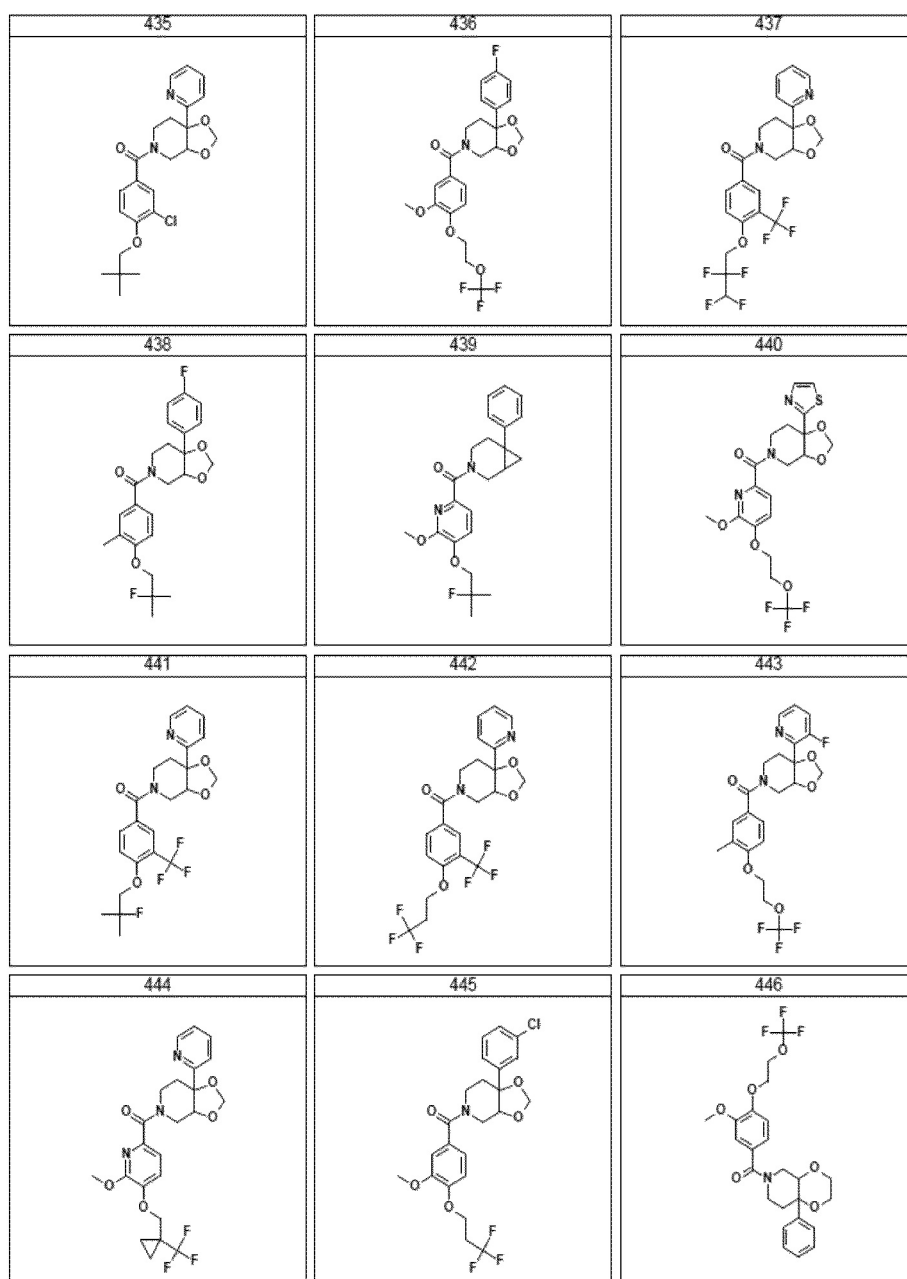


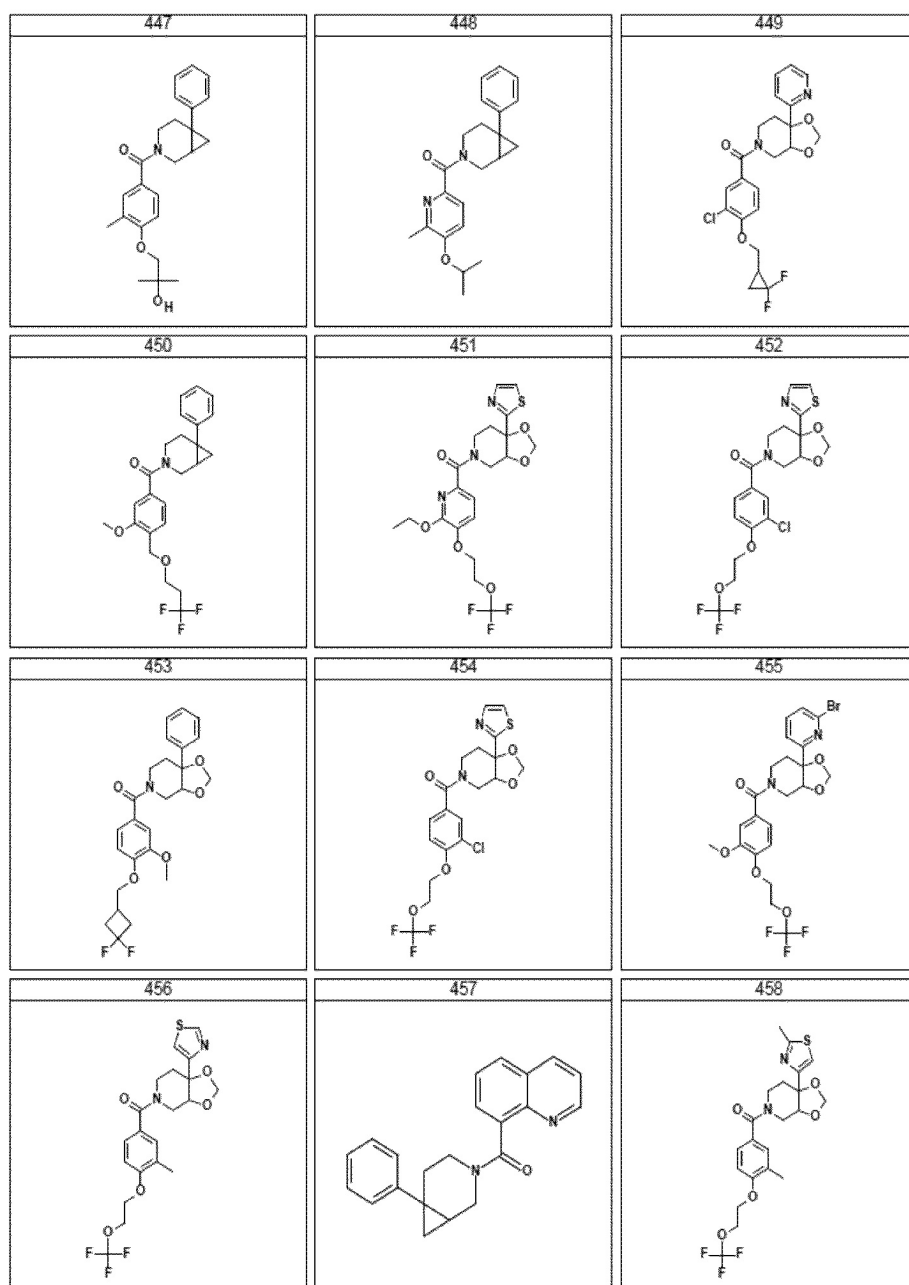


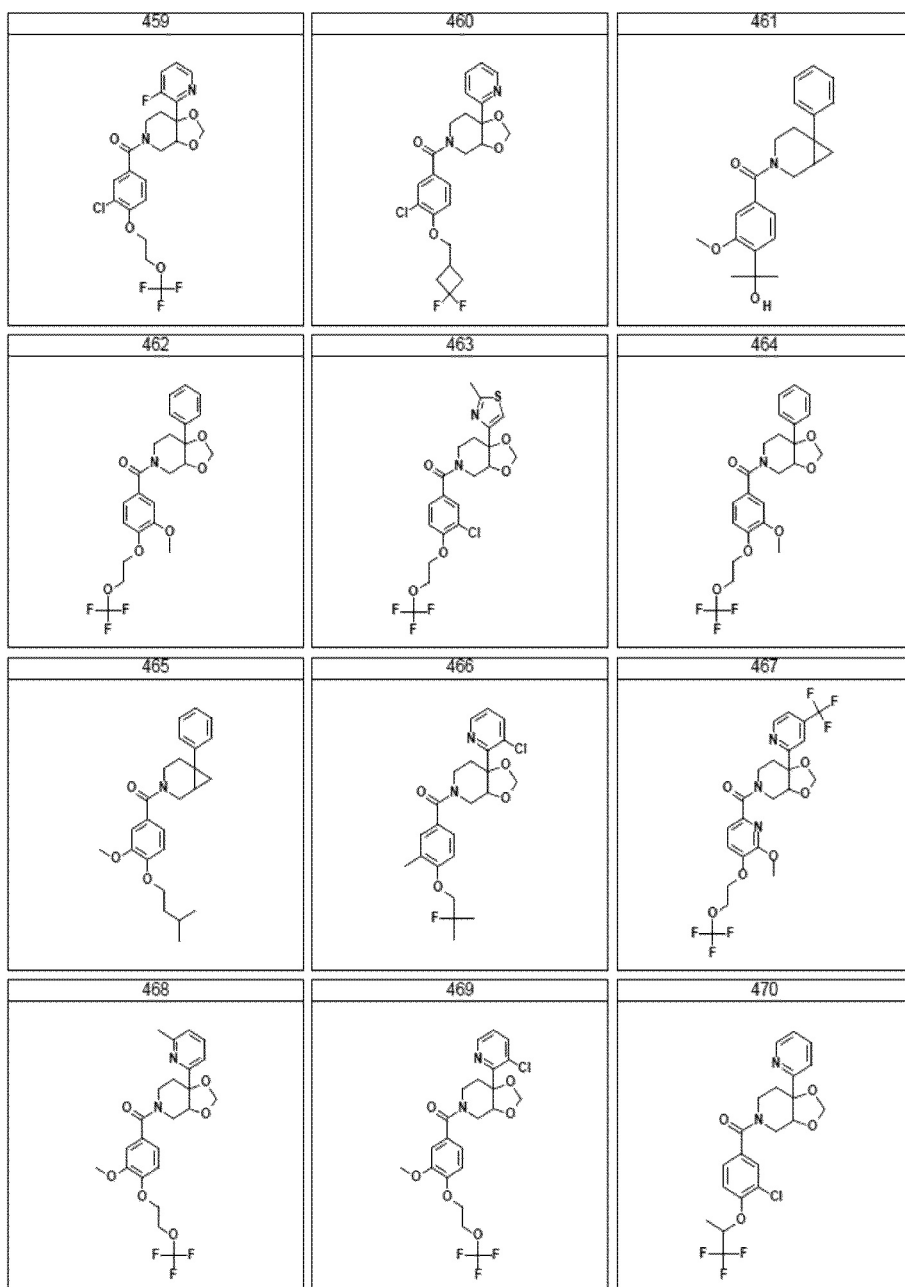


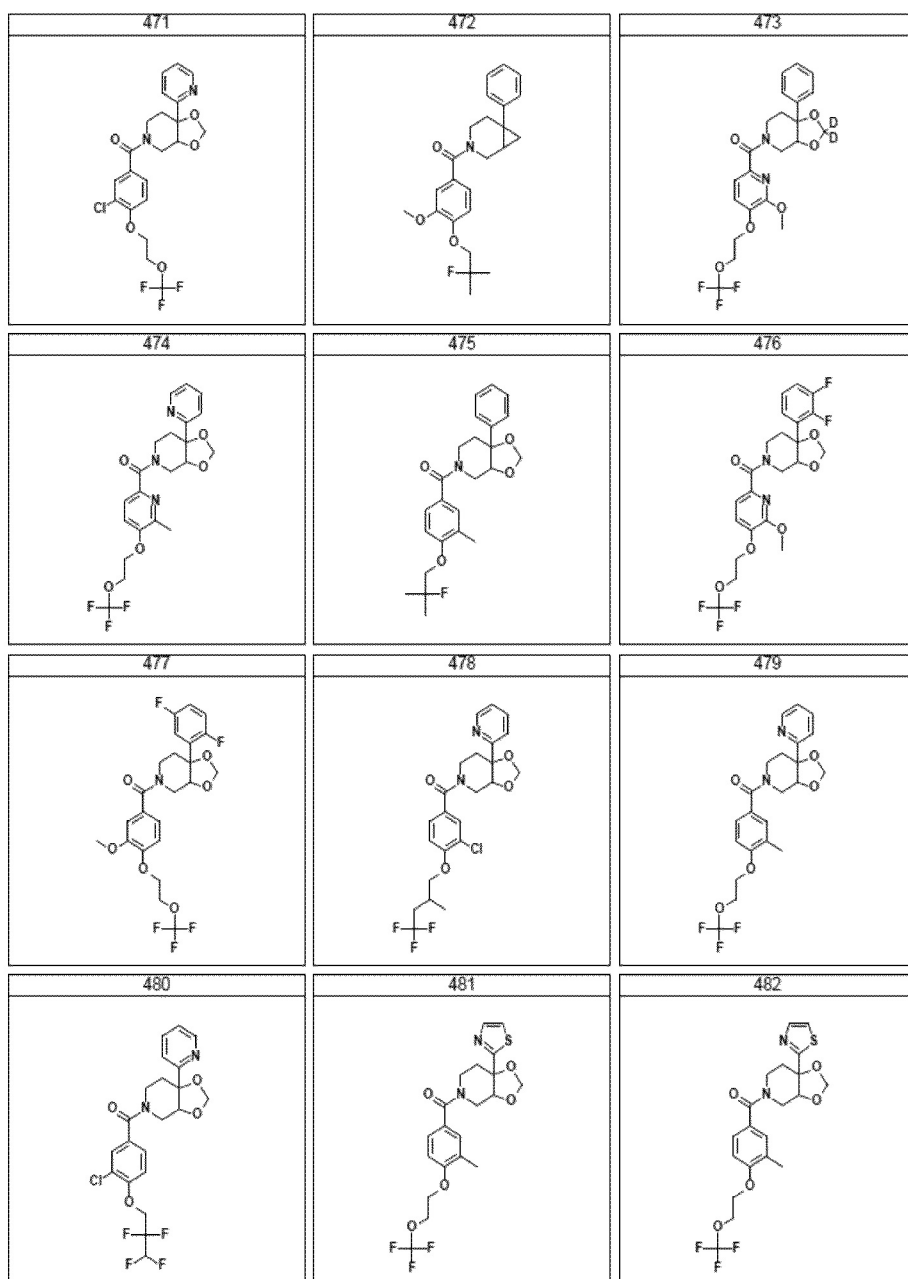


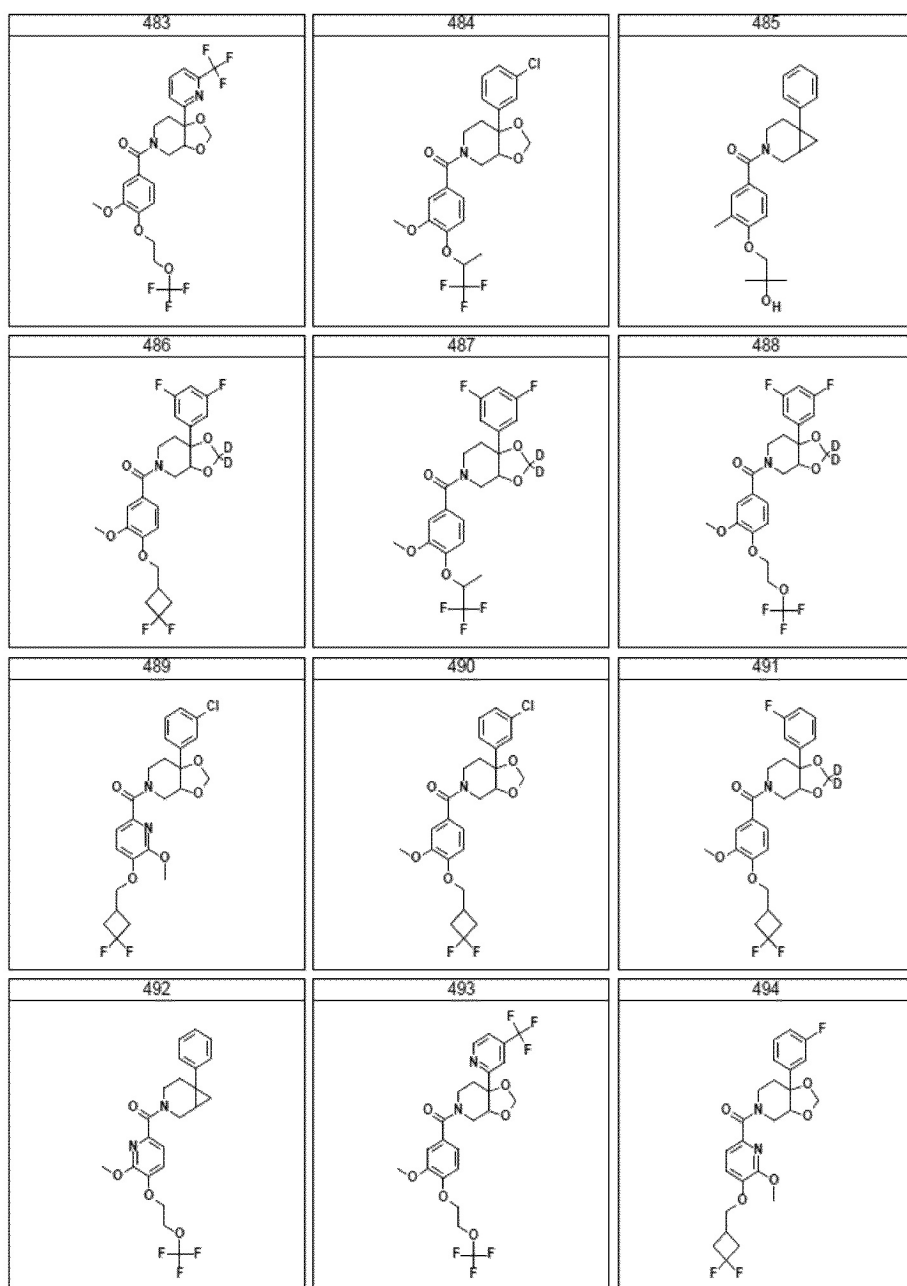


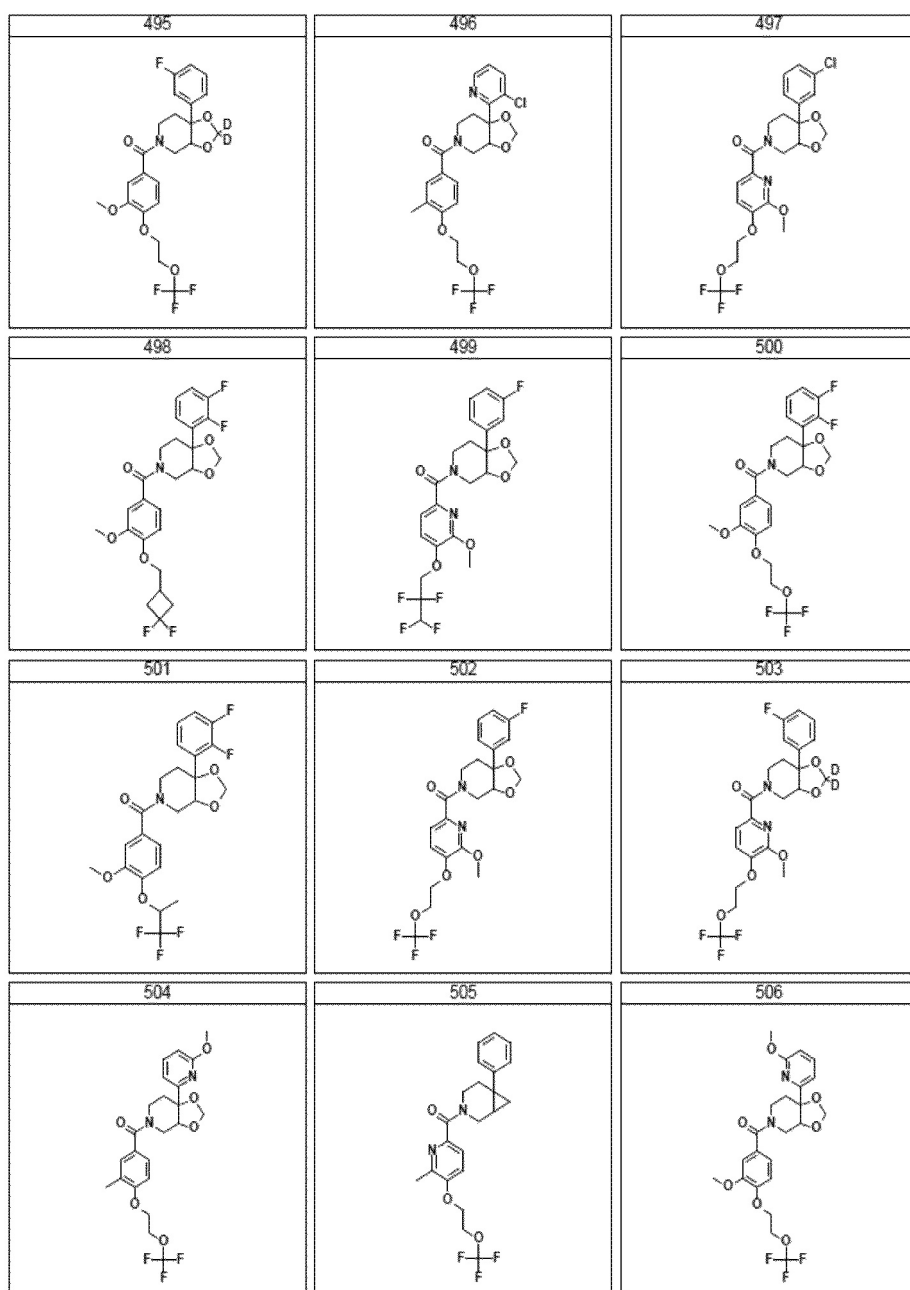


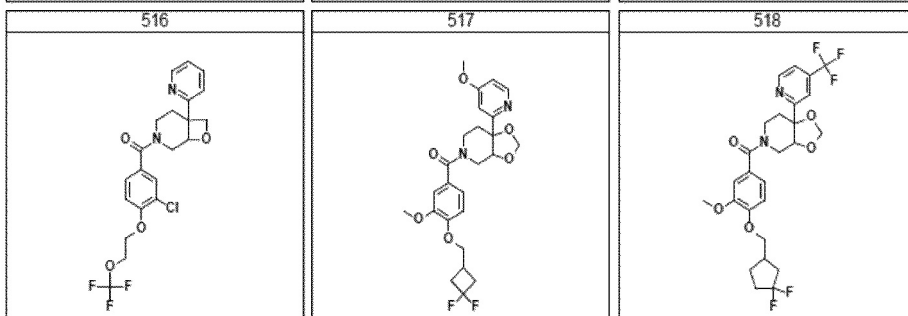
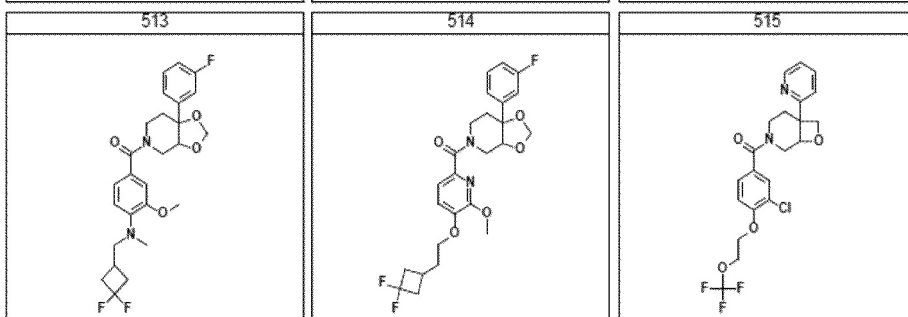
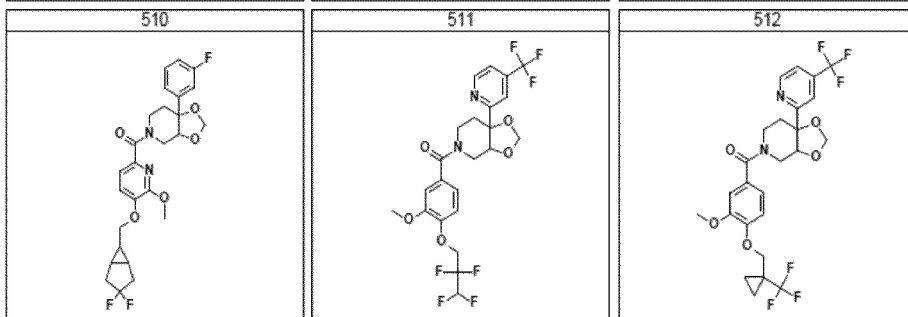


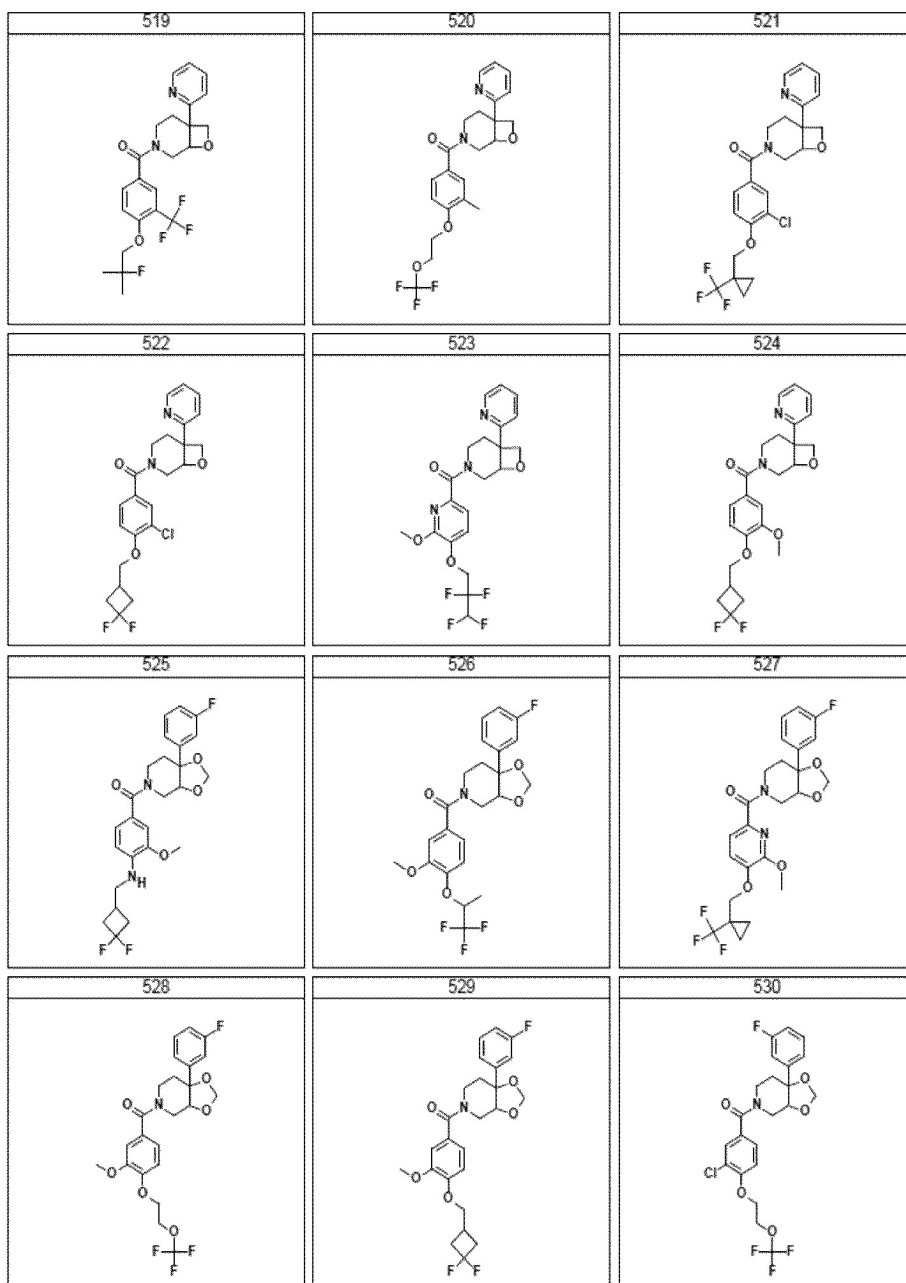


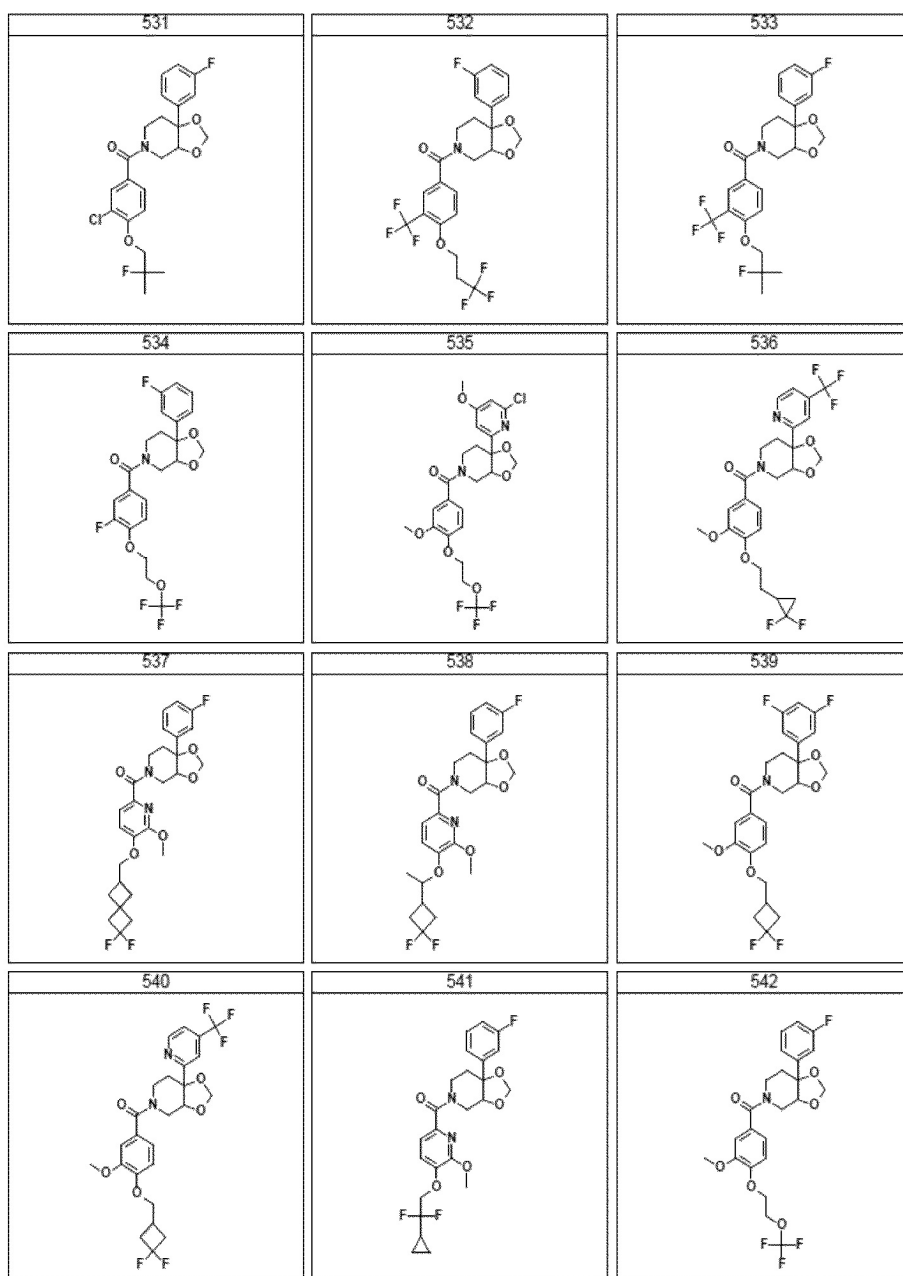


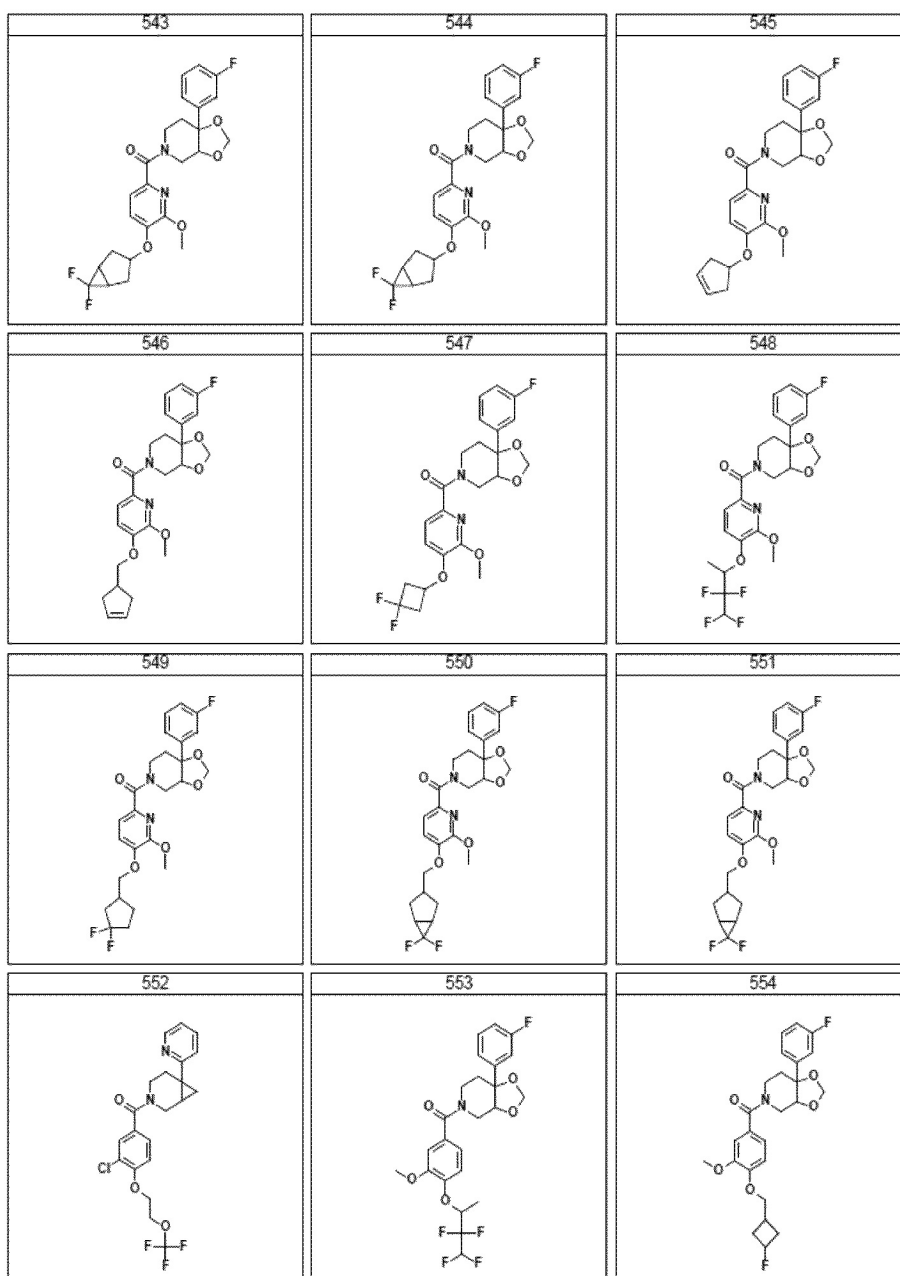


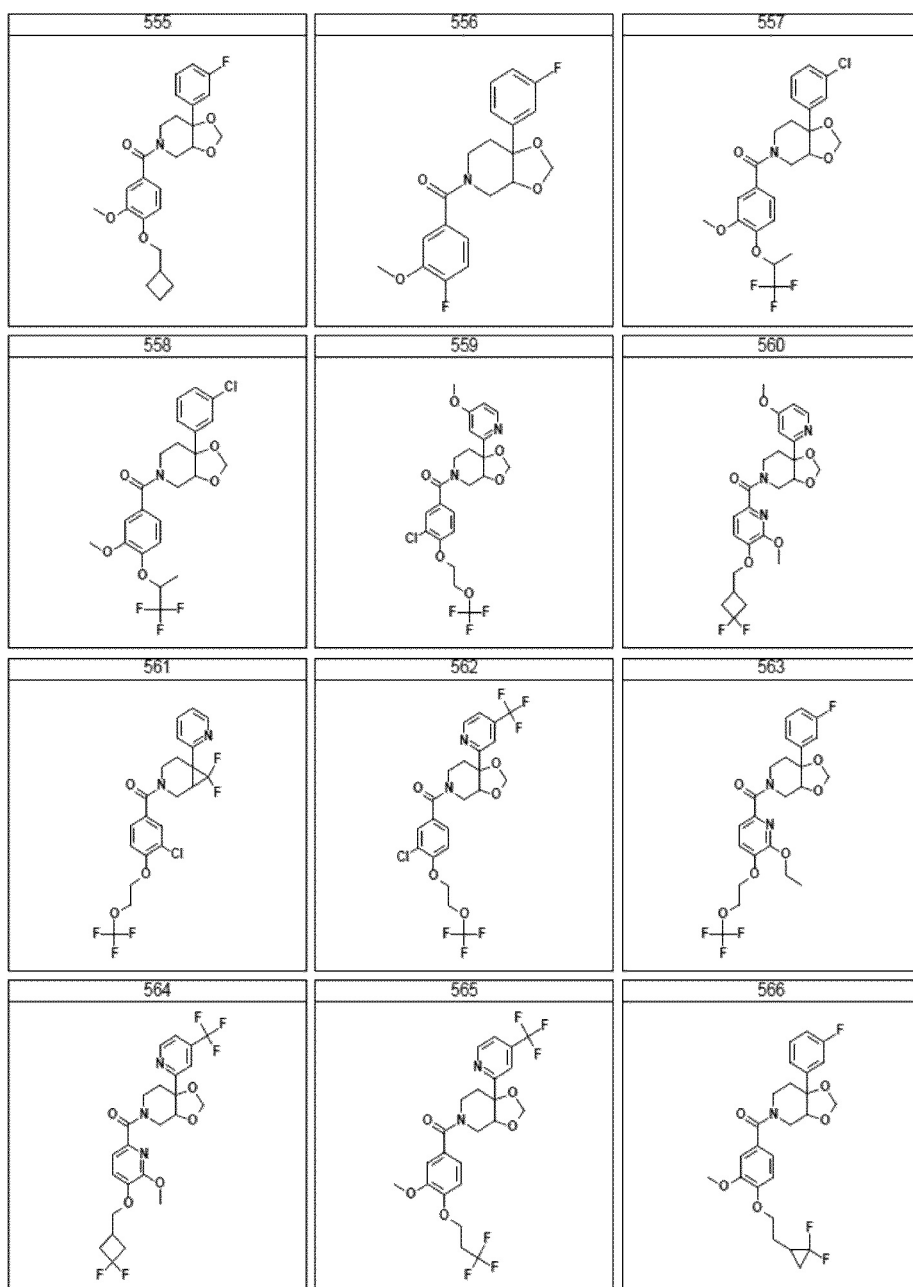


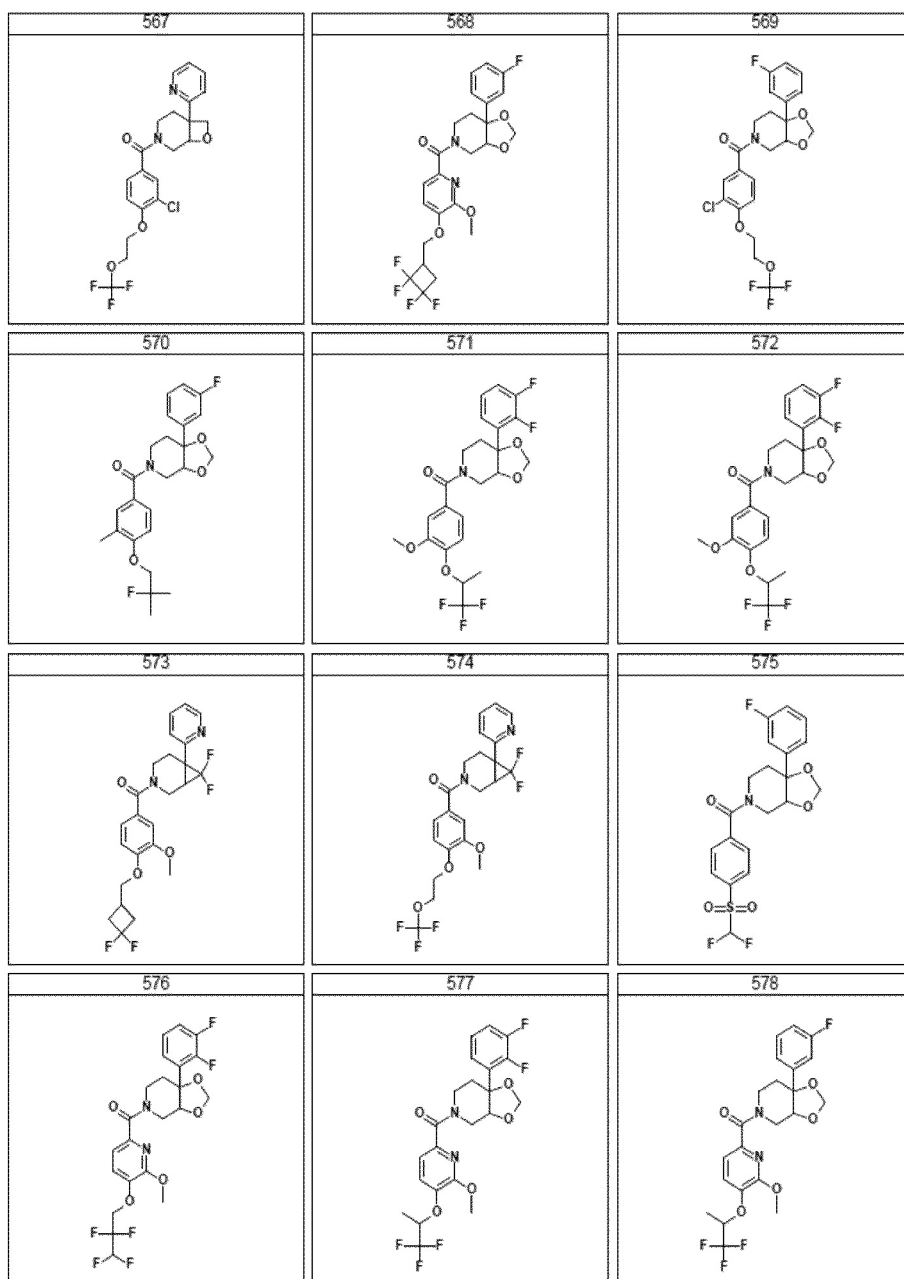


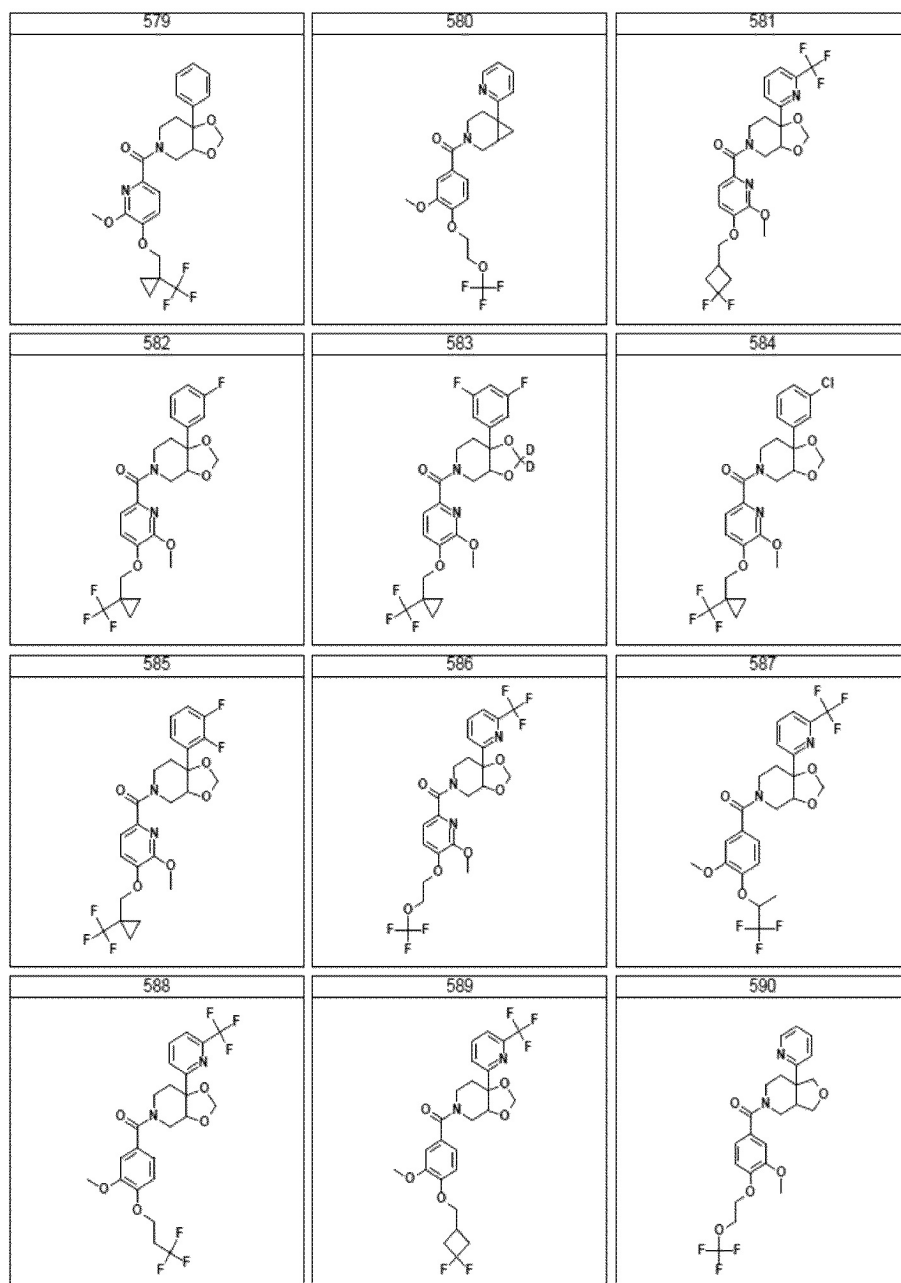


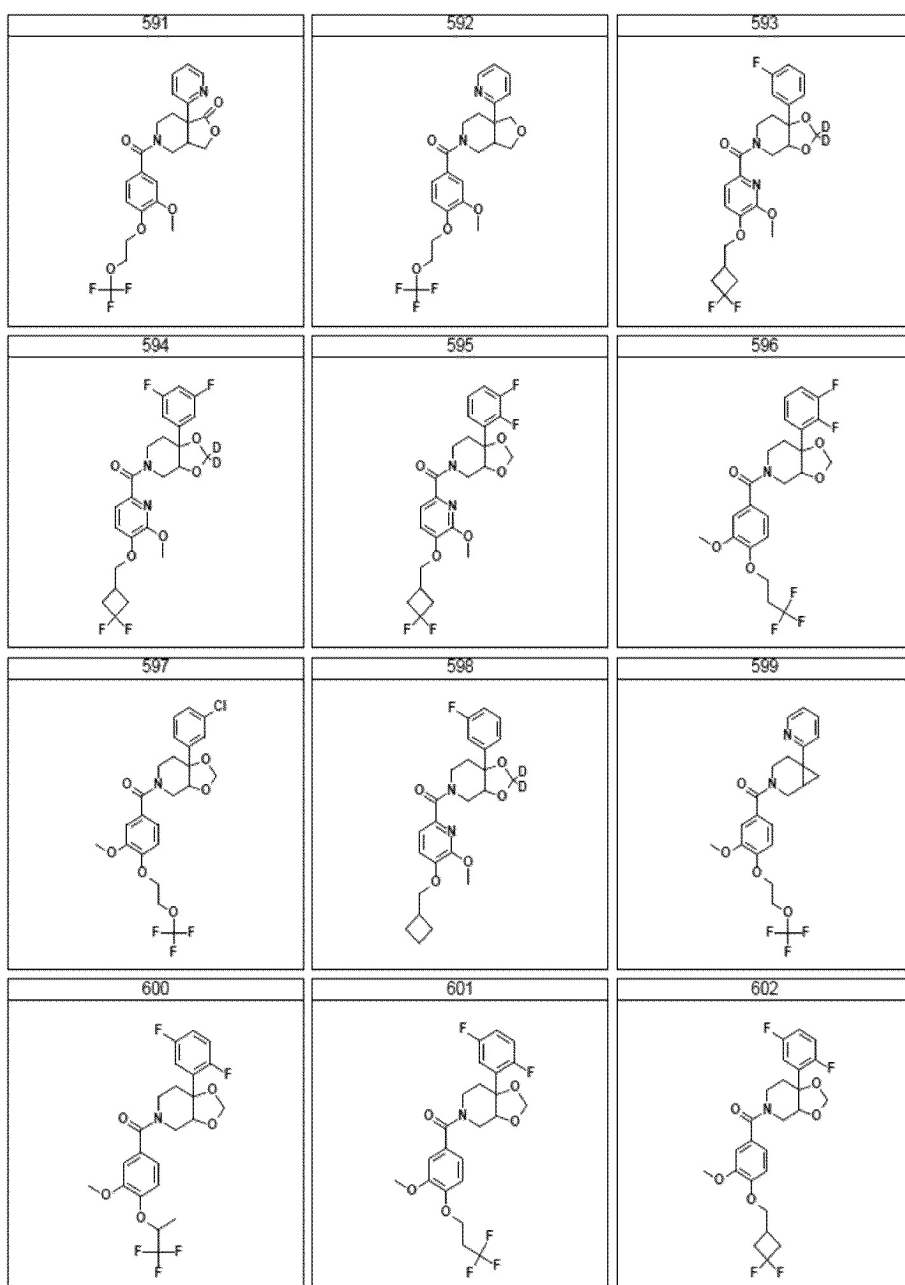


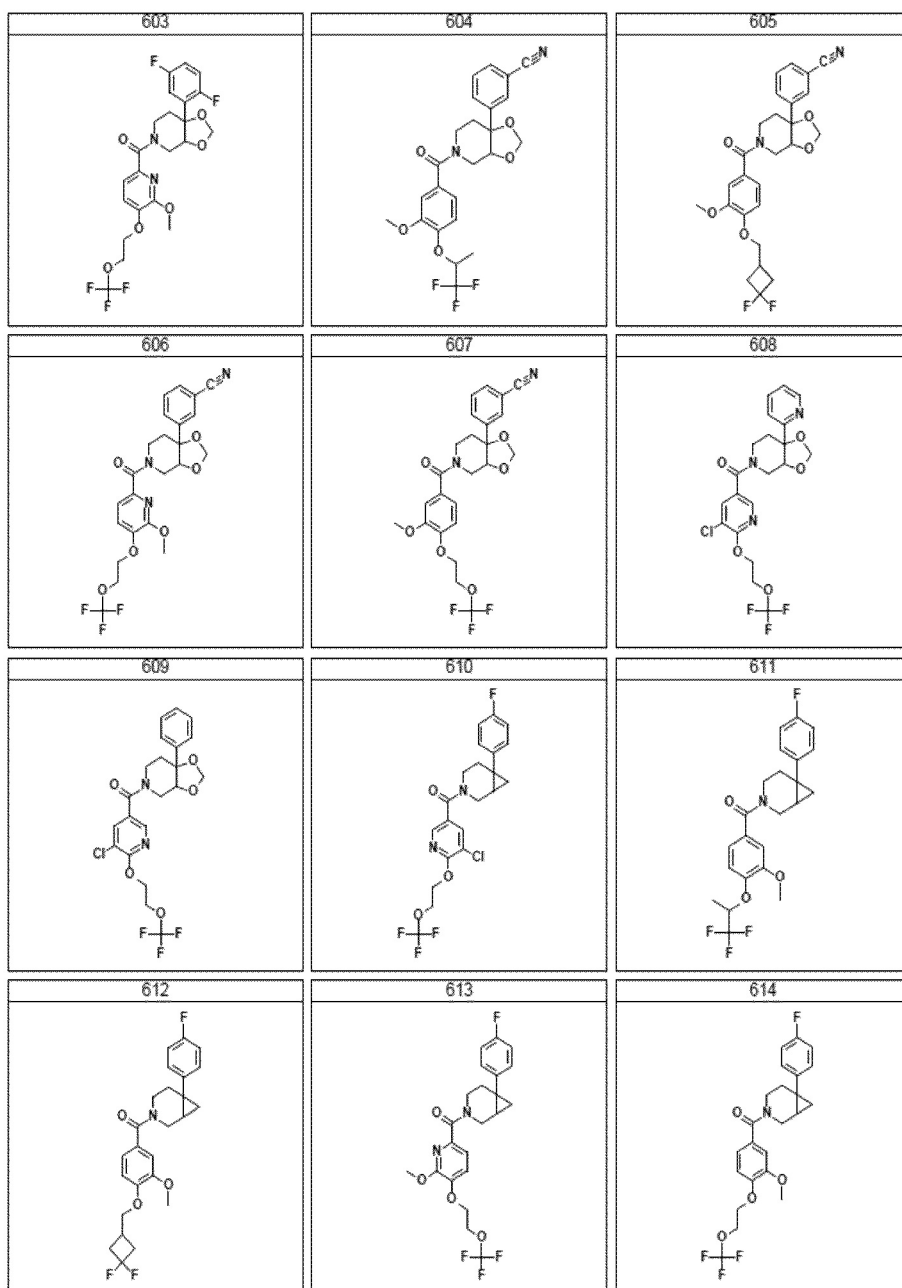


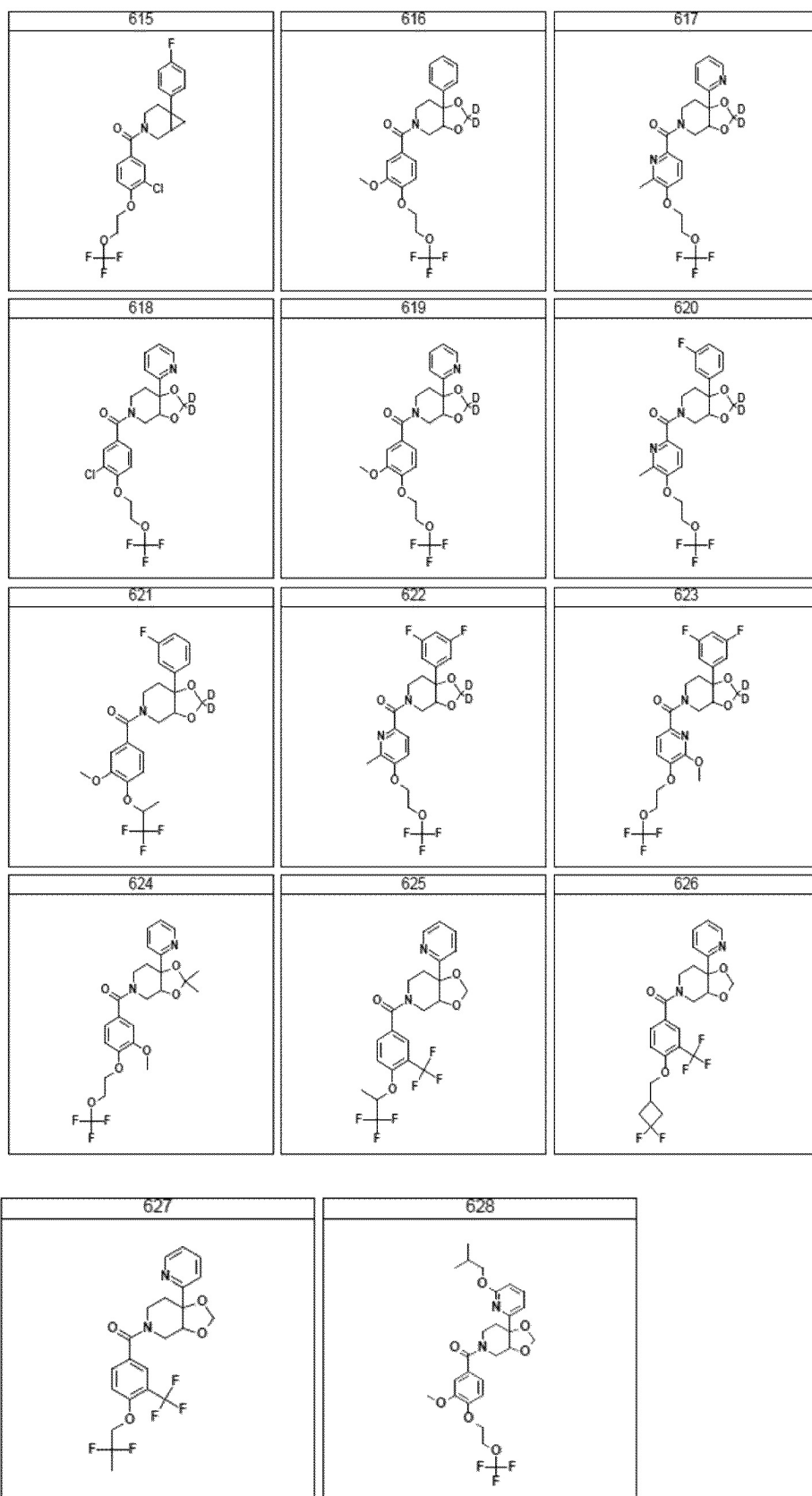












[0078] В другом аспекте, изобретение предлагает фармацевтическую композицию, включающую соединение изобретения и фармацевтически приемлемый носитель.

[0079] В другом аспекте, изобретение предлагает способ ингибирования потенциалозависимого натриевого канала:

у пациента; или

в биологическом образце;

включающий введение пациенту или контактирование с биологическим образцом соединения или композиции изобретения. В другом варианте осуществления, потенциалозависимым натриевым каналом является NaV 1.7.

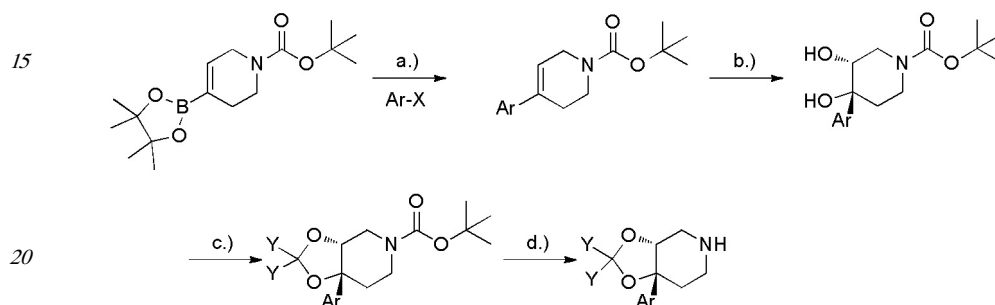
5 [0080] В другом аспекте, изобретение предлагает способ лечения или облегчения тяжести боли у субъекта, страдающего от острой, хронической, нейропатической или воспалительной боли, артрита, мигрени, кластерных головных болей, тригеминальной невралгии, невралгии при опоясывающем лишае, неспецифических невралгий, эпилепсии или эпилептических состояний, нейродегенеративных нарушений, психических
10 расстройств, тревожного состояния, подавленного состояния, биполярного аффективного расстройства, миотонии, аритмии, двигательных расстройств, нейроэндокринных расстройств, атаксии, рассеянного склероза, синдрома раздраженной толстой кишки, недержания, висцеральной боли, боли при остеоартрите, постгерпетической невралгии, диабетической нейропатии, радикулита, воспаления
15 седалищного нерва, боли в пояснице, боли в голове или шее, сильной или неутрачиваемой боли, ноцицептивной боли, приступа неконтролируемой боли, послеоперационной боли, боли, связанной с онкологическим заболеванием, инсульта, ишемии головного мозга, травматического повреждения головного мозга, амиотрофического бокового склероза, стенокардии, вызванной стрессом или физической нагрузкой, учащенного
20 сердцебиения, гипертензии, мигрени или аномальной моторики желудочно-кишечного тракта, включающий введение эффективного количества соединения или композиции изобретения.

[0081] В другом варианте осуществления, способ применяют для лечения или облегчения тяжести боли у субъекта, страдающего от боли в бедре, связанной с
25 онкологическим заболеванием; хронической боли в костях доброкачественного характера; ревматоидного артрита; остеоартрита; стеноза спинномозгового канала; нейропатической боли в нижней части спины; миофасциального болевого синдрома; фибромиалгии; боли в нижнечелюстном суставе; хронической висцеральной боли, боли в животе; боли при панкреатите; боли при синдроме раздраженной толстой кишки;
30 хронической и острой головной болью; мигрени; тензионной головной боли, включающей, кластерные головные боли; хронической и острой нейропатической боли, постгерпетической невралгии при опоясывающем лишае; диабетической нейропатии; нейропатии, вызванной ВИЧ; тригеминальной невралгии; нейропатии Шарко-Мари-Тута; наследственной сенсорной невропатии; травмы периферического нерва;
35 болезненных невром; эктопических проксимальных и дистальных выделений; радикулопатии; нейропатической боли, вызванной химиотерапией; нейропатической боли, вызванной радиационной терапией; постмастэктомической боли; центральной боли; боли при повреждении спинного мозга; постинсультной боли; таламической боли; комплексного регионального болевого синдрома; фантомной боли; неутрачиваемой
40 боли; острой боли, острой послеоперационной боли; острой мышечно-скелетной боли; боли в суставах; механической боли в нижней части спины; боли в шее; тендинита; боли в результате травмы/физической нагрузки; острой висцеральной боли, боли в животе; пиелонефрита; аппендицита; холецистита; непроходимости кишечника; грыжи; боли в груди, сердечной боли; тазовой боли, боли при почечной колике, острой боли при родах,
45 родовых схваток; боли при кесаревом сечении; острой боли при воспалении, ожоге и травме; острой периодической боли, эндометриоза; острой боли при опоясывающем герпесе; серповидноклеточной анемии; острого панкреатита; приступа неконтролируемой боли; орофациальной боли, включающей боль при синусите, зубную

боль; боли при рассеянном склерозе (MS); боли при подавленном состоянии; боли при проказе; боли при болезни Бехчета; болезненного ожирения; боли при флебите; боли при болезни Гийена-Барре; синдрома болезненных ног и движущихся пальцев; синдрома Хаглунда; боли при эритромелалгии; боли при болезни Фабри; заболевания мочевого пузыря и урогенитального тракта, включающего недержание мочи; гиперактивности мочевого пузыря; синдрома болезненного мочевого пузыря; интерстициального цистита (IC); простатита; комплексного регионарного болевого синдрома (CRPS) типа I и типа II; распространенной боли, пароксизмальной резкой боли, прурита, шума в ушах или боли, вызванной стенокардией.

[0082] Соединения изобретения могут быть легко получены с помощью следующих методов. Ниже на схемах 1–15 проиллюстрированы методы получения соединений изобретения.

[0083] **Схема 1**

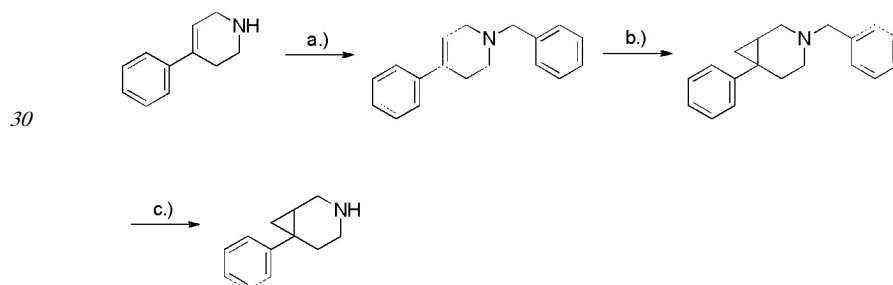


X = галогенид, Y = H, D

a) Na_2CO_3 (2M), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, DMF; b) AD-mix- β , метансульфонамид, t-BuOH, H_2O ; c)

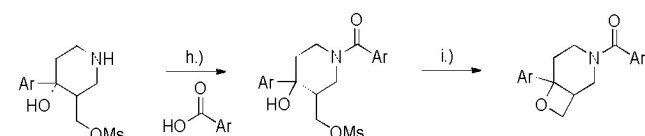
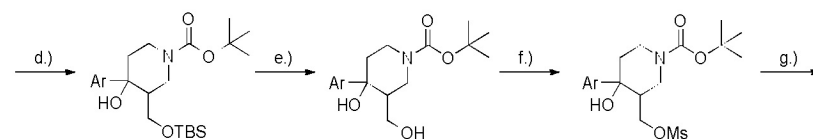
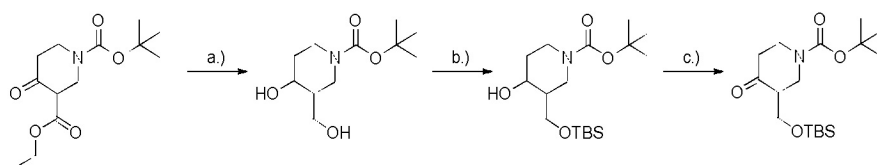
Br_2CH_2 или $\text{Br}_2(\text{CD}_2)$, NaH, DMF; d) TFA, DCM.

[0084] **Схема 2**



a) BnBr , DIPEA, DCM; b) диэтилцинк, TFA, CH_2I_2 , DCM; c) 1-хлорэтил хлорформиат, DCM, 2) MeOH (40°C).

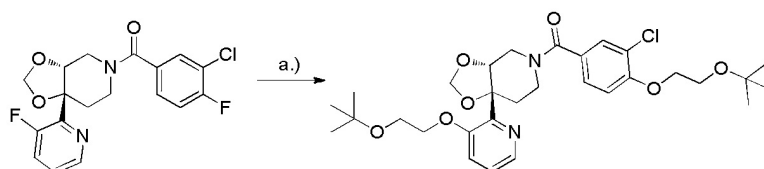
[0085] **Схема 3**



X = галогенид

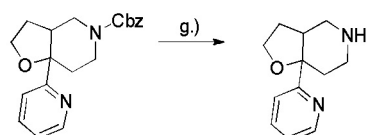
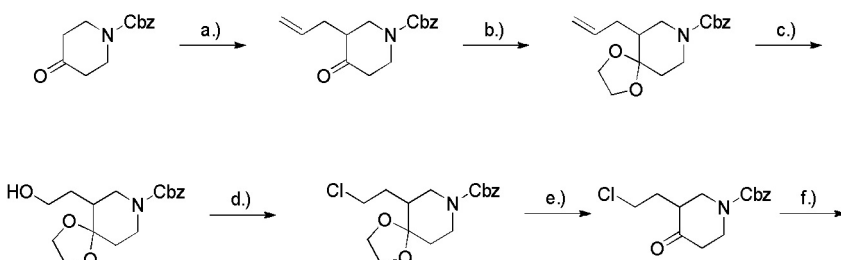
a) NaBH_4 , K_2CO_3 , MeOH (0°C); b) TBSCl, DIPEA, DCM; c) DMP, бикарбонат натрия, DCM; d) Ar-Mg-X , THF (-78°C - 25°C); e) тетра-н-бутиламмония фторид, THF; f) MsCl, триэтиламин; g) HCl, DCM h) NATU, триэтиламин, DMF; i) NaH, THF.

[0086] **Схема 4**



a) 2-третбутоксиэтанол, NaH, DMF (80°C).

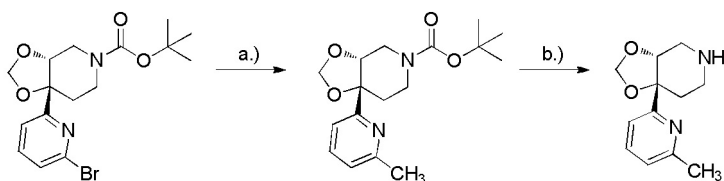
[0087] **Схема 5**



Cbz = карбоксибензил

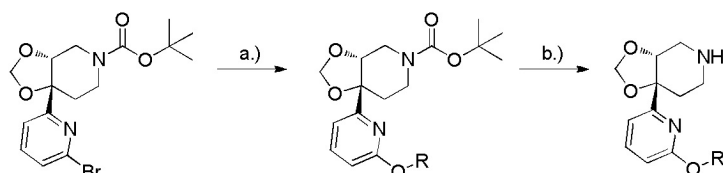
a) проп-2-ен-1-ол, Xantphos, $[\text{C}_3\text{H}_5\text{PdCl}]_2$, пирролидин-2-карбоновая кислота, DMSO; б) 4-метилбензолсульфовая кислота, этиленгликоль, PhCH_3 ; c) 1) O_3 , DCM 2) NaBH_4 , MeOH; d) тионилхлорид, DMF, пиридин, CHCl_3 ; e) 1 M HCl (водный раствор), EtOH; f) бутиллитий, 2-бромпиридин, THF (-78°C - 25°C) g) H_2 (0,1 МПа), Pd/C, MeOH.

[0088] **Схема 6**



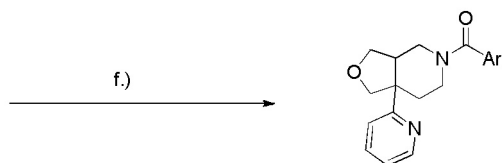
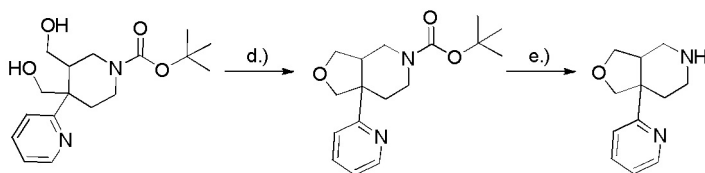
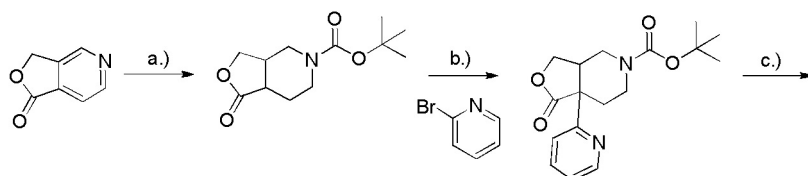
a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, триметилалюмогидрид, THF; b) TFA, DCM.

[0089] **Схема 7**



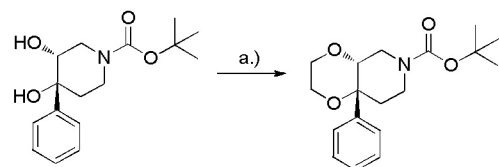
a) R-OH (R=C1-C6 алкил или фторалкил), NaH, DMF b) TFA, DCM.

[0090] **Схема 8**



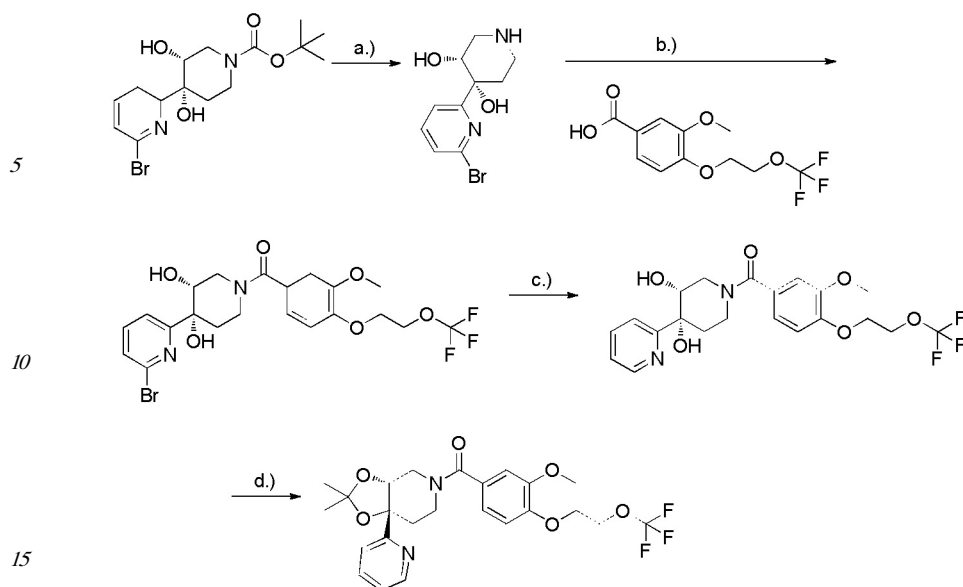
a) 1) H_2 (0,38 МПа), PtO_2 , HCl, H_2O 2) Vos_2O , триэтиламин, DCM/MeOH b) $\text{Pd}[\text{P}(\text{tBu})_3]_2$, LHMDS, толуол; c) NaBH_4 , толуол/THF; d) PPh_3 , DEAD, THF; e) HCl, DCM; f) ArCOOH , НАТУ, триэтиламин, DMF.

[0091] **Схема 9**



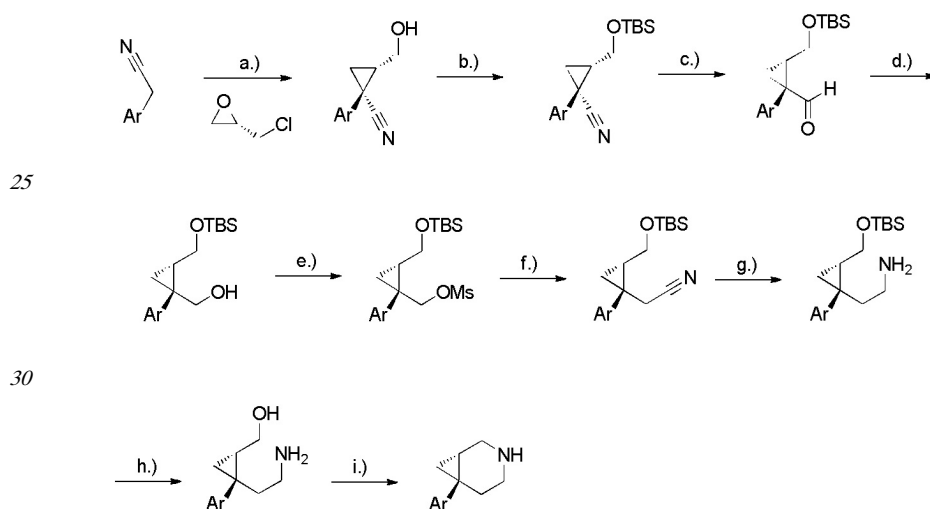
a) тетрабутиламмоний- HSO_4 , NaOH, $\text{Cl}_2(\text{CH}_2)_2$.

[0092] **Схема 10**



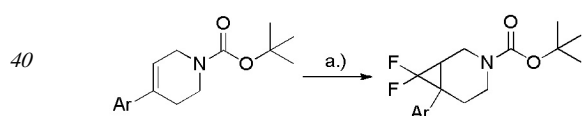
a) TFA, DCM; b) HATU, триэтиламин; c) H_2 (0,1 МПа), Pd/C, iPrOH; d) диметоксипропан, [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксо-норборнан-1-ил]метансульфоная кислота.

20 [0093] **Схема 11**



a) $NaNH_2$, THF (-78° - $25^{\circ}C$); b) TBS-Cl, имидазол, DCM; c) DIBAL-H, DCM (-78° - $25^{\circ}C$); d) $NaBH_4$, MeOH (-10° - $25^{\circ}C$); e) MsCl, DIEA, DCM; f) NaCN, DMSO; g) BH_3 -THF, THF; h) тетра-н-бутиламмония фторид, THF; i) $SOCl_2$, DCE.

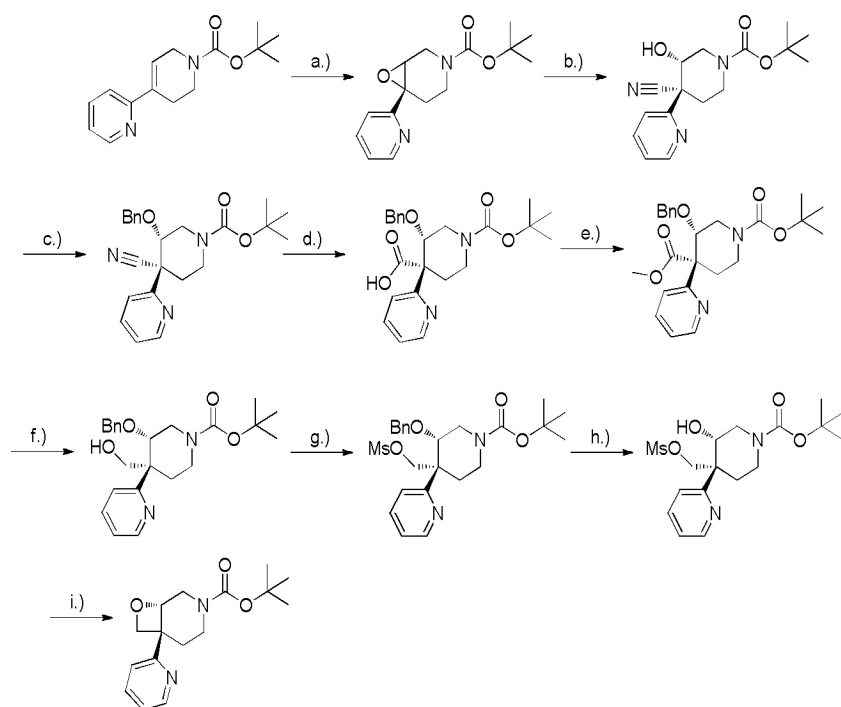
[0094] **Схема 12**



a) триметил(трифторметил)силан, NaI, THF ($65^{\circ}C$).

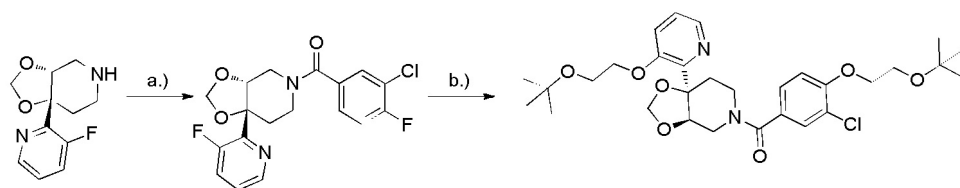
[0095] **Схема 13**

45



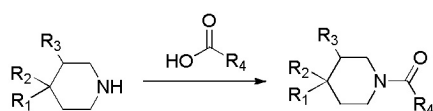
a) 1) NBS, диоксан, 2) NaOH; b) NaCN, DMSO (90°C); c) BnBr, NaNH, DMF; d) KOH, EtOH; e) MeI, NaNH, DMF; f) LAH, THF (кипячение с обратным холодильником, 1 минута); g) MsCl, триэтиламин, DCM; h) аммиак; муравьиная кислота, Pd/C, MeOH (78°C); i) DBU, толуол.

[0096] Схема 14



a) 3-хлор-4-фторбензойная кислота, HATU, триэтиламин, DMF; b) 2-третбутоксиэтанол, NaNH, DMF.

[0097] Схема 15



a) HATU, триэтиламин, DMF.

Применение, лекарственные формы и введение

Фармацевтически приемлемые композиции

[0098] Как уже обсуждалось выше, изобретение предлагает соединения, которые являются ингибиторами потенциалзависимых ионных натриевых каналов, и, в силу этого, настоящие соединения применяют для лечения заболеваний, нарушений и состояний, включающих, но этим не ограничивая, острую, хроническую, нейропатическую или воспалительную боль, артрит, мигрень, кластерные головные боли, тригеминальную невралгию, невралгию при опоясывающем лишае, неспецифические невралгии, эпилепсию или эпилептические состояния, нейродегенеративные нарушения, психические расстройства, такие как тревожное состояние и подавленное состояние, миотонию, аритмию, двигательные расстройства, нейроэндокринные расстройства, атаксию, рассеянный склероз, синдром раздраженной

толстой кишки и недержание. Соответственно, в другом аспекте изобретения, предлагаются фармацевтически приемлемые композиции, где эти композиции включают любое из описанных в изобретении соединений, и необязательно включают фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или среду. В некоторых вариантах осуществления, эти композиции необязательно дополнительно включают одно или более дополнительных терапевтических средств.

[0099] Следует также иметь в виду, что некоторые из соединений изобретения могут существовать в свободной форме при их применении для лечения или, когда это целесообразно, в виде их фармацевтически приемлемых производных. Согласно изобретению, фармацевтически приемлемые производные включают, но этим не ограничивая, фармацевтически приемлемые соли, эфиры, соли таких эфиров или любые другие аддукты или производные, которые после введения субъекту, для которого это необходимо, способны образовывать прямо или косвенно или описанное в изобретении соединение, или его метаболит или фрагмент.

[00100] Используемый в изобретении термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к тем солям, которые на основании тщательного медицинского обследования признаны подходящими для контакта с тканями людей и низших животных без проявления неспецифической токсичности, раздражения, аллергической реакции и других подобных эффектов, и которые удовлетворяют приемлемому отношению польза/риск. "Фармацевтически приемлемая соль" означает любую нетоксичную соль или соль эфира соединения этого изобретения, которая, после введения реципиенту, способна образовывать, или непосредственно, или косвенно, соединение этого изобретения или обладающий ингибирующей активностью его метаболит или его фрагмент. Используемый в изобретении термин "обладающий ингибирующей активностью его метаболит или его фрагмент" означает, что его метаболит или его фрагмент также является ингибитором потенциалзависимого натриевого ионного канала.

[00101] Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны. Например, фармацевтически приемлемые соли подробно описаны в публикации S. M. Berge, et al., J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, содержание которой включено в изобретение путем ссылки на нее. Фармацевтически приемлемые соли соединений этого изобретения включают соли, полученные из соответствующих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей присоединения кислот являются соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или путем применения других методов, используемых в этой области, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипатные, альгинатные, аскорбатные, аспартатные, бензолсульфонатные, бензоатные, бисульфатные, боратные, бутиратные, камфоратные, камфорсульфонатные, цитратные, циклопентанпропионатные, диглюконатные, додецилсульфатные, этансульфонатные, формиатные, фумаратные, глюкогептонатные, глицерофосфатные, глюконатные, гемисульфатные, гептаноатные, гексаноатные, гидройодидные, 2-гидроксиэтансульфонатные, лактобионатные, лактатные, лауратные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, метансульфонатные, 2-нафталинсульфонатные, никотинатные, нитратные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, пектинатные, персульфатные, 3-фенилпропионатные, фосфатные, пикратные, пивалатные, пропионатные, стеаратные,

сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, п-толуолсульфонатные, ундеканоатные, валератные соли и другие подобные соли. Соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}\text{алкил})_4$. Это изобретение также предусматривает кватернизацию любых содержащих основной азот групп раскрытых в изобретении соединений. В результате такой кватернизации могут быть получены растворимые или диспергируемые в воде или масле продукты. Характерные соли щелочных и щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и другие подобные соли. Кроме того, фармацевтически приемлемые соли включают, в соответствующих случаях, соли нетоксичных катионов аммония, четвертичного аммония и амина, образуемые с использованием в качестве противоионов галогенидов, гидроксидов, карбоксилатов, сульфатов, фосфатов, нитратов, низших алкилсульфонатов и арилсульфонатов.

[00102]Как было описано выше, фармацевтически приемлемые композиции изобретения дополнительно включают фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или среду, которые, для целей настоящего изобретения, включают все возможные растворители, разбавители или другую жидкую среду, вспомогательные средства для образования дисперсий или суспензий, поверхностно-активные вещества, изотонические агенты, загустители или эмульгаторы, консерванты, твердые связующие, скользящие вещества и другие подобные средства, подходящие для приготовления конкретной требуемой лекарственной формы. В монографии Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) описаны различные носители, применяемые при приготовлении фармацевтически приемлемых композиций, и известные методы их получения. За исключением случаев, когда традиционная среда носителя несовместима с соединениями изобретения, таких как продуцирование любого нежелательного биологического эффекта или же взаимодействие с любым другим компонентом (компонентами) фармацевтически приемлемой композиции, приводящее к негативным последствиям, предполагается, что использование носителя входит в объем этого изобретения. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают, но этим не ограничивая, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки, такие как альбумин сыворотки человека, буферирующие вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту или сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, двузамещенный фосфорнокислый натрий, вторичный кислый фосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный оксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропилен-блокполимеры, ланолин, сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошок трагакантовой камеди; солод; желатин; тальк; наполнители, такие как масло какао и воски для суппозиторий; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло; сафлоровое масло; сезамовое масло; оливковое масло; кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль; эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферирующие средства, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатные буферные растворы, а также другие нетоксичные и стеарат магния, а также

окрашивающие вещества, антиадгезивы, вещества для образования покрытий, подсластители, вещества, улучшающие вкус, и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты могут также присутствовать в композиции по усмотрению разработчика лекарственной формы.

Применения соединений и фармацевтически приемлемых композиций

[00103]В еще одном аспекте, предлагается способ лечения или облегчения тяжести острой, хронической, нейропатической или воспалительной боли, артрита, мигрени, кластерных головных болей, тригеминальной невралгии, невралгии при опоясывающем лишае, неспецифических невралгий, эпилепсии или эпилептических состояний, нейродегенеративных нарушений, психических расстройств, таких как тревожное состояние и подавленное состояние, биполярное аффективное расстройство, миотонии, аритмии, двигательных расстройств, нейроэндокринных расстройств, атаксии, рассеянного склероза, синдрома раздраженной толстой кишки, недержания, висцеральной боли, боли при остеоартрите, постгерпетической невралгии, диабетической нейропатии, радикулита, воспаления седалищного нерва, боли в пояснице, боли в голове или шее, сильной или неутрачиваемой боли, ноцицептивной боли, приступа неконтролируемой боли, послеоперационной боли или боли, связанной с онкологическим заболеванием, который включает введение эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой композиции, содержащей соединение, субъекту, если он в этом нуждается.

[00104]В некоторых вариантах осуществления, предлагается способ лечения или облегчения тяжести инсульта, ишемии головного мозга, травматического повреждения головного мозга, амиотрофического бокового склероза, стенокардии, вызванной стрессом или физической нагрузкой, учащенного сердцебиения, гипертензии, мигрени или аномальной моторики желудочно-кишечного тракта, который включает введение эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой композиции, содержащей соединение, субъекту, если он в этом нуждается.

[00105]В некоторых вариантах осуществления, предлагается способ лечения или облегчения тяжести острой, хронической, нейропатической или воспалительной боли, который включает введение эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой композиции субъекту, если он в этом нуждается. В еще некоторых вариантах осуществления, предлагается способ лечения или облегчения тяжести радикулита, воспаления седалищного нерва, боли в пояснице, боли в голове или боли в шее, который включает введение эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой композиции субъекту, если он в этом нуждается. В еще одних вариантах осуществления, предлагается способ лечения или облегчения тяжести сильной или неутрачиваемой боли, острой боли, послеоперационной боли, боли в пояснице, шума в ушах или боли, связанной с онкологическим заболеванием, который включает введение эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой композиции субъекту, если он в этом нуждается.

[00106]В некоторых вариантах осуществления, предлагается способ лечения или облегчения тяжести боли в бедре, связанной с онкологическим заболеванием; хронической боли в костях доброкачественного характера; ревматоидного артрита; остеоартрита; стеноза спинномозгового канала; нейропатической боли в нижней части спины; миофасциального болевого синдрома; фибромиалгии; боли в нижнечелюстном суставе; хронической висцеральной боли, включающей боль в животе; боли при панкреатите; боли при синдроме раздраженной толстой кишки; хронической и острой головной боли; мигрени; тензионной головной боли, включающей кластерные головные

боли; хронической и острой нейропатической боли, включающей постневралгию при опоясывающем лишае; диабетической нейропатии; нейропатии, связанной с ВИЧ; тригеминальной невралгии; нейропатии Шарко-Мари-Тута; наследственной сенсорной невропатии; травмы периферического нерва; болезненных невром; эктопических проксимальных и дистальных выделений; радикулопатии; нейропатической боли, вызванной химиотерапией; нейропатической боли, вызванной радиационной терапией; постмастэктомической боли; центральной боли; боли при повреждении спинного мозга; постинсультной боли; таламической боли; комплексного регионального болевого синдрома; фантомной боли; неутихающей боли; острой боли, острой послеоперационной боли; острой мышечно-скелетной боли; боли в суставах; механической боли в нижней части спины; боли в шее; тендинита; боли в результате травмы/физической нагрузки; острой висцеральной боли, включающей боль в животе; пиелонефрита; аппендицита; холецистита; непроходимости кишечника; грыжи и других болей; боли в груди, включающей сердечную боль; тазовой боли, боли при почечной колике, острой боли при родах, включающей родовые схватки; боли при кесаревом сечении; острой боли при воспалении, ожоге и травме; острой периодической боли, включающей эндометриоз; острой боли при опоясывающем герпесе; серповидноклеточной анемии; острого панкреатита; приступа неконтролируемой боли; орофациальной боли, включающей боль при синусите, зубную боль; боли при рассеянном склерозе (MS); боли при подавленном состоянии; боли при проказе; боли при болезни Бехчета; болезненного ожирения; боли при флебите; боли при болезни Гийена-Барре; синдрома болезненных ног и движущихся пальцев; синдрома Хаглунда; боли при эритромелалгии; боли при болезни Фабри; заболевания мочевого пузыря и урогенитального тракта, включающего недержание мочи; гиперактивности мочевого пузыря; синдрома болезненного мочевого пузыря; интерстициального цистита (IC) или простатита; комплексного регионального болевого синдрома (CRPS) типа I и типа II; боли, вызванной стенокардией, который включает введение эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой композиции субъекту, если он в этом нуждается.

[00107] В некоторых вариантах осуществления изобретения, "эффективное количество" соединения или фармацевтически приемлемой композиции представляет собой количество, которое эффективно для лечения или облегчения тяжести одного или более таких состояний, как острая, хроническая, нейропатическая или воспалительная боль, артрит, мигрень, кластерные головные боли, тригеминальная невралгия, невралгия при опоясывающем лишае, неспецифические невралгии, эпилепсия или эпилептические состояния, нейродегенеративные нарушения, психические расстройства, такие как тревожное состояние и подавленное состояние, миотония, аритмия, двигательные расстройства, нейроэндокринные расстройства, атаксия, рассеянный склероз, синдром раздраженной толстой кишки, недержание, висцеральная боль, боль при остеоартрите, постгерпетическая невралгия, диабетическая нейропатия, радикулит, воспаление седалищного нерва, боль в пояснице, боль в голове или шее, сильная или неутихающая боль, ноцицептивная боль, приступ неконтролируемой боли, послеоперационная боль, шумы в ушах или боль, связанная с онкологическим заболеванием.

[00108] Соединения и композиции в соответствии со способом изобретения могут быть введены, используя любое количество и любой способ введения, которые являются эффективными для лечения или облегчения тяжести одного или более таких состояний, как острая, хроническая, нейропатическая или воспалительная боль, артрит, мигрень, кластерные головные боли, тригеминальная невралгия, невралгия при опоясывающем лишае, неспецифические невралгии, эпилепсия или эпилептические состояния,

нейродегенеративные нарушения, психические расстройства, такие как тревожное состояние и подавленное состояние, миотония, аритмия, двигательные расстройства, нейроэндокринные расстройства, атаксия, рассеянный склероз, синдром раздраженной толстой кишки, недержание, висцеральная боль, боль при остеоартрите,

5 постгерпетическая невралгия, диабетическая нейропатия, радикулит, воспаление седалищного нерва, боль в пояснице, боль в голове или шее, сильная или неутрачиваемая боль, ноцицептивная боль, приступ неконтролируемой боли, послеоперационная боль, шумы в ушах или боль, связанная с онкологическим заболеванием. Точное требуемое количество будет варьировать для разных субъектов, в зависимости от типа, возраста
10 и общего состояния здоровья субъекта, тяжести инфекции, конкретного лекарственного средства, способа его введения и других подобных факторов. Соединения изобретения предпочтительно приготавливать в виде дозированной лекарственной формы для облегчения введения и постоянства дозы. Используемое в изобретении выражение "дозированная лекарственная форма" относится к физически дискретной единице
15 лекарственного средства, предназначенного для лечения пациента. Однако следует иметь в виду, что суммарную суточную дозу соединений и композиций изобретения должен определять лечащий врач на основе результатов тщательного медицинского обследования. Конкретная величина эффективной дозы для любого конкретного субъекта или организма будет зависеть от ряда факторов, включающих подвергнутое
20 лечению нарушение и тяжесть нарушения; активность конкретно используемого соединения; конкретно используемая композиция; возраст, масса тела, общее состояние здоровья, пол и режим питания субъекта; время введения, способ введения и скорость выведения конкретно используемого соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства, используемые в комбинации или при совмещении с конкретно
25 используемым соединением, и другие хорошо известные в медицине подобные факторы. Используемый в изобретении термин "субъект" или "пациент" обозначает животного, предпочтительно, млекопитающего, и, наиболее предпочтительно, человека.

[00109] Фармацевтически приемлемые композиции настоящего изобретения могут быть введены людям или другим животным перорально, ректально, парентерально,
30 интрацестернально, интравагинально, интраперитонеально, местно (в виде порошков, мазей или капель), буккально, в виде перорального или назального спрея или другим подобным образом, в зависимости от тяжести инфекции, подвергнутой лечению. В некоторых вариантах осуществления, для достижения требуемого терапевтического эффекта, соединения изобретения могут быть введены перорально или парентерально
35 один или более раз в сутки при величине дозирования от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг и, предпочтительно, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг, массы тела субъекта в сутки.

[00110] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, но этим не ограничивая, фармацевтически приемлемый эмульсии, микроэмульсии, растворы,
40 суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активных соединений, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в фармацевтике, такие как, например, вода и другие растворители, солубилизирующие вещества и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль,
45 диметилформамид, масла (в частности, хлопковое масло, арахисовое масло, кукурузное масло, масло из семян, оливковое масло, касторовое масло и сезамовое масло), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры жирных кислот сорбитана и их смеси. Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции могут также

включать вспомогательные вещества, такие как увлажняющие средства, эмульгаторы и суспендирующие средства, подсластители, вещества, улучшающие вкус, и ароматизаторы.

[00111] Инъецируемые препараты, например, стерильные инъецируемые водные или
 5 масляные суспензии, могут быть приготовлены известным методом, используя подходящие диспергирующие или увлажняющие вещества и суспендирующие средства. Стерильный инъецируемый препарат может также представлять собой стерильный инъецируемый раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле.
 10 Среди приемлемых сред и растворителей, которые могут быть использованы, следует упомянуть воду, раствор Рингера U.S.P. и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели может быть использовано любое нераздражающее нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды.
 15 Кроме того, при приготовлении инъецируемых препаратов используют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[00112] Инъецируемые составы могут быть стерилизованы, например, фильтрацией через задерживающий бактерии фильтр или введением стерилизующих веществ в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы
 20 в стерильной воде или другой стерильной инъекционной среде перед применением.

[00113] Для того чтобы пролонгировать действие соединения изобретения, часто является желательным замедление всасывания соединения после подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто за счет использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с низкой растворимостью в
 25 воде. Скорость всасывания соединения в этом случае зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. В качестве варианта, замедленное всасывание парентерально вводимой формы соединения достигается за счет растворения или суспендирования соединения в масляной среде. Инъецируемые формы замедленного всасывания
 30 приготавливают путем образования микрокапсульных матриц соединения в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения соединения и полимера и природы конкретно используемого полимера, может регулироваться скорость высвобождения соединения. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфир) и поли(ангидриды).
 35 Инъецируемые лекарственные формы замедленного всасывания также приготавливают путем включения соединения в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

[00114] Композиции для ректального или вагинального введения представляют собой предпочтительно суппозитории, которые могут быть приготовлены путем смешения
 40 соединений этого изобретения с подходящими нераздражающими наполнителями или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиторий, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но становятся жидкими при температуре тела, и, поэтому, расплавляются в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождают активное соединение.

[00115] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах, активное соединение смешивают, по меньшей мере, с одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия

или дикальцийфосфат и/или а) наполнителями или разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, b) связующими, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и гуммиарабик, c) смачивающими средствами, такими как глицерин, d) 5 разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный и кукурузный крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) веществами, тормозящими растворение, такими как парафин, f) ускорителями всасывания, такими как соединения четвертичного аммония, g) увлажняющими средствами, такими как, например, цетиловый спирт и глицеролмоностеарат, h) абсорбентами, такими как 10 каолин и бентонитовая глина, и i) скользящими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, и их смесями. В случае капсул, таблеток и пилюль, лекарственная форма может также включать буферизирующие вещества.

[00116] Твердые композиции аналогичного типа могут также использоваться для 15 заполнения мягких и твердых желатиновых капсул, используя в качестве вспомогательных веществ лактозу или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и другие подобные вещества. Твердые лекарственные формы в виде таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть приготовлены с нанесенными на них покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие 20 покрытия, хорошо известные в фармацевтике. Они могут необязательно содержать затемняющие вещества, и они могут также представлять собой композицию, которая высвобождает активный ингредиент (ингредиенты) только или преимущественно в определенной части кишечного тракта, необязательно, в замедленном режиме. Примеры наносимых композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные 25 вещества и воски. Твердые композиции аналогичного типа могут также быть использованы для заполнения мягких и твердых желатиновых капсул, используя в качестве вспомогательных веществ лактозу или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и другие подобные вещества

[00117] Активные соединения могут также находиться в микрокапсулированной 30 форме с одним или более вспомогательными веществами, упомянутыми выше. Твердые лекарственные формы в виде таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть приготовлены с нанесенными на них покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия, покрытия с регулируемым высвобождением и другие 35 покрытия, хорошо известные в фармацевтике. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано, по меньшей мере, с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы могут также включать, в условиях обычной практики, дополнительные вещества помимо инертных разбавителей, например, скользящие вещества для процесса таблетирования и другие вспомогательные вещества для облегчения таблетирования, такие как стеарат 40 магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль, лекарственные формы могут также включать буферизирующие вещества. Они могут необязательно содержать затемняющие вещества, и они могут также представлять собой композицию, которая высвобождает активный ингредиент (ингредиенты) только или преимущественно в определенной части кишечного тракта, необязательно, в 45 замедленном режиме. Примеры наносимых композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски.

[00118] Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения этого изобретения включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки,

растворы, спреи, ингаляционные препараты или пластыри. Активный компонент смешивают при стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и, в зависимости от обстоятельств, любыми необходимыми консервантами или буферами. Предполагается, что офтальмический препарат, ушные капли и глазные капли также
 5 входят в объем этого изобретения. Кроме того, изобретение предполагает использование трансдермальных пластырей, которые обладают дополнительным преимуществом за счет обеспечения контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы приготавливают путем растворения или распределения соединения в соответствующей среде. Для более интенсивного проникновения соединения через кожу
 10 могут быть также использованы усилители всасывания. Скорость может контролироваться или путем использования контролирующей скорость мембраны, или путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

[00119]Как описано в общем виде выше, соединения изобретения применяют в качестве ингибиторов потенциалзависимых ионных натриевых каналов. В одном
 15 варианте осуществления, соединения и композиции изобретения являются ингибиторами одного или более из NaV 1.1, NaV 1.2, NaV 1.3, NaV 1.4, NaV 1.5, NaV 1.6, NaV 1.7, NaV 1.8 или NaV 1.9, и, таким образом, не привлекая в качестве подтверждения какую-либо конкретную теорию, тем не менее, можно предполагать, что соединения и композиции могут применяться, в частности, для лечения или облегчения тяжести заболевания,
 20 состояния или нарушения, когда заболевание, состояние или нарушение непосредственно связаны с активацией или гиперактивностью одного или более из каналов NaV 1.1, NaV 1.2, NaV 1.3, NaV 1.4, NaV 1.5, NaV 1.6, NaV 1.7, NaV 1.8 или NaV 1.9. Когда конкретное заболевание, состояние или нарушение непосредственно связано с активацией или гиперактивностью каналов NaV 1.1, NaV 1.2, NaV 1.3, NaV 1.4, NaV 1.5, NaV 1.6, NaV
 25 1.7, NaV 1.8 или NaV 1.9, заболевание, состояние или нарушение может также называться "NaV 1.1, NaV 1.2, NaV 1.3, NaV 1.4, NaV 1.5, NaV 1.6, NaV 1.7, NaV 1.8 или NaV 1.9 опосредованным заболеванием, состоянием или нарушением". Соответственно, в другом аспекте, изобретение предлагает способ лечения или облегчения тяжести заболевания, состояния или нарушения, где болезненное состояние непосредственно связано с
 30 активацией или гиперактивностью одного или более из каналов NaV 1.1, NaV 1.2, NaV 1.3, NaV 1.4, NaV 1.5, NaV 1.6, NaV 1.7, NaV 1.8 или NaV 1.9.

[00120]Активность используемого в этом изобретении соединения в качестве ингибитора NaV 1.1, NaV 1.2, NaV 1.3, NaV 1.4, NaV 1.5, NaV 1.6, NaV 1.7, NaV 1.8 или NaV 1.9 может быть определена с помощью методов, описанных в общих чертах в
 35 примерах изобретения, или с помощью методов, известных любому специалисту в этой области.

[00121]В некоторых примерах вариантов осуществления, соединения изобретения применяют в качестве ингибиторов NaV 1.7 и/или NaV 1.8.

[00122]Следует иметь в виду, что соединения и фармацевтически приемлемые
 40 композиции изобретения могут применяться при комбинированных терапиях, то есть, соединения и фармацевтически приемлемые композиции могут быть введены одновременно, до или после одного или более других требуемых терапевтических средств или медицинских процедур. Конкретная комбинация терапий (терапевтических средств или процедур) для использования в комбинированном режиме должна учитывать
 45 совместимость требуемых терапевтических средств и/или процедур и необходимый терапевтический эффект, который должен быть достигнут. Следует также иметь в виду, что используемые терапии могут обеспечивать достижение требуемого эффекта для одного и того же нарушения (например, соединение изобретения может быть введено

одновременно с другим лекарственным средством, используемым для лечения этого же нарушения), или они могут обеспечивать достижение различных эффектов (например, контролирование каких-либо побочных эффектов). Используемые в изобретении дополнительные терапевтические средства, которые обычно вводят для лечения или

5 предотвращения конкретного заболевания или состояния, называют "соответствующими заболеванию или состоянию, подвергаемых лечению". Например, примеры дополнительных терапевтических средств включают, но этим не ограничивая:

10 неопиоидные анальгетики (индолы, такие как этодолак, индометацин, сулиндак, толметин; нафтилалканоны, такие как набуметон; оксикамы, такие как пироксикам; производные парааминфенола, такие как ацетаминофен; пропионовые кислоты, такие как фенопрофен, флурбипрофен, ибупрофен, кетопрофен, напроксен, напроксен натрий, оксaproзин; салицилаты, такие как аспирин, холин магния трисалицилат, дифлунизал; фенаматы, такие как меклофенамовая кислота, мефенамовая кислота; и пиразолы, такие как фенилбутазон); или опиоидные (наркотические) агонисты (такие как кодеин,

15 фентанил, гидроморфон, леворфанол, меперидин, метадон, морфин, оксикодон, оксиморфон, пропоксифен, бупренорфин, буторфанол, дезоцин, налбуфин и пентазоцин). Кроме того, нелекарственные обезболивающие терапии могут быть использованы в сочетании с введением одного или более соединений изобретения. Например, могут быть также использованы анестезиологические (интраспинальная инфузия, нейронная

20 блокада), нейрохирургические (невролиз проводящих путей центральной нервной системы), нейростимулирующие (чрескожная электрическая стимуляция нервов, стимуляция заднего столба спинного мозга), физиотерапевтические (физиотерапевтические ортопедические устройства, диатермия) или психологические (когнитивные методы-гипноз, методы обратной биологической связи или

25 бихевиоральные методы) терапии. Дополнительные соответствующие терапевтические средства или терапии описаны в целом в руководстве The Merck Manual, Seventeenth Edition, Ed. Mark H. Beers and Robert Berkow, Merck Research Laboratories, 1999, и на сайте Управления по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США www.fda.gov, полное содержание которых включено в изобретение путем ссылки на

30 них.

[00123]В другом варианте осуществления, дополнительные соответствующие терапевтические средства выбирают из следующих лекарственных средств:

[00124](1) опиоидный анальгетик, например морфин, героин, гидроморфон, оксиморфон, леворфанол, леваллорфан, метадон, меперидин, фентанил, кокаин, кодеин,

35 дигидрокодеин, оксикодон, гидрокодон, пропоксифен, налмефен, налорфин, налоксон, налтрексон, бупренорфин, буторфанол, налбуфин или пентазоцин;

[00125](2) нестероидное противовоспалительное средство (NSAID), например аспирин, диклофенак, дифлузинал, этодолак, фенбуфен, фенопрофен, флуфенизал, флурбипрофен, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, кеторолак, меклофенамовая кислота,

40 мефенамовая кислота, мелоксикам, набуметон, напроксен, нимесулид, нитрофлурбипрофен, олсалазин, оксaproзин, фенилбутазон, пироксикам, сульфасалазин, сулиндак, толметин или зомепирак;

[00126](3) барбитуратное седативное средство, например амобарбитал, апробарбитал, бутабарбитал, бутабитал, мефобарбитал, метарбитал, метогексикал, пентобарбитал,

45 фенобарбитал, секобарбитал, талбутал, теамилал или тиопентал;

[00127](4) бензодиазепин, обладающий седативным действием, например, хлордiazепоксид, клоразепат, diaзепам, флуразепам, лоразепам, оксазепам, темазепам или триазолам;

[00128](5) антагонист H_1 -гистаминового рецептора, обладающий седативным действием, например дифенгидрамин, пириламин, прометазин, хлорфенирамин или хлорциклизин;

[00129](6) седативное средство, такое как глутетимид, мепробамат, метаквалон или дихлоралфеназон;

[00130](7) релаксант скелетных мышц, например, баклофен, карисопродол, хлорзоксазон, циклобензаприн, метокарбамол или орфренадин;

[00131](8) антагонист NMDA рецептора, например, декстрометорфан ((+)-3-гидрокси-N-метилморфинан) или его метаболит дексторфан ((+)-3-гидрокси-N-метилморфинан), кетамин, мемантин, пирролохинолин хинин, цис-4-(фосфонометил)-2-пиперидинкарбоновая кислота, будипин, EN-3231 (MorphiDex(R), комбинированная лекарственная форма морфина и декстрометорфана), топирамат, нерамексан или перзинфотел, в том числе NR2B антагонист, например ифенпродил, траксопродил или (-)-(R)-6-{2-[4-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1-пиперидинил]-1-гидроксиэтил}-3,4-дигидро-2(1H)-хинолинон;

[00132](9) альфа-адренергическое средство, например, доксазозин, тамсулозин, клонидин, гуанфацин, дексметатомидин, модафинил или 4-амино-6,7-диметокси-2-(5-метансульфонамидо-1,2,3,4- тетрагидроизохинол-2-ил)-5-(2-пиридил)хиназолин;

[00133](10) трициклический антидепрессант, например, дезипрамин, имипрамин, амитриптилин или нортриптилин;

[00134](11) противосудорожное средство, например, карбамазепин, ламотригин, топирамат или вальпроат;

[00135](12) антагонист тахикинина (NK), в частности, NK-3, NK-2 или NK-1 антагонист, например ([альфа]R,9R)-7-[3,5-бис(трифторметил)бензил]-8,9,10,11-тетрагидро-9-метил-5-(4-метилфенил)-7H-[1,4]диазоцино[2,1-g][1,7]нафтиридин-6-13-дион (ТАК-637), 5-[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-этокси-3-(4-фторфенил)-4-морфолинил]метил]-1,2-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (МК-869), апрепитант, ланепитант, дапитант или 3-[[2-метокси-5-(трифторметокси)фенил]метиламино]-2-фенил-пиперидин(2S,3S);

[00136](13) мускариновый антагонист, например, оксибутирин, толтеродин, пропиверин, тропия хлорид, дарифенацин, солифенацин, темиверин и ипратропий;

[00137](14) селективный ингибитор COX-2, например, целекоксиб, рофекоксиб, парекоксиб, валдекоксиб, деракоксиб, эторикоксиб или люмиракоксиб;

[00138](15) анальгетик, являющийся производным анилина, в частности, парацетамол;

[00139](16) нейролептик, такой как дроперидол, хлорпромазин, галоперидол, перфеназин, тиоридазин, мезоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин, клозапин, оланзапин, рисперидон, zipрасидон, кветиапин, сертиндол, арипипразол, сонепипразол, блонансерин, илоперидон, пероспирон, раклоприд, зотепин, бифепрунокс, азеналин, лурасидон, амисульприд, балаперидон, палиндор, эпливансерин, осанетант, римонабант, меклинертант, мираксион(R) или саризотан;

[00140](17) агонист (например, ресинифератоксин) или антагонист (например, капсазепин) ваниллоидного рецептора;

[00141](18) бета-адренергическое средство, такое как пропранолол;

[00142](19) анестезирующее средство местного действия, такое как мексилетин;

[00143](20) кортикостероид, такой как дексаметазон;

[00144](21) агонист или антагонист 5-HT рецептора, в частности, агонист 5-HT_{1B/1D} рецептора, такой как элетриптан, суматриптан, наратриптан, золмитриптан или ризатриптан;

[00145](22) антагонист 5-HT_{2A} рецептора, такой как R(+)-альфа-(2,3-диметоксифенил)

-1-[2-(4-фторфенилэтил)]-4-пиперидин-метанол (MD1-100907);

[00146](23) холинэргическое (никотиноподобное) болеутоляющее средство, такое как испрони克林 (ТС-1734), (Е)-N-метил-4-(3-пиридил)-3-бутен-1-амин (RJR-2403), (R)-5-(2-азетидинилметокси)-2-хлорпиридин (ABT-594) или никотин;

5 [00147](24) трамадол (R);

[00148](25) ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 (PDEV), такой как 5-[2-этокси-5-(4-метил-1-пиперазинилсульфонил)фенил]-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он (силденафил), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-гексагидро-2-метил-6-(3,4-метилendioксифенил)пиразино[2',1':6,1]пиридо[3,4-b]индол-1,4-дион (IC-351 или
10 тадалафил), 2-[2-этокси-5-(4-этил-пиперазин-1-ил-1-сульфонил)фенил]-5-метил-7-пропил-3H-имидазо-[5,1-f][1,2,4]триазин-4-он (варденафил), 5-(5-ацетил-2-бутокси-3-пиридил)-3-этил-2-(1-этил-3-азетидинил)-2,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он, 5-(5-ацетил-2-пропокси-3-пиридил)-3-этил-2-(1-изопропил-3-азетидинил)-2,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он, 5-[2-этокси-5-(4-этилпиперазин-1-илсульфонил)пиридин-
15 3-ил]-3-этил-2-[2-метоксиэтил]-2,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он, 4-[(3-хлор-4-метоксибензил)-амино]-2-[(2S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]-N-(пиримидин-2-илметил)пиримидин-5-карбоксамид, 3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)-N-[2-(1-метил-пирролидин-2-ил)этил]-4-пропоксибензолсульфонамид; альфа-2-дельта лиганд, такой как габапентин, прегабалин,
20 3-метил- габапентин, (1[α],3[α],5[α])(3-аминометилбицикло[3.2.0]гепт-3-ил)уксусная кислота, (3S,5R)-3-аминометил-5-метилгептановая кислота, (3S,5R)-3-амино-5-метилгептановая кислота, (3S,5R)-3-амино-5-метилоктановая кислота, (2S,4S)-4-(3-хлорфенокси)-пролин, (2S,4S)-4-(3-фторбензил)пролин, [(1R,5R,6S)-6-(аминометил)бицикло[3.2.0]гепт-6-ил]уксусная кислота, 3-(1-аминометилциклогексилметил)-4H-[1,2,4]
25 оксадиазол-5-он, C-[1-(1H-тетразол-5-илметил)циклогептил]метиламин, (3S,4S)-(1-аминометил-3,4-диметилциклопентил)уксусная кислота, (3S,5R)-3-аминометил-5-метилоктановая кислота, (3S,5R)-3-амино-5-метилнонановая кислота, (3S,5R)-3-амино-5-метилоктановая кислота, (3R,4R,5R)-3-амино-4,5-диметилгептановая кислота и (3R,4R,5R)-3-амино-4,5-диметилоктановая кислота;

30 [00149](26) каннабиоид;

[00150](27) антагонист метаботропного глутаматного рецептора подтипа 1 (mGluR1);

[00151](28) ингибитор обратного захвата серотонина, такой как сертралин, метаболит сертралина деметилсертралин, флуоксетин, норфлуоксетин (метаболит десметил флуоксетина), фрувоксамин, пароксетин, циталопрам, метаболит циталопрама
35 десметилциталопрам, эсциталопрам, d,l-фенфлурамин, фемоксетин, ифоксетин, цианодотиэпин, литоксетин, дапоксетин, нефазодон, церикламин и тразодон;

[00152](29) ингибитор обратного захвата норадреналина (норэпинефрина), такой как мапротилин, лофепрамин, мirtазепин, оксапротилин, фезоламин, томоксетин, миансерин, бупроприон, метаболит бупроприона гидроксибупроприон, номифензин
40 и виллоксазин (вивалан(R)), в частности, селективный ингибитор обратного захвата норадреналина, такой как ребоксетин, в частности, (с,S)-ребоксетин;

[00153](30) двойной ингибитор обратного захвата серотонин-норадреналин, такой как венлафаксин, метаболит венлафаксина О-десметилвенлафаксин, кломипрамин, метаболит кломипрамина десметилкломипрамин, дулоксетин, милнаципран и
45 имипрамин;

[00154](31) ингибитор индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), такой как S-[2-[(1-иминоэтил)амино]этил]-1-гомоцистеин, S-[2-[(1-иминоэтил)амино]этил]-4,4-диоксо-1-цистеин, S-[2-[(1-иминоэтил)амино]этил]-2-метил-1-цистеин, (2S,5Z)-2-амино-2-метил-

7-[(1-иминоэтил)амино]-5-гептеновая кислота, 2-[[[(1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-(5-тиазолил)бутил]тио]-S-хлор-S-пиридин-карбонитрил; 2-[[[(1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-(5-тиазолил)-бутил]тио]-4-хлорбензонитрил, (2S,4R)-2-амино-4-[[2-хлор-5-(трифторметил)фенил]тио]-5-тиазолебутанол, 2-[[[(1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-(5-тиазолил)бутил]тио]-6-(трифторметил)-3-пиридин-карбонитрил, 2-[[[(1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-(5-тиазолил)-бутил]тио]-5-хлорбензонитрил, N-[4-[2-(3-хлорбензиламино)этил]-фенил]тиофен-2-карбоксаимидин или гуанидиноэтилдисульфид;

[00155](32) ингибитор ацетилхолинэстеразы, такой как донепезил;

[00156](33) антагонист простагландина E2 подтипа 4 (EP4), такой как 7V-[(2-[4-(2-этил-4,6-диметил-1H-имидазо[4,5-с]-пиридин-1-ил)фенил]этил)амино)карбонил]-4-метилбензолсульфон-амид или 4-[(15)-1-(5-хлор-2-(3-фторфенокси)пиридин-3-ил)-карбонил]аминоэтил]бензойная кислота;

[00157](34) антагонист лейкотриена B4, такой как 1-(3-бифенил-4-илметил-4-гидрокси-хроман-7-ил)циклопентанкарбоновая кислота (CP-105696), 5-[2-(2-карбоксиэтил)-3-[6-(4-метокси-фенил)-5E-гексенил]оксифенокси]валериановая кислота (ONO-4057) или DPC-11870,

[00158](35) ингибитор 5-липоксигеназы, такой как зилейтон, 6-[(3-фтор-5-[4-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-ил])-феноксиметил]-1-метил-2-хинолон (ZD-2138) или 2,3,5-триметил-6-(3-пиридилметил),1,4-бензохинон (CV-6504);

(36) блокатор натриевого канала, такой как лидокаин;

[00159](36) антагонист 5-HT₃, такой как ондансетрон; и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

[00160]В другом варианте осуществления, дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор NaV 1.8. Ионные каналы NaV 1.7 и NaV 1.8 оба экспрессируют в высокой степени в сенсорных нейронах ганглия заднего корешка, где образуются болевые сигналы, но вследствие отличающегося функционального поведения этих двух каналов, они выполняют отличающиеся и дополняющие друг друга роли в возбуждении нейронов. NaV 1.7 контролирует общую чувствительность ноцицептивных нейронов и инициирует болевой сигнал в ноцицепторе. NaV 1.8 усиливает и поддерживает болевой сигнал после его инициирования. В силу этих различающихся ролей, ингибирование обоих каналов должно повышать эффективность купирования боли. Препреклинические исследования мышей с генетическим нокаутом подтверждают эту идею, так как двойные нокауты каналов NaV 1.7 и NaV 1.8 в сенсорных нейронах ганглия заднего корешка неожиданно ослабляют ноцицептивные поведения в большой степени, чем нокаут каждого из каналов в отдельности.

[00161]В другом варианте осуществления, дополнительное соответствующее терапевтическое средство представляет собой ингибитор NaV 1.8, выбранный из следующих соединений: 2-(4-фторфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид; 2-(4-фторфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(трифтор-метил)бензамид; 2-(4-фторфенокси)-N-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензамид; 2-(4-фторфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамид; 2-(4-фторфенокси)-N-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-4-(трифторметил)бензамид; 2-(2,4-дифтор-фенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)-бензамид; 2-(4-(2-метоксиэтокси)фенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамид; N-(2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-4-ил)-2-фенокси-4-(трифторметил)бензамид; 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифтор-метил)бензамид; N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(о-толил-окси)-4-(трифторметил)бензамид; N-(2-оксо-

5
10
15
20
25
30
35
40
45

ил)-5-(трифторметил)бензамид; 2-(3-фтор-4-метоксифенокси)-N-(2-оксо-1,2-
дигидропиридин-4-ил)-5-(трифторметил)бензамид; N-(6-хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-
4-ил)-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-(трифторметил)бензамид; 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-
-N-(6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(трифторметил)бензамид; N-(2-оксо-
1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(2-пропоксифенокси)-5-(трифтор-метил)бензамид; 2-(4-
метокси-2-метилфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(трифторметил)
бензамид; 2-(2-изопропокси-фенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-
(трифторметил)-бензамид; 2-(2-хлорфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-
(трифторметил)бензамид; 5-хлор-2-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(2-оксо-1,2-
дигидропиридин-4-ил)бензамид; 5-хлор-2-(4-фторфенокси)-N-(2-оксо-1,2-
дигидропиридин-4-ил)бензамид; 5-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(2-оксо-1,2-
дигидропиридин-4-ил)бензамид; 5-хлор-2-(2,4-дифторфенокси)-N-(2-оксо-1,2-
дигидропиридин-4-ил)-бензамид; 5-хлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(2-оксо-1,2-
дигидропиридин-4-ил)бензамид; 5-хлор-2-(3-фтор-4-метокси-фенокси)-N-(2-оксо-1,2-
дигидропиридин-4-ил)бензамид; N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(4-
(трифторметокси)фенокси)-5-(три-фторметил)бензамид; N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-
4-ил)-5-(три-фторметил)-2-(4-(трифторметил)фенокси)бензамид; N-(2-оксо-1,2-
дигидропиридин-4-ил)-2-(2-(трифторметокси)фенокси)-5-(трифтор-метил)бензамид; 2-
(2-(дифторметокси)фенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(трифторметил)
бензамид; 2-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифтор-
метил)бензамид; 2-(4-хлорфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-
(трифторметил)бензамид; N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(4-(трифторметокси)
фенокси)-4-(трифторметил)бензамид; N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(2-
(трифторметокси)фенокси)-4-(трифторметил)бензамид; 2-(3-фтор-4-метоксифенокси)-
N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамид; 2-(4-(дифтор-метокси)
фенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифтор-метил)бензамид; 2-(2-
(дифторметокси)фенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)
бензамид; 2-(2-фтор-4-метоксифенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифтор-
метил)бензамид; 2-(4-фторфенокси)-N-(1-(2-гидроксипропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-
4-ил)-4-(трифторметил)бензамид; 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(5-метил-2-оксо-1,2-
дигидропиридин-4-ил)-4-(три-фторметил)бензамид; 2-(3-фтор-2-метоксифенокси)-N-(2-
оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамид; 2-(4-фтор-фенокси)-N-(2-
оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(перфторэтил)-бензамид; 2-(3-фтор-4-метоксифенокси)-
-N-(2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-4-ил)-4-(перфторэтил)бензамид; N-(2-оксо-1,2-дигидро-
пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-2-(2,3,4-трифторфенокси)бензамид; N-(2-оксо-1,2-
дигидропиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-2-(2,3,5-триметилфенокси)бензамид; 2-(2,3-
дифтор-4-метилфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(трифторметил)
бензамид; N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-2-(2,4,5-три-
метилфенокси)бензамид; 5-фтор-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(2,3,5-
триметилфенокси)бензамид; 5-фтор-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-
феноксибензамид; 2-(4-циклопропил-фенокси)-5-фтор-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-
4-ил)бензамид; 2-(4-(третбутокси)фенокси)-5-фтор-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)
бензамид; 2-(4-этоксифенокси)-5-фтор-N-(2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-4-ил)бензамид;
5-фтор-2-(4-изопропилфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид; 5-фтор-
N-(2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-4-ил)-2-(4-пропоксифенокси)бензамид; 5-фтор-N-(2-
оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(4-(трифторметокси)фенокси)бензамид; 5-фтор-2-(4-
(2-метоксиэтил)фенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-4-ил)бензамид; 2-(2-хлор-4-
метоксифенокси)-5-фтор-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид; 5-фтор-2-(4-

метокси-фенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид; 5-фтор-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(2,4,5-триметилфенокси)-бензамид; 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)бензамид; 5-фтор-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(4-(2,2,2-трифторэтокси)фенокси)бензамид; 2-(4-
 5 (циклопропилметокси)фенокси)-5-фтор-N-(2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-4-ил)бензамид; 4-хлор-2-(2-хлор-4-фторфенокси)-5-фтор-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид; 2-(2-хлор-3-фтор-4-метоксифенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамид; 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(перфторэтил)бензамид; 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-
 10 ил)-4-(перфтор-этил)бензамид; 4,5-дихлор-2-(4-фторфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид; 4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метокси-фенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид; 4,5-дихлор-2-(3-фтор-4-метоксифенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-бензамид; 2-(изопентилокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамид; 2-изобутоксид-N-(2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-4-ил)-
 15 4-(трифторметил)бензамид; 2-((2R)-бицикло[2.2.1]-гептан-2-илокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифтор-метил)бензамид; 2-((1-метилциклопропил)метокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамид; 2-(циклопентилметокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)-бензамид; N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-((тетрагидро-фуран-3-ил)метокси)-4-(трифторметил)
 20 бензамид; 2-циклобутоксид-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамид; N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(4,4,4-трифторбутоксид)-4-(трифторметил)бензамид; 2-((2,2-диметилциклопропил)метокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамид; 2-((1R,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-3-илокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамид; 2-((2,2-
 25 дифторцикло-пропил)метокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифтор-метил)бензамид; 2-(бицикло[2.2.1]гептан-2-илокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамид; 2-(циклогексил-окси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)-бензамид; 4-хлор-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(4,4,4-трифторбутоксид)бензамид; 2-(циклопентилметокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-
 30 ил)-5-(трифторметил)бензамид; 2-изобутоксид-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(трифторметил)бензамид; N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-2-(3,3,3-трифторпропокси)бензамид; N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(4,4,4-трифторбутоксид)-5-(трифторметил)бензамид; 2-((2,2-диметилцикло-пропил)метокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(трифтор-метил)бензамид; 2-(циклопентилметокси)-
 35 -N-(2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-4-ил)-5-(трифторметокси)бензамид; 2-(циклогексилокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(трифторметокси)бензамид; N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(трифторметокси)-2-(3,3,3-трифторпропокси)бензамид; N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(4,4,4-трифторбутоксид)-5-(трифторметокси)бензамид; 2-((2,2-диметилциклопропил)метокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-
 40 (трифторметокси)бензамид; 4-(третбутил)-N-(2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-4-ил)-2-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)бензамид; 4-(третбутил)-N-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-((6-(трифтор-метил)пиридин-3-ил)окси)бензамид; 4-хлор-N-(2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-4-ил)-2-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)бензамид; N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)-2-((6-(трифторметил)пиридин-3-
 45 ил)окси)бензамид; N-(6-оксо-1,6-дигидро-пиридин-3-ил)-4-(трифторметил)-2-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)бензамид; 2-((6-метилпиридин-3-ил)окси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамид; 2-((2-метил-пиридин-3-ил)окси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамид; 4-(третбутил)-N-(1-

метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)-бензамид; 4-(третбутил)-N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)бензамид; 2-((2-метил-пиридин-3-ил)окси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(три-фторметил)бензамид; 2-((2-метилпиридин-3-ил)окси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(трифторметокси)бензамид; 2-(2,4-дифтор-фенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4,6-бис(трифтор-метил)бензамид; 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-4-ил)-4,6-бис(трифторметил)бензамид; 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4,6-бис(три-фторметил)бензамид; 2-(4-фторфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-4-ил)-4,6-бис(трифторметил)бензамид; N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-фенокси-4,6-бис(трифторметил)бензамид; 2-(4-фтор-2-(гидроксиметил)фенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамид; 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамид; 2-((5-фтор-2-гидроксibenзил)окси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамид; 5-фтор-N-(2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-4-ил)-2-(4-(4,4,4-трифторбутокси)фенокси)бензамид или их комбинации.

[00162]В другом варианте осуществления, дополнительное соответствующее терапевтическое средство представляет собой ингибитор NaV 1.8, выбранный из следующих соединений: 3-(4-фторфенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)хиноксалин-2-карбоксамида; 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)хиноксалин-2-карбоксамида; N-(3-сульфамоилфенил)-3-(4-(трифторметокси)-фенокси)хиноксалин-2-карбоксамида; 3-(2-хлор-4-метоксифенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)хиноксалин-2-карбоксамида; 3-(2,4-дифтор-фенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)хиноксалин-2-карбоксамида; 3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)хиноксалин-2-карбоксамида; 3-(3-фтор-4-метоксифенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)-хиноксалин-2-карбоксамида; 3-(2,4-диметоксифенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)хиноксалин-2-карбоксамида; 3-(4-хлор-2-метил-фенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)хиноксалин-2-карбоксамида; 3-(2-(дифторметокси)фенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)хиноксалин-2-карбоксамида; 3-(4-хлор-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)-хиноксалин-2-карбоксамида; 3-(2-фтор-4-метоксифенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)хиноксалин-2-карбоксамида; 3-фенокси-N-(3-сульфамоилфенил)хиноксалин-2-карбоксамида; 3-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)хиноксалин-2-карбоксамида; N-(3-сульфамоилфенил)-3-(4-(2,2,2-трифторэтокси)фенокси)-хиноксалин-2-карбоксамида; 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-(N-метилсульфамоил)фенил)хиноксалин-2-карбоксамида; 4-(3-(4-(три-фторметокси)фенокси)хиноксалин-2-карбоксамида)бензойная кислота; 5-(3-(4-фторфенокси)хиноксалин-2-карбоксамида)пиколиновая кислота; 5-(3-(4-фтор-2-метилфенокси)хиноксалин-2-карбоксамида)-пиколиновая кислота; 5-(3-феноксихиноксалин-2-карбоксамида)пиколиновая кислота; 5-(3-(2-фтор-4-метоксифенокси)хиноксалин-2-карбоксамида)пиколиновая кислота; 5-(3-(4-(2,2,2-трифторэтокси)фенокси)хиноксалин-2-карбоксамида)пиколиновая кислота; 5-(3-(4-хлор-2-метоксифенокси)хиноксалин-2-карбоксамида)пиколиновая кислота; 5-(3-(2-(дифторметокси)-фенокси)хиноксалин-2-карбоксамида)пиколиновая кислота; 5-(3-(4-хлор-2-метилфенокси)хиноксалин-2-карбоксамида)пиколиновая кислота; 5-(3-(2,4-диметоксифенокси)хиноксалин-2-карбоксамида)-пиколиновая кислота; 5-(3-(3-фтор-4-метоксифенокси)хиноксалин-2-карбоксамида)пиколиновая кислота; 5-(3-(2-хлор-4-фторфенокси)хиноксалин-2-карбоксамида)пиколиновая кислота; 5-(3-(2,4-дифторфенокси)хиноксалин-2-карбоксамида)пиколиновая кислота; 5-(3-(2-хлор-4-метоксифенокси)хиноксалин-2-карбоксамида)пиколиновая кислота; 5-(3-(4-(трифторметокси)-фенокси)хиноксалин-

2-карбоксамидо)пиколиновая кислота; 5-(3-(4-фтор-2-метоксифенокси)хиноксалин-2-карбоксамидо)пиколиновая кислота; 4-(3-(4-(трифторметокси)фенокси)хиноксалин-2-карбоксамидо)пиколиновая кислота; 4-(3-(4-фтор-2-метоксифенокси)хиноксалин-2-карбоксамидо)пиколиновая кислота; 3-(4-фторфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)хиноксалин-2-карбоксамид; 3-(3-(4-фтор-2-метоксифенокси)хиноксалин-2-карбоксамидо)бензойная кислота; 2-(3-(4-фтор-2-метоксифенокси)хиноксалин-2-карбоксамидо)тиазол-4-карбоновая кислота; 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)-хиноксалин-2-карбоксамид; 2-(3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-хиноксалин-2-карбоксамидо)оксазол-4-карбоновая кислота; 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(1H-пиразол-3-ил)хиноксалин-2-карбоксамид; 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(1H-тетразол-5-ил)хиноксалин-2-карбоксамид; N-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)хиноксалин-2-карбоксамид; 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-2-карбоксамид; 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(2-(гидроксиметил)-1H-бензо[d]-имидазол-5-ил)хиноксалин-2-карбоксамид; N-(3-(1H-тетразол-5-ил)-фенил)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)хиноксалин-2-карбоксамид; 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)хиноксалин-2-карбоксамид; 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(1H-индазол-6-ил)-хиноксалин-2-карбоксамид; 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(1H-индазол-5-ил)хиноксалин-2-карбоксамид; N-(1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)хиноксалин-2-карбоксамид; N-(4-цианопиридин-2-ил)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)хиноксалин-2-карбоксамид; N-(6-цианопиридин-3-ил)-3-(4-фтор-2-метокси-фенокси)хиноксалин-2-карбоксамид; N-(5-цианопиридин-2-ил)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)хиноксалин-2-карбоксамид; 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(пиридин-4-ил)хиноксалин-2-карбоксамид; 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(пиридин-3-ил)хиноксалин-2-карбоксамид; N-(4-цианофенил)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)хиноксалин-2-карбоксамид; N-(3-цианофенил)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-хиноксалин-2-карбоксамид; 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)хиноксалин-2-карбоксамид; N-(4-карбамоилфенил)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)хиноксалин-2-карбоксамид; N-(3-карбамоилфенил)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-хиноксалин-2-карбоксамид; 2-(4-фторфенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)хинолин-3-карбоксамид; 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)хинолин-3-карбоксамид; 2-(3-фтор-4-метоксифенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)хинолин-3-карбоксамид; 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)хинолин-3-карбоксамид; 2-фенокси-N-(3-сульфамоилфенил)хинолин-3-карбоксамид; 2-(2,4-ди-фторфенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)хинолин-3-карбоксамид; 2-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)хинолин-3-карбоксамид; N-(3-сульфамоилфенил)-2-(4-(2,2,2-трифторэтокси)фенокси)хинолин-3-карбоксамид; N-(3-сульфамоилфенил)-2-(4-(трифторметокси)-фенокси)хинолин-3-карбоксамид; 2-(2-хлор-4-метоксифенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)хинолин-3-карбоксамид; 2-(2-фтор-4-метокси-фенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)хинолин-3-карбоксамид; 2-(4-хлор-2-метилфенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)хинолин-3-карбоксамид; 2-(2,4-диметоксифенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)хинолин-3-карбоксамид; 2-(4-хлор-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)-хинолин-3-карбоксамид; 2-(2-(дифторметокси)фенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)хинолин-3-карбоксамид; 4-(2-(2,4-дифторфенокси)-хинолин-3-карбоксамидо)бензойная кислота; 4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)хинолин-3-карбоксамидо)бензойная кислота; 4-(2-(2-(дифторметокси)фенокси)хинолин-3-карбоксамидо)бензойная кислота; 5-(2-(2-хлор-4-фторфенокси)хинолин-3-карбоксамидо)-пиколиновая кислота; 5-(2-(2,4-дифторфенокси)хинолин-3-карбоксамидо)пиколиновая кислота или

их комбинации.

[00163] В другом варианте осуществления, дополнительное соответствующее терапевтическое средство представляет собой ингибитор NaV 1.8, выбранный из

- следующих соединений: 4-(2-(2-хлор-4-фторфенокси)-4-(перфторэтил)бензамидо)бензойная кислота; 4-(2-(2,4-дифторфенокси)-4-(перфторэтил)бензамидо)бензойная кислота; 4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(перфторэтил)бензамидо)-бензойная кислота; 4-(2-(2-хлор-4-фторфенокси)-4-(трифторметил)-бензамидо)бензойная кислота; 4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензамидо)бензойная кислота; 4-(2-(2,4-дифторфенокси)-4-(трифторметил)бензамидо)бензойная кислота; 4-(2-(4-(трифторметокси)фенокси)-4-(трифторметил)бензамидо)бензойная кислота; 4-(2-(2,4-дифторфенокси)-4,6-бис(трифторметил)-бензамидо)бензойная кислота; 4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4,6-бис(трифторметил)бензамидо)бензойная кислота; 4-(2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-4,6-бис(трифторметил)бензамидо)бензойная кислота; 4-(2-(4-фторфенокси)-4,6-бис(трифторметил)бензамидо)-бензойная кислота; 4-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)бензамидо)бензойная кислота; 4-(4,5-дихлор-2-(4-фторфенокси)бензамидо)бензойная кислота; 4-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)бензамидо)бензойная кислота; 4-(4,5-дихлор-2-феноксибензамидо)бензойная кислота; 4-(4,5-дихлор-2-(2-фтор-4-метоксифенокси)бензамидо)бензойная кислота; 4-(4,5-дихлор-2-(4-(2,2,2-трифторэтокси)фенокси)бензамидо)бензойная кислота; 4-(4,5-дихлор-2-(4-хлор-2-метоксифенокси)бензамидо)бензойная кислота; 4-(4,5-дихлор-2-(2-(дифторметокси)фенокси)бензамидо)-бензойная кислота; 4-(4,5-дихлор-2-(4-хлор-2-метилфенокси)-бензамидо)бензойная кислота; 4-(4,5-дихлор-2-(2,4-диметокси-фенокси)бензамидо)бензойная кислота; 4-(4,5-дихлор-2-(3-фтор-4-метоксифенокси)бензамидо)бензойная кислота; 4-(4,5-дихлор-2-(2-хлор-4-фторфенокси)бензамидо)бензойная кислота; 4-(4,5-дихлор-2-(2,4-дифторфенокси)бензамидо)бензойная кислота; 4-(4,5-дихлор-2-(2-хлор-4-метоксифенокси)бензамидо)бензойная кислота; 4-(4,5-дихлор-2-(4-(трифторметокси)фенокси)бензамидо)бензойная кислота; 4-(2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-4-(перфторэтил)бензамидо)-бензойная кислота; 4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-(трифтор-метил)бензамидо)бензойная кислота; 4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-(трифторметил)бензамидо)бензойная кислота; 5-(4,5-дихлор-2-(4-фторфенокси)бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(4,5-дихлор-2-(4-(изопентилокси)фенокси)бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(4,5-дихлор-2-феноксибензамидо)пиколиновая кислота; 5-(4,5-дихлор-2-(2-фтор-4-метоксифенокси)бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(4,5-дихлор-2-(4-(2,2,2-трифторэтокси)фенокси)бензамидо)-пиколиновая кислота; 5-(4,5-дихлор-2-(4-хлор-2-метокси-фенокси)бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(4,5-дихлор-2-(2-(дифторметокси)фенокси)бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(4,5-дихлор-2-(4-хлор-2-метилфенокси)бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(4,5-дихлор-2-(2,4-диметоксифенокси)бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(4,5-дихлор-2-(3-фтор-4-метоксифенокси)бензамидо)-пиколиновая кислота; 5-(4,5-дихлор-2-(2-хлор-4-фторфенокси)-бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(4,5-дихлор-2-(2,4-дифтор-фенокси)бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(4,5-дихлор-2-(2-хлор-4-метоксифенокси)бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(4,5-дихлор-2-(4-(трифторметокси)фенокси)бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(2-(2-метоксифенокси)-4,6-бис(трифторметил)бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(2-(4-метоксифенокси)-4,6-бис(трифторметил)-бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4,6-бис(трифторметил)бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-4,6-бис(трифторметил)бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(2-(2,4-диметоксифенокси)-4,6-бис(трифторметил)-бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(2-(4-фторфенокси)-4,6-бис

(трифторметил)бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(4-(третбутил)-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(4-(третбутил)-2-(4-фтор-2-метилфенокси)бензамидо)-пиколиновая кислота; 5-(4-(третбутил)-2-(4-фторфенокси)-бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(2-(4-фторфенокси)бензамидо)-пиколиновая кислота; 5-(2-(4-фторфенокси)-4-(трифторметил)-бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-5-(трифторметил)бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(2-(2-хлор-4-фторфенокси)-5-(трифторметил)бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(2-(5-фтор-2-метоксифенокси)-5-(трифторметил)бензамидо)-пиколиновая кислота; 5-(2-(2-(дифторметокси)фенокси)-5-(трифторметил)бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(2-(4-хлор-2-метилфенокси)-5-(трифторметил)бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(2-(2-метоксифенокси)-5-(трифторметил)бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(2-(2-хлорфенокси)-5-(трифторметил)бензамидо)-пиколиновая кислота; 5-(2-(2-изопропоксифенокси)-5-(трифтор-метил)бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(2-(2,4-диметокси-фенокси)-5-(трифторметил)бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(2-(4-хлор-2-метоксифенокси)-5-(трифторметил)бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(2-(4-метокси-2-метилфенокси)-5-(трифторметил)-бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(2-(2-хлор-4-метоксифенокси)-5-(трифторметил)бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(2-(3-фтор-2-метоксифенокси)-5-(трифторметил)бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(2-фенокси-5-(трифторметил)бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(2-(4-фторфенокси)-5-(трифторметил)бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-4-(перфторэтил)-бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(2-(4-фторфенокси)-4-(перфторэтил)бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(2-(2-хлор-4-фторфенокси)-6-(трифторметил)бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-(трифторметил)бензамидо)пиколиновая кислота; 5-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)бензамидо)-пиколиновая кислота или их комбинации.

[00164]Количество дополнительного терапевтического средства, присутствующего в композициях этого изобретения, должно быть не больше того количества, которое обычно вводят в композицию, включающую это терапевтическое средство в качестве только единственного активного вещества. Предпочтительно, чтобы количество дополнительного терапевтического средства в раскрытых композициях настоящего изобретения составляло приблизительно от 50% до 100% количества, обычно присутствующего в композиции, включающей это терапевтическое средство в качестве только единственного терапевтически активного средства.

[00165]Соединения этого изобретения или их фармацевтически приемлемые композиции могут быть также введены в композиции для нанесения покрытия на имплантируемое медицинское устройство, такое как протезы, искусственные клапаны, сосудистые трансплантаты, стенты и катетеры. Соответственно, изобретение, в другом аспекте, включает композицию для нанесения покрытия на имплантируемое устройство, содержащую описанное в общем виде выше соединение изобретения и его классы и подклассы, и носитель, подходящий для нанесения покрытия на указанное имплантируемое устройство. В еще одном аспекте, изобретение включает имплантируемое устройство, на которое нанесена композиция, содержащая описанное в общем виде выше соединение изобретения и его классы и подклассы, и носитель, подходящий для нанесения покрытия на указанное имплантируемое устройство. Подходящие покрытия и общий способ приготовления имплантируемых устройств с нанесенным покрытием описаны в патентах США №№ 6099562, 5886026 и 5304121. Покрытия представляют собой обычно биологически совместимые полимерные

материалы, такие как гидрогелевый полимер, полиметилдисилоксан, поликапролактон, полиэтиленгликоль, полимолочная кислота, этиленвинилацетат и их смеси. На покрытия может быть необязательно нанесен дополнительный подходящий верхний слой из фторсиликона, полисахаридов, полиэтиленгликоля, фосфолипидов или их комбинаций для того чтобы композиция обладала свойством контролируемого высвобождения.

[00166] Другой аспект изобретения относится к способу ингибированию активности одного или более из натриевых каналов NaV 1.1, NaV 1.2, NaV 1.3, NaV 1.4, NaV 1.5, NaV 1.6, NaV 1.7, NaV 1.8 или NaV 1.9 в биологическом образце или у субъекта, где способ включает введение субъекту или контактирование с указанным биологическим образцом соединения формулы I или композиции, содержащей указанное соединение. Используемый в изобретении термин "биологический образец" включает, без ограничения, культуры клеток или их экстракты; биоптат, полученный у млекопитающего или его экстракты; и кровь, слюну, мочу, экскременты, сперму, слезы или другие жидкости организма или их экстракты.

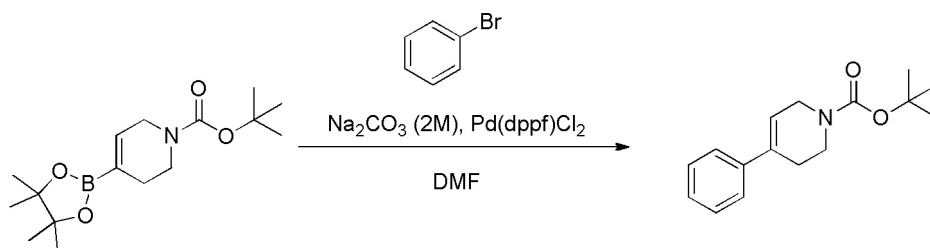
[00167] Ингибирование активности одного или более из натриевых каналов NaV 1.1, NaV 1.2, NaV 1.3, NaV 1.4, NaV 1.5, NaV 1.6, NaV 1.7, NaV 1.8 или NaV 1.9 в биологическом образце применяют для различных целей, которые известны любому специалисту в этой области. Примеры таких целей включают, но этим не ограничивая, исследование натриевых ионных каналов при биологических и патологических процессах и сравнительную оценку новых ингибиторов натриевых ионных каналов.

ПРИМЕРЫ

[00168] Общие методы. ¹H ЯМР (400 МГц или 300 МГц) и ¹³C ЯМР (100 МГц) спектры регистрировали в растворах дейтерированного ацетонитрила (CD₃CN), хлороформа-d (CDCl₃), дейтерированного метанола (MeOD-d₄) или диметилсульфоксида-D₆ (DMSO). Масс-спектры (MS) получали, используя систему жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (LC/MS) Applied Biosystems API EX, снабженную колонкой Phenomenex 50×4,60 мм Luna® 5 мкр C18. LC/MS элюирующая система представляла собой 1-99% или 10-99% ацетонитрил в H₂O с добавками 0,035 об.% трифторуксусной кислоты, 0,035 об.% муравьиной кислоты, 5 mM HCl или 5 mM формиата аммония, используя линейный градиент 3 или 15 минут и расход 12 мл/мин. Хроматографию на силикагеле проводили с использованием силикагеля-60 с размером частиц 230-400 меш. Пиридин, DCM (CH₂Cl₂), тетрагидрофуран (THF), диметилформамид (DMF), ацетонитрил (ACN), метанол (MeOH) и 1,4-диоксан поставлялись фирмой Aldrich в герметически закрытых бутылках, хранимых в атмосфере сухого азота. При проведении всех реакций, перемешивание осуществляли с помощью магнитной мешалки, если не указано иначе.

[00169] [(3aR,7aR)-7a-фенил-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]-диоксоло[4,5-c]пиридин-5-ил]-[3-метокси-4-[2-(трифторметокси)-этокси]фенил]метанол

[00170] Стадия 1: третбутил 4-фенил-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат



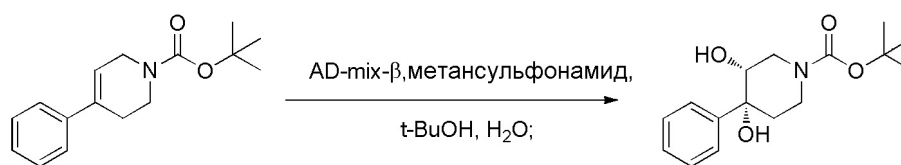
Раствор третбутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (10,0 г, 32,3 ммоль) и бромбензола (5,1 г, 3,4 мл, 32,3 ммоль)

в DMF (30 мл) обрабатывали раствором карбонатом натрия (16,2 мл 2 М, 32,3 ммоль) в воде. Реакционную смесь продували азотом и обрабатывали Pd(dppf)Cl₂ (1,2 г, 1,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении при 70°C. Оставшийся остаток распределяли между этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл). Смесь фильтровали для удаления эмульгированных твердых веществ. Органический слой дополнительно промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное коричневое масло очищали колоночной хроматографией на силикагеле: колонка с 120 граммами силикагеля, градиент 0-40% этилацетат/гексан в течение 30 минут, с получением третбутил 4-фенил-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (8,13 г, ммоль, 97%) в виде прозрачного бесцветного масла. ESI-MS m/z рассчитано 259,2, обнаружено 260,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,05 мин (время анализа 3 мин).

[00171] Следующие соединения получали, используя приведенную выше методику:

Арилгалогенид	Продукт
1-бром-3,5-дифторбензол	третбутил 4-(3,5-дифторфенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат
1-бром-3-фторбензол	третбутил 4-(3-фторфенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат
1-бром-4-фторбензол	третбутил 4-(4-фторфенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат
2,6-дибромпиридин	третбутил 4-(6-бром-2-пиридил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат
2-бром-1,4-дифторбензол	третбутил 4-(2,5-дифторфенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат
2-бром-3-хлорпиридин	третбутил 4-(3-хлор-2-пиридил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат
2-бром-3-метокси-1-оксидо-пиридин-1-ий	третбутил 4-(3-метокси-1-оксидопиридин-1-ий-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат
2-бромпиримидин	третбутил 4-пиримидин-2-ил-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат
2-хлор-3-фторпиридин	третбутил 4-(3-фтор-2-пиридил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат
3-бром-1-метилпиразол	третбутил 4-(1-метилпиразол-3-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат
3-бромбензонитрил	третбутил 4-(3-цианофенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат
4-бром-2-метилтиазол	третбутил 4-(2-метилтиазол-4-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат
4-бромтиазол	третбутил 4-тиазол-4-ил-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат
бромбензол	третбутил 4-фенил-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат
1-бром-3-хлорбензол	третбутил 4-(3-хлорфенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат
1-бром-2,3-дифторбензол	третбутил 4-(2,3-дифторфенил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат
2-бром-1,4-дифторбензол	третбутил 4-(2,5-дифторфенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат
2-бром-6-(трифторметил)пиридин	третбутил 6-(трифторметил)-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-карбоксилат
2-бром-4-(трифторметил)пиридин	третбутил 4-[4-(трифторметил)-2-пиридил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат
2,6-дихлор-4-метоксипиридин	третбутил 4-(6-хлор-4-метокси-2-пиридил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат
2,6-дибромпиридин	третбутил 6-бром-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-карбоксилат

[00172] Стадия 2: третбутил (3R,4R)-3,4-дигидрокси-4-фенил-пиперидин-1-карбоксилат



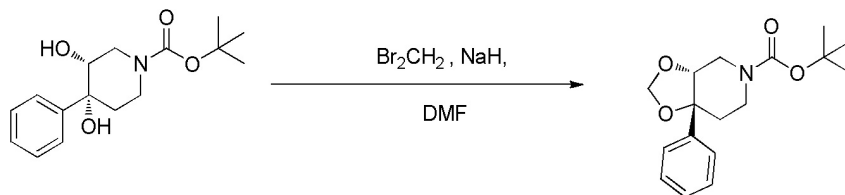
[00173] Метансульфонамид (917 мг, 9,6 ммоль) растворяли в растворе воды (54 мл) и третбутанола (54 мл). Добавляли AD-mix-β (7,6 г, 9,6 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, затем охлаждали до 0°C. К смеси добавляли одной порцией третбутил 4-фенил-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (2,5 г, 9,6 ммоль), и реакционную смесь продолжали перемешивать при 0°C в течение 8 часов. Добавляли сульфит натрия (6 г), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 30 минут и экстрагировали этилацетатом (2×75 мл). Объединенные органические слои промывали водным раствором 1 N NaOH (1×75 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до получения желтовато-оранжевого масла. Его очищали колоночной хроматографией на силикагеле: колонка с 40 граммами силикагеля, градиент 0-30% этилацетат/гексан в течение 30 минут; продукт элюировали при 25% с получением третбутил (3R,4R)-3,4-дигидрокси-4-фенилпиперидин-1-карбоксилата (1,6 г, 58%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,48 (дт, J=3,1, 1,8 Гц, 2H), 7,44-7,35 (м, 2H), 7,33-7,27 (м, 1H), 4,26-4,12 (м, 1H), 4,11-4,01 (м, 1H), 3,95 (д, J=11,7 Гц, 1H), 3,22-3,08 (м, 1H), 3,07-2,93 (м, 1H), 2,71 (с, 1H), 1,96-1,79 (м, 2H), 1,64 (т, J=18,5 Гц, 1H), 1,55-1,44 (м, 9H). ESI-MS m/z рассчитано 293,2, обнаружено 294,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,32 мин (время анализа 3 мин).

[00174] Следующие соединения получали, используя приведенную выше методику:

Продукт	Исходный реагент
третбутил (3R,4R)-3,4-дигидрокси-4-(3,5-дифторфенил)-пиридин-1-карбоксилат	третбутил 4-(3,5-дифторфенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат
третбутил (3R,4R)-3,4-дигидрокси-4-(3-фторфенил)-пиперидин-1-карбоксилат	третбутил 4-(3-фторфенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат
третбутил (3R,4R)-3,4-дигидрокси-4-(4-фторфенил)-пиперидин-1-карбоксилат	третбутил 4-(4-фторфенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат
третбутил (3R,4R)-3,4-дигидрокси-(6-бром-2-пиридил)-пиперидин-1-карбоксилат	третбутил 4-(6-бром-2-пиридил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат
третбутил (3R,4R)-3,4-дигидрокси-4-(2,5-дифторфенил)-пиперидин-1-карбоксилат	третбутил 4-(2,5-дифторфенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат
третбутил (3R,4R)-3,4-дигидрокси-4-(3-хлор-2-пиридил)-пиперидин-1-карбоксилат	третбутил 4-(3-хлор-2-пиридил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат
третбутил (3R,4R)-3,4-дигидрокси-4-(3-метокси-1-оксидо-пиридин-1-ий-2-ил)-пиперидин-1-карбоксилат	третбутил 4-(3-метокси-1-оксидо-пиридин-1-ий-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат
третбутил (3R,4R)-3,4-дигидрокси-4-пиримидин-2-ил-пиперидин-1-карбоксилат	третбутил 4-пиримидин-2-ил-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат
третбутил (3R,4R)-3,4-дигидрокси-4-(3-фтор-2-пиридил)-пиперидин-1-карбоксилат	третбутил 4-(3-фтор-2-пиридил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат
третбутил (3R,4R)-3,4-дигидрокси-4-(1-метилпиразол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат	третбутил 4-(1-метилпиразол-3-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат
третбутил (3R,4R)-3,4-дигидрокси-4-(3-цианофенил)-пиперидин-1-карбоксилат	третбутил 4-(3-цианофенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат
третбутил (3R,4R)-3,4-дигидрокси-4-(2-метилтиазол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат	третбутил 4-(2-метилтиазол-4-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат
третбутил (3R,4R)-3,4-дигидрокси-4-тиазол-4-ил-пиперидин-1-карбоксилат	третбутил 4-тиазол-4-ил-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат
третбутил (3R,4R)-3,4-дигидрокси-4-фенилпиперидин-1-карбоксилат	третбутил 4-фенил-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат
третбутил (3R,4R)-3,4-дигидрокси-4-(3-хлорфенил)-пиперидин-1-карбоксилат	третбутил 4-(3-хлорфенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат

третбутил (3R,4R)-3,4-дигидрокси-4-(2,3-дифторфенил)-пиперидин-1-карбоксилат	третбутил 4-(2,3-дифторфенил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат
третбутил (3R,4R)-3,4-дигидрокси-4-(2,5-дифторфенил)-пиперидин-1-карбоксилат	третбутил 4-(2,5-дифторфенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат
третбутил (3R,4R)-3,4-дигидрокси-6-(трифторметил)-пиперидин-1-карбоксилат	третбутил 6-(трифторметил)-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат
третбутил (3R,4R)-3,4-дигидрокси-4-[4-(трифторметил)-2-пиридил]пиперидин-1-карбоксилат	третбутил 4-[4-(трифторметил)-2-пиридил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат
третбутил (3R,4R)-3,4-дигидрокси-4-(6-хлор-4-метокси-2-пиридил)пиперидин-1-карбоксилат	третбутил 4-(6-хлор-4-метокси-2-пиридил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат
третбутил (3R,4R)-4-(6-бромпиридин-2-ил)-3,4-дигидрокси-пиперидин-1-карбоксилат	третбутил 6-бром-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат

[00175] Стадия 3: третбутил (3aR,7aR)-7a-фенил-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат



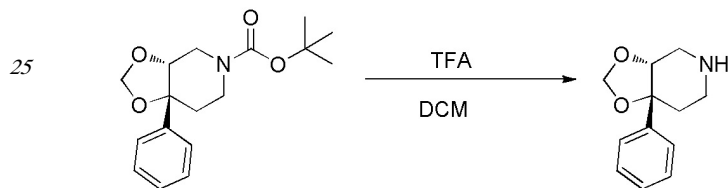
[00176] В колбе объемом 100 мл, снабженной патрубком для подачи азота, растворяли третбутил (3R,4R)-3,4-дигидрокси-4-фенилпиперидин-1-карбоксилат (1,3 г, 4,5 ммоль) в DMF (7 мл). Раствор охлаждали до 0°C, затем добавляли гидрид натрия (395 мг, 9,86 ммоль) (60 масс.% дисперсия в минеральном масле). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 минут, затем добавляли дибромметан (344 мкл, 4,94 ммоль). После добавления, убирали ледяную баню с температурой 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Добавляли воду и насыщенный водный раствор NaCl (суммарный объем 50 мл), и продукт экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное масло (1,76 граммов) растворяли в DCM и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (колонокка 80 г): градиент 0-10% этилацетат/гексан в течение 25 минут, затем 10-40% в течение 15 минут. Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением третбутил (3aR,7aR)-7a-фенил-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (1,0 г, 73%) в виде бесцветного вязкого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,42-7,34 (м, 4H), 7,33-7,25 (м, 1H), 5,25 (с, 1H), 4,84 (с, 1H), 4,29 (с, 1H), 3,95 (д, J=13,0 Гц, 1H), 3,59-3,50 (м, 2H), 3,43 (тд, J=12,3, 3,9 Гц, 1H), 2,15-1,91 (м, 2H), 1,50 (с, 9H). ESI-MS m/z рассчитано 305,2, обнаружено 306,0 (M+1)⁺; время удерживания: 1,74 мин (время анализа 3 мин).

[00177] Следующие соединения получали, используя приведенную выше методику:

Продукт	Исходный реагент
третбутил (3aR,7aR)-7a-(3,5-дифторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат	третбутил (3R,4R)-3,4-дигидрокси-4-(3,5-дифторфенил)-пиперидин-1-карбоксилат
третбутил (3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат	третбутил (3R,4R)-3,4-дигидрокси-4-(3-фторфенил)-пиперидин-1-карбоксилат
третбутил (3aR,7aR)-7a-(4-фторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат	третбутил (3R,4R)-3,4-дигидрокси-4-(4-фторфенил)-пиперидин-1-карбоксилат
третбутил (3aR,7aR)-7a-(6-бром-2-пиридил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат	третбутил (3R,4R)-3,4-дигидрокси-4-(6-бром-2-пиридил)-пиперидин-1-карбоксилат
третбутил (3aR,7aR)-7a-(2,5-дифторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат	третбутил (3R,4R)-3,4-дигидрокси-4-(2,5-дифторфенил)-пиперидин-1-карбоксилат
третбутил (3aR,7aR)-7a-(3-хлор-2-пиридил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат	третбутил (3R,4R)-3,4-дигидрокси-4-(3-хлор-2-пиридил)пиперидин-1-карбоксилат

5	третбутил (3aR,7aR)-7a-(3-метокси-1-оксидопиридин-1-ий-2-ил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат	третбутил (3R,4R)-3,4-дигидроксид-4-(3-метокси-1-оксидопиридин-1-ий-2-ил)-пиперидин-1-карбоксилат
	третбутил (3aR,7aR)-7a-4-пиримидин-2-ил-пиперидин-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат	третбутил (3R,4R)-3,4-дигидроксид-4-пиримидин-2-ил-пиперидин-1-карбоксилат
	третбутил (3aR,7aR)-7a-(3-фтор-2-пиридил)пиперидин-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат	третбутил (3R,4R)-3,4-дигидроксид-4-(3-фтор-2-пиридил)пиперидин-1-карбоксилат
	третбутил (3aR,7aR)-7a-(1-метилпиразол-3-ил)пиперидин-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат	третбутил (3R,4R)-3,4-дигидроксид-4-(1-метилпиразол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат
	третбутил (3aR,7aR)-7a-(3-цианофенил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат	третбутил (3R,4R)-3,4-дигидроксид-4-(3-цианофенил)-пиперидин-1-карбоксилат
10	третбутил (3aR,7aR)-7a-(2-метилтиазол-4-ил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат	третбутил (3R,4R)-3,4-дигидроксид-4-(2-метилтиазол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат
	третбутил (3aR,7aR)-7a-тиазол-4-ил-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат	третбутил (3R,4R)-3,4-дигидроксид-4-тиазол-4-ил-пиперидин-1-карбоксилат
	третбутил (3aR,7aR)-7a-фенил-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат	третбутил (3R,4R)-3,4-дигидроксид-4-фенилпиперидин-1-карбоксилат
15	третбутил (3aR,7aR)-7a-(3-хлорфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат	третбутил (3R,4R)-3,4-дигидроксид-4-(3-хлорфенил)-пиперидин-1-карбоксилат
	третбутил (3aR,7aR)-7a-(2,3-дифторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат	третбутил (3R,4R)-3,4-дигидроксид-4-(2,3-дифторфенил)-пиперидин-1-карбоксилат
	третбутил (3aR,7aR)-7a-(2,5-дифторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат	третбутил (3R,4R)-3,4-дигидроксид-4-(2,5-дифторфенил)-пиперидин-1-карбоксилат
	третбутил (3aR,7aR)-7a-(трифторметил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат	третбутил (3R,4R)-3,4-дигидроксид-6-(трифторметил)-пиперидин-1-карбоксилат
20	третбутил (3aR,7aR)-7a-[4-(трифторметил)-2-пиридил]-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат	третбутил (3R,4R)-3,4-дигидроксид-4-[4-(трифторметил)-2-пиридил]пиперидин-1-карбоксилат
	третбутил (3aR,7aR)-7a-(6-хлор-4-метокси-2-пиридил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат	третбутил (3R,4R)-3,4-дигидроксид-4-(6-хлор-4-метокси-2-пиридил)пиперидин-1-карбоксилат
	(3aR,7aR)-третбутил 7a-(6-бромпиридин-2-ил)тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат	третбутил (3R,4R)-4-(6-бромпиридин-2-ил)-3,4-дигидроксипиперидин-1-карбоксилат

[00178] Стадия 4: (3aR,7aR)-7a-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-3aH-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин



[00179] Раствор третбутил (3aR,7aR)-7a-фенил-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (980 мг, 3,2 ммоль) в DCM (8 мл) обрабатывали 2,2,2-трифторуксусной кислотой (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (40 мл) и гасили путем добавления водного раствора 1 N NaOH (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (3aR,7aR)-7a-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-3aH-[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридина (608 мг, 93,2%) в виде бледно-коричневого масла, которое отверждалось при стоянии. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,45 (дт, J=3,0, 1,8 Гц, 2H), 7,42-7,33 (м, 2H), 7,33-7,27 (м, 1H), 5,28 (д, J=0,9 Гц, 1H), 5,05 (д, J=0,8 Гц, 1H), 4,20 (дд, J=5.7, 4,8 Гц, 1H), 3,16 (дд, J=13,4, 4,6 Гц, 1H), 3,07-2,94 (м, 2H), 2,83 (дт, J=12,6, 5,3 Гц, 1H), 2,15-1,90 (м, 2H), 1,78 (с, 1H). ESI-MS m/z рассчитано 205,1, обнаружено 206,4 (M+1)⁺; время удерживания: 0,45 мин (время анализа 3 мин).

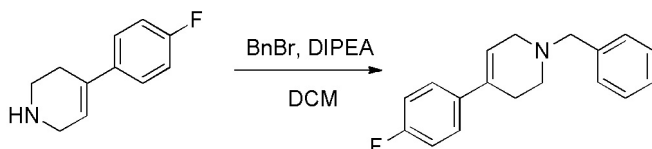
[00180] Следующие соединения получали, используя приведенную выше методику:

Продукт	Исходный реагент
(3aR,7aR)-7a-(3,5-дифторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин	третбутил (3aR,7aR)-7a-(3,5-дифторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат
(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин	третбутил (3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат

5	(3aR,7aR)-7a-(4-фторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин	третбутил (3aR,7aR)-7a-(4-фторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат
	(3aR,7aR)-7a-(6-бром-2-пиридил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин	третбутил (3aR,7aR)-7a-(6-бром-2-пиридил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат
	(3aR,7aR)-7a-(2,5-дифторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин	третбутил (3aR,7aR)-7a-(2,5-дифторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат
	(3aR,7aR)-7a-(3-хлор-2-пиридил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин	третбутил (3aR,7aR)-7a-(3-хлор-2-пиридил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат
	(3aR,7aR)-7a-(3-метокси-1-оксидо-пиридин-1-ий-2-ил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин	третбутил (3aR,7aR)-7a-(3-метокси-1-оксидо-пиридин-1-ий-2-ил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат
10	(3aR,7aR)-7a-4-пиримидин-2-ил-пиперидин-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин	третбутил (3aR,7aR)-7a-4-пиримидин-2-ил-пиперидин-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат
	(3aR,7aR)-7a-(3-фтор-2-пиридил)пиперидин-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин	третбутил (3aR,7aR)-7a-(3-фтор-2-пиридил)пиперидин-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат
	(3aR,7aR)-7a-(1-метилпирозол-3-ил)пиперидин-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин	третбутил (3aR,7aR)-7a-(1-метилпирозол-3-ил)пиперидин-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат
15	(3aR,7aR)-7a-(3-цианофенил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин	третбутил (3aR,7aR)-7a-(3-цианофенил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат
	(3aR,7aR)-7a-(2-метилтиазол-4-ил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин	третбутил (3aR,7aR)-7a-(2-метилтиазол-4-ил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат
	(3aR,7aR)-7a-тиазол-4-ил-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин	третбутил (3aR,7aR)-7a-тиазол-4-ил-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат
	(3aR,7aR)-7a-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-3aH-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин	третбутил (3aR,7aR)-7a-фенил-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат
	(3aR,7aR)-7a-(3-хлорфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин	третбутил (3aR,7aR)-7a-(3-хлорфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат
20	(3aR,7aR)-7a-(2,3-дифторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин	третбутил (3aR,7aR)-7a-(2,3-дифторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат
	(3aR,7aR)-7a-(2,5-дифторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин	третбутил (3aR,7aR)-7a-(2,5-дифторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат
	(3aR,7aR)-7a-(трифторметил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин	третбутил (3aR,7aR)-7a-(трифторметил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат
25	(3aR,7aR)-7a-[4-(трифторметил)-2-пиридил]-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин	третбутил (3aR,7aR)-7a-[4-(трифторметил)-2-пиридил]-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат
	(3aR,7aR)-7a-(6-хлор-4-метокси-2-пиридил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин	третбутил (3aR,7aR)-7a-(6-хлор-4-метокси-2-пиридил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат
	(3aR,7aR)-7a-(пиридин-2-ил)гексагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин	третбутил (3aR,7aR)-7a-(пиридин-2-ил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат

[00181] 6-(4-фторфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан

[00182] Стадия 1: 6-фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан



[00183] 4-(4-фторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин (2,1 г, 11,6 ммоль) растворяли в DMF (15 мл) и добавляли DIPEA (1,5 г, 2,0 мл, 11,6 ммоль). Добавляли по каплям раствор бензилбромид (2,0 г, 1,4 мл, 11,6 ммоль) в DMF (5 мл). После 5 минут перемешивания при комнатной температуре, растворитель удаляли при пониженном давлении.

Оставшееся масло растворяли в этилацетате (75 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaCl (1×75 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле: колонка с 40 граммами силикагеля, градиент 0-15% метанол/DCM в течение 30 минут с добавкой 1% водного раствора гидроксида аммония с получением 1-бензил-4-(4-фторфенил)-3,6-дигидро-2H-пиридина

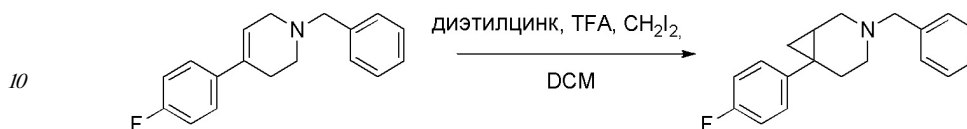
(3,1 г, 100%) в виде коричневатого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,40-7,31 (м, 6H), 7,27 (ддд, $J=7,5, 4,0, 1,7$ Гц, 1H), 7,03-6,94 (м, 2H), 6,00 (дт, $J=5,0, 1,7$ Гц, 1H), 3,64 (с, 2H), 3,16 (дд, $J=6,0, 2,9$ Гц, 2H), 2,71 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 2,58-2,48 (м, 2H). ESI-MS m/z рассчитано 267,1, обнаружено 268,4 ($M+1$) $^+$; время удерживания: 1,09 мин (время анализа

3 мин).

[00184] Следующие соединения получали, используя приведенную выше методику:

Продукт	Исходный реагент
1-бензил-4-фенил-3,6-дигидро-2Н-пиридин	4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин
1-бензил-4-(4-фторфенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин	4-(4-фторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин

[00185] Стадия 2: 3-бензил-6-фенил-3-азабицикло[4.1.0]-гептан

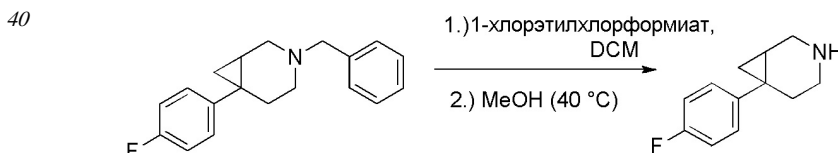


[00186] Раствор диэтилцинка (39,7 мл 15% в отношении массы к объему, 48,1 ммоль) в толуоле добавляли к безводному DCM (25 мл) при 0°C. Добавляли TFA (3,7 мл, 48,1 ммоль) в DCM (12 мл), и полученную слегка желеобразную смесь перемешивали в течение 20 минут при 0°C. Медленно добавляли по каплям диодметан (4,1 мл, 50,5 ммоль) в DCM (12 мл), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 минут, в результате чего образовывалась белая суспензия. Добавляли раствор 1-бензил-4-(4-фторфенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридина (3,2 г, 12,0 ммоль) в DCM (12 мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут. Реакционную смесь осторожно гасили путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония (125 мл). Органический слой затем промывали раствором 1 N HCl (1×100 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (1×100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Оставшееся масло очищали колоночной хроматографией на силикагеле: колонка с 40 граммами силикагеля, градиент 0-30% этилацетат/DCM в течение 25 минут; продукт элюировали при 10%, в то время как четвертичный побочный продукт элюировали при 25%. Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением 3-бензил-6-(4-фторфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептана (1,5 г, 44%) в виде оранжевого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,37-7,29 (м, 4H), 7,27-7,19 (м, 3H), 6,98-6,90 (м, 2H), 3,54-3,41 (м, 2H), 2,85-2,71 (м, 2H), 2,34-2,18 (м, 2H), 2,09 (тдд, J=13,5, 9,0, 6,6 Гц, 2H), 1,34 (дтд, J=8,9, 5,6, 2,0 Гц, 1H), 0,92 (дт, J=9,1, 4,1 Гц, 2H). ESI-MS m/z рассчитано 281,2, обнаружено 282,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,13 мин (время анализа 3 мин).

[00187] Следующие соединения получали, используя приведенную выше методику:

Продукт	Исходный реагент
3-бензил-6-фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан	1-бензил-4-фенил-3,6-дигидро-2Н-пиридин
3-бензил-6-(4-фторфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан	1-бензил-4-(4-фторфенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин

[00188] Стадия 3: 6-(4-фторфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан



[00189] Раствор 1-хлорэтилхлорформиата (3,8 г, 2,8 мл, 26,3 ммоль) в DCM (3 мл) при 0°C обрабатывали по каплям раствором 3-бензил-6-(4-фторфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептана (1,5 г, 5,3 ммоль) в DCM (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К раствору добавляли метанол (25 мл) и перемешивали при 40°C в течение 30 минут. Летучие компоненты удаляли при

пониженном давлении, и оставшееся твердое вещество суспендировали в водном растворе 1 N HCl (75 мл). Суспензию экстрагировали этилацетатом (1×75 мл). Водный слой доводили до pH 12 путем добавления водного раствора 1 N NaOH (100 мл). Полученную мутную белую суспензию экстрагировали этилацетатом (2×75 мл).

- 5 Полученные органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-(4-фторфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептана (0,8 г, 79%) в виде прозрачного желтого масла, которое кристаллизовалось при стоянии. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,26-7,19 (м, 2H), 6,99-6,91 (м, 2H), 3,36 (дд, J=12,8, 5,7 Гц, 1H), 3,08 (д, J=12,7 Гц, 1H), 2,75-2,58 (м, 2H), 2,02 (ддд, J=12,8, 6,3, 4,2 Гц, 1H), 1,96-1,86 (м, 1H), 1,42-1,20 (м, 2H), 0,95 (дд, J=9,3, 4,4 Гц, 1H), 0,81 (дд, J=5,5, 4,8 Гц, 1H). ESI-MS m/z рассчитано 191,1, обнаружено 192,4 (M+1)⁺; время удерживания: 0,58 мин (время анализа 3 мин).

[00190]Следующие соединения получали, используя приведенную выше методику:

15

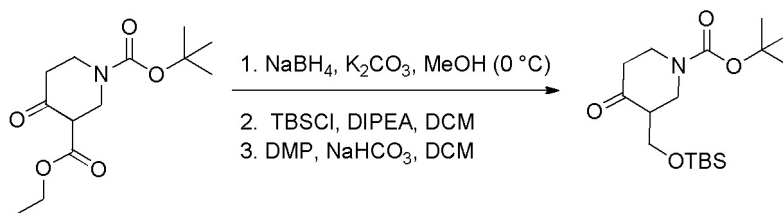
Продукт	Исходный реагент
6-(4-фторфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан	3-бензил-6-фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан
6-фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан	3-бензил-(4-фторфенил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан
2-[(2S,4S)-2-метил-4-(тридейтериометокси)-4-пиперидил]тиазол	(2S,4S)-третбутил 4-метокси-2-тридейтерометил-4-(тиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат

20

[00191] (4-изопропокси-3-метилфенил)(6-фенил-7-окса-3-азабицикло[4.2.0]октан-3-ил)метанол

[00192] Стадия 1: третбутил 3-[[третбутил(диметил)силил]-оксиметил]-4-оксопиперидин-1-карбоксилат

25



30

[00193]К раствору О1-третбутил О3-этил 4-оксопиперидин-1,3-дикарбоксилата (5 г, 18,4 ммоль) в метаноле (50 мл) при 0°C добавляли порциями боргидрид натрия (1,74 г, 46,1 ммоль) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой и доводили до pH 3 с помощью 1N HCl. Смесь экстрагировали этилацетатом (3х),и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением третбутил 4-гидрокси-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (4,1 г) в виде белого твердого вещества.

35

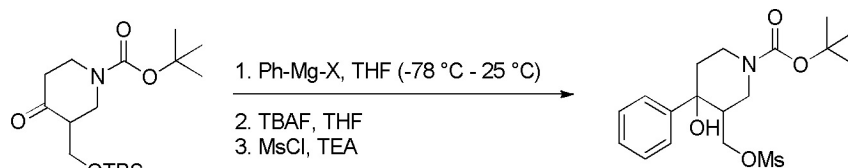
[00194]В круглодонную колбу объемом 250 мл, содержащую третбутил 4-гидрокси-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (2,0 г, 8,6 ммоль), добавляли дихлорметан (50,0 мл) и затем триэтиламин (2,8 мл, 20 ммоль). Добавляли порциями третбутилдиметилсилилхлорид (1,5 г, 10,2 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По результатам жидкостной хроматомаcс-спектрометрии, реакция прошла почти полностью. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и насыщенным водным раствором NaCl и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой отделяли и сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без очистки.

40

[00195]В круглодонную колбу объемом 250 мл, содержащую неочищенный третбутил 3-[[третбутил(диметил)силил]оксиметил]-4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилат (2,4 г),

добавляли DCM (24 мл) и бикарбонат натрия (2,0 г, 20,4 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C в течение 5 минут и добавляли реактив Десса-Мартина (3,6 г, 8,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, нагревая до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50%) DCM:этилацетат с получением третбутил 3-[[третбутил(диметил)силил]оксиметил]-4-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (1,7 г, 71%) в виде прозрачного желтого масла. ESI-MS m/z рассчитано 343,5, обнаружено 344,4 (M+1)⁺; время удерживания: 2,47 мин (время анализа 3 мин).

[00196] Стадия 2: третбутил 4-гидрокси-3-(метилсульфонил-оксиметил)-4-фенилпиперидин-1-карбоксилат



[00197] В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли третбутил 3-[[третбутил(диметил)силил]оксиметил]-4-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (1,0 г, 2,9 ммоль) и THF (9 мл). Смесь охлаждали до -78°C и добавляли по каплям фенилмагни хлорид (1,46 мл, 2 М, 2,9 ммоль), и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3х). Органические слои разделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением третбутил 3-[[третбутил(диметил)силил]оксиметил]-4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-карбоксилата в виде прозрачного бесцветного масла, которое разбавляли с помощью THF (9 мл). Смесь обрабатывали тетра-н-бутиламмония фторидом (4,4 мл 1 М, 4,4 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (3х).

Органические слои разделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением третбутил 4-гидрокси-3-(гидроксиметил)-4-фенилпиперидин-1-карбоксилата, который растворяли в дихлорметане (9 мл) и обрабатывали триэтиламино (0,81 мл, 5,8 ммоль) и метансульфонилхлоридом (0,23 мл, 2,9 ммоль). Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали дихлорметаном (3х). Органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали хроматографией на силикагеле 0%-25% этилацетат в дихлорметане с получением третбутил 4-гидрокси-3-(метилсульфонилоксиметил)-4-фенилпиперидин-1-карбоксилата (0,7 г, 63%) в виде бледно-желтого масла. ESI-MS m/z рассчитано 385,5, обнаружено 386,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,80 мин (время анализа 3 мин).

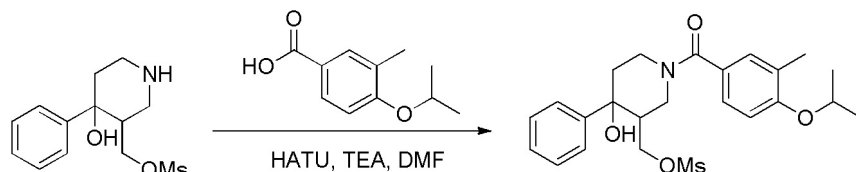
[00198] Стадия 3: (4-гидрокси-4-фенил-3-пиперидил)метил-метансульфонат



[00199] В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли третбутил 4-гидрокси-3-(метилсульфонилоксиметил)-4-фенил-пиперидин-1-карбоксилат, дихлорметан (10 мл) и HCl (0,45 мл 4 М, 1,83 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (4-гидрокси-4-фенил-3-пиперидил)метилметансульфоната гидрохлорида (596 мг), который использовали в следующей реакции без очистки. ESI-MS m/z рассчитано 285,1, обнаружено 286,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,92 мин (время анализа 3 мин).

[00200] Стадия 4: (4-гидрокси-1-(4-изопропокси-3-метил-бензоил)-4-фенилпиперидин-3-ил)метилметансульфонат

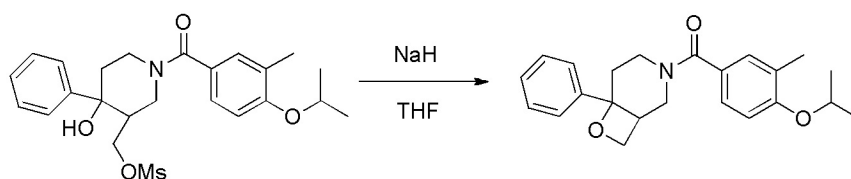


[00201] В колбу добавляли 4-изопропокси-3-метилбензойную кислоту (39 мг, 0,2 ммоль), HATU (76 мг, 0,2 ммоль), DMF (2 мл), и триэтиламин (0,7 мл, 5 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. Добавляли раствор (4-гидрокси-1-(4-изопропокси-3-метилбензоил)-4-фенилпиперидин-3-ил)метилметансульфоната (57 мг, 0,2 ммоль), растворенного в DMF (1 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором NaCl и экстрагировали этилацетатом. Этилацетатный слой затем промывали насыщенным водным раствором NaCl (3х) для удаления DMF. Органические слои сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ESI-MS m/z рассчитано 461,6, обнаружено 462,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,93 мин (время анализа 3 мин).

[00202] Следующие соединения получали, используя приведенную выше методику:

Продукт	Кислота	Амин
(4-гидрокси-1-(4-изо-пропокси-3-метилбензоил)-4-фенилпиперидин-3-ил)-метилметансульфонат	4-изопропокси-3-метил-бензойная кислота	(4-гидрокси-4-фенил-3-пиперидил)-метилметансульфонат
(4-гидрокси-1-(5-изо-пропокси-6-метилпиперидин-2-карбоксил)-4-фенил-пиперидин-3-ил)метил-метансульфонат	5-изопропокси-6-метил-пиперидин-2-карбоновая кислота	(4-гидрокси-4-фенил-3-пиперидил)-метилметансульфонат
(4-гидрокси-1-(3-метокси-4-(2-(трифторметокси)-этокс)бензоил)-4-фенилпиперидин-3-ил)-метилметансульфонат	3-метокси-4-(2-(три-фторметокси)-этокс)бензойная кислота	(4-гидрокси-4-фенил-3-пиперидил)-метилметансульфонат
(4-гидрокси-1-(2-фтор-2-метилпропокси)-3-метокси-бензоил)-4-фенил-пиперидин-3-ил)-метилметансульфонат	4-(2-фтор-2-метил-пропокси)-3-метокси-бензойная кислота	(4-гидрокси-4-фенил-3-пиперидил)-метилметансульфонат
(4-гидрокси-1-(хиолин-8-карбоксил)-4-фенилпиперидин-3-ил)-метилметансульфонат	хиолин-8-карбоновая кислота	(4-гидрокси-4-фенил-3-пиперидил)-метилметансульфонат
(4-гидрокси-1-(3-метокси-4-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]оксибензоил)-4-фенилпиперидин-3-ил)-метилметансульфонат	3-метокси-4-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]-оксибензойная кислота	(4-гидрокси-4-фенил-3-пиперидил)-метилметансульфонат

[00203] Стадия 5: (4-изопропокси-3-метилфенил)(6-фенил-7-окса-3-азабицикло[4.2.0]октан-3-ил)метанон



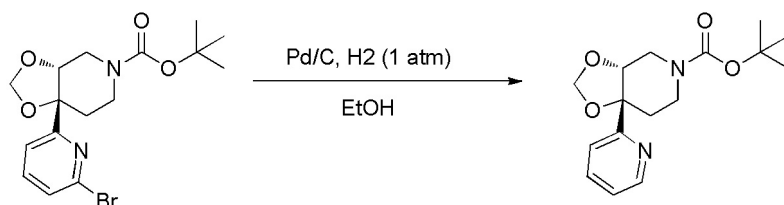
[00204] Находящийся в колбе (4-гидрокси-1-(4-изопропокси-3-метилбензоил)-4-

фенилпиперидин-3-ил)метилметансульфонат (92 мг, 0,2 ммоль) в THF (1,5 мл) обрабатывали с помощью NaN в минеральном масле (60%, 8 мг, 0,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, фильтровали и очищали ВЭЖХ с обращенной фазой ((1-99%) ACN:H₂O с модификатором) с получением (4-изопропокси-3-метилфенил)(6-фенил-7-окса-3-азабицикло[4.2.0]октан-3-ил)метанона (13 мг, 18%). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,47-7,22 (м, 7H), 6,99 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,72-4,54 (м, 2H), 4,46-4,03 (м, 2H), 3,99-3,74 (м, 2H), 3,66 (дд, J=25,7, 12,9 Гц, 1H), 3,09 (т, J=15,9 Гц, 1H), 2,57-2,25 (м, 1H), 2,21 (д, J=7,8 Гц, 3H), 1,34 (д, J=5,8 Гц, 6H). ESI-MS m/z рассчитано 365,5, обнаружено 366,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,95 мин (время анализа 3 мин).

[00205] Следующие соединения получали, используя приведенную выше методику:

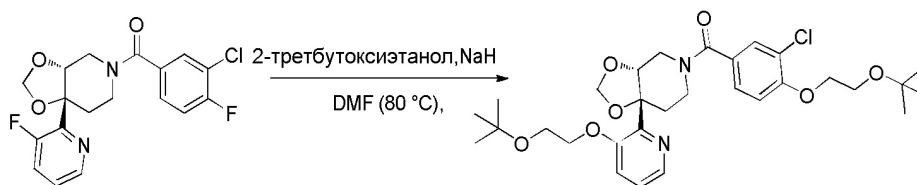
Продукт	Исходный реагент
(4-изопропокси-3-метилфенил)(6-фенил-7-окса-3-азабицикло[4.2.0]октан-3-ил)метанон	(4-гидрокси-1-(4-изопропокси-3-метилбензоил)-4-фенилпиперидин-3-ил)метилметансульфонат
(5-изопропокси-6-метилпиперидин-2-карбоксил)-(6-фенил-7-окса-3-азабицикло[4.2.0]октан-3-ил)-метанон	(4-гидрокси-1-(5-изопропокси-6-метилпиперидин-2-карбоксил)-4-фенилпиперидин-3-ил)метилметансульфонат
(3-метокси-4-(2-(трифтор-метокси)этоксид)бензоил)-(6-фенил-7-окса-3-азабицикло[4.2.0]октан-3-ил)метанон	(4-гидрокси-1-(3-метокси-4-(2-(трифторметокси)этоксид)бензоил)-4-фенилпиперидин-3-ил)метилметансульфонат
(4-(2-фтор-2-метилпропокси)-3-метоксибензоил)-(6-фенил-7-окса-3-азабицикло[4.2.0]октан-3-ил)метанон	(4-гидрокси-1-(2-фтор-2-метилпропокси)-3-метоксибензоил)-4-фенилпиперидин-3-ил)метилметансульфонат
хинолин-8-карбоксил)-(6-фенил-7-окса-3-азабицикло[4.2.0]октан-3-ил)метанон	(4-гидрокси-1-(хинолин-8-карбоксил)-4-фенилпиперидин-3-ил)метилметансульфонат
3-метокси-4-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]окси-бензоил)-(6-фенил-7-окса-3-азабицикло[4.2.0]октан-3-ил)метанон	(4-гидрокси-1-(3-метокси-4-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]оксибензоил)-4-фенилпиперидин-3-ил)метилметансульфонат

[00206] (3aR,7aR)-третбутил 7a-(пиридин-2-ил)тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6H)карбоксилат



[00207] Раствор третбутил (3aR,7aR)-7a-(6-бром-2-пиридил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (342 мг, 0,88 ммоль) растворяли в абсолютном этаноле (10 мл) и перемешивали в атмосфере азота, затем добавляли 10% палладий на угле (473 мг, 0,44 ммоль). Реакционную смесь вакуумировали и подвергали воздействию газообразного водорода (1 атм) в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали с помощью DCM, и концентрировали при пониженном давлении с получением третбутил (3aR,7aR)-7a-(2-пиридил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (266 мг, 99%) в виде прозрачного желтовато-коричневого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,99 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 5,35 (с, 1H), 5,13 (с, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,23 (с, 1H), 4,07 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,60 (с, 2H), 2,80 (с, 1H), 2,20 (д, J=14,4 Гц, 1H), 1,49 (с, 9H). ESI-MS m/z рассчитано 306,2, обнаружено 307,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,1 мин, (время анализа 3 мин).

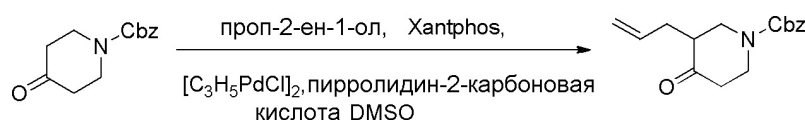
[00208] [(3aR,7aR)-7a-(3-фтор-2-пиридил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-ил]-(3-хлор-4-фторфенил)-метанон



[00209] В колбе, 2-третбутоксиэтанол (155 мг, 1,31 ммоль) растворяли в DMF (500 мкл). Добавляли небольшими порциями NaH (52 мг, 1,31 ммоль) (60% дисперсия в масле), и суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 25 минут. Добавляли [(3aR,7aR)-7a-(3-фтор-2-пиридил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-ил]-(3-хлор-4-фторфенил)метанон (50 мг, 0,13 ммоль) в виде раствора в DMF (100 мкл), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили путем добавления воды, и смесь экстрагировали с помощью DCM (3x). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия, и летучие компоненты удаляли при пониженном давлении. Материал растворяли в DMF (1 мл) и очищали препаративной ВЭЖХ, используя HCl в качестве модификатора. Испарение летучих компонентов давало [(3aR,7aR)-7a-[3-(2-третбутоксиэтокси)-2-пиридил]-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло-[4,5-с]пиридин-5-ил]-[4-(2-третбутоксиэтокси)-3-хлорфенил]-метанон (38 мг, 46,5%) в виде бесцветного стекла. ESI-MS m/z рассчитано 576,3, обнаружено 577,0 (M+1)⁺; время удерживания: 1,48 мин (время анализа 3 мин).

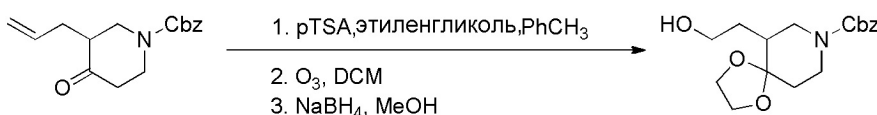
[00210] 7a-(пиридин-2-ил)октагидрофуоро[3,2-с]пиридин

[00211] Стадия 1: бензил 3-аллил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат



[00212] Смесь бензил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (14,0 г, 60,0 ммоль), проп-2-ен-1-ола (3,4 мл, 50 ммоль), пирролидин-2-карбоновой кислоты (1,7 г, 15,0 ммоль) и (5-дифенилфосфанил-9,9-диметилксантен-4-ил)дифенилфосфана (1,45 г, 2,5 ммоль) в DMSO (100 мл) продували азотом в течение 5 минут. Смесь обрабатывали 1,3-диаллилдихлордипалладийциклобутаном (457 мг, 1,25 ммоль) и нагревали при 75°C в течение 72 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит (этилацетат). Фильтрат распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2x). Объединенные органические слои промывали водой (3x), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (0-10% этилацетат-гексаны) с получением бензил 3-аллил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (11,5 г, 84,1%). ESI-MS m/z рассчитано 273,3, обнаружено 274,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,72 мин (время анализа 3 мин).

[00213] Стадия 2: бензил 6-(2-гидроксиэтил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат



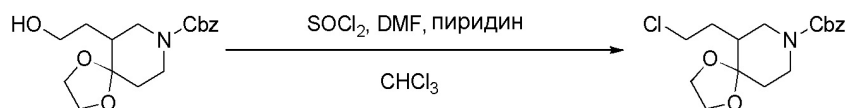
[00214] К раствору бензил 3-аллил-4-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (6,0 г, 22,0 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли этиленгликоль (1,4 г, 1,2 мл, 22,0 ммоль), затем добавляли 4-метилбензолсульфоновую кислоту-(вода) (0,6 мл, 3,3 ммоль). Реакционную смесь в колбе, снабженной ловушкой Дина-Старка, кипятили с обратным холодильником

в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2х), насыщенным водным раствором NaCl, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха.

Неочищенный материал бензил 6-аллил-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

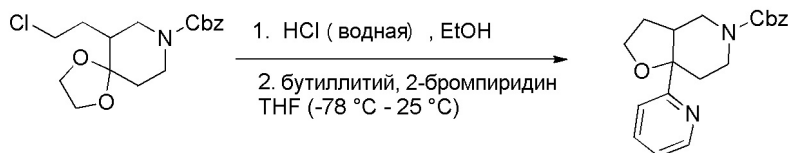
[00215] Раствор бензил 6-аллил-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (3,2 г, 10,0 ммоль) в DCM (30 мл) охлаждали до -78°C. Через раствор барботировали озон в течение 10 минут до тех пор, пока не сохранялось устойчивое светло-голубое окрашивание. Через голубой раствор затем барботировали газообразный азот в течение 10 минут для удаления избытка озона. Добавляли MeOH (30 мл), затем добавляли боргидрид натрия (380 мг, 10,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут и распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (30-40% этилацетат-гексаны) с получением бензил 6-(2-гидроксиэтил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (1,7 г, 53%). ESI-MS m/z рассчитано 321,4, обнаружено 322,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,44 мин (время анализа 3 мин).

[00216] Стадия 3: Стадия 4: бензил 10-(2-хлорэтил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат



[00217] К раствору бензил 10-(2-гидроксиэтил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (320 мг, 1,0 ммоль) в хлороформе (10 мл) добавляли тионилхлорид (290 мкл, 4,0 ммоль) затем добавляли каплю пиридина и каплю DMF. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа, концентрировали досуха и очищали колоночной хроматографией (10-20% этилацетат-гексаны) с получением бензил 10-(2-хлорэтил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (140 мг, 41%) в виде бесцветного масла. ESI-MS m/z рассчитано 339,8, обнаружено 340,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,89 мин (время анализа 3 мин).

[00218] Стадия 4: бензил 7a-(2-пиридил)-2,3,3a,4,6,7-гексагидрофуоро[3,2-с]пиридин-5-карбоксилат



[00219] К раствору бензил 10-(2-хлорэтил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (68 мг, 0,2 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляли водный раствор HCl (1 мл 1 М, 1,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали в герметизированной колбе при 70°C в течение 3 часов. Объем уменьшали до 1/3 от исходного объема. Остаток распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2х). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха с получением неочищенного бензил 3-(2-хлорэтил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилата, который непосредственно

использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00220] Раствор 2-бромпиридина (49 мг, 0,31 ммоль) в THF (5 мл) охлаждали до -78°C и обрабатывали по каплям бутиллитием (10 мг, 0,16 ммоль) (1М в гексанах) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут и добавляли по каплям неочищенный бензил 3-(2-хлорэтил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (46 мг, 0,16 ммоль) в THF (1 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 72 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (20-30% этилацетат-гексаны) с получением бензил 7а-(2-пиридил)-2,3,3а,4,6,7-гексагидрофуоро[3,2-с]пиридин-5-карбоксилата. ESI-MS m/z рассчитано 338,4, обнаружено 339,3 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 1,28 мин (время анализа 3 мин).

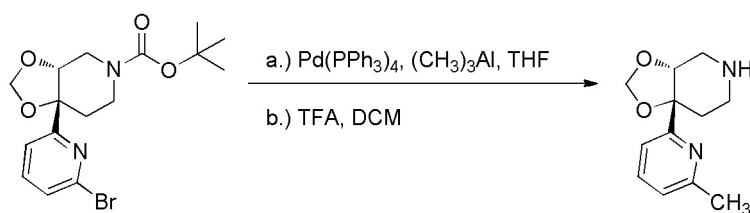
[00221] Стадия 5: 7а-(2-пиридил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-фуоро[3,2-с]пиридин



[00222] Раствор бензил 7а-(2-пиридил)-2,3,3а,4,6,7-гексагидрофуоро[3,2-с]пиридин-5-карбоксилата (22 мг, 0,06 ммоль) в MeOH (5 мл) продували азотом в течение 5 минут. Смесь обрабатывали 10% палладием на угле (14 мг, 0,013 ммоль). Смесь вакуумировали и подвергали взаимодействию с водородом (из баллона) при комнатной температуре. Pd-катализатор удаляли фильтрацией и промывали с помощью MeOH. Растворитель удаляли при пониженном давлении, получая неочищенный 7а-(2-пиридил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-фуоро[3,2-с]пиридин, который непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS m/z рассчитано 204,3,

обнаружено 205,3 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 0,184 мин (время анализа 3 мин).

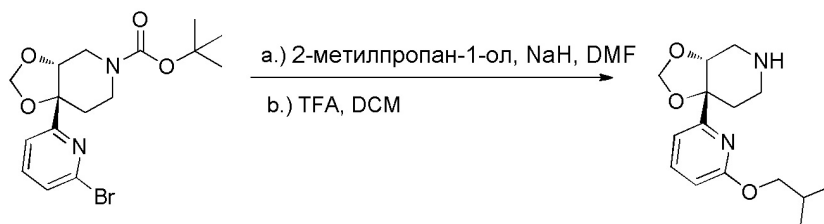
[00223] (3аR,7аR)-7а-(6-метил-2-пиридил)-4,5,6,7-тетра-гидро-3аН-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин



[00224] Находящийся в колбе третбутил (3аR,7аR)-7а-(6-бром-2-пиридил)-3а,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат (84 мг, 0,22 ммоль) в THF (1 мл) обрабатывали с помощью $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (126 мг, 0,11 ммоль). Смесь продували азотом и добавляли триметилалюмогидрид (31 мг, 42 мкл, 0,44 ммоль). Раствор нагревали до 70°C в течение 16 часов. Добавляли воду (1 мл), и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3х). Органические слои объединяли и промывали 1 мл насыщенного водного раствора NaCl, сушили над сульфатом натрия, концентрировали, получая третбутил (3аR,7аR)-7а-(2-пиридил)-3а,4,6,7-тетрагидро-[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат в виде желтого масла, которое обрабатывали смесью 1:1 TFA/DCM (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа и концентрировали при пониженном давлении с получением (3аR,7аR)-7а-(6-метил-2-пиридил)-4,5,6,7-тетрагидро-3аН-[1,3]диоксоло[4,5-

с]пиридина, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS m/z рассчитано 220,1, обнаружено 221,1 ($M+1$)+; время удерживания: 0,228 мин (время анализа 3 мин).

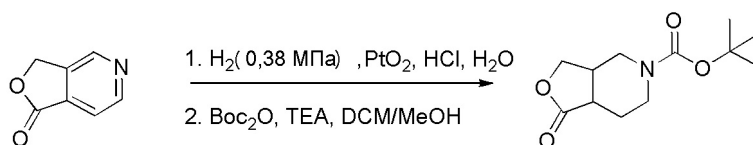
[00225] 7a-(6-изобутоксипиридин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-3aH-[1,3]диоксол[4,5-с]пиридин



[00226] Раствор 2-метилпропан-1-ола (240 мкл, 2,60 ммоль) в DMF (1 мл) обрабатывали гидридом натрия (104 мг, 2,6 ммоль) (60% дисперсия в минеральном масле) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут и добавляли третбутил (3aR,7aR)-7a-(6-бром-2-пиридил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксол[4,5-с]-пиридин-5-карбоксилат (100 мг, 0,26 ммоль) в DMF (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли воду (1 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (3х). Органические слои объединяли и промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного третбутил (3aR,7aR)-7a-(2-пиридил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксол[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата в виде желтого масла. Неочищенный продукт обрабатывали 1 мл 1:1 смеси TFA/DCM, и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 7a-(6-изобутоксипиридин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-3aH-[1,3]диоксол[4,5-с]пиридина в виде желтого масла (50 мг, 51%). ESI-MS m/z рассчитано 278,3, обнаружено 279,2 ($M+1$)+; время удерживания: 0,23 мин (время анализа 3 мин).

[00227] (3-метокси-4-(2-(трифторметокси)этокси)фенил)-((син)-7a-(пиридин-2-ил)гексагидрофуоро[3,4-с]пиридин-5(3H)-ил)-метанон

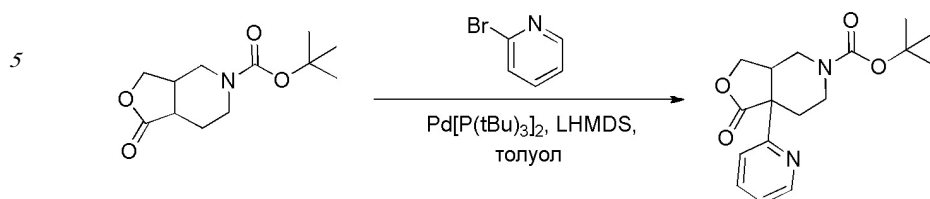
[00228] Стадия 1: (син)-третбутил 1-оксогексагидрофуоро[3,4-с]пиридин-5(3H)-карбоксилат



[00229] Раствор 3H-фуоро[3,4-с]пиридин-1-она (3,2 г, 23,7 ммоль) в HCl (17 мл 1 М, 17 ммоль) и воды (17 мл) в вибрационном встряхивателе Парра обрабатывали с помощью PtO₂ (700 мг, 3,1 ммоль). Смесь гидрировали при давлении водорода 0,38 МПа в течение ночи. Катализатор отфильтровывали, и фильтрат концентрировали с получением желтого масла. Полученное масло разбавляли с помощью DCM (237 мл) и MeOH (35 мл) и обрабатывали с помощью TEA (8,3 мл, 59,2 ммоль), Вос-ангидридом (5,7 г, 26,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM (3 х). Объединенные органические фазы сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка колоночной флэш-хроматографией (SiO₂-24 г, 30-100% EtOAc-гексаны) давала (син)-третбутил 1-оксогексагидрофуоро[3,4-с]пиридин-5(3H)-карбоксилат (3,1 г, 93%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,27 (дд, J=9,4, 5,6 Гц, 1H), 3,97 (дд, J=9,5, 2,0 Гц, 2H), 3,73 (с, 1H), 2,96-2,76 (м, 3H), 2,72-2,68 (м, 1H), 2,01 (дкв, J=13,9, 3,6 Гц, 1H), 1,90-1,82 (м, 1H), 1,44 (с, 9H). ESI-MS m/z рассчитано 241,1, обнаружено

242,5 (M+1)+; время удерживания: 1,34 мин (время анализа 3 мин).

[00230] Стадия 2: третбутил 1-оксо-7а-(2-пиридил)-3а,4,6,7-тетрагидро-3Н-фуоро[3,4-с]пиридин-5-карбоксилат

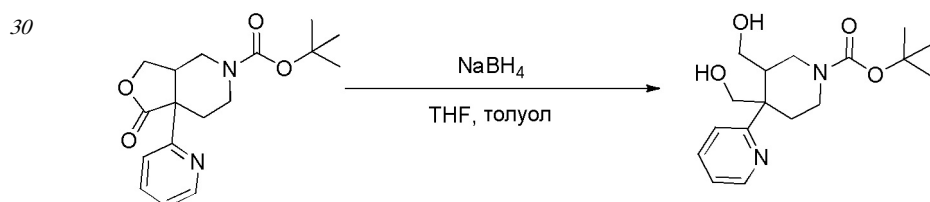


[00231] В высушенную в сушильном шкафу колбу добавляли третбутил 1-оксо-3,3а,4,6,7,7а-гексагидрофуоро[3,4-с]пиридин-5-карбоксилат (60 мг, 0,25 ммоль) в инертной атмосфере (азота) и разбавляли толуолом (300 мкл). Смесь обрабатывали с помощью Pd[P(tBu)₃]₂ (6,3 мг, 0,012 ммоль) и LiHMDS (300 мкл 1 М, 0,30 ммоль), затем 2-бромпиридином (36 мкл, 0,37 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка ВЭЖХ с обращенной фазой (1-100% ACN/H₂O) давала третбутил 1-оксо-7а-(2-пиридил)-3а,4,6,7-тетрагидро-3Н-фуоро[3,4-с]пиридин-5-карбоксилат (30 мг, 38%) ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,57 (ддд, J=4,8, 1,7, 0,8 Гц, 1H), 7,73 (тд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,55 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,25 (ддт, J=4,9, 2,9, 2,5 Гц, 1H), 4,33 (дд, J=9,2, 6,4 Гц, 1H), 4,03 (дд, J=9,2, 4,2 Гц, 1H), 3,93 (дд, J=13,9, 5,4 Гц, 1H), 3,63-3,49 (м, 2H), 3,29-3,23 (м, 2H), 2,26 (ддд, J=14,0, 5,2, 4,0 Гц, 1H), 2,20-2,06 (м, 1H), 1,47 (с, 9H). ESI-MS m/z рассчитано 318,2, обнаружено 319,1 (M+1)+; время удерживания: 1,59 мин (время анализа 3 мин).

20

25

[00232] Стадия 3: третбутил 3,4-бис(гидроксиметил)-4-(2-пиридил)пиперидин-1-карбоксилат



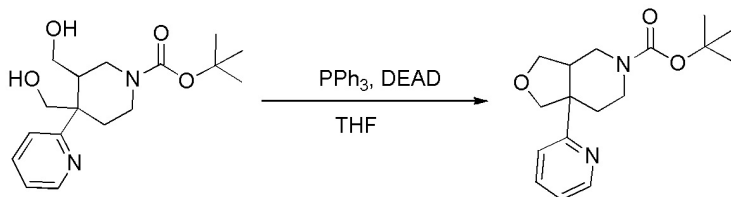
[00233] Раствор третбутил 1-оксо-7а-(2-пиридил)-3а,4,6,7-тетрагидро-3Н-фуоро[3,4-с]пиридин-5-карбоксилата (0,56 г, 1,76 ммоль) в THF (6,5 мл) и толуола (2 мл) обрабатывали боргидридом лития (153 мг, 7,0 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и разбавляли DCM и этилацетом. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и 1 М HCl, и величину pH доводили до 8 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали с помощью DCM (3х), и объединенные органические фазы сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка колоночной флэш-хроматографией (SiO₂-24 г, 40-100% этилацетат-DCM) давала третбутил 3,4-бис(гидроксиметил)-4-(2-пиридил)пиперидин-1-карбоксилат (400 мг, 70,5%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,52 (дд, J=4,9, 0,9 Гц, 1H), 7,83-7,67 (м, 1H), 7,40 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,22 (ддд, J=7,5, 4,9, 0,9 Гц, 1H), 4,29-2,73 (м, 10H), 2,28 (с, 1H), 2,00-1,88 (м, 1H), 1,73 (ддд, J=14,0, 4,7, 3,5 Гц, 1H), 1,49 (с, 9H).

40

45

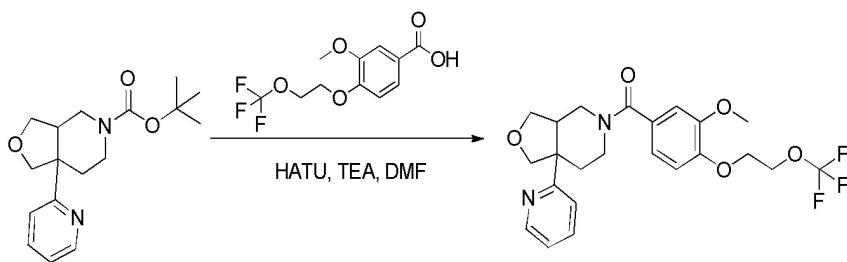
ESI-MS m/z рассчитано 322,2, обнаружено 323,5 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,02 мин (время анализа 3 мин).

[00234] Стадия 4: третбутил 7а-(2-пиридил)-1,3,3а,4,6,7-гексагидрофуоро[3,4-с]пиридин-5-карбоксилат



Раствор третбутил 3,4-бис(гидроксиметил)-4-(2-пиридил)-пиперидин-1-карбоксилата (400 мг, 1,24 ммоль) и трифенилфосфина (391 мг, 1,49 ммоль) в THF (12,4 мл) охлаждали до 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Очистка колоночной флэш-хроматографией (SiO₂ 4 г, 30-100% EtOAc-гексаны) давала третбутил 7а-(2-пиридил)-1,3,3а,4,6,7-гексагидрофуоро[3,4-с]-пиридин-5-карбоксилат (354 мг, 93,7%). ESI-MS m/z рассчитано 304,2, обнаружено 305,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,2 мин (время анализа 3 мин).

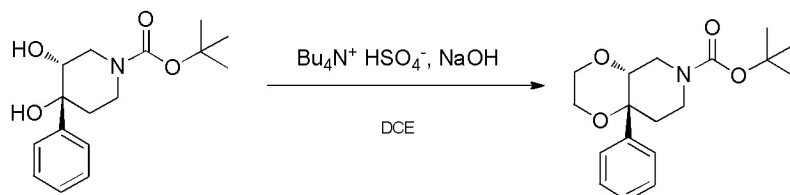
[00235] Стадия 5: (3-метокси-4-(2-(трифторметокси)этокси)-фенил)(7а-(пиридин-2-ил)гексагидрофуоро[3,4-с]пиридин-5(3Н)-ил)метанон



[00236] Раствор третбутил 7а-(2-пиридил)-1,3,3а,4,6,7-гексагидрофуоро[3,4-с]пиридин-5-карбоксилата (52 мг, 0,17 ммоль) в DCM (0,5 мл) обрабатывали хлористым водородом (500 мкл 4 М, 2,00 ммоль) в диоксане. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт разбавляли с помощью DMF (0,7 мл) и обрабатывали HATU (78 мг, 0,21 ммоль) и 3-метокси-4-[2-(трифторметокси)этокси]бензойной кислотой (48 мг, 0,17 ммоль). Смесь обрабатывали триэтиламино (95 мкл, 0,68 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и очищали ВЭЖХ с обращенной фазой (вода, HCl-модификатор, 1-100% ACN/H₂O, 30 мин) с получением (3-метокси-4-(2-(трифторметокси)-этокси)фенил)(7а-(пиридин-2-ил)гексагидрофуоро[3,4-с]пиридин-5(3Н)-ил)метанона

(HCl соли) (25 мг, 29%) ¹H ЯМР (400 МГц, C₆D₆) δ 8,53 (с, 1H), 7,21-7,04 (м, 3H), 6,78-6,65 (м, J=7,7 Гц, 2H), 6,57 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,15-3,91 (м, 4H), 3,86 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,81-3,70 (м, 4H), 3,68-3,58 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,18-2,95 (м, 2H), 2,27-1,98 (м, 2H). ESI-MS m/z рассчитано 466,17157, обнаружено 467,2 ($M+1$) MS m/z рассчитано 466,2, обнаружено 467,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,964 мин (время анализа 3 мин).

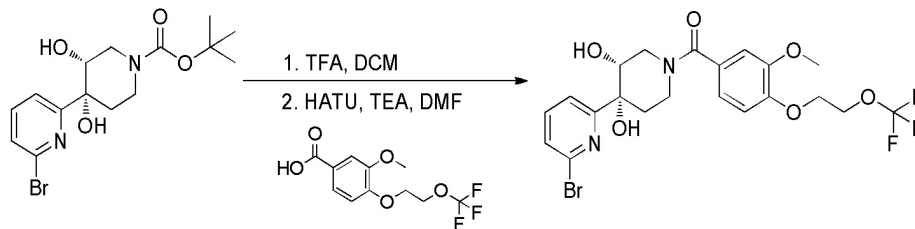
[00237] третбутил (4аS,8аS)-8а-фенил-2,3,4а,5,7,8-гексагидро-[1,4]диоксино[2,3-с]пиридин-6-карбоксилат



[00238] Раствор третбутил (3R,4R)-3,4-дигидрокси-4-фенил-пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,68 ммоль) и тетрабутил-аммония гидросульфата (66 мг, 0,19 ммоль) в дихлорэтане (5 мл) обрабатывали NaOH (5 мл 50% масс.% в воде). Реакционную смесь перемешивали at 35°C в течение ночи и охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой и EtOAc. Органический слой отделяли, и смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка колоночной флэш-хроматографией (SiO₂-12 г, 0-100% этилацетат-гексаны) давала третбутил (4aS,8aS)-8a-фенил-2,3,4a,5,7,8-гексагидро-[1,4] диоксидо[2,3-с]-пиридин-6-карбоксилат (86 мг, 40%) ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,55-7,27 (м, 5H), 4,34 (с, 1H), 4,01 (ддд, J=11,9, 9,4, 4,2 Гц, 1H), 3,95-3,80 (м, 2H), 3,74-3,61 (м, 2H), 3,46 (дт, J=11,8, 3,3 Гц, 1H), 3,37-3,23 (м, 2H), 2,12 (д, J=14,3 Гц, 1H), 1,77-1,62 (м, 1H), 1,48 (с, 9H). ESI-MS m/z рассчитано 319,2, обнаружено 320,3 (M+1)+; время удерживания: 1,83 мин (время анализа 3 мин).

[00239] [(3aR,7aR)-2,2-диметил-7a-(2-пиридил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксолан-4,5-диол)-5-ил]-3-метокси-4-[2-(трифторметокси)этокси]фенилметанон

[00240] Стадия 1: [(3R,4R)-4-(6-бром-2-пиридил)-3,4-дигидрокси-1-пиперидил]-[3-метокси-4-[2-(трифторметокси)этокси]-фенил]метанон

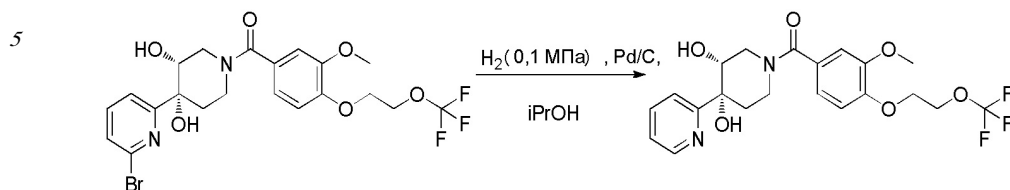


[00241] Стадия 1: В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли третбутил (3R,4R)-4-(6-бром-2-пиридил)-3,4-дигидрокси-пиперидин-1-карбоксилат (1,0 г, 2,7 ммоль) и DCM (9 мл), затем TFA (3 мл, 39 ммоль). Через 1 час, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и использовали на следующей стадии без очистки.

[00242] Стадия 2: В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 3-метокси-4-[2-(трифторметокси)этокси]бензойную кислоту (976 мг, 3,48 ммоль), HATU (1,0 г, 2,7 ммоль), DMF (10 мл) и триэтиламин (1,9 мл, 13,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Амин со стадии 1 растворяли в DMF (3 мл) и добавляли по каплям к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaCl, экстрагировали этилацетатом (3х), и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали хроматографией на силикагеле 0%-75% этилацетат в DCM с получением [(3R,4R)-4-(6-бром-2-пиридил)-3,4-дигидрокси-1-пиперидил]-[3-метокси-4-[2-(трифторметокси)этокси]-фенил]метанона (1,4 г, 97%) в виде вязкого желтого масла. ESI-MS m/z рассчитано 534,1, обнаружено

535,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,78 мин (время анализа 3 мин).

[00243] Стадия 2: [(3R,4R)-3,4-дигидрокси-4-(2-пиридил)-1-пиперидил]-[3-метокси-4-[2-(трифторметокси)этокси]фенил]метанон

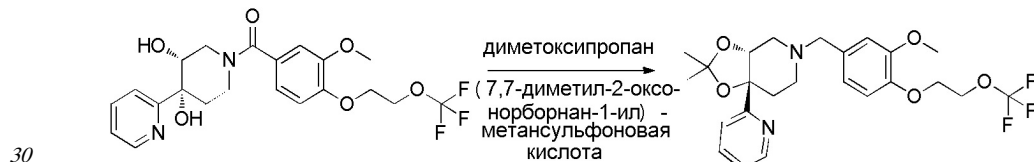


10 [00244] В круглодонную колбу 250 мл добавляли влажный Pd/C (1,4 г, 1,3 ммоль) и изопропанол (10 мл). Смесь продували азотом в течение 10 минут и обрабатывали раствором [(3R,4R)-4-(6-бром-2-пиридил)-3,4-дигидрокси-1-пиперидил]-[3-метокси-4-[2-(трифтор-метокси)этокси]фенил]метанона (1,4 г, 2,6 ммоль) в изопропанол (10 мл). Смесь вакуумировали и подвергали взаимодействию с водородом (0,1 МПа, баллон).
15 Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали с помощью DCM и изопропанола.

Растворитель удаляли, и продукт выделяли в виде белой пены. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,53 (ддд, J=4,9, 1,7, 1,0 Гц, 1H), 7,86-7,80 (м, 1H), 7,78 (дт, J =8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,29 (ддд, J=7,3, 4,9, 1,4 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,09-7,03 (м, 2H), 4,55 (д, J=46,0 Гц, 1H), 4,40-
20 4,33 (м, 2H), 4,29 (q, J=4,1 Гц, 2H), 4,18 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,74 (д, J=25,1 Гц, 1H), 3,47 (дд, J=22,6, 2,0 Гц, 1H), 3,27-3,03 (м, 1H), 2,23 (с, 1H), 1,64 (т, J=50,8 Гц, 1H). ESI-MS m/z

рассчитано 456,4, обнаружено 457,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,32 мин (время анализа 3 мин).

25 [00245] Стадия 3: [(3aR,7aR)-2,2-диметил-7a-(2-пиридил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло [4,5-с]пиридин-5-ил]-[3-метокси-4-[2-(трифторметокси)этокси]фенил]метанон

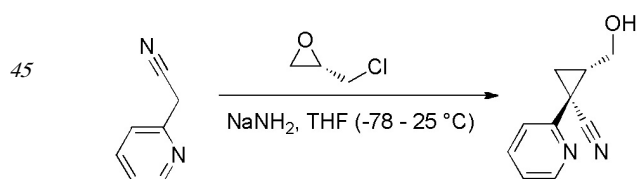


[00246] В колбу добавляли [(3R,4R)-3,4-дигидрокси-4-(2-пиридил)-1-пиперидил]-[3-метокси-4-[2-(трифторметокси)этокси]-фенил]метанон (45 мг, 0,10 ммоль) и дихлорметан (1 мл). Добавляли [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксо-норборнан-1-ил]метан-сульфоновую кислоту (2,3 мг, 0,01 ммоль), затем 2,2-диметоксипропан (36 мкл, 0,30 ммоль).

35 Реакционную смесь нагревали при 45°C в течение 4 часов. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ (1%-99%) ACN:H₂O без модификатора с получением [(3aR,7aR)-2,2-диметил-7a-(2-пиридил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло [4,5-с]пиридин-5-ил]-[3-метокси-4-[2-(трифторметокси)этокси]фенил]метанона (4,2 мг, 8,6%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 496,2, обнаружено 497,2
40 (M+1)⁺; время удерживания: 1,19 мин (время анализа 3 мин).

[00247] (1S,6R)-6-(2-пиридил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан

[00248] Стадия 1: (1R,2S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-пиридил)-циклопропанкарбонитрил

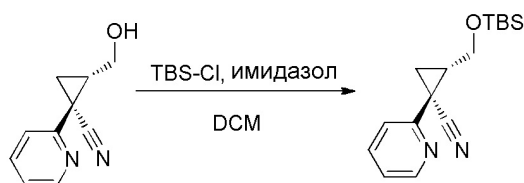


[00249] К суспензии амида натрия (8,6 г, 199,3 ммоль) в безводном THF (225 мл) в атмосфере азота при -25°C (внешняя температура) добавляли по каплям раствор 2-(2-пиридил)-ацетонитрила (10,7 г, 90,6 ммоль) в безводном THF (50 мл) в течение 15 минут. Охлаждающую баню убирали и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Добавляли одной порцией раствор (2S)-2-(хлорметил)оксирана (21 мл, 272 ммоль) в безводном THF (20 мл) при -25°C. Полученную реакционную смесь нагревали при 35°C в течение 16 часов и затем при 50°C в течение 20 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорид аммония (100 мл), разбавляли насыщенным водным раствором NaCl (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (4×250 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором NaCl (250 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (330 г силикагеля, 10-30% этилацетат в DCM, 60 мин) давала (1R,2S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-пиридил)

циклопропанкарбонитрил (5,4 г, 34%) в виде желто-оранжевого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,51 (ддд, J=4,8, 1,7, 0,9 Гц, 1H), 7,84 (тд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,57 (дт, J=7,9, 0,9 Гц, 1H), 7,31 (ддд, J=7,5, 4,8, 1,0 Гц, 1H), 5,03 (т, J=5,2 Гц, 1H), 3,84 (дт, J=11,9, 5,0 Гц, 1H), 3,49 (ддд, J=11,9, 8,4, 5,5 Гц, 1H), 2,13 (дд, J=7,5, 5,1 Гц, 1H), 1,85 (дд, J=8,9, 4,6 Гц, 1H), 1,66 (дд, J=7,5, 4,7 Гц, 1H). ESI-MS m/z рассчитано 174,1, обнаружено

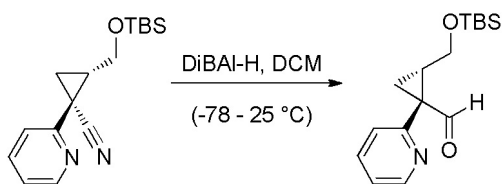
175,1 (M+1)⁺; время удерживания: 0,39 мин (время анализа 3 мин).

[00250] Стадия 2: (1R,2S)-2-[[третбутил(диметил)силил]-оксиметил]-1-(2-пиридил) циклопропанкарбонитрил



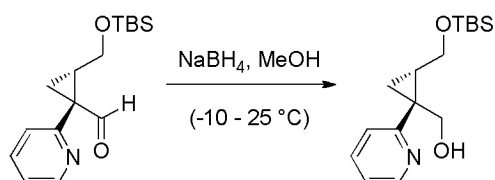
[00251] К раствору (1R,2S)-2-(гидроксиметил)-1-(2-пиридил)циклопропанкарбонитрила (5,4 г, 31,3 ммоль) и имидазола (4,3 г, 62,5 ммоль) в безводном DCM (65 мл) при 0°C добавляли порциями третбутилхлордиметилсилан (4,9 г, 32 ммоль) в течение 5 минут. Охлаждающую баню удаляли, и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 45 минут. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорид аммония (100 мл), фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (3×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (330 г силикагеля, 0-10% этилацетат в гексане, 35 мин) давала (1R,2S)-2-[[третбутил(диметил)-силил]оксиметил]-1-(2-пиридил)циклопропанкарбонитрил (8,2 г, 91%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,45 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=6,8, 4,9 Гц, 1H), 4,03 (дд, J=11,6, 4,6 Гц, 1H), 3,62 (дд, J=11,6, 8,5 Гц, 1H), 2,12 (квд, J=8,5, 4,6 Гц, 1H), 1,81 (дд, J=8,9, 4,7 Гц, 1H), 1,68 (дд, J=7,4, 4,7 Гц, 1H), 0,80 (с, 9H), 0,00 (с, 3H), -0,02 (с, 3H). ESI-MS m/z рассчитано 288,2, обнаружено 289,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,0 мин (время анализа 3 мин).

[00252] Стадия 3: (1R,2S)-2-[[третбутил(диметил)силил]-оксиметил]-1-(2-пиридил) циклопропанкарбальдегид



[00253] Раствор (1R,2S)-2-[[третбутил(диметил)силил]-оксиметил]-1-(2-пиридил)циклопропанкарбонитрила (6,2 г, 21 ммоль) в безводном DCM (62 мл) при -78°C в атмосфере азота добавляли по каплям к раствору DIBAL-H (1M в толуоле) (32 мл 1 M, 32 ммоль) в течение 10 минут. Перемешивание продолжали при -78°C в течение 1 часа, затем в течение 1,5 часа при комнатной температуре. После охлаждения до -78°C, реакционную смесь гасили изопропанолом (62 мл) и нагревали до комнатной температуры. Добавляли дихлорметан (300 мл) и 50% водный насыщенный раствор сегнетовой соли (100 мл), фазы разделяли, и органическую фазу промывали 50% водным насыщенным раствором сегнетовой соли (2×100 мл). Объединенные водные фазы повторно экстрагировали с помощью DCM (150 мл). Все объединенные органические фазы промывали водой (100 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (100 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (330 г силикагеля, 0-20% MeOH в DCM, 40 мин) давала (1R,2S)-2-[[третбутил(диметил)силил]-оксиметил]-1-(2-пиридил)циклопропанкарбальдегид (2,7 г, 44%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,75 (с, 1H), 8,49 (дд, J=4,8, 0,8 Гц, 1H), 7,82-7,70 (м, 1H), 7,56 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 4,04 (дд, J=11,5, 5,7 Гц, 1H), 3,62 (дд, J=11,5, 9,0 Гц, 1H), 2,28 (квт, J=40,3, 20,1 Гц, 1H), 1,85 (дд, J=7,4, 4,4 Гц, 1H), 1,78 (дд, J=8,6, 4,4 Гц, 1H), 0,87-0,71 (с, 9H), -0,00 (д, J=1,8 Гц, 6H). ESI-MS m/z рассчитано 291,2, обнаружено 292,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,34 мин (время анализа 3 мин).

[00254] Стадия 4: [(1R,2S)-2-[[третбутил(диметил)силил]-оксиметил]-1-(2-пиридил)циклопропил]метанол



[00255] К раствору (1R,2S)-2-[[третбутил(диметил)силил]-оксиметил]-1-(2-пиридил)циклопропанкарбальдегида (3,6 г, 12,4 ммоль) в безводном MeOH (100 мл) при -10°C в атмосфере азота добавляли порциями NaBH₄ (470 мг, 12,4 ммоль) в течение 5 минут. Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 45 минут, и реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили путем добавления воды (5 мл). Добавляли этилацетат (250 мл) и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (100 мл), фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали этилацетатом (150 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl (100 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением [(1R,2S)-2-[[третбутил(диметил)силил]оксиметил]-1-(2-пиридил)циклопропил]метанола (3,6 г, 99%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,42-8,32 (м, 1H), 7,68-7,58 (м, 1H), 7,50 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,14-7,03 (м, 1H), 4,42-4,37 (м, 1H), 3,97-3,92 (м, 1H), 3,88-3,68 (м, 3H), 1,75-1,56 (м, 1H), 1,30 (дд, J=8,7, 3,8 Гц, 1H), 0,85 (дд, J=6,2, 3,9 Гц, 1H), 0,80 (с, 9H), 0,00 (с, 3H), -0,02 (с, 3H). ESI-MS m/z рассчитано 293,2, обнаружено 294,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,16 мин (время анализа 3 мин).

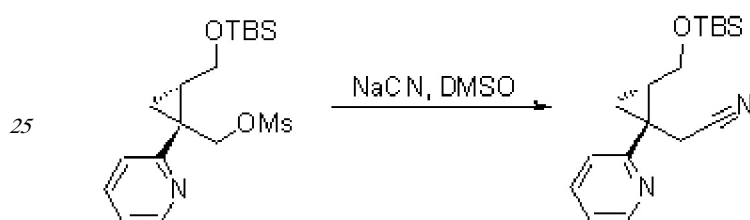
[00256] Стадия 5: [(1R,2S)-2-[[третбутил(диметил)силил]-оксиметил]-1-(2-пиридил)циклопропил]метилметансульфонат



[00257] [(1R,2S)-2-[[третбутил(диметил)силил]оксиметил]-1-(2-пиридил)циклопропил]метанол (1,5 г, 5,2 ммоль) растворяли в DCM (24 мл), охлаждали до -10°C, затем обрабатывали с помощью DIEA (1,1 мл, 6,3 ммоль) и по каплям с помощью MsCl (450 мкл, 5,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 часов, затем нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (80 г силикагеля, 0-50% этилацетат/гексан) с получением [(1R,2S)-2-[[третбутил(диметил)силил]оксиметил]-1-(2-пиридил)циклопропил]

15 метилметансульфоната (1,6 г, 84%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,48 (дд, J=4,8, 1,7, 0,8 Гц, 1H), 7,74 (тд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=7,5, 4,8, 0,8 Гц, 1H), 4,86 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,71 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,92 (дд, J=11,6, 6,1 Гц, 1H), 3,83 (дд, J=11,5, 7,3 Гц, 1H), 3,19 (с, 3H), 1,84 (дт, J=13,7, 6,7 Гц, 1H), 1,52 (дд, J=8,8, 4,3 Гц, 1H), 1,18 (дд, J=6,6, 4,4 Гц, 1H), 0,86 (с, 9H), 0,06 (с, 3H), 0,03 (с, 3H).

20 [00258] Стадия 6: 2-[(1R,2S)-2-[[третбутил(диметил)силил]-оксиметил]-1-(2-пиридил)циклопропил]ацетонитрил

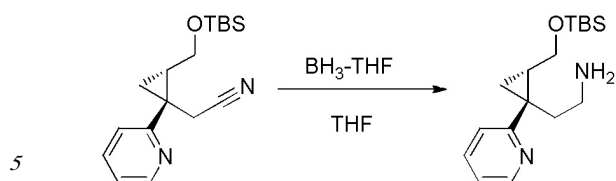


[00259] Смесь [(1R,2S)-2-[[третбутил(диметил)силил]-оксиметил]-1-(2-пиридил)циклопропил]метилметансульфоната (870 мг, 2,34 ммоль) и NaCN (126 мг, 2,58 ммоль) в безводном DMSO (8,7 мл) в атмосфере азота перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали 50% насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл), водой (100 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (100 мл). Органический слой сушили над MgSO₄ и

35 концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (120 г силикагеля, 10-50% этилацетат/гексан) давала 2-[(1R,2S)-2-[[третбутил(диметил)силил]оксиметил]-1-(2-пиридил)циклопропил]-ацетонитрил (518 мг, 73,1%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,44 (дд, J=4,8, 0,9 Гц, 1H), 7,73-7,67 (м, 1H), 7,26 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,18-7,13 (м, 1H), 3,99-3,86 (м, 1H), 3,72 (дд, J=11,6, 7,8 Гц, 1H), 3,14 (д, J=17,3 Гц, 1H), 3,05 (д, J=17,3 Гц, 1H), 1,66 (дт, J=14,4, 7,2 Гц, 1H), 1,36 (дд, J=9,2, 4,6 Гц, 1H), 0,99 (дд, J=6,6, 4,6 Гц, 1H), 0,55 (с, 9H), -0,00 (с, 3H), -0,02 (с, 3H). ESI-MS m/z рассчитано 302,2,

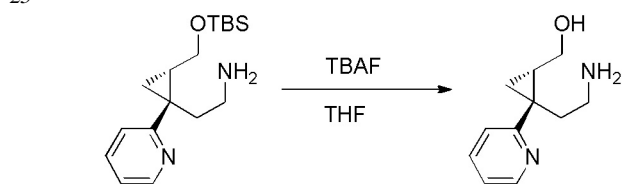
обнаружено 303,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,52 мин (время анализа 3 мин).

45 [00260] Стадия 7: 2-[(1R,2S)-2-[[третбутил(диметил)силил]-оксиметил]-1-(2-пиридил)циклопропил]этанамин



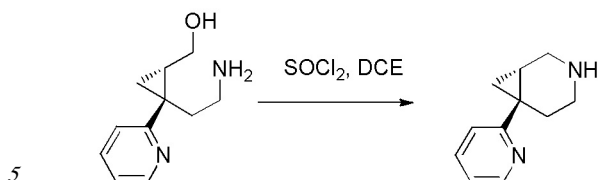
[00261] К раствору 2-[(1R,2S)-2-[[третбутил(диметил)силил]-оксиметил]-1-(2-пиридил)циклопропил]ацетонитрила (250 мг, 0,83 ммоль) в безводном THF (7,5 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли по каплям раствор комплекса боран-тетрагидрофуран (2,5 мл 1 М, 2,5 ммоль) в THF в течение 5 минут. Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. После охлаждения до 0°C, осторожно добавляли MeOH (0,75 мл), и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали, остаток повторно растворяли в DCM (50 мл), промывали водой (30 мл), насыщенным водным раствором NaCl (30 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (40 г силикагеля, 0-20% MeOH в DCM с 2% триэтиламина, 30 мин) давала 2-[(1R,2S)-2-[[третбутил(диметил)-силил]оксиметил]-1-(2-пиридил)циклопропил]этанамин (124 мг, 49%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,47 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,75-7,68 (м, 1H), 7,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,24-7,12 (м, 1H), 4,07-3,85 (м, 1H), 3,63-3,55 (м, 1H), 3,00-2,90 (м, 1H), 2,87-2,75 (м, 3H), 2,40-2,16 (м, 1H), 2,16-1,95 (м, 1H), 1,64-1,55 (м, 1H), 1,32-1,26 (м, 1H), 0,85 (с, 9H), 0,81-0,73 (м, 1H), 0,06 (с, 3H), 0,03 (с, 3H). ESI-MS m/z рассчитано 306,2, обнаружено 307,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,04 мин (время анализа 3 мин).

[00262] Стадия 8: [(1S,2R)-2-(2-аминоэтил)-2-(2-пиридил)-циклопропил]метанол



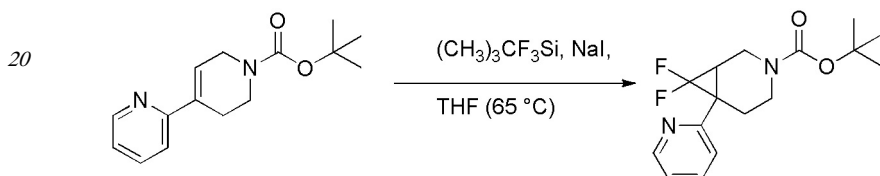
[00263] К раствору 2-[(1R,2S)-2-[[третбутил(диметил)силил]-оксиметил]-1-(2-пиридил)циклопропил]этанамин (124 мг, 0,40 ммоль) в безводном THF (2,5 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли по каплям раствор тетра-н-бутиламмония фторида (0,4 мл 1 М, 0,40 ммоль) в THF в течение 5 минут. Реакционную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Добавляли дополнительное количество тетра-н-бутиламмония фторида (50 мкл 1 М, 0,05 ммоль) в THF, и реакционную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (24 г силикагеля, 0-20% MeOH в DCM с 2,5% триэтиламина, 20 мин). После концентрирования продуктовых фракций, остаток концентрировали при пониженном давлении совместно с ацетонитрилом (3×10 мл) для удаления следов триэтиламина с получением [(1S,2R)-2-(2-аминоэтил)-2-(2-пиридил)циклопропил]метанола (54 мг, 69%) ESI-MS m/z рассчитано 192,1, обнаружено 193,5 (M+1)⁺; время удерживания: 0,26 мин (время анализа 3 мин).

[00264] Стадия 9: (1S,6R)-6-(2-пиридил)-3-азабицикло-[4.1.0]гептан



[00265] К суспензии [(1S,2R)-2-(2-аминоэтил)-2-(2-пиридил)-циклопропил]метанола (54 мг, 0,28 ммоль) в безводном DCE (2,5 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли по каплям SOCl₂ (25 мкл, 0,34 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После охлаждения до 0°C, добавляли
 10 дополнительное количество SOCl₂ (102 мкл, 1,40 ммоль). Реакционную смесь концентрировали, растворяли в воде (20 мл), и доводили величину pH до щелочных значений с помощью 3,75 М водного раствора NaOH. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (5×40 мл), и объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄,
 15 фильтровали и концентрировали с получением неочищенного (1S,6R)-6-(2-пиридил)-3-азабицикло[4.1.0]гептана (42 мг, 86%). ESI-MS m/z рассчитано 174,2, обнаружено 175,1 (M+1)⁺; время удерживания: 0,368 мин (время анализа 3 мин).

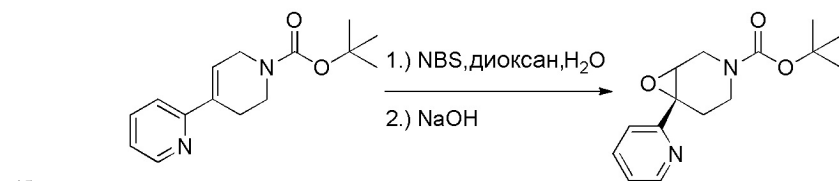
[00266] третбутил 7,7-дифтор-6-(2-пиридил)-3-азабицикло-[4.1.0]гептан-3-карбоксилат



[00267] В сосуд объемом 4 мл с магнитной мешалкой добавляли третбутил 4-(2-
 25 пиридил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (235 мг, 0,90 ммоль), йодид натрия (45 мг, 0,30 ммоль) и безводный THF (1,5 мл) в атмосфере азота. Добавляли триметил-(трифторметил)силан (470 мкл, 3,2 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали и нагревали до 65°C в течение 17 часов. Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении, и полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка
 30 24 г), используя градиент AcOEt (0-60% в течение 25 минут) в гексанах с получением третбутил 7,7-дифтор-6-(2-пиридил)-3-азабицикло-[4.1.0]гептан-3-карбоксилата (64 мг, 22,4%) в виде коричневого вязкого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,56 (д, J=4,3 Гц, 1H), 7,68 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,20 (ддд, J=7,5, 4,9, 1,0 Гц, 1H), 3,91 (уш.с, 1H), 3,80 (уш.с, 1H), 3,70-3,40 (уш.м, 1H), 3,25-3,00 (уш.м, 1H), 2,60-2,50 (м, 1H),
 35 2,34 (уш.с, 1H), 2,21-2,05 (м, 1H), 1,47 (с, 9H). ESI-MS m/z рассчитано 310,1, обнаружено 311,0 (M+1)⁺; время удерживания: 1,02 мин (время анализа 3 мин).

[00268] третбутил (1R,6R)-6-(2-пиридил)-8-окса-3-азабицикло[4.2.0]октан-3-карбоксилат (рацемический)

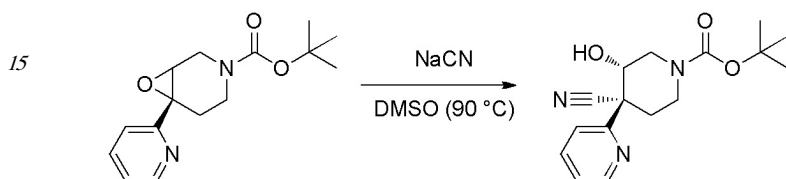
40 [00269] Стадия 1: третбутил 6-(2-пиридил)-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат



[00270] Раствор третбутил 4-(2-пиридил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (15,1 г, 58,1 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) и воде (150 мл) обрабатывали N-бромсукцинимидом (15,5 г, 87,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли водный раствор гидроксида натрия

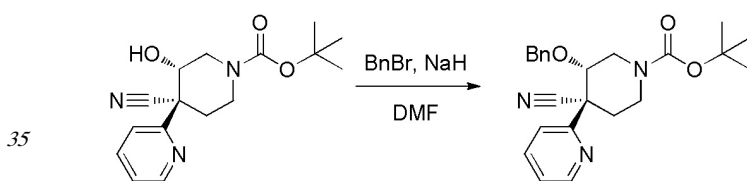
(116 мл 1 М, 116 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 15 минут. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×75 мл). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное оранжевое масло очищали колоночной хроматографией на силикагеле: колонка с 220 граммами силикагеля, градиент 0-40% этилацетат/гексан; продукт элюировали при 20% с получением третбутил 6-(2-пиридил)-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата (11,5 г, 72%) в виде прозрачного желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,58 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,70 (тд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,37 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,22 (ддд, J=7,5, 4,8, 1,1 Гц, 1H), 3,90 (дт, J=24,8, 14,3 Гц, 2H), 3,66 (с, 1H), 3,30 (д, J=2,4 Гц, 2H), 2,83 (с, 1H), 2,16 (с, 1H), 1,47 (с, 9H). ESI-MS m/z рассчитано 276,1, обнаружено 277,3 (M+1)⁺; время удерживания: 0,96 мин (время анализа 3 мин).

[00271] Стадия 2: третбутил 4-циано-3-гидрокси-4-(2-пиридил)пиперидин-1-карбоксилат



[00272] К раствору третбутил 6-(2-пиридил)-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата (14,4 г, 52,2 ммоль) в DMSO (216 мл) добавляли цианид калия (10,2 г, 157 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 24 часов, охлаждали до комнатной температуры и распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические слои промывали водой (3х), насыщенным водным раствором NaCl, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Очистка колоночной флэш-хроматографией (SiO₂ 80 г, 0-100% этилацетат-гексаны) давала третбутил 4-циано-3-гидрокси-4-(2-пиридил)пиперидин-1-карбоксилат (3,5 г, 22%). ESI-MS m/z рассчитано 303,2, обнаружено 304,1 (M+1)⁺; время удерживания: 1,48 мин (время анализа 3 мин).

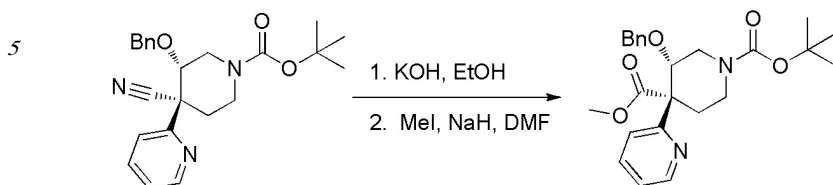
[00273] Стадия 3: третбутил (3R,4R)-3-бензилокси-4-циано-4-(2-пиридил)пиперидин-1-карбоксилат



[00274] К раствору третбутил 4-циано-3-гидрокси-4-(2-пиридил)пиперидин-1-карбоксилата (2,2 г, 7,1 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли гидрид натрия (340 мг, 8,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут и обрабатывали бензилбромидом (1,0 мл, 8,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3х), и объединенные органические слои промывали водой (3х), насыщенным водным раствором NaCl, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (0-20% этилацетат-гексаны) с получением третбутил (3R,4R)-3-бензилокси-4-циано-4-(2-пиридил)пиперидин-1-карбоксилата (2,6 г, 93%). ESI-MS m/z рассчитано 393,5, обнаружено 394,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,14 мин (время

анализа 3 мин).

[00275] Стадия 4: О1-третбутил О4-метил (3R,4S)-3-бензилокси-4-(2-пиридил)пиперидин-1,4-дикарбоксилат



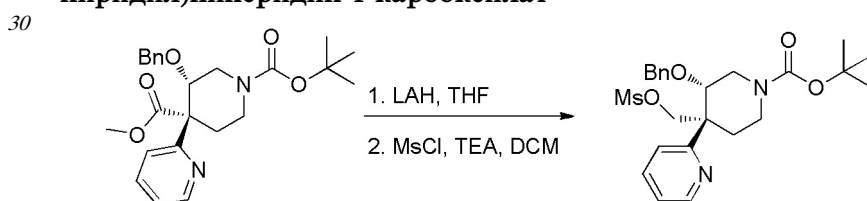
10 [00276] К раствору третбутил 3-бензилокси-4-циано-4-(2-пиридил)пиперидин-1-карбоксилата (2,4 г, 6,1 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли KOH (20 мл 50 масс.% в воде). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 25 часов, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3х), и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над MgSO₄, фильтровали и

15 концентрировали досуха. Неочищенный продукт 3-бензилокси-1-третбутоксикарбонил-4-(2-пиридил)пиперидин-4-карбоновую кислоту (2,4 г, 5,8 ммоль) растворяли в DMF (30 мл) и обрабатывали гидридом натрия (349 мг, 8,7 ммоль) (60% дисперсия в минеральном масле). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут и обрабатывали йодметаном (543 мкл, 8,73 ммоль). Реакционную

20 смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и распределяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3х), объединенные органические слои промывали водой (3х), насыщенным водным раствором NaCl, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (0-20% EtOAc-Hex) с

25 получением О-1-третбутил О4-метил (3R,4S)-3-бензилокси-4-(2-пиридил)-пиперидин-1,4-дикарбоксилата (1,1 г, 44%). ESI-MS m/z рассчитано 426,5, обнаружено 427,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,13 мин (время анализа 3 мин).

[00277] Стадия 5: третбутил (3R,4R)-3-бензилокси-4-(метилсульфонилоксиметил)-4-(2-пиридил)пиперидин-1-карбоксилат



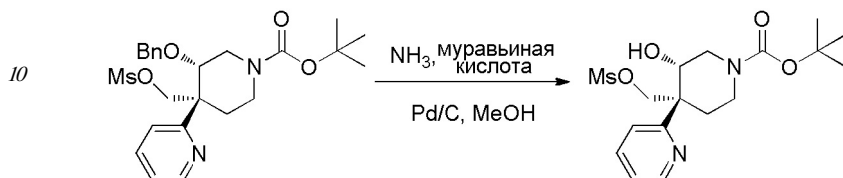
35 [00278] Стадия 1: К подвергаемому кипячению с обратным холодильником раствору О1-третбутил О4-метил (3R,4S)-3-бензилокси-4-(2-пиридил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (1,1 г, 2,6 ммоль) в THF (30 мл) добавляли алюмогидрид лития (1,5 мл 2 М в THF, 3,1 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 минуты и охлаждали до 0°C. Реакционную смесь гасили последовательно водой (5 капель), 15%

40 водным раствором NaOH (5 капель) и водой (15 капель). Полученный белый осадок удаляли фильтрацией и промывали с помощью EtOAc. Фильтрат сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. К раствору третбутил 3-бензилокси-4-(гидроксиметил)-4-(2-пиридил)-пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,50 ммоль) в DCM

45 (10 мл) добавляли триэтиламин (210 мкл, 1,51 ммоль), затем добавляли метансульфонилхлорид (58 мкл, 0,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, разбавляли с помощью DCM, промывали

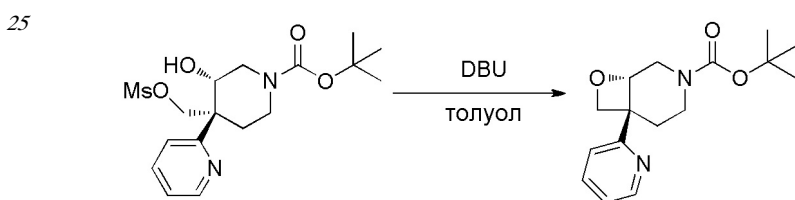
водой (3х), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией с получением третбутил (3R,4R)-3-бензилокси-4-(метилсульфонилоксиметил)-4-(2-пиридил)-пиперидин-1-карбоксилата (210 мг, 88%). ESI-MS m/z рассчитано 386,5, обнаружено 387,5 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,34 мин (время анализа 3 мин).

[00279] Стадия 6: третбутил (3R,4R)-3-гидрокси-4-(метилсульфонилоксиметил)-4-(2-пиридил)пиперидин-1-карбоксилат



[00280] К раствору третбутил 3-бензилокси-4-(метил-сульфонилоксиметил)-4-(2-пиридил)пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,42 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли формиат аммония (530 мг, 8,4 ммоль) и 10% Pd/C (92 мг, 0,09 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 10 минут. Катализатор удаляли фильтрацией через целит и промывали с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением третбутил (3R,4R)-3-гидрокси-4-(метилсульфонилоксиметил)-4-(2-пиридил)пиперидин-1-карбоксилата (105 мг, 65%) ESI-MS m/z рассчитано 386,5, обнаружено 387,5 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,34 мин (время анализа 3 мин).

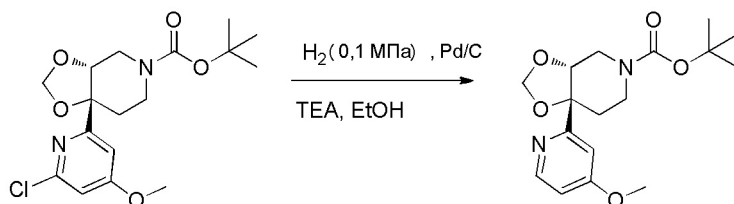
[00281] Стадия 7: третбутил (1R,6R)-6-(2-пиридил)-8-окса-3-азабицикло[4.2.0]октан-3-карбоксилат



[00282] К раствору третбутил (3R,4R)-3-гидрокси-4-(метилсульфонилоксиметил)-4-(2-пиридил)пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,26 ммоль) в толуоле (6 мл) при 120°C в течение 16 часов, разбавляли этилацетатом, промывали водой (3х), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией с получением третбутил (1R,6R)-6-(2-пиридил)-8-окса-3-азабицикло[4.2.0]октан-3-карбоксилата (42 мг, 56%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,59 (ддд, $J=4,9$, 1,7, 0,9 Гц, 1H), 7,70 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,19 (ддд, $J=7,5$, 4,9, 0,8 Гц, 1H), 7,09 (т, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,39-5,23 (м, 1H), 4,99 (т, $J=6,1$ Гц, 1H), 4,72 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,18-3,78 (м, 3H), 3,47 (ддд, $J=22,2$, 15,4, 1,9 Гц, 1H), 2,20-2,07 (м, 2H), 1,48 (т, $J=10,4$ Гц, 10H). ESI-MS m/z рассчитано 290,2, обнаружено 291,5 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,17 мин (время анализа 3 мин).

[00283] третбутил (3aR,7aR)-7a-(4-метокси-2-пиридил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат

5



10

15

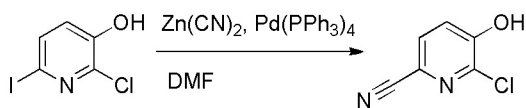
20

[00284] В круглодонной колбе объемом 100 мл, снабженной мембраной, третбутил (3aR,7aR)-7a-(6-хлор-4-метокси-2-пиридил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксо[4,5-с] пиридин-5-карбоксилат (1,09 г, 2,94 ммоль) и триэтиламин (410 мкл, 2,94 ммоль) растворяли в этаноле (20 мл). Добавляли палладий (156 мг, 0,15 ммоль) (10% на угле), и смесь дегазировали путем барботирования газообразного азота. Реакционную смесь интенсивно перемешивали в атмосфере водорода (баллон) в течение 5 часов. Суспензию дегазировали путем барботирования азотом. Катализатор удаляли фильтрацией через слой целита. Твердое вещество тщательно промывали этанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 40 г) с использованием градиента AcOEt (0-100% в течение 20 мин) давала третбутил (3aR,7aR)-7a-(4-метокси-2-пиридил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]-диоксо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат (907 мг, 91,7%) в виде бесцветного масла, которое начинало кристаллизоваться при стоянии. ESI-MS m/z рассчитано 336,2, обнаружено 337,0 (M+1)⁺; время удерживания: 1,64 мин (время анализа 3 мин).

[00285] 6-этоксипиридин-2-карбоновая кислота

[00286] Стадия 1: 6-хлор-5-гидроксипиридин-2-карбонитрил

25



30

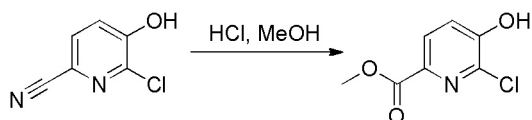
35

40

[00287] 2-хлор-6-йодпиридин-3-ол (2,0 г, 7,8 ммоль) растворяли в DMF (15 мл) и добавляли дицианоцинк (0,7 г, 5,9 ммоль). Через реакционную смесь барботировали азот и затем добавляли трифенилфосфинпалладий (0) (0,6 г, 0,55 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали в атмосфере азота и нагревали при микроволновом облучении при 100°C в течение 30 минут. Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении. Оставшееся масло растворяли в этилацетате (100 мл) и промывали водой (100 мл), затем насыщенным водным раствором NaCl (2×100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением кристаллического твердого вещества. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле: колонка с 40 граммами силикагеля, градиент 0-50% этилацетат/гексан в течение 20 мин, давала 6-хлор-5-гидроксипиридин-2-карбонитрил (0,8 г, 63%) в виде кристаллического желто-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,65-7,59 (м, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H). ESI-MS m/z рассчитано 154,0, обнаружено 155,0 (M+1)⁺; время удерживания: 0,72 мин (время анализа 3 мин).

[00288] Стадия 2: метил 6-хлор-5-гидроксипиридин-2-карбоксилат

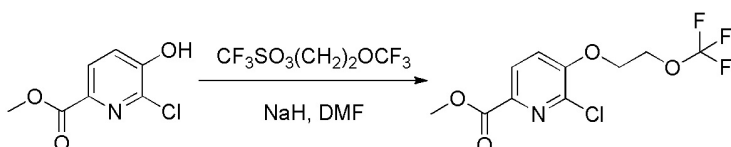
45



[00289] 6-Хлор-5-гидроксипиридин-2-карбонитрил (7,1 г, 45,8 ммоль) растворяли в метаноле (25 мл) и добавляли раствор HCl (100 мл 4 М, 400,0 ммоль) в диоксане.

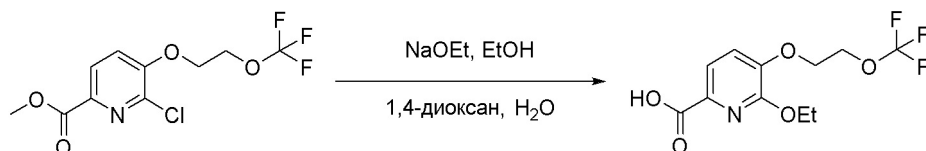
Реакционную смесь перемешивали на предварительно нагретой до 80°C масляной бане в течение 36 часов. Добавляли последовательно дополнительное количество метанола и HCl/диоксан для более эффективного течения реакции. Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества, которое
 5 фильтровали через слой силикагеля. Фильтрат концентрировали и растворяли в 1,4-диоксане (50 мл) при 65°C. К раствору добавляли горячий гексан (75 мл), и полученную суспензию медленно охлаждали до комнатной температуры. Кристаллические твердые вещества собирали фильтрацией под вакуумом, промывая гексаном. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,07 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,47-7,40 (м, 1H), 6,13 (с, 1H), 3,98 (с, 3H). ESI-MS m/z
 10 рассчитано 187,0, обнаружено 188,3 (M+1)⁺; время удерживания: 0,36 мин (время анализа 3 мин).

[00290] Стадия 3: метил 6-хлор-5-[2-(трифторметокси)-этокси]пиридин-2-карбоксилат



[00291] Раствор метил 6-хлор-5-гидроксипиридин-2-карбоксилата (2,5 г, 13,3 ммоль) в DMF (15 мл) медленно обрабатывали порциями гидрида натрия (0,5 г, 12,6 ммоль)
 20 (60 масс.% дисперсия в минеральном масле). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут и охлаждали до -10°C, затем медленно добавляли по каплям чистый 2-(трифторметокси)этилтрифторметансульфонат (4,5 г, 17,3 ммоль) в течение 5 минут. В процессе добавления отмечалось выделение тепла. Реакционную смесь затем медленно нагревали до комнатной температуры и
 25 перемешивали в течение 1 часа. Добавляли воду (10 мл), и смесь концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся остаток ресуспендировали в воде (75 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×75 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество недолго перемешивали в DCM (50 мл), и оставшиеся
 30 белые твердые вещества удаляли фильтрацией под вакуумом. Фильтрат снова концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле: колонка с 80 граммами силикагеля, градиент 0-40% этилацетат/гексан в течение 30 минут; продукт элюировали при 30%. Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением метил 6-хлор-5-[2-(трифторметокси)этокси]пиридин-2-карбоксилата (2,9 г, 74%) в виде светло-коричневого кристаллического твердого
 35 вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,10 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,45-4,38 (м, 2H), 4,36 (дд, J=5,8, 3,4 Гц, 2H), 3,98 (с, 3H). ESI-MS m/z рассчитано 299,0, обнаружено 300,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,47 мин (время анализа 3 мин).

40 [00292] Стадия 4: 6-этокси-5-[2-(трифторметокси)этокси]-пиридин-2-карбоновая кислота



45 [00293] Раствор метил 6-хлор-5-[2-(трифторметокси)этокси]-пиридин-2-карбоксилата (250 мг, 0,83 ммоль) в 1,4-диоксане обрабатывали этанолатом натрия (2,0 мл 21% в отношении веса к объёму, 6,2 ммоль) и водой (50 мкл, 2,78 ммоль). Реакционную смесь нагревали при микроволновом облучении при 100°C в течение 1 часа. Реакционную

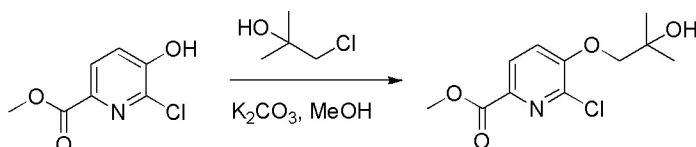
смесь распределяли между этилацетатом (75 мл) и водой (50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали УФ-управляемой ВЭЖХ с обращенной фазой: градиент 10-99% ацетонитрил/вода в течение 15 минут с получением 6-этокси-5-[2-(трифторметокси)этокси]пиридин-2-карбоновой кислоты (18 мг, 7,3%) в виде светло-коричневого пенящегося твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,82 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,47 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,36 (дт, $J=15,8$, 4,1 Гц, 4H), 1,49 (т, $J=7,1$ Гц, 3H). ESI-MS m/z рассчитано 295,1, обнаружено 296,4 ($M+1$) $^+$; время удерживания: 1,38 мин (время анализа 3 мин).

[00294] Следующие соединения получали, используя приведенную выше методику.

Продукт	Исходный реагент
6-этокси-5-[2-(трифторметокси)-этокси]пиридин-2-карбоновая кислота	метил 6-хлор-5-гидроксипиридин-2-карбоксилат
6-метокси-5-[2-(трифторметокси)-этокси]пиридин-2-карбоновая кислота	метил 6-хлор-5-гидроксипиридин-2-карбоксилат

[00295] 5-(2-фтор-2-метилпропокси)-6-метоксипиридин-2-карбоновая кислота

[00296] Стадия 1: метил 6-хлор-5-(2-гидрокси-2-метил-пропокси)пиридин-2-карбоксилат



[00297] Раствор метил 6-хлор-5-гидроксипиридин-2-карбоксилата (1,6 г, 8,3 ммоль) в метаноле (1,5 мл) обрабатывали тонко измельченным карбонатом калия (4,6 г, 33,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C и добавляли 1-хлор-2-метил-пропан-2-ол (1,7 мл, 16,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи.

Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся остаток суспендировали в воде (75 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×75 мл). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное масло очищали колоночной хроматографией на силикагеле: колонка с 40 граммами силикагеля, градиент 0-30% этилацетат/гексан в течение 25 минут с получением метил 6-хлор-5-(2-гидрокси-2-метил-пропокси)пиридин-2-карбоксилата (1,2 г, 54%) в виде бесцветного твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,09 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,94 (с, 2H), 1,41 (с, 6H). ESI-MS m/z рассчитано 259,1, обнаружено 260,2 ($M+1$) $^+$; время удерживания: 0,99 мин (время анализа 3 мин).

[00298] Стадия 2: метил 6-хлор-5-(2-фтор-2-метил-пропокси)пиридин-2-карбоксилат

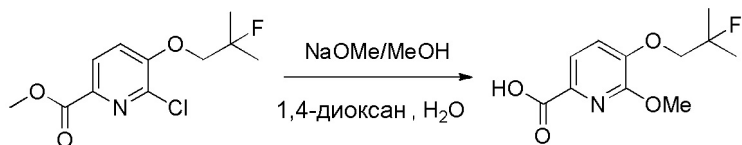


[00299] К раствору метил 6-хлор-5-(2-гидрокси-2-метил-пропокси)пиридин-2-карбоксилата (500 мг, 1,93 ммоль) в DCM медленно добавляли при комнатной температуре 2-метокси-N-(2-метоксиэтил)-N-(трифтор-4-сульфанил)этанамин (391 мкл, 2,12 ммоль). Для поддержания температуры реакционной смеси около комнатной температуры использовали водяную баню. Через 2 часа, реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (75 мл) и промывали водой (1×75 мл). Водный слой затем экстрагировали с помощью DCM (2×75 мл). Все органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле: колонка с 12 граммами силикагеля, градиент 0-40% этилацетат/гексан в течение 20 мин с получением метил 6-хлор-5-(2-фтор-2-метилпропокси)пиридин-2-карбоксилата (170 мг, 34%) в виде прозрачного бесцветного масла, которое кристаллизовалось при стоянии.

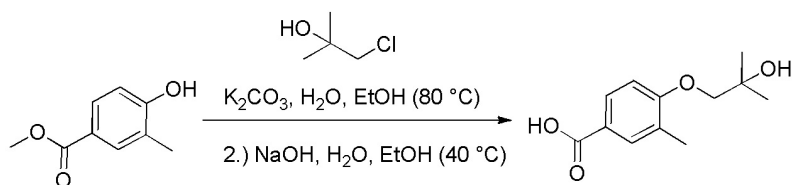
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,08 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,09 (д, J=16,5 Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 1,60-1,52 (м, 6H). ESI-MS m/z рассчитано 261,1, обнаружено 262,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,41 мин (время анализа 3 мин).

[00300] Стадия 3: 5-(2-фтор-2-метилпропокси)-6-метокси-пиридин-2-карбоновая кислота



[00301] Раствор метил 6-хлор-5-(2-фтор-2-метил-пропокси)пиридин-2-карбоксилата (170 мг, 0,65 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) обрабатывали метоксидом натрия (3,00 мл 0,5 М, 1,500 ммоль) в метаноле, затем водой (50 мкл, 2,78 ммоль). Реакционную смесь нагревали путем микроволнового облучения при 100°C в течение 1 часа, затем при 120°C в течение 30 минут. Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении, и оставшееся твердое вещество растворяли в воде (20 мл) и доводили величину pH до 2 путем добавления водного раствора 1 N HCl. Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до прозрачного бесцветного масла. Очистка ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент 1-99% ацетонитрил: вода в течение 15 минут) давала 5-(2-фтор-2-метилпропокси)-6-метоксипиридин-2-карбоновую кислоту. ESI-MS m/z рассчитано 243,1, обнаружено 244,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,14 мин (время анализа 3 мин).

[00302] 5-(2-фтор-2-метилпропокси)-6-метоксипиридин-2-карбоновая кислота



[00303] Смесь 1-хлор-2-метилпропан-2-ола (10 мл), 4-гидрокси-3-метилбензойной кислоты (2,0 г, 13,2 ммоль), K₂CO₃ (7,3 г, 52,7 ммоль), H₂O (6,0 мл) и этанола (60 мл) нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, распределяли между 1N NaOH и EtOAc, и слои разделяли. Органический слой промывали с помощью 1N NaOH (2х), и объединенные водные слои промывали EtOAc. Объединенные органические фазы концентрировали при пониженном давлении и разбавляли с помощью EtOH (15 мл). Смесь обрабатывали H₂O (2 мл) и NaOH (1,0 г, 26,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 4 часов. Реакционную смесь выливали в 1N NaOH и экстрагировали эфиром (2х). Доводили величину pH до значения 2-3 с помощью 6N HCl, и водный материал экстрагировали EtOAc (3х). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и испаряли досуха. Материал растирали с эфиром с получением 4-(2-гидрокси-2-метил-пропокси)-3-метилбензойной кислоты (2,2 г, 75%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,75 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,73-7,70 (м, 1H), 6,96 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,67 (с, 1H, OH), 3,76 (с, 2H), 2,20 (с, 3H), 1,22

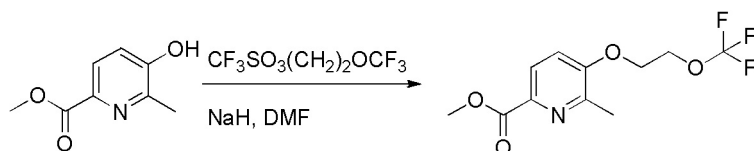
(с, 6H). ESI-MS m/z рассчитано 224,1, обнаружено 225,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,06 мин (время анализа 3 мин).

[00304] Следующие соединения получали, используя приведенную выше методику.

5	Продукт	Исходный реагент
	4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-3-метилбензойная кислота	метил 4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-3-метилбензоат
	4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-3-метоксибензойная кислота	метил 4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-3-метоксибензоат
	4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-3-хлорбензойная кислота	метил 4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-3-хлорбензоат

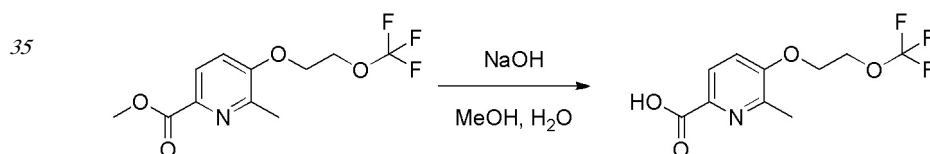
[00305] 6-метил-5-[2-(трифторметокси)этокси]пиридин-2-карбоновая кислота

10 [00306] Стадия 1: метил 6-метил-5-[2-(трифторметокси)этокси]пиридин-2-карбоксилат



15 [00307] Раствор метил 5-гидрокси-6-метилпиридин-2-карбоксилата (2,0 г, 12,1 ммоль) в DMF (12 мл) охлаждали до 0°C, затем медленно добавляли гидрид натрия (0,5 г, 11,5 ммоль) (60 масс.% дисперсия в минеральном масле). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем охлаждали до -10°C. К
20 реакционной смеси медленно добавляли чистый 2-(трифторметокси)этил трифторметансульфонат (4,1 г, 15,8 ммоль) в течение 5 минут. В процессе добавления наблюдалось выделение тепла. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли воду (50 мл), и смесь
25 концентрировали при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество распределяли между этилацетатом (75 мл) и водой (75 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле: градиент 5-20% этилацетат/гексан, с получением метил 6-метил-5-[2-(трифторметокси)этокси]пиридин-2-карбоксилата (1,6 г, 48%) в виде светло-коричневого кристаллического твердого
30 вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,02 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,38 (дд, J=5,6, 3,5 Гц, 2H), 4,30-4,26 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 2,57 (с, 3H). ESI-MS m/z рассчитано 279,1, обнаружено 280,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,29 мин (время анализа 3 мин).

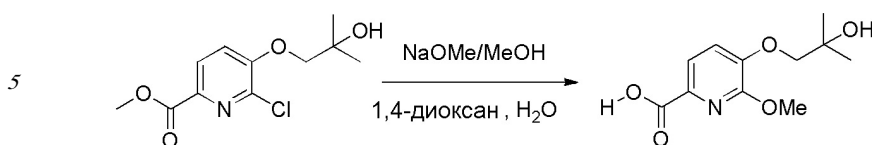
[00308] Стадия 2: 6-метил-5-[2-(трифторметокси)этокси]-пиридин-2-карбоновая кислота



40 [00309] К раствору метил 6-метил-5-[2-(трифторметокси)этокси]пиридин-2-карбоксилата (1,6 г, 5,9 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (2,3 г, 58,7 ммоль) в воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 30 минут. После охлаждения до комнатной температуры, смесь подкисляли до pH 5 путем добавления водного раствора 1 N HCl. Смесь экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали
45 и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-метил-5-[2-(трифторметокси)этокси]пиридин-2-карбоновой кислоты (1,5 г, 94%) в виде белого порошка. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,07 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,24 (т, J=10,5 Гц, 1H), 4,39 (д, J=3,9 Гц, 2H), 4,29 (т, J=13,6 Гц, 2H), 2,53 (с, 3H). ESI-MS m/z рассчитано 265,1,

обнаружено 266,3 (M+1)⁺; время удерживания: 0,78 мин (время анализа 3 мин).

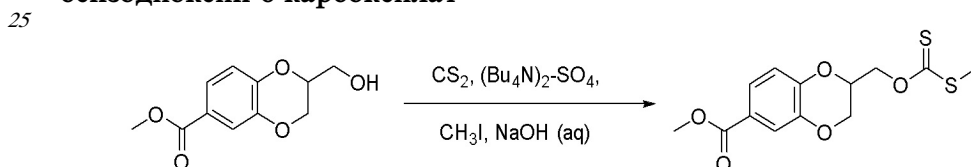
[00310] 5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метоксипиридин-2-карбоновая кислота.



[00311] К раствору метил 6-хлор-5-(2-гидрокси-2-метил-пропокси)пиридин-2-карбоксилата (200 мг, 0,77 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли раствор метоксида натрия (3 мл 0,5 М, 1,5 ммоль) в метаноле, затем воду (50 мкл, 2,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали при микроволновом облучении при 100°C в течение 1 часа. Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении, и оставшееся твердое вещество растворяли в воде (20 мл) и доводили до pH 2 путем добавления водного раствора 1 N HCl. Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл), и органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного масла. Очистка ВЭЖХ с обращенной фазой (градиент 1-99% ацетонитрил вода в течение 15 минут) давала 5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метоксипиридин-2-карбоновую кислоту (49 мг, 24%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,84 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,06 (с, 3H), 3,89 (с, 2H), 1,39 (с, 6H). ESI-MS m/z рассчитано 241,1, обнаружено 242,3 (M+1)⁺; время удерживания: 0,77 мин (время анализа 3 мин).

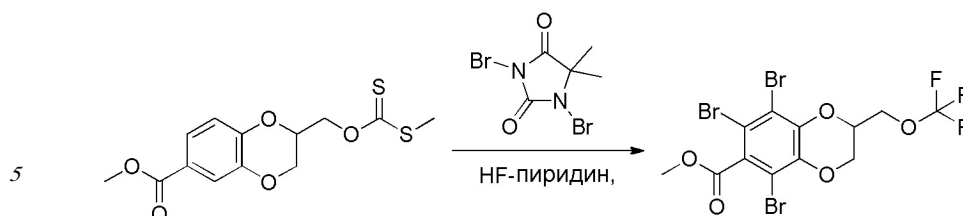
[00312] 2-(трифторметоксиметил)-2,3-дигидро-1,4-бензо-диоксин-6-карбоновая кислота

[00313] Стадия 1: метил 2-(метилсульфанилкарботиоилокси-метил)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-карбоксилат



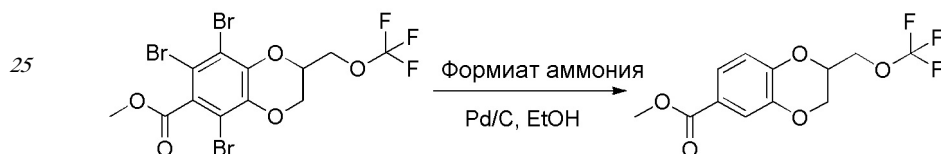
[00314] К метил 2-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-карбоксилату (0,9 г, 4,0 ммоль) и тетрабутиламмония сульфату (186 мкл 50% в отношении веса к объему, 0,16 ммоль) в атмосфере N₂ добавляли порциями NaOH (8 мл 50% в отношении веса к объему в H₂O, 100,0 ммоль). Вязкую смесь перемешивали в течение 10 минут и добавляли по каплям CS₂ (7,2 мл, 120,0 ммоль), затем йодметан (18,8 г, 132,5 ммоль). Вязкую двухфазную смесь перемешивали в течение ночи, разбавляли водой (20 мл), и органический слой отделяли. Водную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором NaCl (2×10 мл), сушили над MgSO₄, испаряли и очищали колоночной хроматографией с получением метил 2-(метилсульфанилкарботиоил-оксиметил)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,64-7,54 (м, 2H), 6,99-6,89 (м, 1H), 4,83 (квд, J=11,8, 5,2 Гц, 2H), 4,69-4,60 (м, 1H), 4,37 (дд, J=11,6, 2,4 Гц, 1H), 4,14 (дд, J=11,6, 6,8 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,59 (с, 3H).

[00315] Стадия 2: метил 2-((трифторметокси)метил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбоксилат



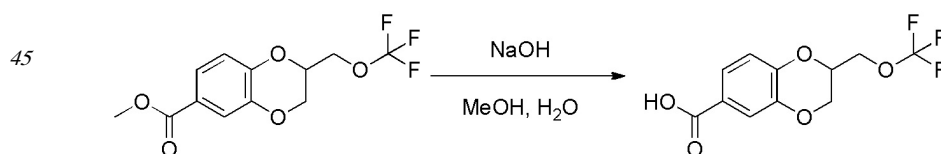
[00316] К суспензии 5,5-диметил-1,3-дибромгидантоина (860 мг, 3,0 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли по каплям пиридин (фтористоводородная кислота) (870 мкл 70 масс.%, 6,0 ммоль) при -78°C в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 5 минут и обрабатывали по каплям метил 2-((метил-
 10 сульфанилкарботиоилоксиметил)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-карбоксилатом (157 мг, 0,50 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 минут. Удаляли охлаждающую баню, и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.
 15 Добавляли воду, и смесь экстрагировали с помощью DCM (2х). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (0-10%) с получением метил 5,6,8-трибром-3-(трифторметоксиметил)-2,3-дигидро-1,4-бензо-диоксин-7-
 20 карбоксилата (180 мг, 68%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,58 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 4,47 (дд, $J=11,8, 2,5$ Гц, 1H), 4,24 (тдд, $J=10,1, 8,4, 4,1$ Гц, 3H), 3,97 (с, 3H).

[00317] Стадия 3: метил 2-((трифторметокси)метил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбоксилат



[00318] К раствору метил 5,6,8-трибром-3-(трифторметокси-метил)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-7-карбоксилата (3,1 г, 5,8 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли формиат
 30 аммония (3,1 г, 49,2 ммоль) и 10% палладий/уголь (620 мг, 0,58 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 30 минут. Катализатор удаляли фильтрацией и промывали EtOH. Фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток распределяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3х). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным
 35 раствором NaCl, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха с получением метил 2-(трифторметоксиметил)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-карбоксилата (1,5 г, 88%). Неочищенный материал непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,64-7,53
 40 (м, 2H), 7,02-6,88 (м, 1H), 4,50 (дд, $J=6,0, 2,0$ Гц, 1H), 4,34 (дд, $J=11,7, 2,4$ Гц, 1H), 4,26-4,08 (м, 3H), 3,88 (с, 3H).

[00319] Стадия 4: 2-(трифторметоксиметил)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-карбоновая кислота



[00320] К раствору метил 2-(трифторметоксиметил)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-

6-карбоксилата (165 мг, 0,56 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли NaOH (113 мг, 2,82 ммоль) в воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов, разбавляли с помощью H₂O и подкисляли водным раствором 1 N HCl до pH ~2. Полученный осадок собирали фильтрацией под вакуумом и промывали холодной водой с получением 2-(трифторметоксиметил)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-карбоновой кислоты (140 мг, 89,1%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,67 (тд, J=4,5, 2,0 Гц, 2H), 7,04-6,88 (м, 1H), 4,52 (тд, J=7,8, 2,4 Гц, 1H), 4,36 (дд, J=11,7, 2,4 Гц, 1H), 4,28-4,07 (м, 3H).

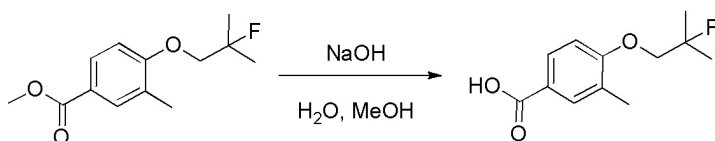
[00321] 4-(2-фтор-2-метилпропокси)-3-метилбензойная кислота

[00322] Стадия 1: метил 4-(2-фтор-2-метилпропокси)-3-метил-бензоат



[00323] Раствор метил 4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-3-метилбензоата (4,0 г, 16,8 ммоль) растворяли в DCM (40 мл) и обрабатывали медленно реагентом деоксофтор (бис(2-метоксиэтил)-амино]серы трифторидом) (3,4 мл, 18,5 ммоль) при поддержании температуры реакционной смеси около комнатной температуры с помощью водяной бани. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, разбавляли с помощью DCM (35 мл) и промывали водой (75 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле: колонка с 80 граммами силикагеля, градиент 0-10% этилацетат/гексан в течение 30 минут, с получением метил 4-(2-фтор-2-метилпропокси)-3-метилбензоата (2,5 г, 62%) в виде прозрачного бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,90-7,83 (м, 2H), 6,80 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,99 (д, J=16,5 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,52 (д, J=21,4 Гц, 6H). ESI-MS m/z рассчитано 240,1, обнаружено 241,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,86 мин (время анализа 3 мин).

[00324] Стадия 2: 4-(2-фтор-2-метилпропокси)-3-метил-бензойная кислота

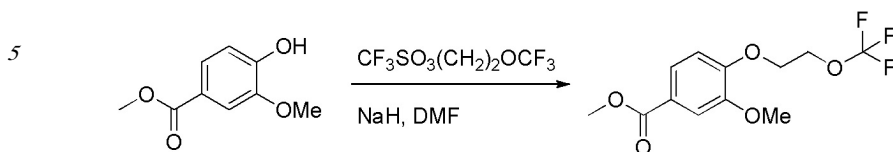


[00325] К раствору метил 4-(2-фтор-2-метилпропокси)-3-метилбензоата (2,5 г, 10,4 ммоль), растворенного в метаноле (2 мл), добавляли раствор гидроксида натрия (1,2 г, 31,1 ммоль) в воде (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 30 минут. Полученный прозрачный раствор концентрировали при пониженном давлении. Полученное белое твердое вещество повторно растворяли в воде (50 мл) и промывали этилацетатом (1×50 мл). Водный слой доводили до pH 2 путем добавления водного раствора 1 N HCl, получая мутную белую суспензию. Смесь экстрагировали этилацетатом (2×75 мл), и объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(2-фтор-2-метилпропокси)-3-метилбензойной кислоты (1,9 г, 81%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,96 (дд, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,92 (д, J=1,4 Гц, 1H), 6,84 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,01 (д, J=16,5 Гц, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,54 (д, J=21,4 Гц, 6H). ESI-MS m/z рассчитано 226,1, обнаружено 453,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,53 мин (время

анализа 3 мин).

[00326] **3-метокси-4-(2-(трифторметокси)этокси)бензойная кислота**

[00327] **Стадия 1: метил 3-метокси-4-[2-(трифторметокси)-этокси]бензоат**

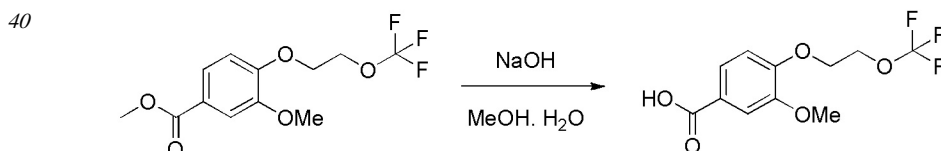


[00328] В круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную магнитной мешалкой, охлаждающей баней и патрубком для подачи азота, загружали в атмосфере азота 60% гидрид натрия (1,1 г, 26,7 ммоль) в минеральном масле и охлаждали до 0°C на ледяной бане. В колбу затем добавляли с помощью шприца N,N-диметилформамид (35 мл) и начинали перемешивание. В колбу затем добавляли в твердом состоянии четыре равными порциями метил 4-гидрокси-3-метоксибензоат (4,9 г, 26,7 ммоль) в течение 20 минут, что приводило к легкому вспениванию. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут и затем обрабатывали 2-(трифтор-метокси) этилтрифторметансульфонатом (14,0 г, 26,7 ммоль), подавая его через канюлю в течение 10 минут. Удаляли охлаждающую баню, и реакционную смесь продолжали перемешивать и нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь нагревали до 40°C в течение 30 минут. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь выливали в измельченный лед (150 г). Смесь разбавляли водой (150 мл) и затем переносили в делительную воронку и экстрагировали этилацетатом (250 мл). Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водным раствором 0,1 М NaOH (2×150 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (4×150 мл), сушили над сульфатом натрия (250 г) и фильтровали через керамическую воронку Бюхнера. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Очистка колоночной флэш-хроматографией (SiO₂ 220 г, 0-20% этилацетат-гексаны) давала метил 3-метокси-4-[2-(трифторметокси)этокси]бензоат (7,5 г, 95%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,68 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,59 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,41-4,29 (м, J=8,3, 5,3, 2,7 Гц, 4H), 3,94 (с, 3H), 3,92 (с, 3H).

[00329] Следующие соединения получали, используя приведенную выше методику.

Продукт	Исходный реагент
метил 3-метокси-4-[2-(трифтор-метокси)этокси]бензоат	метил 4-гидрокси-3-метоксибензоат
метил 3-метил-4-[2-(трифтор-метокси)этокси]бензоат	метил 4-гидрокси-3-метил-бензоат
метил 3-хлор-4-(2-(трифтор-метокси)этокси)бензоат	метил 4-гидрокси-3-хлор-бензоат
метил 3-фтор-4-[2-(трифтор-метокси)этокси]бензоат	метил 4-гидрокси-3-фтор-бензоат
метил 3-хлор-5-метокси-4-(2-(трифторметокси)этокси)бензоат	метил 3-хлор-4-гидрокси-5-метоксибензоат

[00330] **Стадия 2: 3-метокси-4-(2-(трифторметокси)этокси)-бензойная кислота**



[00331] Раствор метил 3-метокси-4-[2-(трифторметокси)-этокси]бензоата (5,1 г, 17,5 ммоль) в метиловом спирте (24 мл) обрабатывали водным раствором гидроксида натрия (96,1 мл 1 М, 96,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 1 часа (за это время реакционная смесь становилась гомогенной). После охлаждения до комнатной температуры, метиловый спирт удаляли при пониженном давлении. Оставшуюся водную

смесь обрабатывали холодной 37 масс% HCl до достижения pH~1, что приводило к образованию осадка. Твердое вещество собирали фильтрацией под вакуумом на керамической воронке Бюхнера и промывали водой (2×150 мл). Материал затем сушили под вакуумом с получением 3-метокси-4-(2-(трифторметокси)этокси)бензойной кислоты

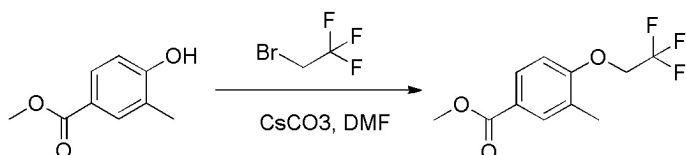
(4,3 г, 88%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,73 (с, 1H), 7,55 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,47 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,43 (дд, J=5,3, 3,0 Гц, 2H), 4,38-4,24 (м, 2H), 3,82 (с, 3H). ESI-MS m/z рассчитано 280,1, обнаружено 281,1 (M+1)⁺; время удерживания: 0,52 мин (время анализа 3 мин).

[00332] Следующие соединения получали, используя приведенную выше методику.

Продукт	Исходный реагент
3-метокси-4-(2-(трифтор-метокси)этокси)бензойная кислота	метил 3-метокси-4-[2-(трифтор-метокси)этокси]бензоат
3-метил-4-(2-(трифтор-метокси)этокси)бензойная кислота	метил 3-метил-4-[2-(трифтор-метокси)этокси]бензоат
3-хлор-4-(2-(трифтор-метокси)этокси)бензойная кислота	метил 3-хлор-4-(2-(трифтор-метокси)этокси)бензоат
3-фтор-4-(2-(трифторметокси)-этокси)бензойная кислота	метил 3-фтор-4-[2-(трифтор-метокси)этокси]бензоат
3-хлор-5-метокси-4-(2-(три-фторметокси)этокси)бензойная кислота	метил 3-хлор-5-метокси-4-(2-(трифторметокси)этокси)бензоат

[00333] **3-метил-4-(2,2,2-трифторэтокси)бензойная кислота**

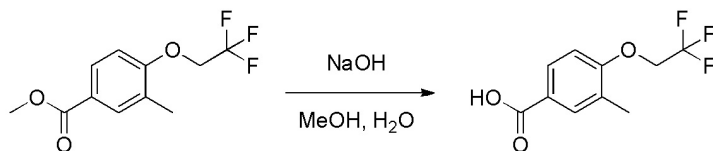
[00334] **Стадия 1: метил 3-метил-4-(2,2,2-трифторэтокси)-бензоат**



К раствору метил 4-гидрокси-3-метилбензоата (1,6 г, 10 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли карбонат цезия (2,7 г, 20,0 ммоль) и 2-бром-1,1,1-трифторэтан (1,8 мл, 20,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи и добавляли дополнительное количество 2-бром-1,1,1-трифторэтана (1 мл, 11 ммоль) и нагревали при 80°C в течение ночи. К реакционной смеси снова добавляли 2-бром-1,1,1-трифторэтан (2 мл, 22 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 6 часов. Реакционную смесь гасили и распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические слои промывали водой (3х), 1N водным раствором NaOH, насыщенным водным раствором NaCl, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный материал непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS m/z рассчитано

248,2, обнаружено 249,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,02 мин (время анализа 3 мин).

[00336] **Стадия 2: 3-метил-4-(2,2,2-трифторэтокси)бензойная кислота**

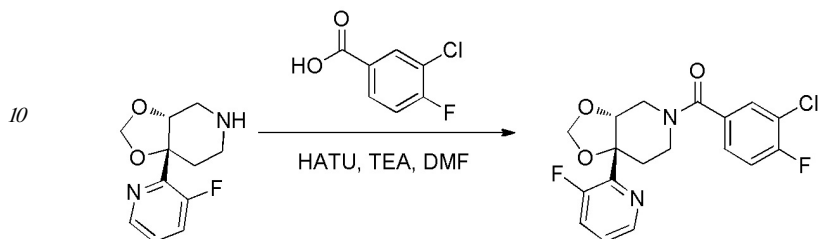


К суспензии метил 3-метил-4-(2,2,2-трифторэтокси)-бензоата (1,7 г, 6,8 ммоль) в MeOH (20 мл) и воды (10 мл) добавляли NaOH (1,4 г, 34,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, в результате чего она становилась прозрачной, и концентрировали (удаляя MeOH) при пониженном давлении. Оставшийся раствор разбавляли водой и подкисляли 1 N раствором HCl. Полученный осадок собирали фильтрацией, промывали водой и сушили с получением 3-метил-4-(2,2,2-трифторэтокси)бензойной кислоты (1,6 г, 100%) в виде желтовато-белого твердого

вещества. ESI-MS m/z рассчитано 234,2, обнаружено 235,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,73 мин (время анализа 3 мин).

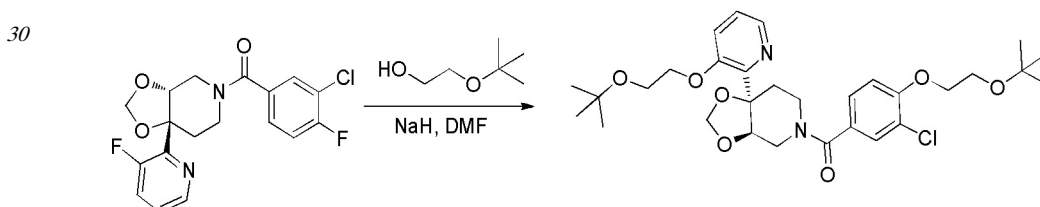
[00338] [(3aR,7aR)-7a-[3-(2-третбутоксипропилокси)-2-пиридил]-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-ил]-[4-(2-третбутоксипропилокси)-3-хлорфенил]метанон

[00339] Стадия 1: [(3aR,7aR)-7a-(3-фтор-2-пиридил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-ил]-(3-хлор-4-фторфенил)метанон



15 [00340] В колбу емкостью 20 мл загружали (3aR,7aR)-7a-(3-фтор-2-пиридил)-4,5,6,7-тетрагидро-3aH-[1,3]диоксоло[4,5-с]-пиридин (258 мг, 1,15 ммоль), 3-хлор-4-фторбензойную кислоту (201 мг, 1,15 ммоль), HATU (481 мг, 1,27 ммоль) и DMF (5 мл). К полученному раствору добавляли триэтиламин (640 мкл, 4,6 ммоль, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли воду (50 мл), и полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (3×25 мл). Объединенные экстракты промывали водой (25 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 12 г), используя градиент AcOEt (0-100%) в гексанах в течение 12 мин, с получением [(3aR,7aR)-7a-(3-фтор-2-пиридил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-ил]-(3-хлор-4-фторфенил)-метанона (365 мг, 78%) в виде вязкого бесцветного масла. ESI-MS m/z рассчитано 380,1, обнаружено 381,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,09 мин (время анализа 3 мин).

[00341] Стадия 2: [(3aR,7aR)-7a-[3-(2-третбутоксипропилокси)-2-пиридил]-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-ил]-[4-(2-третбутоксипропилокси)-3-хлорфенил]метанон



35 [00342] В колбе 2-третбутоксипропанол (155 мг, 1,31 ммоль) растворяли в DMF (500 мкл). Добавляли небольшими порциями NaH (53 мг, 1,3 ммоль) (60% дисперсия в масле), и суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 25 минут. Добавляли [(3aR,7aR)-7a-(3-фтор-2-пиридил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-ил]-(3-хлор-4-фторфенил)метанон (50 мг, 0,13 ммоль) в виде раствора в DMF (100 мкл), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили путем добавления воды. Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (3х). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия, и летучие компоненты удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали ВЭЖХ с обращенной фазой (HCl в качестве модификатора) с получением [(3aR,7aR)-7a-[3-(2-третбутоксипропилокси)-2-пиридил]-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-ил]-[4-(2-третбутоксипропилокси)-3-хлорфенил]метанона (38 мг, 47%) в виде бесцветного твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 576,3, обнаружено 577,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,48 мин (время анализа 3 мин).

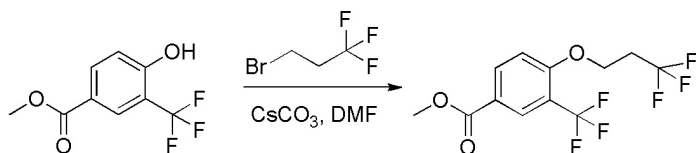
[00343] 3-(трифторметил)-4-(3,3,3-трифторпропокси)бензойная кислота

[00344] Стадия 1: Метил 4-гидрокси-3-(трифторметил)бензоат



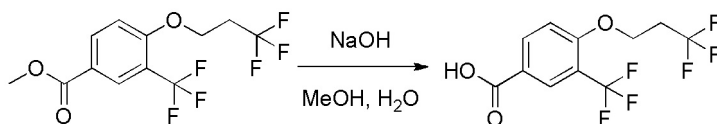
[00345] 4-гидрокси-3-(трифторметил)бензойную кислоту (4,9 г, 23,7 ммоль) растворяли в метаноле (15 мл) и DMF (18 мкл, 0,24 ммоль), к реакционной смеси добавляли по каплям тионилхлорид (5,2 мл, 71,0 ммоль) (в течение 10 минут) и перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Летучие компоненты затем удаляли при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество распределяли между этилацетатом (50 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл). Водный слой затем экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Все органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил 4-гидрокси-3-(трифторметил)бензоата (4,9 г, 93%) в виде желтовато-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 11,68 (с, 1H), 8,00-8,10 (м, 2H), 7,20-7,07 (м, 1H), 3,83 (с, 3H). ESI-MS m/z рассчитано 220,0, обнаружено 221,0 (M+1)⁺; время удерживания: 1,41 мин (время анализа 3 мин).

[00346] Стадия 2: метил 3-(трифторметил)-4-(3,3,3-трифторпропокси)бензоат



[00347] В колбе метил 4-гидрокси-3-(трифторметил)бензоат (1,04 г, 4,73 ммоль) растворяли в DMF (2 мл). Добавляли карбонат цезия (4,6 г, 14,2 ммоль), затем 3-бром-1,1,1-трифторпропан (760 мкл, 7,1 ммоль). Колбу герметизировали, и гетерогенную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Полученную густую суспензию разбавляли с помощью DMF (5 мл) и обрабатывали дополнительным количеством 3-бром-1,1,1-трифторпропана (760 мкл, 7,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 15 часов и обрабатывали дополнительным количеством 3-бром-1,1,1-трифторпропана (1,5 мл, 14,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере азота в течение 4 дней и обрабатывали дополнительным количеством 3-бром-1,1,1-трифторпропана (1,5 мл, 14,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 24 часов и охлаждали и фильтровали. Твердые вещества промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду (50 мл) и этилацетат (50 мл), и фазы разделяли. Водную фазу затем экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и летучие компоненты удаляли при пониженном давлении. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 24 г) с использованием градиента AcOEt (0-50% в течение 20 мин) в гексанах давала метил 3-(трифторметил)-4-(3,3,3-трифторпропокси)бензоат (387 мг, 26%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,29 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,02 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,34 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,72 (квт, J=10,4, 6,5 Гц, 2H). ESI-MS m/z рассчитано 316,1, обнаружено 317,0 (M+1)⁺; время удерживания: 1,88 мин (время анализа 3 мин).

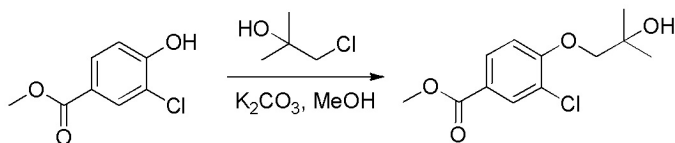
[00348] Стадия 3: 3-(трифторметил)-4-(3,3,3-трифторпропокси)бензойная кислота



[00349] Раствор метил 3-(трифторметил)-4-(3,3,3-трифтор-пропокси)бензоата (380 мг, 1,20 ммоль) в метаноле (2 мл) обрабатывали водным раствором гидроксида натрия (600 мкл 6 М, 3,6 ммоль). Густую суспензию перемешивали при 60°C, и она превращалась в прозрачный раствор через 5 минут. После перемешивания при 60°C в течение 1,5 часов, реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и подкисляли водным раствором 6N HCl до pH=1. Полученный белый осадок экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и летучие компоненты удаляли при пониженном давлении с получением 3-(трифторметил)-4-(3,3,3-трифтор-пропокси)бензойной кислоты (342 мг, 94%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13,18 (с, 1H), 8,19 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,44 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,84 (дкв, J=16,8, 11,2, 5,7 Гц, 2H). ESI-MS m/z рассчитано 302,0, обнаружено 303,0 (M+1)⁺; время удерживания: 1,62 мин (время анализа 3 мин).

[00350] 3-хлор-4-(2-фтор-2-метилпропокси)бензойная кислота

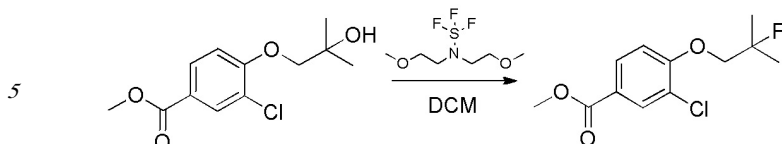
[00351] Стадия 1: метил 3-хлор-4-(2-гидрокси-2-метил-пропокси)бензоат



[00352] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл, снабженную механической мешалкой, датчиком температуры/контроллером фирмы J-КЕМ, капельной воронкой, охлаждаемым водой обратным холодильником и патрубком для подачи азота, загружали в атмосфере азота метил 3-хлор-4-гидрокси-бензоат (10 г, 53,6 ммоль) и метиловый спирт (40 мл), что приводило к образованию прозрачного бледно-желтого раствора. Начинали перемешивание, и потенциометрически регистрировали температуру 19°C. В колбу затем добавляли в твердом виде одной порцией карбонат калия (30 г, 0,21 моль), что приводило к росту температуры до 23°C. Примечание: перед использованием карбонат калия был мелко измельчен. Полученную суспензию продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 15 минут и затем обрабатывали 1-хлор-2-метилпропан-2-олом (11,6 г, 0,11 моль), который добавляли по каплям с помощью капельной воронки в течение 10 минут. Полученную реакционную смесь/суспензию затем нагревали до 70°C и перемешивали в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (250 мл). Смесь фильтровали через керамическую воронку Бюхнера со слоем целита высотой 10 мм. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (2×100 мл). Фильтрат переносили в делительную воронку и экстрагировали 1 М водным раствором NaOH (250 мл). Органическую фазу отделяли и промывали 1 М водным раствором NaOH (2×150 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (150 мл), сушили над сульфатом натрия (250 г) и фильтровали через керамическую воронку Бюхнера. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил 3-хлор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)бензоата (9,0 г, 65%) в виде прозрачного бледно-желтого масла. Материал использовали без дополнительной очистки на следующей стадии синтеза. ESI-MS m/z рассчитано 258,7, обнаружено 259,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,46 мин

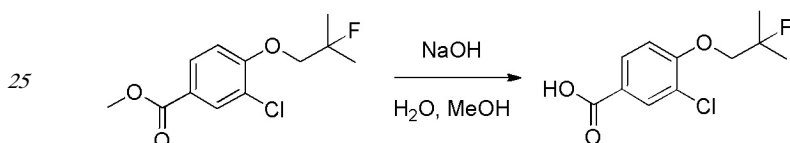
(время анализа 3 мин).

[00353] Стадия 2: метил 3-хлор-4-(2-фтор-2-метил-пропокси)-бензоат



[00354] Раствор метил 3-хлор-4-(2-гидрокси-2-метил-пропокси)бензоата (6,2 г, 24,0 ммоль) в DCM (60 мл) медленно обрабатывали 2-метокси-N-(2-метоксиэтил)-N-(трифтор-4-сульфанил)этанамином (4,9 мл, 26,4 ммоль), используя водяную баню для поддержания температуры реакции около комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили путем добавления смеси воды со льдом (75 мл) и разбавляли с помощью DCM (50 мл). Фазы разделяли, и органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (2×75 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле: колонка с 40 граммами силикагеля, градиент 0-10% этилацетат/гексан в течение 30 минут, давала метил 3-хлор-4-(2-фтор-2-метилпропокси)бензоат (2,4 г, 39%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,07 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,92 (дд, J=8,6, 2,1 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,06 (т, J=9,8 Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 1,55 (д, J=21,5 Гц, 6H). ESI-MS m/z рассчитано 260,1, обнаружено 261,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,83 мин (время анализа 3 мин).

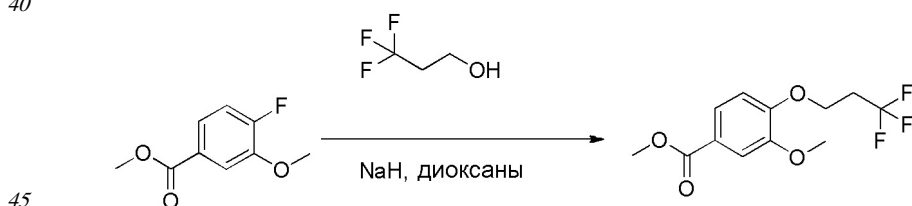
[00355] Стадия 3: 3-хлор-4-(2-фтор-2-метилпропокси)-бензойная кислота



[00356] Раствор метил 3-хлор-4-(2-фтор-2-метилпропокси)-бензоата (2,4 г, 9,3 ммоль) в метаноле (5 мл) обрабатывали раствором гидроксида натрия (1,1 г, 28,0 ммоль) в воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 часов. Полученный прозрачный раствор разбавляли этилацетатом (75 мл) и смешивали с 1 N водным раствором HCl (75 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-хлор-4-(2-фтор-2-метил-пропокси)бензойной кислоты (2,1 г, 93%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,14 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=8,6, 2,1 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,07 (д, J=16,1 Гц, 2H), 1,56 (д, J=21,5 Гц, 6H). ESI-MS m/z рассчитано 246,0, обнаружено 247,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,5 мин (время анализа 3 мин).

[00357] Метил 3-метокси-4-(3,3,3-трифторпропокси)бензойная кислота

[00358] Стадия 1: метил 3-метокси-4-(3,3,3-трифторпропокси)бензоат



[00359] Раствор 3,3,3-трифторпропан-1-ола (1,2 г, 10,9 ммоль) в 1,4-диоксане (4,5 мл) охлаждали до 0°C. К смеси добавляли порциями 60% дисперсию гидрида натрия в минеральном масле (0,4 г, 10,9 ммоль). Наблюдалось образование значительного

количества пены. После завершения добавления (20 мин), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали раствором метил 4-фтор-3-метоксибензоата (1,0 г, 5,4 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов.

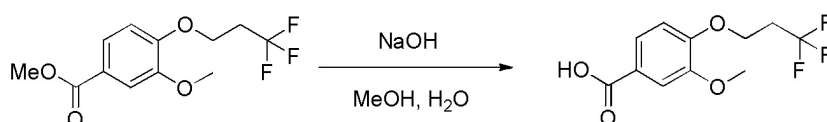
- 5 Реакционную смесь разбавляли EtOAc (75 мл) промывали раствором NaOH с pH 14. Водный слой подкисляли до pH 10 путем добавления 1 N HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (1×75 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла. Очистка колоночной флэш-хроматографией (SiO₂ 24 г, 0-30% EtOAc-гексаны)
- 10 давала метил 3-метокси-4-(3,3,3-трифторпропокси)бензоат (0,6 г, 39,7%). ESI-MS m/z рассчитано 278,2 обнаружено 279,2 (M+1)⁺; время удерживания: 0,62 мин (время анализа 3 мин).

[00360] Следующие соединения получали, используя приведенную выше методику.

15	Продукт	Исходный реагент
	метил 3-метокси-4-(3,3,3-трифторпропокси)бензоат	метил 4-фтор-3-метоксибензоат
	метил 3-метокси-4-((4,4,4-трифторбутан-2-ил)окси)бензоат	метил 4-фтор-3-метоксибензоат
	метил 3-метокси-4-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)бензоат	метил 4-фтор-3-метоксибензоат

[00361] Стадия 2: метил 3-метокси-4-(3,3,3-трифторпропокси)бензойная кислота

20



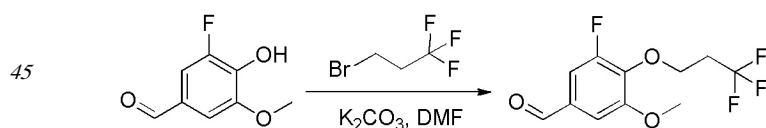
- [00362] Промежуточное соединение метил 3-метокси-4-(3,3,3-трифторпропокси)бензоат (480 мг, 1,73 ммоль) растворяли в метаноле (1,3 мл) и добавляли раствор гидроксида натрия (414 мг, 10,4 ммоль) в воде (2,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа и разбавляли водой (50 мл) и подкисляли до pH 1 путем добавления 1 N HCl. Полученную мутную белую суспензию экстрагировали EtOAc (2×75 мл). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 3-метокси-4-(3,3,3-трифторпропокси)бензойной
- 30 кислоты (357 мг, 78,4%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,73 (с, 1H), 7,55 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,46 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,27 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,95-2,72 (м, 2H). ESI-MS m/z рассчитано 264,2, обнаружено
- 35 265,2 (M+1)⁺; время удерживания: 0,5 мин (время анализа 3 мин).

[00363] Следующие соединения получали, используя приведенную выше методику.

40	Продукт	Исходный реагент
	3-метокси-4-(3,3,3-трифторпропокси)бензойная кислота	метил 3-метокси-4-(3,3,3-трифторпропокси)бензоат
	3-метокси-4-((4,4,4-трифторбутан-2-ил)окси)бензойная кислота	метил 3-метокси-4-((4,4,4-трифторбутан-2-ил)окси)бензоат
	3-метокси-4-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)бензойная кислота	метил 3-метокси-4-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)бензоат

[00364] 3-фтор-5-метокси-4-(3,3,3-трифторпропокси)бензойная кислота

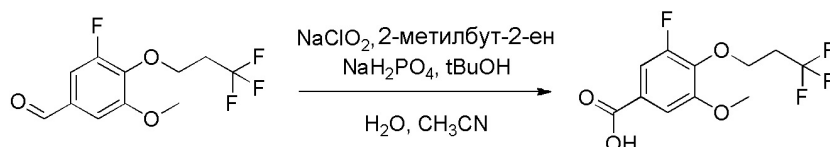
[00365] Стадия 1: 3-фтор-5-метокси-4-(3,3,3-трифторпропокси)бензальдегид



- [00366] В колбе, 3-фтор-4-гидрокси-5-метоксибензальдегид (1,1 г, 6,2 ммоль) растворяли в DMF (7 мл). Смесь обрабатывали карбонатом калия (2,2 г, 15,9 ммоль) и

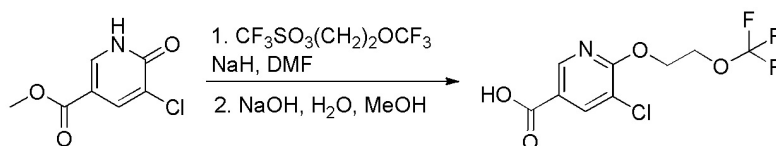
3-бром-1,1,1-трифтор-пропаном (1,3 мл, 12,5 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 80°C в течение 17 часов. Добавляли дополнительное количество 3-бром-1,1,1-трифторпропана (2,6 мл, 24,9 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 5 часов (конверсия 50%). Добавляли еще одну загрузку 3-бром-1,1,1-трифторпропана (1,3 мл, 12,5 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2,5 дней. Твердые вещества фильтровали и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и разбавляли водой (50 мл) и этилацетатом (50 мл). Фазы разделяли после смешения, и водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и летучие компоненты удаляли под вакуумом. Неочищенное твердое вещество очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 80 г), используя градиент AcOEt (0-50% в течение 40 мин) в гексанах. Продукт элюировали при 15-25% этилацетата (13-20 мин) с получением 3-фтор-5-метокси-4-(3,3,3-трифторпропокси)бензальдегида (0,80 г, 48%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,86 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,29-7,25 (м, 2H), 4,38 (тд, J=6,8, 0,5 Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 2,66 (квт, J=10,6, 6,8 Гц, 2H). ESI-MS m/z рассчитано 266,1, обнаружено 267,0 (M+1)⁺; время удерживания: 1,63 мин (время анализа 3 мин).

[00367] Стадия 2: 3-фтор-5-метокси-4-(3,3,3-трифторпропокси)бензойная кислота



К раствору 3-фтор-5-метокси-4-(3,3,3-трифторпропокси)бензальдегида (780 мг, 2,9 ммоль) в tBuOH (8 мл), воде (5 мл) и ацетонитриле (5 мл) добавляли дигидрофосфат натрия (352 мг, 2,9 ммоль), 2-метилбут-2-ен (1,0 г, 14,7 ммоль) и хлорит натрия (265 мг, 2,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 21 часа, и добавляли дополнительное количество дигидрофосфата натрия (563 мг, 4,7 ммоль), 2-метил-2-бутена (1,5 мл, 14,6 ммоль) и NaClO₂ (795 мг, 8,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 часов, подкисляли с помощью 1N HCl и разбавляли этилацетатом. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (2х). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением воскообразного твердого вещества. Соединение растирали в гексанах, фильтровали и сушили в вакуумном сушильном шкафу при 40°C в течение ночи с получением 3-фтор-5-метокси-4-(3,3,3-трифторпропокси)бензойной кислоты (620 мг, 75%) в виде желтовато-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,97 (с, 1H), 7,43-7,40 (м, 1H), 7,38 (дд, J=10,5, 1,9 Гц, 1H), 4,27 (т, J=5,9 Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 2,75 (квт, J=11,4, 5,9 Гц, 2H). ESI-MS m/z рассчитано 282,1, обнаружено 283,0 (M+1)⁺; время удерживания: 1,49 мин (время анализа 3 мин).

[00369] 5-хлор-6-[2-(трифторметокси)этокси]пиридин-3-карбоновая кислота



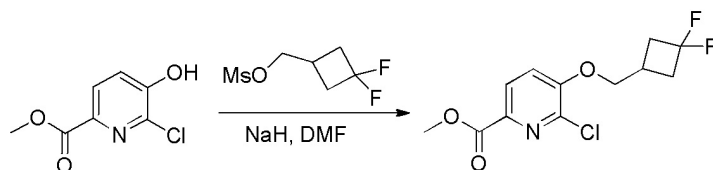
Стадия 1: Раствор метил 5-хлор-6-оксо-1H-пиридин-3-карбоксилата (1,0 г, 5,3 ммоль) в DMF охлаждали до 0°C и медленно обрабатывали 60% гидридом натрия в

минеральном масле (213 мг, 5,3 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 минут, добавляли 2-(трифторметокси)-этилтрифторметансульфонат (3,0 г, 5,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем ее разбавляли этилацетатом (75 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaCl (2×75 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил 5-хлор-6-[2-(трифторметокси)этокси]-пиридин-3-карбоксилата (330 мг) в виде коричневого твердого вещества, которое растворяли в метаноле (680 мкл). Смесь обрабатывали раствором гидроксида натрия (1,3 мл 2,5 М, 3,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 часов. Полученный прозрачный раствор разбавляли этилацетатом (75 мл) и смешивали с водным раствором 1 N HCl. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-хлор-6-[2-(трифторметокси)этокси]пиридин-3-карбоновой кислоты (300 мг, 95,4%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13,32 (с, 1H), 8,65 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,78-4,58 (м, 2H), 4,48 (дд, J=5,1, 3,4 Гц, 2H). ESI-MS m/z рассчитано 285,0, обнаружено 286,03 (M+1)⁺; время удерживания: 1,55 мин (время анализа 3 мин).

[00371] 5-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]-6-метокси-пиридин-2-карбоновая кислота

[00372] Стадия 1: метил 6-хлор-5-[(3,3-дифторциклобутил)-метокси]пиридин-2-карбоксилат



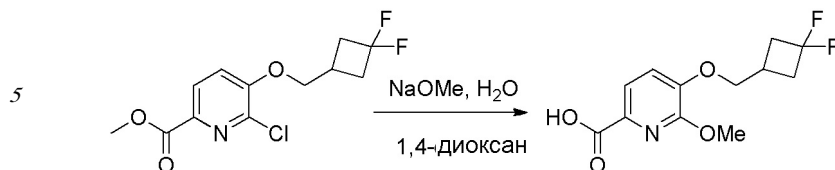
[00373] К метил 6-хлор-5-гидроксипиридин-2-карбоксилату (500 мг, 2,7 ммоль) в сухом DMF (4 мл) добавляли NaH (117 мг, 2,9 ммоль) (60% дисперсия в масле). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем обрабатывали (3,3-дифторциклобутил)метилметансульфонатом (865 мг, 4,32 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры в течение ночи. Добавляли воду, и полученный бежевый осадок фильтровали и промывали водой. Влажный осадок растворяли в DCM, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и подвергали флэш-хроматографии на силикагеле (колонка 24 г), используя градиент AcOEt (0-60%) в гексанах в течение 25 минут, с получением метил 6-хлор-5-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]пиридин-2-карбоксилата (384 мг, 49,4%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,09 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,15 (д, J=5,3 Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 2,86-2,68 (м, 3H), 2,68-2,52 (м, 2H). ESI-MS m/z рассчитано 291,0, обнаружено 292,0 (M+1)⁺; время удерживания: 1,51 мин (время анализа 3 мин).

[00374] Следующие соединения получали, используя приведенную выше методику.

Продукт	Исходный реагент
метил 6-хлор-5-[(3,3-дифторцикло-бутил)метокси]пиридин-2-карбоксилат	метил 6-хлор-5-гидроксипиридин-2-карбоксилат
метил 6-хлор-5-[[1-(трифторметил)-циклопропил]метокси]пиридин-2-карбоксилат	метил 6-хлор-5-гидроксипиридин-2-карбоксилат
метил 6-хлор-5-(циклобутил-метокси)пиридин-2-карбоксилат	метил 6-хлор-5-гидроксипиридин-2-карбоксилат

[00375] Стадия 2: 5-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]-6-метоксипиридин-2-карбоновая кислота



[00376] В сосуд для проведения реакций при микроволновом излучении загружали метил 6-хлор-5-[(3,3-дифторциклобутил)-метокси]пиридин-2-карбоксилат (300 мг, 1,03 ммоль), диоксан (4 мл), метоксид натрия (1,4 мл 25 масс.%, 6,2 ммоль) и воду (61 мкл, 3,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при микроволновом облучении при 110°C в течение 30 минут. Полученную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Оставшееся белое твердое вещество повторно растворяли в воде (50 мл) и промывали этилацетатом (1×50 мл). Водный слой подкисляли до pH 1 путем добавления раствора 6 N HCl и экстрагировали этилацетатом (2×75 мл). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 5-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]-6-метоксипиридин-2-карбоновую кислоту (263 мг, 84,6%) в виде бесцветного вязкого масла, которое отверждалось при стоянии. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,84 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,12 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,06 (с, 3H), 2,91-2,61 (м, 3H), 2,59-2,42 (м, 2H). ESI-MS m/z рассчитано 273,1, обнаружено 274,0 (M+1)⁺; время удерживания: 1,29 мин (время анализа 3 мин).

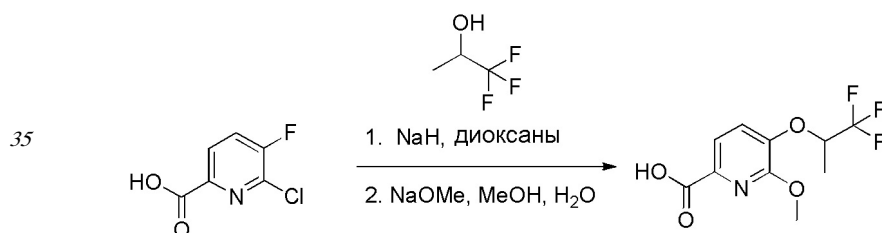
[00377] Следующие соединения получали, используя приведенную выше методику.

25

Продукт	Исходный реагент
5-[(3,3-дифторцикло-бутил)метокси]-6-метокси-пиридин-2-карбоновая кислота	метил 6-хлор-5-[(3,3-дифтор-циклобутил)метокси]пиридин-2-карбоксилат
5-[[1-(трифторметил)-циклопропил]метокси]-6-метоксипиридин-2-карбоновая кислота	метил 6-хлор-5-[[1-(трифтор-метил)циклопропил]метокси]пиридин-2-карбоксилат
5-(циклобутилметокси)-6-метоксипиридин-2-карбоновая кислота	метил 6-хлор-5-(циклобутил-метокси)пиридин-2-карбоксилат

30

[00378] 6-метокси-5-(2,2,2-трифтор-1-метилэтокси)пиридин-2-карбоновая кислота



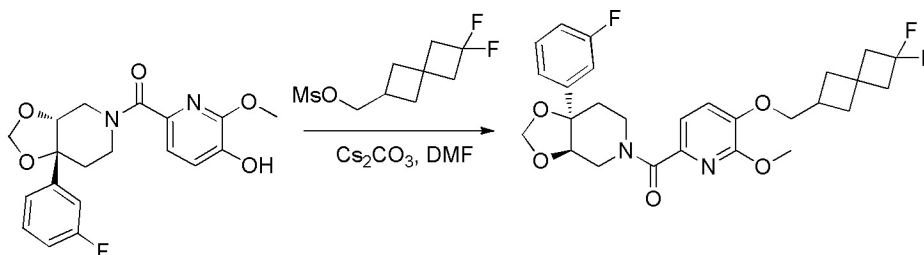
[00379] 1,1,1-трифторпропан-2-ол (43 мкл, 0,47 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (700 мкл) и добавляли гидрид натрия (38 мг, 0,94 ммоль) (60 масс.% в минеральном масле). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли 6-хлор-5-фторпиридин-2-карбоновую кислоту (75 мг, 0,43 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали метоксидом натрия (555 мкл 25% в отношении веса к объему, 2,56 ммоль) (в метаноле) и перемешивали при 65°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и промывали этилацетатом (1×75 мл). Водный слой подкисляли до pH 3 путем добавления 1 N HCl и экстрагировали с помощью DCM (3×75 мл). Полученные органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-метокси-5-(2,2,2-трифтор-

1-метилэтокси)пиридин-2-карбоновой кислоты в виде слегка желтого масла, которое кристаллизовалось при стоянии. ESI-MS m/z рассчитано 265,1, обнаружено 266,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,24 мин (время анализа 3 мин).

[00380]Следующие соединения получали, используя приведенную выше методику.

Продукт	Исходный реагент
6-метокси-5-(2,2,2-трифтор-1-метилэтокси)пиридин-2-карбоновая кислота	6-хлор-5-фторпиридин-2-карбоновая кислота
6-метокси-5-(2,2,3,3-тетрафтор-пропокси)пиколиновая кислота	6-хлор-5-фторпиридин-2-карбоновая кислота

[00381] (5-((6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)метокси)-6-метоксипиридин-2-ил)((3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)тетрагидро-[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6H)-ил)метанон



[00382]Раствор [(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-ил]-(5-гидрокси-6-метокси-2-пиридил)метанона (85 мг, 0,23 ммоль), (2,2-дифтор-спиро[3.3]гептан-6-ил)метилметансульфоната (109 мг, 0,45 ммоль) и порошка карбоната калия (110 мг, 0,79 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,1 мл) нагревали при 80°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали ВЭЖХ с обращенной фазой (HCl модификатор-1-100% ACN/H₂O) с получением (5-((6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)метокси)-6-метоксипиридин-2-ил)((3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6H)-ил)метанона (10 мг, 7,8%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,44 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,36 (тд, J=8,0, 5,9 Гц, 1H), 7,20-7,12 (м, J=8,0 Гц, 2H), 7,09 (т, J=7,0 Гц, 1H), 7,04-6,96 (м, 1H), 5,30 (д, J=31,5 Гц, 1H), 4,89 (д, J=29,1 Гц, 1H), 4,52-4,22 (м, 1H), 4,13-4,04 (м, 2H), 4,03 (с, 3H), 4,02-3,91 (м, 4H), 3,84-3,49 (м, 1H), 2,87-2,70 (м, 1H), 2,68-2,47 (м, 3H), 2,41-2,01 (м, 6H). ESI-MS m/z рассчитано 518,2, обнаружено 519,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,621 мин (время анализа 3 мин).

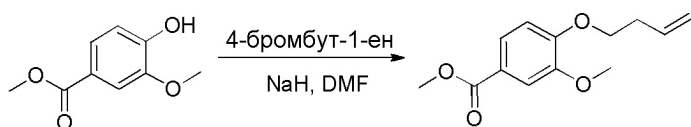
[00383]Следующие соединения получали, используя приведенную выше методику.

Продукт	Мезилат
[(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5-ил]-[5-((2,2-дифторспиро[3.3]гептан-6-ил)метокси)-6-метокси-2-пиридил]метанон	(2,2-дифторспиро[3.3]гептан-6-ил)метилметансульфонат
[(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5-ил]-[6-метокси-5-((2,2,3,3-тетрафторциклобутил)метокси)-2-пиридил]метанон	(2,2,3,3-тетрафторцикло-бутил)метилметансульфонат
[(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5-ил]-[5-((3,3-дифторциклопентил)метокси)-6-метокси-2-пиридил]метанон	(3,3-дифторциклопентил)метил- метансульфонат
[(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5-ил]-[6-метокси-5-(2,2,3,3-тетрафтор-1-метилпропокси)-2-пиридил]метанон	(2,2,3,3-тетрафтор-1-метил-пропил)метансульфонат
[(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5-ил]-[5-(3,3-дифторциклобутокс)-6-метокси-2-пиридил]метанон	(3,3-дифторциклобутил)- метансульфонат
[(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5-ил]-[5-(циклопент-3-ен-1-илметокси)-6-метокси-2-пиридил]метанон	циклопент-3-ен-1-илметил- метансульфонат
[(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5-ил]-[5-(циклопент-3-ен-1-илметокси)-6-метокси-2-пиридил]метанон	циклопент-3-ен-1-ил- метансульфонат

с)пиридин-5-ил]- (5-циклопент-3-ен-1-илокси-6-метокси-2-пиридил)метанон	
[(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5-ил]- [5-[1-(3,3-дифторциклобутил)-этокси]-6-метокси-2-пиридил]-метанон	1-(3,3-дифторциклобутил)этил- метансульфонат
[(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5-ил]- [5-[2-(3,3-дифторциклобутил)-этокси]-6-метокси-2-пиридил]-метанон	2-(3,3-дифторциклобутил)этил- метансульфонат
[(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5-ил]-[5-[1-(3,3-дифтор-6-бицикло[3.1.0]-гексанил)метокси]-6-метокси-2-пиридил]метанон	(3,3-дифтор-6-бицикло[3.1.0]-гексанил)метилметансульфонат

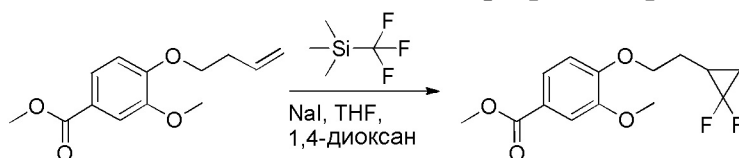
4-[2-(2,2-дифторциклопропил)этокси]-3-метоксибензойная кислота

[00384] Стадия 1: метил 4-бут-3-енокси-3-метоксибензоат



[00385] В колбе, метил 4-гидрокси-3-метоксибензоат (675 мг, 3,70 ммоль) растворяли в DMF (4 мл) в атмосфере азота. Смесь обрабатывали небольшими порциями NaN (98 мг, 4,07 ммоль) (60% дисперсия в минеральном масле), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, затем обрабатывали по каплям 4-бромбут-1-еном (1,0 г, 7,4 ммоль). Колбу герметизировали, накрывали алюминиевой фольгой и перемешивали при 80°C в течение 21 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили путем добавления воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2х). Объединенные экстракты промывали водой, сушили над сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 40 г) с использованием градиента AcOEt (0-40% в течение 25 минут) в гексанах давала метил 4-бут-3-енокси-3-метоксибензоат (191 мг, 21,6%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,66 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,91 (ддт, J=17,1, 10,2, 6,8 Гц, 1H), 5,19 (дкв, J=17,2, 1,6 Гц, 1H), 5,13 (ддд, J=10,2, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 4,12 (т, J=7,1 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 2,63 (квт, J=7,0, 1,3 Гц, 2H). ESI-MS m/z рассчитано 236,1, обнаружено 237,0 (M+1)⁺; время удерживания: 1,59 мин (время анализа 3 мин).

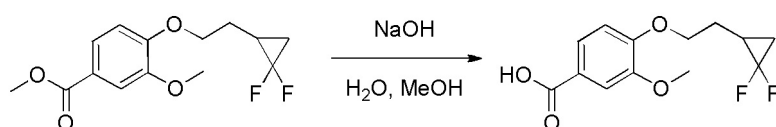
[00386] Стадия 2: метил 4-[2-(2,2-дифторциклопропил)-этокси]-3-метоксибензоат



[00387] В сосуд для проведения реакций под давлением объемом 15 мл, снабженный магнитной мешалкой, добавляли метил 4-бут-3-енокси-3-метоксибензоат (191 мг, 0,80 ммоль), йодид натрия (30 мг, 0,20 ммоль) и безводный THF (1,2 мл) в атмосфере азота. К смеси добавляли триметил(трифторметил)силан (414 мкл, 2,80 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали и нагревали до 65°C в течение 21 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и летучие компоненты удаляли путем продувания сосуда азотом. Остаток повторно растворяли в диоксане (1,2 мл), затем добавляли йодид натрия (30 мг, 0,20 ммоль) и триметил-(трифторметил)силан (473 мкл, 3,20 ммоль) в атмосфере азота. Сосуд для проведения реакций под давлением герметизировали и осуществляли перемешивание при 100°C в течение 24 часов. Сосуд охлаждали до комнатной температуры, и летучие компоненты удаляли путем продувки реакционной смеси азотом. В сосуд снова загружали THF (1,2 мл), йодид натрия (30 мг, 0,20 ммоль), триметил-(трифторметил)силан (414 мкл, 2,80 ммоль) и перемешивали при 65°C в течение

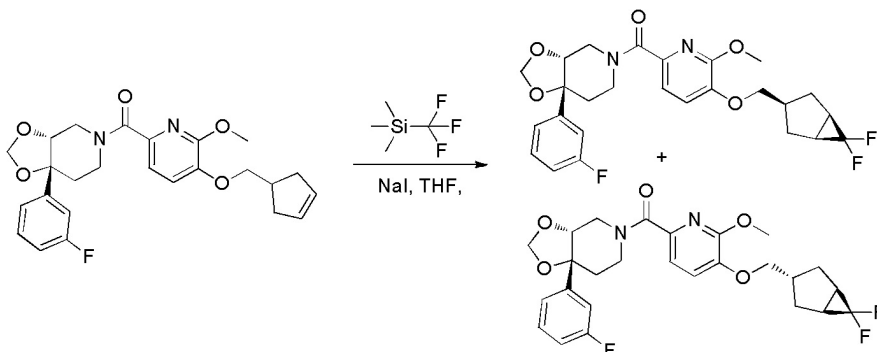
24 часов. Реакционную смесь охлаждали, и растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM, и органическую фазу промывали водой, 10% раствором сульфита натрия, насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором NaCl. После сушки над сульфатом натрия, растворитель удаляли испарением. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 24 г), используя градиент AcOEt (0-40%) в гексанах в течение 25 минут, с получением метил 4-[2-(2,2-дифторциклопропил)этоксид]-3-метоксибензоата (147 мг, 63,3%) в виде желтовато-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,66 (дд, $J=8,4$, 2,0 Гц, 1H), 7,55 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,21-4,10 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 2,15-1,91 (м, 2H), 1,76 (ддкв, $J=14,9$, 11,3, 7,5 Гц, 1H), 1,53-1,40 (м, 1H), 1,10-0,98 (м, 1H). ESI-MS m/z рассчитано 286,1, обнаружено 287,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,39 мин (время анализа 3 мин).

[00388] Стадия 3: 4-[2-(2,2-дифторциклопропил)этоксид]-3-метоксибензойная кислота



[00389] Раствор метил 4-[2-(2,2-дифторциклопропил)этоксид]-3-метоксибензоата (144 мг, 0,50 ммоль) в метаноле (1 мл) обрабатывали гидроксидом натрия (250 мкл, 1,50 ммоль) (6N водный раствор), и полученную реакционную смесь перемешивали при 60°C. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и подкисляли с помощью 6N HCl до pH=1, в результате чего образовывался белый осадок. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили в течение ночи в вакуумном сушильном шкафу при 40°C с получением 4-[2-(2,2-дифторциклопропил)этоксид]-3-метоксибензойной кислоты (125 мг, 87,8%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,75 (дд, $J=8,4$, 2,0 Гц, 1H), 7,60 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,18 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 2,04 (тдд, $J=14,3$, 13,0, 7,0 Гц, 2H), 1,77 (ддкв, $J=14,8$, 11,2, 7,4 Гц, 1H), 1,54-1,40 (м, 1H), 1,11-0,94 (м, 1H). ESI-MS m/z рассчитано 272,1, обнаружено 273,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,08 мин.

[00390] (5-(((1R,3r,5S)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метокси)-6-метоксипиридин-2-ил)((3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6H)-ил)метанон и (5-(((1R,3s,5S)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метокси)-6-метоксипиридин-2-ил)((3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-тетрагидро[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6H)-ил)метанон



[00391] К раствору [(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-ил]-[5-(циклопент-3-ен-1-илметокси)-6-метокси-2-пиридил]метанона (90 мг, 0,20 ммоль) в THF (2 мл) добавляли йодид натрия (59 мг, 0,40 ммоль). Смесь продували азотом в течение 2 минут и добавляли триметил-(трифторметил)силан (70

мг, 0,49 ммоль). Реакционную смесь герметизировали и нагревали при 80°C в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3х).

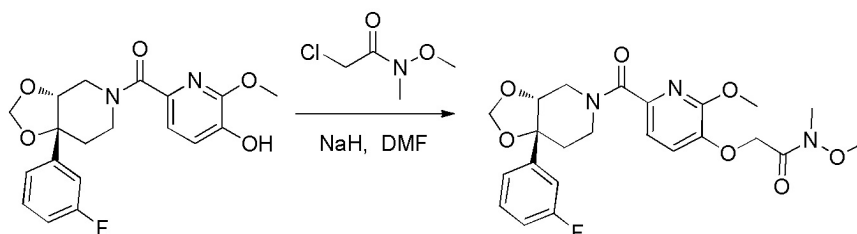
Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией с получением (5-(((1R,3r,5S)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метокси)-6-метоксипиридин-2-ил)((3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]-пиридин-5(6H)-ил)метанона (3,2 мг, 3,0%). ESI-MS m/z

рассчитано 504,5, обнаружено 505,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,08 мин, и (5-(((1R,3s,5S)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метокси)-6-метоксипиридин-2-ил)((3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)тетрагидро[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6H)-ил)метанона (2,9 мг, 2,8%).

ESI-MS m/z рассчитано 504,5, обнаружено 505,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,01 мин (время анализа 3 мин).

[00392] [(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-ил]-[5-(2-циклопропил-2,2-дифтор-этокси)-6-метокси-2-пиридил]метанон

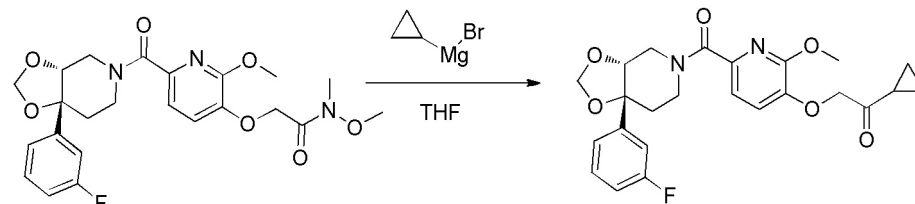
[00393] Стадия 1: 2-[[6-[(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбонил]-2-метокси-3-пиридил]окси]-N-метокси-N-метилацетамид



[00394] В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли [(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло-[4,5-с]пиридин-5-ил]-[5-(5-гидрокси-6-метокси-2-пиридил)метанон (75 мг, 0,20 ммоль) и DMF (2 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли гидрид натрия (8 мг, 0,20 ммоль). Через 5 минут, добавляли 2-хлор-N-метокси-N-метилацетамид (28 мг, 0,20 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 45°C в течение

ночи. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ ((1%-99%) ACN:H₂O с модификатором 0,1% HCl) с получением 2-[[6-[(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбонил]-2-метокси-3-пиридил]окси]-N-метокси-N-метилацетамида (28 мг, 28%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 475,2, обнаружено 476,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,73 мин (время анализа 3 мин).

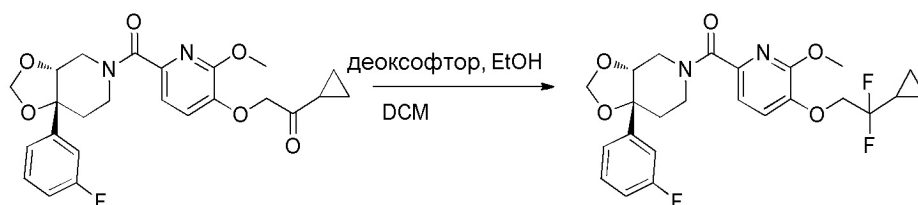
[00395] Стадия 2: 1-циклопропил-2-((6-(7a-(3-фторфенил)-гексагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбонил)-2-метокси-пиридин-3-ил)окси)этанон



[00396] В круглодонную колбу объемом 10 мл, содержащую 2-[[6-[(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбонил]-2-метокси-3-пиридил]окси]-N-метокси-N-метилацетамид (23 мг, 0,05 ммоль), добавляли THF (1 мл). Смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали по каплям циклопропилмагний бромидом

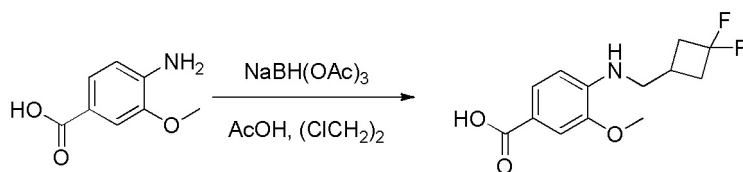
(106 мкл 0,5 М в THF, 0,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при нагревании до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную
 5 реакционную смесь очищали ВЭЖХ с обращенной фазой ((1%-99%) ACN:H₂O). ESI-MS m/z рассчитано 475,2, обнаружено 476,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,73 мин (время анализа 3 мин).

[00397] Стадия 3: [(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-ил]-[5-(2-циклопропил-2,2-дифторэтоксид)-6-метокси-2-пиридил]метанон



[00398] В круглодонную колбу объемом 10 мл, содержащую 2-[[6-[(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбонил]-2-метокси-3-пиридил]окси]-1-циклопропилэтанон (16 мг, 0,03 ммоль), добавляли дихлорметан (1
 20 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали этанолом (0,4 мкл, 0,007 ммоль), затем добавляли по каплям деоксофтор (16 мкл, 0,085 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при нагревании до комнатной температуры. Опять добавляли деоксофтор (16 мкл, 0,085 ммоль), и через 3 часа реакционную смесь разбавляли дихлорэтаном (2 мл) и нагревали при 50°C на масляной бане в течение ночи.
 25 Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали дихлорметаном. Дихлорметановый экстракт сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали ВЭЖХ с обращенной фазой ((1%-99%) ACN:H₂O с модификатором 0,1% HCl) с
 30 получением [(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-ил]-[5-(2-циклопропил-2,2-дифторэтоксид)-6-метокси-2-пиридил]-метанона (8,2 мг, 45,4%). ESI-MS m/z рассчитано 478,2, обнаружено 479,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,82 мин (время анализа 3 мин).

[00399] 4-[(3,3-дифторциклобутил)метиламино]-3-метокси-бензойная кислота

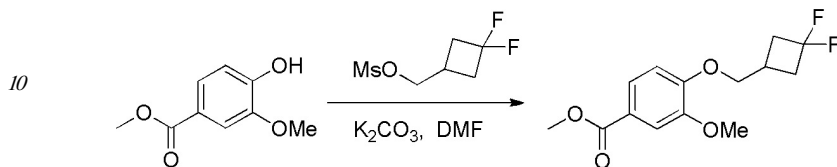


[00400] Раствор 4-амино-3-метоксибензойной кислоты (200 мг, 1,20 ммоль) и 3,3-дифторциклобутанкарбальдегида (144 мг, 1,20 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (4 мл)
 40 обрабатывали триацетокси-борогидридом натрия (317 мг, 1,68 ммоль) и уксусной кислотой (68 мкл, 1,20 ммоль). Добавляли каплю TFA, и гетерогенную реакционную смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. К смеси добавляли 1N NaOH (50 мл) и DCM (50 мл), и две фазы разделяли. Водную фазу
 45 подкисляли до pH=6, используя 6N HCl, и экстрагировали смесью DCM:метанол (10:1) (40 мл). Водную фазу затем подкисляли до pH=1 и затем экстрагировали смесью DCM:метанол (10:1) (2x30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный

продукт очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой, используя HCl в качестве модификатора. Испарение летучих компонентов при пониженном давлении давало 4-[(3,3-дифторциклобутил)метиламино]-3-метоксибензойную кислоту (17 мг, 5,1%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 271,1, обнаружено 272,0 (M+1)⁺; время удерживания: 1,3 мин (время анализа 3 мин).

[00401] 4-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]-3-метокси-бензойная кислота

[00402] Стадия 1: метил 3-хлор-4-((3,3-дифторциклобутил)метокси)бензоат

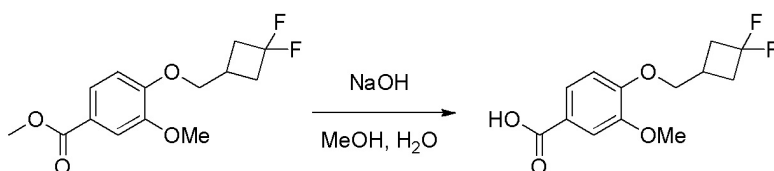


[00403] В колбу объемом 1 л, снабженную патрубком для подачи азота, холодильником и магнитной мешалкой, загружали (3,3-дифторциклобутил) метилметансульфонат (19,7 г, 88,6 ммоль) и безводный DMF (400 мл). Смесь обрабатывали метил 4-гидрокси-3-метоксибензоатом (16,1 г, 88,5 ммоль) и порошком K₂CO₃ (24,5 г, 177,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 30 минут. После того, как температура бани достигала этой температуры, реакционная смесь превращалась в очень густой гель, что делало практически невозможным перемешивание с помощью магнитной мешалки. Реакционную смесь в виде геля приходилось периодически перемешивать вручную с помощью шпателя в течение 3 часов. Постепенно, эффективное перемешивание восстанавливалось, и реакционную смесь перемешивали в течение еще 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры в течение ночи и выливали в ледяную воду при перемешивании (разделяли на 2×1,4 л). Полученные суспензии перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов и фильтровали на одной и той же воронке Бюхнера. Объединенное белое твердое вещество промывали водой (2×200 мл) и не полностью сушили при пониженном давлении. Влажное твердое вещество растворяли в DCM (200 мл), и остаточную воду отделяли декантацией. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и растворители испаряли при пониженном давлении с получением неочищенного розового твердого вещества. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 330 г) с использованием градиента AcOEt (0-70% в течение 30 минут) в гексанах давала метил 3-хлор-4-((3,3-дифторциклобутил)-метокси)бензоат (22 г, 88% выход) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 286,0, обнаружено 287,0 (M+1); время удерживания: 1,57 мин (время анализа 3 мин).

[00404] Следующие соединения получали, используя приведенную выше методику.

Продукт	Бензоат	Мезилат
метил 3-хлор-4-((3,3-дифторциклобутил)-метокси)бензоат	метил 3-хлор-4-гидрокси-бензоат	(3,3-дифторцикло-бутил)метилметан-сульфонат
метил 3-хлор-4-[[1-(трифторметил)цикло-пропил]метокси]бензоат	метил 3-хлор-4-гидрокси-бензоат	(1-(трифторметил)-циклопропил)метил- метан-сульфонат
метил 4-[(3,3-дифтор-циклопентил)метокси]-3-метоксибензоат	метил 3-метокси-4-гидрокси-бензоат	(3,3-дифтор-циклопентил)метан-сульфонат
метил 4-[(3,3-дифтор-циклобутил)метокси]-3-метоксibenzoat	метил 3-метокси-4-гидрокси-бензоат	(3,3-дифторциклобутил)-метилметансульфонат
метил 3-метокси-4-[[1-(трифторметил)цикло-пропил]метокси]бензоат	метил 3-метокси-4-гидрокси-бензоат	(1-(трифторметил)-циклопропил)метил- метан-сульфонат
метил 3-метокси-4-(2,2,3,3-тетрафтор-пропокси)бензоат	метил 3-метокси-4-гидрокси-бензоат	2,2,3,3-тетрафтор-пропоксиметан-сульфонат

[00405] Стадия 2: 4-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]-3-метоксибензойная кислота

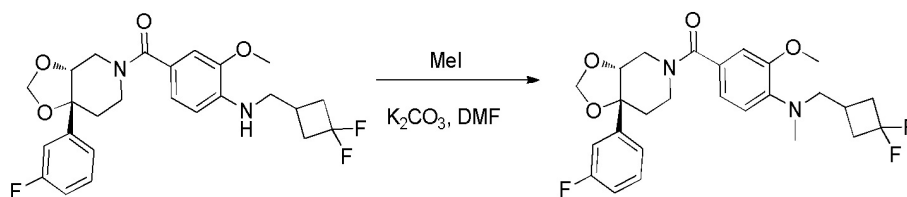


[00406] В круглодонной колбе объемом 500 мл, снабженной магнитной мешалкой, метил 3-хлор-4-((3,3-дифторциклобутил)-метокси)бензоат (22 г, 77 ммоль) суспендировали в MeOH (100 мл) и перемешивали при 60°C до растворения всех твердых веществ. Добавляли NaOH (30 мл 6 М, 180,0 ммоль) (6N водный раствор), и смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, переносили в колбу Эрленмейера объемом 1 л и разбавляли водой (500 мл). Раствор нейтрализовывали путем добавления по каплям водного раствора 6N HCl (30 мл) в течение 20 минут, пока величина pH раствора не достигала значения pH=2. Добавляли еще воду (200 мл). Полученный белый осадок фильтровали, промывали водой (3×100 мл) и сушили под вакуумом (40°C) в течение 3 дней с получением 4-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]-3-метоксибензойной кислоты (20,8 г, 86%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,75 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,13 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,90-2,63 (м, 3H), 2,63-2,34 (м, 2H). ESI-MS m/z рассчитано 272,1, обнаружено 273,0 (M+1)+; время удерживания: 1,26 мин (время анализа 3 мин).

[00407] Следующие соединения получали, используя приведенную выше методику.

Продукт	Исходный реагент
3-хлор-4-[(3,3-дифтор-циклобутил)метокси]бензойная кислота	метил 3-хлор-4-[(3,3-дифтор-циклобутил)метокси]бензоат
3-хлор-4-[[1-(трифторметил)-циклопропил]метокси]бензойная кислота	метил 3-хлор-4-[[1-(трифтор-метил)циклопропил]метокси]-бензоат
4-[(3,3-дифторциклопентил)-метокси]-3-метоксибензойная кислота	метил 4-[(3,3-дифторцикло-пентил)метокси]-3-метокси-бензоат
4-[(3,3-дифторциклобутил)-метокси]-3-метоксибензойная кислота	метил 4-[(3,3-дифторцикло-бутил)метокси]-3-метокси-бензоат
3-метокси-4-[[1-(трифторметил)-циклопропил]метокси]бензойная кислота	метил 3-метокси-4-[[1-(трифтор-метил)циклопропил]метокси]-бензоат
3-метокси-4-(2,2,3,3-тетрафтор-пропокси)бензойная кислота	метил 3-метокси-4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензоат

[00408] [(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-ил]-[4-[(3,3-дифторциклобутил)-метилметиламино]-3-метоксифенил]метанон

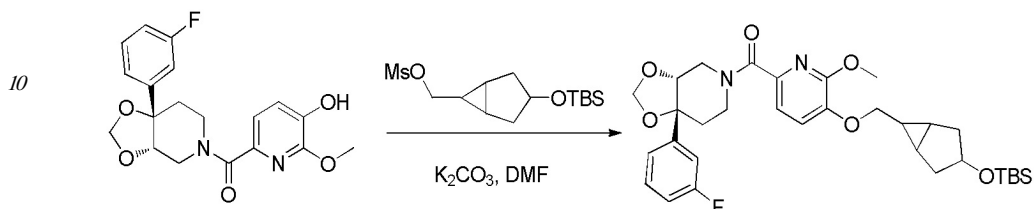


[00409] (4-(((3,3-дифторциклобутил)метил)амино)-3-метокси-фенил)((3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]-пиридин-5(6H)-ил)метанон (8,1 мг, 0,017 ммоль) растворяли в DMF (100 мкл). Добавляли K₂CO₃ (7,0 мг, 0,051 ммоль) и MeI (5 мкл, 0,08 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мкл) и DMF (850 мкл), фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ, используя HCl в качестве модификатора. Чистые фракции собирали, и удаляли испарением растворители при пониженном давлении с получением [(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-ил]-[4-[(3,3-дифтор-циклобутил)метилметиламино]-3-метоксифенил]

метанона (2,5 мг, 30,0%) в виде бесцветной пленки. ESI-MS m/z рассчитано 490,5, обнаружено 491,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,29 мин (время анализа 3 мин).

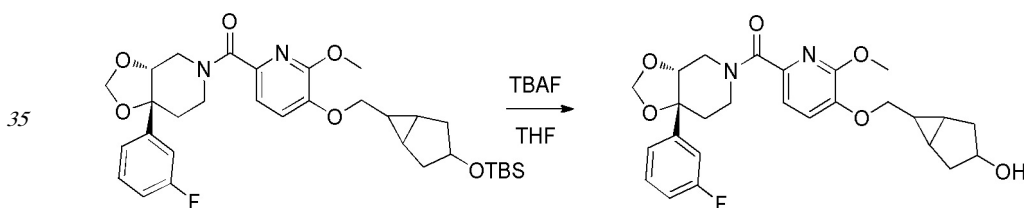
[00410] (5-((3,3-дифторбицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метокси)-6-метоксипиридин-2-ил)((3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6H)-ил)метанон

[00411] Стадия 1: (5-((3-((третбутилдиметилсилил)окси)-бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метокси)-6-метоксипиридин-2-ил)-((3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]-пиридин-5(6H)-ил)метанон



[00412] К раствору [(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-ил]-(5-гидрокси-6-метокси-2-пиридил)метанона (400 мг, 1,07 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли карбонат калия (221 мг, 1,60 ммоль), затем добавляли (3-((третбутилдиметилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метил-метансульфонат (377 мг, 1,18 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение ночи. В реакционную смесь повторно добавляли (3-((третбутилдиметилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метил-метансульфонат (377 мг, 1,18 ммоль) и нагревали при 140°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, смесь распределяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (4x), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (20-30% EtOAc-Гекс) с получением (5-((3-((третбутилдиметилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метокси)-6-метоксипиридин-2-ил)-((3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6H)-ил)-метанона (220 мг, 34,4%). ESI-MS m/z рассчитано 598,3, обнаружено 599,5 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,65 мин (время анализа 3 мин).

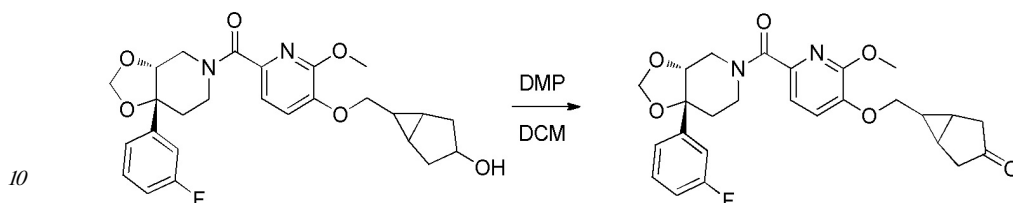
[00413] Стадия 2: ((3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6H)-ил)(5-((3-гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метокси)-6-метоксипиридин-2-ил)метанон



[00414] К раствору (5-((3-((третбутилдиметилсилил)окси)-бицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метокси)-6-метоксипиридин-2-ил)-((3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6H)-ил)метанона (220 мг, 0,37 ммоль) в THF (5 мл) добавляли тетрабутиламмония фторид (108 мкл, 0,37 ммоль). Смесь нагревали при 70°C в течение 1 часа. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 24 часов и распределяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (80-100% EtOAc-гексаны) с получением ((3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6H)-ил)(5-((3-

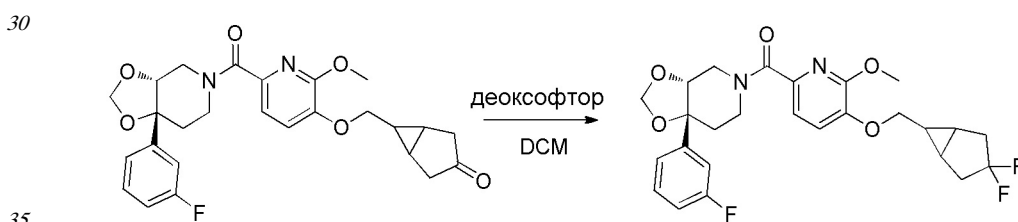
гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метокси)-6-метоксипиридин-2-ил)метанона (105 мг, 56%). ESI-MS m/z рассчитано 484,2, обнаружено 485,5 ($M+1$)+; время удерживания: 1,71 мин (время анализа 3 мин).

[00415] Стадия 3: 6-[[6-[(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбонил]-2-метокси-3-пиридил]оксиметил]бицикло[3.1.0]гексан-3-он



[00416] К раствору ((3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6H)-ил)(5-((3-гидроксибицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метокси)-6-метоксипиридин-2-ил)метанона (90 мг, 0,19 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли реактив Десса-Мартина (87 мг, 0,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, разбавляли с помощью DCM, промывали насыщенным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2х), насыщенным водным раствором NaHCO_3 , насыщенным водным раствором NaCl , сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией с получением 6-[[6-[(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбонил]-2-метокси-3-пиридил]оксиметил]бицикло[3.1.0]гексан-3-она (72 мг, 80%) в виде смеси диастереомеров. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,44 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,36 (тд, $J=8,0, 5,9$ Гц, 1H), 7,20-7,06 (м, 3H), 7,07-6,95 (м, 1H), 5,37-5,21 (м, 1H), 4,89 (д, $J=28,4$ Гц, 1H), 4,40 (дт, $J=28,2, 4,3$ Гц, 1H), 4,12-3,90 (м, 8H), 3,82-3,52 (м, 1H), 2,65 (дд, $J=20,8, 2,7$ Гц, 2H), 2,37-2,08 (м, 4H), 1,67 (с, 2H), 1,10-0,90 (м, 1H). ESI-MS m/z рассчитано 482,2, обнаружено 483,7 ($M+1$)+; время удерживания: 1,77 мин (время анализа 3 мин).

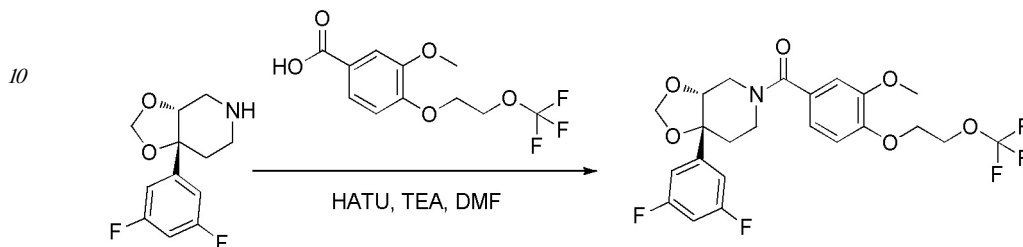
[00417] Стадия 4: (5-((3,3-дифторбицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метокси)-6-метоксипиридин-2-ил)((3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6H)-ил)метанон



[00418] Раствор 6-[[6-[(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-карбонил]-2-метокси-3-пиридил]оксиметил]бицикло[3.1.0]гексан-3-она (23 мг, 0,05 ммоль) в DCM (2 мл) и EtOH (0,6 мкл, 0,010 ммоль) продували азотом в течение 5 минут. Добавляли деоксофтор (26 мг, 0,12 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 30 минут. В реакционную смесь опять добавляли деоксофтор (26 мг, 0,12 ммоль) и нагревали при 50°C в течение 18 часов. В реакционную смесь опять добавляли деоксофтор (26 мг, 0,12 ммоль) и нагревали при 50°C в течение 60 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка колоночной хроматографией (40-60% EtOAc-гексаны) давала (5-((3,3-дифторбицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метокси)-6-метоксипиридин-2-ил)((3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]-пиридин-5(6H)-ил)метанон (5,5 мг, 20,6%). ^1H ЯМР

(400 МГц, CDCl₃) δ 7,43 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,36 (тд, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,13-7,06 (м, 1H), 7,00 (дд, J=9,7, 7,4 Гц, 1H), 5,30 (т, J=15,3 Гц, 1H), 4,89 (д, J=28,6 Гц, 1H), 4,38 (дд, J=18,1, 14,0 Гц, 1H), 4,09-3,85 (м, 8H), 3,79-3,55 (м, 1H), 2,51-2,08 (м, 6H), 1,47 (с, 2H), 1,24 (дт, J=11,4, 6,4 Гц, 1H). ESI-MS m/z рассчитано 504,2, обнаружено 505,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,84 мин (время анализа 3 мин).

[00419] [(3aR,7aR)-7a-(3,5-дифторфенил)-3a,4,6,7-тетра-гидро[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-ил]-[3-метокси-4-[2-(трифтор-метокси)этокси]фенил]метанон



[00420] В колбу объемом 20 мл загружали (3aR,7aR)-7a-(3,5-дифторфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-3aH-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин (215 мг, 0,89 ммоль), 3-метокси-4-[2-(трифторметокси)этокси]-бензойную кислоту (250 мг, 0,89 ммоль) и HATU (372,8 мг, 0,98 ммоль). Добавляли безводный DMF (3,5 мл), и смесь перемешивали до полного растворения твердых веществ. Добавляли триэтиламин (497 мкл, 3,56 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов, после чего анализ методом LCMS показывал, что реакция прошла полностью. Добавляли воду и насыщенный водный раствор NaCl. Образовавшийся смолообразный материал отделяли от водной фазы и растворяли в DCM (50 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, и растворитель испаряли при пониженном давлении. Продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 24 г), используя градиент AcOEt (0-100% в течение 15 минут) в гексанах. Продукт элюировали при 65-85% этилацетата (время анализа 10-13 мин). Чистые фракции собирали, и растворители удаляли при пониженном давлении. [(3aR,7aR)-7a-(3,5-дифторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-ил]-[3-метокси-4-[2-(трифтор-метокси)этокси]фенил]метанон (268 мг, 59,4%) выделяли в виде твердой желтовато-белой пены. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,11 (уш.с, 1H), 7,06 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 6,96-6,87 (м, 3H), 6,76 (тт, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 5,31 (с, 1H), 4,85 (с, 1H), 4,42-4,25 (м, 4H), 4,2-4,0 (уш.д, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,72 (уш.с, 3H), 2,32-1,90 (уш.м, 2H).

ESI-MS m/z рассчитано 503,1, обнаружено 504,0 (M+1)⁺; время удерживания: 1,91 мин (время анализа 3 мин).

[00421] Следующие соединения получали, используя приведенную выше методику.

Продукт	Кислота	Амин
(4-изопропокси-3-метилфенил)-(6-фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метанон	4-изопропокси-3-метилбензойная кислота	6-фенил-3-аза-бицикло[4.1.0]гептан
[3-метокси-4-[2-(трифторметокси)этокси]фенил]-(6-фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-метанон	3-метокси-4-[2-(трифторметокси)этокси]бензойная кислота	6-фенил-3-аза-бицикло[4.1.0]гептан
(4-изопентилокси-3-метокси-фенил)-(6-фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-метанон	4-изопентилокси-3-метокси-бензойная кислота	6-фенил-3-аза-бицикло[4.1.0]гептан
[4-(1-гидрокси-1-метилэтил)-3-метокси-фенил]-(6-фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-метанон	4-(1-гидрокси-1-метилэтил)-3-метокси-бензойная кислота	6-фенил-3-аза-бицикло[4.1.0]гептан
[3-метокси-4-(тетрагидрофуран-2-илметокси)фенил]-(6-фенил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-метанон	3-метокси-4-(тетрагидрофуран-2-илметокси)-бензойная кислота	6-фенил-3-аза-бицикло[4.1.0]гептан

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

	[(3aR,7aR)-7a-[6-(трифторметил)-2-пиридил]-3а,4,6,7-тетрагидро-[1,3]-диоксол[4,5-с]-пириндин-5-ил]-[5-[(3,3-дифторцикло-бутил)метокси]-6-метокси-2-пиридил]-метанон	5-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]-6-метоксипиридин-2-карбоновая кислота	(3aR,7aR)-7a-[6-(трифторметил)-2-пиридил]-4,5,6,7-тетрагидро-3aH-[1,3]диоксол[4,5-с] пиридин
5	[3-метокси-4-[2-(три-фторметокси)этокси]-фенил]-[(1S,6R)-6-(2-пиридил)-3-аза-бицикло[4.1.0]гептан-3-ил]метанон	3-метокси-4-[2-(трифторметокси)-этокси]бензойная кислота	(1S,6R)-6-(2-пиридил)-3-аза-бицикло[4.1.0] гептан
	[3-метокси-4-[2-(три-фторметокси)этокси]-фенил]-[(1R,6S)-6-(2-пиридил)-3-аза-бицикло[4.1.0]гептан-3-ил]метанон	3-метокси-4-[2-(трифторметокси)-этокси]бензойная кислота	(1R,6S)-6-(2-пиридил)-3-аза-бицикло[4.1.0] гептан
10	[(3aR,7aR)-7a-фенил-3а,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксол[4,5-с]-пиридин-5-ил]-[6-метокси-5-[[1-(три-фторметил)цикло-пропил]метокси]-2-пиридил]метанон	6-метокси-5-[[1-(трифторметил)-циклопропил]-метокси]пиридин-2- карбоновая кислота	(3aR,7aR)-7a-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-3aH-[1,3]диоксол[4,5-с]пиридин
	[(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3а,4,6,7-тетрагидро [1,3]-диоксол[4,5-с]-пиридин-5-ил]-[6-метокси-5-(2,2,2-трифтор-1-метил-этокси)-2-пиридил]ме- танон	6-метокси-5-(2,2,2-трифтор-1-мети лэтокси)-пиридин-2-карбоновая кислота	(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-4,5,6,7-тетрагид ро-3aH-[1,3]диоксол[4,5-с]пиридин
15	[(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3а,4,6,7-тетрагидро [1,3]-диоксол[4,5-с]-пиридин-5-ил]-[6-метокси-5-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-2-пиридил]мета- нон	6-метокси-5-(2,2,3,3-тетра-фторпро покси)-пиридин-2-карбоновая кис- лота	(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-4,5,6,7-тетрагид ро-3aH-[1,3]диоксол[4,5-с]пиридин
	[(3aR,7aR)-7a-(2,3-дифторфенил)-3а,4,6,7-тетра гидро[1,3]-диоксол[4,5-с]-пиридин-5-ил]-[6-ме токси-5-(2,2,2-трифтор-1-метил-этокси)-2-пири дил]-метанон	6-метокси-5-(2,2,2-трифтор-1-мети лэтокси)-пиридин-2-карбоновая кислота	(3aR,7aR)-7a-(2,3-дифторфенил)-4,5,6,7-тетра гидро-3aH-[1,3]диоксол[4,5-с]пиридин
20	[(3aR,7aR)-7a-(2,3-дифторфенил)-3а,4,6,7-тетра гидро[1,3]-диоксол[4,5-с]-пиридин-5-ил]-[6-ме токси-5-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-2-пиридил] метанон	6-метокси-5-(2,2,3,3-тетра-фторпро покси)-пиридин-2-карбоновая кис- лота	(3aR,7aR)-7a-(2,3-дифторфенил)-4,5,6,7-тетра гидро-3aH-[1,3]диоксол[4,5-с]пиридин
	[(3aR,7aR)-7a-(2-пиридил)-3а,4,6,7-тетрагидро- [1,3]-диоксол[4,5-с]-пиридин-5-ил]-[6-метокси-5-[[1-(три-фторметил)цикло-пропил]метокси]-2- пиридил]метанон	6-метокси-5-[[1-(трифторметил)- циклопропил]-метокси]пиридин-2- карбоновая кислота	(3aR,7aR)-7a-(2-пиридил)-4,5,6,7-тетрагидро- 3aH-[1,3]диоксол[4,5-с]пиридин
25	[(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3а,4,6,7-тетрагидро [1,3]-диоксол[4,5-с]-пиридин-5-ил]-[4-(дифтор метил-сульфонил)фенил]-метанон	4-(дифторметил-сульфонил)-бензой- ная кислота	(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-4,5,6,7-тетрагид ро-3aH-[1,3]диоксол[4,5-с]пиридин
	[7,7-дифтор-6-(2-пиридил)-3-аза-бицикло[4.1.0] гептан-3-ил]-[3-метокси-4-[2-(трифторметокси)- этокси]фенил]метанон	3-метокси-4-[2-(трифторметокси)- этокси]бензойная кислота	7,7-дифтор-6-(2-пиридил)-3-аза-бицикло [4.1.0]гептан
	[4-[(3,3-дифтор-циклобутил)метокси]-3-метокси- фенил]-[7,7-дифтор-6-(2-пиридил)-3-азабицикло [4.1.0]-гептан-3-ил]метанон	4-[(3,3-дифторциклобутил)метокси] -3-метоксибензойная кислота	7,7-дифтор-6-(2-пиридил)-3-аза-бицикло [4.1.0]гептан
30	[(3aR,7aR)-7a-(2,3-дифторфенил)-3а,4,6,7-тетра гидро[1,3]-диоксол[4,5-с]-пиридин-5-ил]-[3-ме токси-4-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метил-этокси]фе- нил]метанон	3-метокси-4-[(1S)-2,2,2-трифтор-1- метил-этокси]бензойная кислота	(3aR,7aR)-7a-(2,3-дифторфенил)-4,5,6,7-тетра гидро-3aH-[1,3]диоксол[4,5-с]пиридин
	[(3aR,7aR)-7a-(2,3-дифторфенил)-3а,4,6,7-тетра гидро-[1,3]-диоксол[4,5-с]-пиридин-5-ил]-[3- ме токси-4-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метил-этокси] фе нил]метанон	3-метокси-4-[(1R)-2,2,2-трифтор-1- метил-этокси]бензойная кислота	(3aR,7aR)-7a-(2,3-дифторфенил)-4,5,6,7-тетра гидро-3aH-[1,3]диоксол[4,5-с]пиридин
35	[(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3а,4,6,7-тетрагидро- [1,3]-диоксол[4,5-с]-пиридин-5-ил]-[4-(2-фор- 2-метил-пропокси)-3-метил-фенил]метанон	4-(2-фтор-2-метилпропокси)-3-мети лбензойная кислота	(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-4,5,6,7-тетрагид ро-3aH-[1,3]диоксол[4,5-с]пиридин
	[(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3а,4,6,7-тетрагидро- [1,3]-диоксол[4,5-с]-пиридин-5-ил]-[5-[(3,3-ди фторцикло-бутил)метокси]-6-метокси-2-пиридил] -метанон	5-[(3,3-дифторциклобутил)метокси] -6-метоксипиридин-2-карбоновая кислота	(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-4,5,6,7-тетрагид ро-3aH-[1,3]диоксол[4,5-с]пиридин
40	[(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3а,4,6,7-тетрагидро [1,3]-диоксол[4,5-с]-пиридин-5-ил]-[3-хлор-4-[2- (трифторметокси)-этокси]фенил]метанон	3-хлор-4-[2-(трифторметокси)- этокси]бензойная кислота	(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-4,5,6,7-тетрагид ро-3aH-[1,3]диоксол[4,5-с]пиридин
	[3-хлор-4-[2-(трифтор-метокси)этокси]фенил]-[(1S,6R)-6-(2-пиридил)-8-окса-3-аза-бицикло[4.2.0] октан-3-ил]метанон	3-хлор-4-[2-(трифторметокси)- этокси]бензойная кислота	(1S,6R)-6-(2-пиридил)-8-окса-3-азабицикло [4.2.0]-октан
	[3-хлор-4-[2-(трифтор-метокси)этокси]фенил]-[(1R,6R)-6-(2-пиридил)-8-окса-3-аза-бицикло[4.2.0] октан-3-ил]метанон	3-хлор-4-[2-(трифторметокси)- этокси]бензойная кислота	(1R,6R)-6-(2-пиридил)-8-окса-3-азабицикло [4.2.0]-октан
45	[(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-3а,4,6,7-тетрагидро- [1,3]-диоксол[4,5-с]-пиридин-5-ил]-[4-[2-(2,2- дифторцикло-пропил)этокси]-3-метоксифенил] метанон	4-[2-(2,2-дифтор-циклопропил)- этокси]-3-метоксibenзойная кисло- та	(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-4,5,6,7-тетрагид ро-3aH-[1,3]диоксол[4,5-с]пиридин
	[(3aR,7aR)-7a-[4-(трифторметил)-2-пиридил]-3а,4,6,7-тетрагидро-[1,3]-диоксол[4,5-с]-пири дин-5-ил]-[6-метокси-5-[2-(трифтор-метокси)	6-метокси-5-[2-(трифторметокси)- этокси]пиридин-2-карбоновая кис- лота	(3aR,7aR)-7a-[4-(трифторметил)-2-пиридил]- 4,5,6,7-тетрагидро-3aH-[1,3]диоксол[4,5-с] пиридин

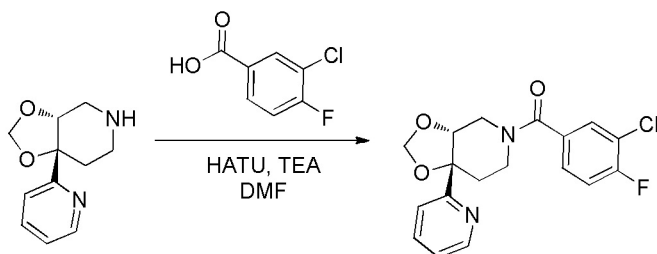
[illegible]

[illegible]

	пропил]метокси]фенил]-метанон		
	[(3aR,7aR)-7a-[4-(трифторметил)-2-пиридил]-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]-диоксоло[4,5-с]-пиридин-5-ил]-[3-метокси-4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-фенил]метанон	3-метокси-4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-бензойная кислота	(3aR,7aR)-7a-[4-(трифторметил)-2-пиридил]-4,5,6,7-тетрагидро-3aH-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин
5	[(3aR,7aR)-7a-(3,5-дифторфенил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]-диоксоло[4,5-с]-пиридин-5-ил]-[3-метокси-4-[2-(трифтор-метокси)этокси]фенил]-метанон	3-метокси-4-[2-(трифторметокси)-этокси]бензойная кислота	(3aR,7aR)-7a-(3,5-дифторфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-3aH-[1,3]диоксоло-[4,5-с]пиридин
	[(3aR,7aR)-7a-(4-метокси-2-пиридил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]-пиридин-5-ил]-[3-метокси-4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-фенил]метанон	3-метокси-4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-бензойная кислота	(3aR,7aR)-7a-(4-метокси-2-пиридил)-4,5,6,7-тетрагидро-3aH-[1,3]диоксоло-[4,5-с]пиридин
10	[(3aR,7aR)-7a-[4-(трифторметил)-2-пиридил]-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]-диоксоло[4,5-с]-пиридин-5-ил]-[4-(2-фтор-2-метилпропокси)-3-метил-фенил]метанон	4-(2-фтор-2-метилпропокси)-3-метилбензойная кислота	(3aR,7aR)-7a-[4-(трифторметил)-2-пиридил]-4,5,6,7-тетрагидро-3aH-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин
	[(3aR,7aR)-7a-(3-фтор-2-пиридил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]-диоксоло[4,5-с]-пиридин-5-ил]-[4-[(3,3-дифторцикло-бутил)метокси]-3-метокси-фенил]метанон	4-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]-3-метоксибензойная кислота	(3aR,7aR)-7a-(3-фтор-2-пиридил)-4,5,6,7-тетрагидро-3aH-[1,3]диоксоло-[4,5-с]пиридин

15 [00422] (3-хлор-4-((3,3-дифторциклобутил)метокси)фенил)-((3aR,7aR)-7a-(пиридин-2-ил)тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]-пиридин-5(6H)-ил)метанон

[00423] Стадия 1: [(3aR,7aR)-7a-(2-пиридил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-ил]-(3-хлор-4-фтор-фенил)метанон



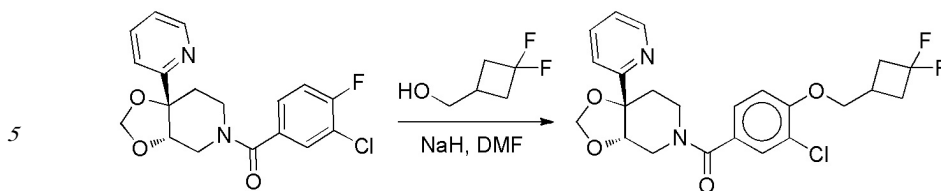
[00424] Раствор 3-хлор-4-фторбензойной кислоты (440 мг, 2,52 ммоль) в DMF (7,2 мл) обрабатывали с помощью HATU (960 мг, 2,5 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут. К смеси добавляли раствор (3aR,7aR)-7a-(пиридин-2-ил)гексагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридина (500 мг, 2,4 ммоль) и триэтиламина (2,5 мл, 14,5 ммоль) в DMF (7,1 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Продукт разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические фазы промывали водой, насыщенным водным раствором NaCl, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Очистка флэш-хроматографией (этилацетат-гексаны 10-50%) давала [(3aR,7aR)-7a-(2-пиридил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-5-ил]-(3-хлор-4-фторфенил)метанон (643 мг, 73%), который непосредственно использовали в следующей реакции. ESI-MS m/z рассчитано 362,8, обнаружено 363,13 (M+1)⁺; время удерживания: 1,27 мин (время анализа 3 мин).

[00425] Следующие соединения получали, используя приведенную выше методику.

Продукт	Амин	Бензойная кислота
(3-хлор-4-фторфенил)((3aR,7aR)-7a-(пиридин-2-ил)тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]-пиридин-5(6H)-ил)метанон	[диметиламино-(триазоло[5,4-b]-пиридин-3-ил-окси)метил]-диметиламмоний	3-хлор-4-фтор-бензойная кислота
(4-фтор-3-(трифторметил)-фенил)((3aR,7aR)-7a-(пиридин-2-ил)тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-с]-пиридин-5(6H)-ил)метанон	[диметиламино-(триазоло[5,4-b]-пиридин-3-ил-окси)метил]-диметиламмоний	4-фтор-3-(трифторметил)-бензойная кислота
(3-хлор-4-фторфенил)-((3aR,7aR)-7a-(3-фтор-фенил)тетрагидро-[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6H)-ил)метанон	(3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)гексагидро-[1,3]-диоксоло[4,5-с]-пиридин	3-хлор-4-фтор-бензойная кислота

[00426] Стадия 2: (3-хлор-4-((3,3-дифторциклобутил)-метокси)фенил)((3aR,7aR)-7a-

(пиридин-2-ил)тетрагидро[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6Н)-ил)метанон



[00427] Раствор (3,3-дифторциклобутил)метанола (118 мг, 0,96 ммоль) в DMF (1 мл) обрабатывали гидридом натрия (42 мг, 1,06 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут. Добавляли [(3aR,7aR)-7a-(2-пиридил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6Н)-ил)-(3-хлор-4-фторфенил)метанон (175 мг, 0,48 ммоль) в виде раствора в DMF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, разбавляли этилацетатом (75 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaCl (1×75 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле: колонка 4 граммов силикагеля, градиент 25-75% этилацетат/гексан в течение 15 минут, с получением [(3aR,7aR)-7a-(2-пиридил)-3a,4,6,7-тетрагидро-[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6Н)-ил)-(3-хлор-4-(3,3-дифторциклобутил)метокси)фенил]метанона (130 мг, 58%) в виде вязкого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,58 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,62 (д, J=25,5 Гц, 2H), 7,44 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,93 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,32 (с, 1H), 4,85 (с, 1H), 4,0 (с, 1H), 4,09 (д, J=5,2 Гц, 2H), 3,87 (т, J=53,2 Гц, 4H), 2,69 (дд, J=45,1, 10,2 Гц, 5H), 2,35 (с, 1H), 2,09 (д, J=63,9 Гц, 1H). ESI-MS m/z рассчитано 464,1, обнаружено 465,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,57 мин (время анализа 3 мин).

[00428] Следующие соединения получали, используя приведенную выше методику.

Продукт	Исходный реагент
(3-хлор-4-(неопентилокси)-фенил)((3aR,7aR)-7a-(пиридин-2-ил)-тетрагидро-[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6Н)-ил)метанон	(3-хлор-4-фторфенил)-((3aR,7aR)-7a-(пиридин-2-ил)тетрагидро[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6Н)-ил)метанон
(3-хлор-4-(4,4,4-трифтор-2-метилбutoкси)фенил)((3aR,7aR)-7a-(пиридин-2-ил)тетрагидро[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6Н)-ил)метанон	(3-хлор-4-фторфенил)-((3aR,7aR)-7a-(пиридин-2-ил)тетрагидро[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6Н)-ил)метанон
(3-хлор-4-(3,3-дифторцикло-бутил)метокси)фенил)((3aR,7aR)-7a-(пиридин-2-ил)тетрагидро[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6Н)-ил)-метанон	(3-хлор-4-фторфенил)-((3aR,7aR)-7a-(пиридин-2-ил)тетрагидро[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6Н)-ил)метанон
(3-хлор-4-(2,2-дифторцикло-пропил)метокси)фенил)((3aR,7aR)-7a-(пиридин-2-ил)тетрагидро[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6Н)-ил)метанон	(3-хлор-4-фторфенил)-((3aR,7aR)-7a-(пиридин-2-ил)тетрагидро[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6Н)-ил)метанон
(4-(2-(третбутокси)этокси)-3-хлорфенил)((3aR,7aR)-7a-(пиридин-2-ил)тетрагидро-[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6Н)-ил)метанон	(3-хлор-4-фторфенил)-((3aR,7aR)-7a-(пиридин-2-ил)тетрагидро[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6Н)-ил)метанон
(4-((2,2-дифторциклопропил)-метокси)-3-(трифторметил)фенил)-((3aR,7aR)-7a-(пиридин-2-ил)-тетрагидро-[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6Н)-ил)метанон	(4-фтор-3-(трифторметил)-фенил)((3aR,7aR)-7a-(пиридин-2-ил)тетрагидро-[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6Н)-ил)метанон
(4-(2,2-дифторпропокси)-3-(трифторметил)фенил)((3aR,7aR)-7a-(пиридин-2-ил)тетрагидро[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6Н)-ил)-метанон	(4-фтор-3-(трифторметил)-фенил)((3aR,7aR)-7a-(пиридин-2-ил)тетрагидро-[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6Н)-ил)метанон
(4-((3,3-дифторциклобутил)метокси)-3-(трифторметил)фенил)((3aR,7aR)-7a-(пиридин-2-ил)тетрагидро[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6Н)-ил)-метанон	(4-фтор-3-(трифторметил)-фенил)((3aR,7aR)-7a-(пиридин-2-ил)тетрагидро-[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6Н)-ил)метанон
((3aR,7aR)-7a-(пиридин-2-ил)-тетрагидро-[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6Н)-ил)(3-(трифторметил)-4-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)-фенил)метанон	(4-фтор-3-(трифторметил)-фенил)((3aR,7aR)-7a-(пиридин-2-ил)тетрагидро-[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6Н)-ил)метанон
(4-(циклобутилметокси)-3-метокси-фенил)((3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-тетрагидро[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6Н)-ил)метанон	(3-хлор-4-фторфенил)-((3aR,7aR)-7a-(3-фтор-фенил)тетрагидро[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6Н)-ил)метанон
(4-(((1г,3R)-3-фторцикло-бутил)метокси)-3-метоксифенил)-((3aR,7aR)-7a-(3-фторфенил)-тетрагидро[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6Н)-ил)метанон	(3-хлор-4-фторфенил)-((3aR,7aR)-7a-(3-фтор-фенил)тетрагидро[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6Н)-ил)метанон

5	(3-хлор-4-(2-(2,2,2-трифтор-этокси)этокси)фенил)((3aR,7aR)-7a-(пиридин-2-ил)тетрагидро[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6H)-ил)-метанон	(3-хлор-4-фторфенил)-((3aR,7aR)-7a-(пиридин-2-ил)тетрагидро[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6H)-ил)-метанон
	(3-хлор-4-(2,2,3,3-тетрафтор-пропокси)фенил)((3aR,7aR)-7a-(пиридин-2-ил)тетрагидро[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6H)-ил)-метанон	(3-хлор-4-фторфенил)-((3aR,7aR)-7a-(пиридин-2-ил)тетрагидро[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6H)-ил)-метанон
	(3-хлор-4-(2,2-дифторпропокси)фенил)((3aR,7aR)-7a-(пиридин-2-ил)-тетрагидро[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6H)-ил)-метанон	(3-хлор-4-фторфенил)-((3aR,7aR)-7a-(пиридин-2-ил)тетрагидро[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6H)-ил)-метанон
	(3-хлор-4-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)фенил)((3aR,7aR)-7a-(пиридин-2-ил)тетрагидро[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6H)-ил)-метанон	(3-хлор-4-фторфенил)-((3aR,7aR)-7a-(пиридин-2-ил)тетрагидро[1,3]-диоксоло[4,5-с]пиридин-5(6H)-ил)-метанон

[00429]В таблице 3 ниже приведены данные анализа для соединений из таблицы 1.

Таблица 3			
Соединение №	LC/MS M+1	LC/RT мин	ЯМР
1	479,00	1,52	1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,41 (д, J=4,3 Гц, 1H), 7,57-7,44 (м, 1H), 7,35 (дт, J=8,4, 4,2 Гц, 1H), 7,19-6,98 (м, 2H), 6,89 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,34 (уш.с, 1H), 4,93 (уш.с, 1H), 4,68 (уш.с, 1H), 4,38 ((уш.м, 1H), 4,08 (д, J=6,4 Гц, 2H), 4,02 (уш.с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,77 (уш.с, 1H), 3,49 (уш.м, 1H), 2,91-2,62 (м, 3H), 2,60-2,42 (м, 2H), 2,33 ((уш.м, 2H).
2	483,20	1,94	
3	501,10	1,15	
4	504,50	1,97	1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,11 (уш.с, 1H), 7,06 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 6,96-6,87 (м, 3H), 6,76 (тт, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 5,31 (с, 1H), 4,85 (с, 1H), 4,42-4,25 (м, 4H), 4,2-4,0 (уш.д, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,72 (уш.с, 3H), 2,32-1,90 ((уш.м, 2H).
5	384,40	1,68	
6	437,25	1,52	
7	432,50	1,54	
8	428,32	1,46	
9	361,40	0,90	
10	337,40	1,89	
11	326,11	1,82	
12	470,40	1,60	1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,11-8,93 (м, 2H), 7,80-7,60 (м, 1H), 7,19-7,00 (м, 3H), 5,38 (с, 1H), 4,96 (с, 1H), 4,54 (с, 1H), 4,40-4,35 (м, 2H), 4,30 (д, J=4,0 Гц, 2H), 4,09 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,87-3,76 (м, 2H), 3,70 (с, 1H), 2,67-2,16 (м, 2H).
13	366,50	1,95	1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,47-7,22 (м, 7H), 6,99 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,72-4,54 (м, 2H), 4,46-4,03 (м, 2H), 3,99-3,74 (м, 2H), 3,66 (дд, J=25,7, 12,9 Гц, 1H), 3,09 (т, J=15,9 Гц, 1H), 2,57-2,25 (м, 1H), 2,21 (д, J=7,8 Гц, 3H), 1,34 (д, J=5,8 Гц, 6H).
14	323,13	1,54	
15	384,13	1,69	
16	354,16	2,00	
17	439,30	1,39	
18	351,18	2,07	
19	354,16	2,04	
20	320,12	1,77	
21	351,18	1,98	
22	439,30	1,39	
23	431,23	1,30	
24	437,25	1,52	
25	413,10	1,15	
26	397,12	1,68	
27	416,40	1,68	
28	348,17	1,68	
29	336,40	1,59	
30	419,26	1,33	
31	419,26	1,33	
32	484,30	1,88	
33	345,50	1,42	
34	445,50	1,18	

5	35	361,16	1,91	
	36	430,28	1,75	
	37	368,16	1,71	
	38	448,28	1,76	
	39	475,20	1,71	
	40	471,00	1,18	
	41	499,50	1,09	
	42	428,28	1,45	
	43	361,25	1,33	
10	44	398,40	1,79	1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,28-7,19 (м, 4H), 7,02-6,94 (м, 2H), 6,81 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,89 (с, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,45 (с, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,14 (с, 2H), 1,74 (с, 2H), 1,38 (с, 6H), 1,04 (с, 1H), 0,88 (т, J=5,3 Гц, 1H).
	45	382,29	1,51	
	46	472,30	1,45	
	47	448,31	1,76	
15	48	484,26	1,88	
	49	382,29	1,50	
	50	453,30	1,32	
	51	466,30	1,87	
	52	421,20	1,80	
20	53	430,29	1,61	
	54	466,40	1,87	
	55	451,90	1,42	
	56	367,50	1,58	
	57	354,50	1,69	
	58	430,29	1,61	
	59	463,00	1,24	
25	60	397,19	1,65	
	61	467,40	1,41	
	62	463,00	1,24	1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,82 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,58 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,29-7,34 (м, 2H), 7,20 (т, J=8,4 Гц, 1H), 5,34 (с, 1H), 4,99 (с, 1H), 4,54-4,25 (м, 5H), 4,07-3,53 (м, 4H), 2,55-2,02 (м, 2H).
	63	429,40	1,69	
30	64	467,20	0,96	1H ЯМР (400 МГц, C ₆ D ₆) δ 8,53 (с, 1H), 7,21-7,04 (м, 3H), 6,78-6,65 (м, J=7,7 Гц, 2H), 6,57 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,15-3,91 (м, 4H), 3,86 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,81-3,70 (м, 4H), 3,68-3,58 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,18-2,95 (м, J=29,0, 16,9 Гц, 2H), 2,27-1,98 (м, J=53,8, 18,8 Гц, 2H).
	65	408,30	1,85	
	66	467,30	1,35	
	67	418,30	1,63	
35	68	469,10	1,40	1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,59 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,85 (тд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,61 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,40-7,26 (м, 1H), 7,06 (д, J=23,8 Гц, 3H), 5,31 (с, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,41 (дд, J=5,3, 3,0 Гц, 2H), 4,33 (с, 1H), 4,29-4,25 (м, 2H), 3,96-3,83 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,73 (д, J=13,9 Гц, 1H), 3,62 (дд, J=6,8, 4,7 Гц, 1H), 3,55-3,45 (м, 1H), 2,30 (д, J=14,7 Гц, 1H), 2,04 (д, J=14,7 Гц, 1H).
	69	461,30	1,50	
	70	429,40	1,68	
40	71	430,28	1,74	1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,44-7,36 (м, 4H), 7,36-7,28 (м, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,07 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,87 (с, 1H), 4,27 (с, 1H), 4,03 (т, J=14,4 Гц, 2H), 3,90 (д, J=8,6 Гц, 3H), 3,70 (с, 3H), 2,13 (с, 2H), 1,62 (с, 1H), 1,52 (д, J=21,4 Гц, 6H).
	72	453,30	1,40	
	73	412,32	1,57	
	74	435,50	171,10	
	75	412,29	1,57	
45	76	361,40	1,34	
	77	382,40	1,96	
	78	489,20	1,60	1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,27 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,09 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,32 (с, 1H), 4,98 (с, 1H), 4,40 (с, 1H), 4,36-4,24 (м, 4H), 4,01 (с, 2H), 3,90 (с, 4H), 3,71 (с, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,58 (с, 2H), 2,18 (с, 1H).
	79	350,30	2,27	

5	80	525,20	2,22	
	81	382,30	1,96	
	82	421,29	1,67	
	83	420,15	2,03	
	84	485,00	1,24	
	85	475,27	1,56	
	86	475,23	1,56	
	87	577,00	1,48	
	88	490,20	1,60	
	89	483,70	1,26	
10	90	461,40	1,36	
	91	412,50	1,73	
15	92	469,10	1,37	1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,64-8,55 (м, 1H), 7,86 (тд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,61 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,35 (ддд, J=7,5, 4,8, 1,0 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,04 (с, 2H), 5,32 (с, 1H), 4,87-4,69 (м, 1H), 4,42 (дд, J=5,3, 3,1 Гц, 2H), 4,34 (уш.с, 1H), 4,31-4,23 (м, 2H), 4,17-3,85 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,74 (д, J=13,5 Гц, 1H), 3,68-3,57 (м, 1H), 3,57-3,45 (м, 1H), 2,37-2,21 (м, 1H), 2,13-1,98 (м, 1H).
	93	487,30	1,53	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8,60 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,08 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,39 (с, 1H), 5,05 (с, 1H), 4,67 (с, 2H), 4,32 (тт, J=8,8, 2,7 Гц, 4H), 4,08 (с, 1H), 3,96-3,69 (м, 5H), 3,62 (с, 1H), 2,25 (д, J=60,2 Гц, 2H).
	94	503,50	1,26	
20	95	415,20	1,45	1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,60 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,86 (тд, J=7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,61 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,35 (ддд, J=7,5, 4,8, 1,0 Гц, 1H), 7,30 (с, 2H), 7,05-6,94 (м, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,73 (уш.с, 1H), 4,31 (уш.с, 1H), 4,05 (д, J=19,6 Гц, 2H), 3,95-3,81 (м, 1H), 3,74 (д, J=13,1 Гц, 1H), 3,67-3,42 (м, 2H), 2,38-2,23 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,14-1,89 (м, J=17,1, 13,4 Гц, 1H), 1,46 (д, J=21,4 Гц, 6H).
	96	488,30	1,54	
	97	421,25	1,67	
	98	366,17	1,97	
25	99	486,30	1,84	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7,36 (дд, J=8,5, 5,3 Гц, 2H), 7,09 (дд, J=16,0, 7,5 Гц, 4H), 6,92 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,85 (с, 1H), 4,32 (дд, J=7,7, 4,9 Гц, 4H), 4,7 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 2,09 (с, 1H), 1,62 (с, 2H).
	100	433,40	1,64	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8,39 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,47 (ддд, J=10,9, 8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,39-7,27 (м, 3H), 6,80 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,31 (уш.с, 1H), 4,91 (уш.с, 1H), 4,66 (уш.с, 1H), 4,43-4,02 (м, 1H), 3,96 (д, J=16,4 Гц, 3H, перекрываемый уш.с, 1H), 3,79 ((уш.м, 1H), 3,50 (уш.с, 1H), 2,28 (с, 3H, перекрываемый уш.м, 2H), 1,55 (с, 3H), 1,50 (с, 3H).
30	101	437,20	0,84	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,45 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,71 (тд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,16 (ддд, J=7,5, 4,8, 1,0 Гц, 1H), 7,05-7,00 (м, 2H), 6,95 (дд, J=8,1, 1,9 Гц, 1H), 4,45-4,38 (м, 2H), 4,31-4,24 (м, 2H), 3,90 (уш.с, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,74 (уш.с, 1H), 3,46 (уш.с, 1H), 3,28 (уш.с, 1H), 2,59 (уш.с, 1H), 2,10 (с, 1H), 1,70 (с, 1H), 1,28 (дд, J=9,1, 4,4 Гц, 1H), 1,05 (уш.с, 1H).
	102	452,10	1,81	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7,44-7,36 (м, 4H), 7,36-7,28 (м, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,09 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,31 (с, 1H), 4,87 (с, 1H), 4,28 (т, J=6,9 Гц, 3H), 4,07 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,77 (д, J=49,0 Гц, 3H), 2,70 (квт, J=10,6, 7,0 Гц, 2H), 2,21 (д, J=29,3 Гц, 2H).
40	103	504,30	1,69	
	104	396,21	1,63	
	105	503,00	1,26	
	106	439,20	1,43	
	107	470,19	1,36	
	108	487,10	1,49	
	109	432,28	1,90	
	110	435,20	1,47	
	111	476,20	1,59	
45	112	499,30	1,12	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8,64 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,21 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,13-7,07 (м, 1H), 6,91 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,39 (с, 1H), 4,99 (с, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,62 (д, J=15,1 Гц, 1H), 4,38-4,21 (м, 4H), 4,14 (с, 3H), 3,97 (дд, J=15,1, 2,1 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,84-3,79 (м, 1H), 3,08-2,86 (м, 1H), 2,21 (д, J=14,6 Гц, 1H), 1,69-1,61 (м, 1H).
	113	350,30	1,69	
	114	380,20	1,78	
	115	380,50	1,89	

5	116	457,50	1,54	
	117	452,20	1,84	
	118	490,20	1,69	
	119	431,50	1,96	
	120	414,50	1,91	1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,44-7,36 (м, 4H), 7,36-7,28 (м, 3H), 6,84-6,78 (м, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,87 (с, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,98 (т, J=15,7 Гц, 3H), 3,75 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,16 (д, J=36,8 Гц, 2H), 1,52 (д, J=21,4 Гц, 6H).
10	121	431,20	1,75	
	122	486,50	1,85	1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,36 (дд, J=8,5, 5,2 Гц, 2H), 7,09 (дд, J=16,0, 7,5 Гц, 4H), 6,92 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,85 (с, 1H), 4,38-4,27 (м, 5H), 4,07 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 2,09 (с, 1H), 1,61 (с, 2H).
	123	509,00	1,25	
	124	432,32	1,89	
	125	399,50	1,95	
15	126	476,20	1,61	
	127	469,40	1,56	
	128	491,30	1,58	
	129	471,40	1,69	
	130	480,00	1,47	1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) были обнаружены 2 конформера (приблизительно 30:70) δ 8,60 (уш.с, 1H), 7,87-7,72 (м, 1H), 7,66 (дд, J=22,8, 7,5 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,26 (уш.м, 1H), 7,13 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,36 (с, 30% 1H), 5,29 (с, 70% 1H), 4,95 (с, 30% 1H), 4,84 (с, 70% 1H), 4,60 (уш.м, 30% 1H), 4,51 (уш.м, 70% 1H), 4,33-4,28 (м, 1H), 4,23-4,05 (м, 3H), 4,02 (с, 70% 3H), 3,97 (с, 30% 3H), 3,94-3,69 (м, 2H), 2,44 (уш.м, 1H), 2,24-1,96 (м, 1H), 1,21-1,08 (м, 2H), 0,97 (с, 2H).
20	131	486,23	1,89	1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,40 (с, 1H), 7,37-7,27 (м, 2H), 7,24 (дд, J=5,2, 3,6 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,08 (дд, J=8,2, 1,7 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,31 (с, 1H), 4,85 (с, 1H), 4,28 (т, J=6,9 Гц, 2H), 4,25-3,93 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,85-3,54 (м, 3H), 2,70 (квт, J=10,6, 7,0 Гц, 2H), 2,32-1,92 (м, 2H).
	132	482,20	1,33	1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,52 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,41 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,32 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,11-6,83 (м, 3H), 4,59-3,90 (м, 8H), 3,88 (с, 3H), 3,81-3,40 (м, 6H), 2,80-1,40 (м, 2H).
25	133	380,40	1,78	1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,35-7,22 (м, 6H), 7,22-7,17 (м, 1H), 6,81 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,92 (с, 1H), 3,82 (с, 2H), 3,49 (с, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,14 (д, J=41,4 Гц, 2H), 1,57 (д, J=27,3 Гц, 2H), 1,38 (с, 6H), 1,08 (с, 1H), 0,89 (т, J=5,2 Гц, 1H).
	134	351,40	1,77	
	135	451,40	1,45	
	136	434,40	2,06	
	137	490,20	1,67	
30	138	479,30	1,76	
	139	460,40	1,81	1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,41-7,37 (м, 4H), 7,36-7,28 (м, 1H), 7,11 (уш.с, 1H), 7,08 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,30 (уш.с, 1H), 4,87 (с, 1H), 4,27 ((уш.м, 1H), 4,08 (д, J=6,3 Гц, 2H, перекрываемый уш.с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,70 (уш.с, 3H), 2,89-2,61 (м, 3H), 2,61-2,35 (м, 2H), 2,07 (д, уш.м, 2H).
35	140	479,30	1,75	
	141	547,10	1,80	1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,83 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=10,5, 7,7 Гц, 2H), 7,09 (с, 1H), 7,04 (с, 2H), 5,31 (с, 1H), 4,75 (с, 1H), 4,42 (дд, J=5,3, 3,1 Гц, 2H), 4,37-4,22 (м, 3H), 4,04-3,85 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,75-3,57 (м, 2H), 3,55-3,43 (м, 1H), 2,37-2,17 (м, 1H), 2,15-1,97 (м, 1H).
	142	459,40	1,88	
	143	329,12	1,50	
	144	473,30	1,78	
40	145	491,20	1,69	
	146	465,20	1,56	1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,58 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,62 (д, J=25,5 Гц, 2H), 7,44 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,93 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,32 (с, 1H), 4,85 (с, 1H), 4,40 (с, 1H), 4,09 (д, J=5,2 Гц, 2H), 3,87 (т, J=53,2 Гц, 4H), 2,69 (дд, J=45,1, 10,2 Гц, 5H), 2,35 (с, 1H), 2,09 (д, J=63,9 Гц, 1H), 1,58 (с, 3H).
45	147	366,30	1,79	
	148	468,29	1,78	
	149	493,20	1,76	
	150	468,26	1,78	1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,40 (дд, J=7,6, 5,7 Гц, 4H), 7,36-7,28 (м, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,08 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,87 (с, 1H), 4,37-4,26 (м, 4H), 4,08 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,71 (с, 2H), 2,20 (д, J=35,6 Гц, 2H), 1,60 (с, 2H).
	151	394,10	2,30	

5	152	449,30	1,95	
	153	538,40	1,89	
	154	483,20	1,29	
	155	503,20	1,95	
	156	457,40	1,54	
10	157	473,10	1,54	1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,61 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,89 (тд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,63 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,45 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=7,0, 5,3 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,31 (с, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,46 (дд, J=5,5, 2,6 Гц, 2H), 4,40 (д, J=4,6 Гц, 2H), 4,37-4,29 (м, 1H), 3,89-3,71 (м, 2H), 3,55-3,46 (м, 2H), 2,36-2,21 (м, 1H), 2,08-1,88 (м, 1H).
	158	398,30	1,93	
	159	471,40	1,81	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7,46-7,36 (м, 5H), 7,31 (ддд, J=6,7, 5,5, 2,4 Гц, 1H), 7,20-7,13 (м, 1H), 4,50-4,32 (м, 3H), 4,30 (дд, J=5,3, 3,1 Гц, 2H), 4,05 (д, J=4,4 Гц, 4H), 3,98 (с, 1H), 3,96-3,88 (м, 1H), 3,84-3,61 (м, 1H), 2,26 (ддд, J=20,3, 12,1, 4,5 Гц, 1H), 2,20-2,10 (м, 1H).
15	160	454,40	1,28	
	161	414,40	1,91	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7,39 (т, J=4,5 Гц, 4H), 7,37-7,28 (м, 3H), 6,83-6,78 (м, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,87 (с, 1H), 4,29 (с, 1H), 3,96 (д, J=16,4 Гц, 3H), 3,74 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,12 (с, 2H), 1,52 (д, J=21,4 Гц, 7H).
	162	505,20	1,80	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7,42 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,20 (т, J=21,1 Гц, 3H), 5,30 (д, J=28,2 Гц, 1H), 4,81 (д, J=35,5 Гц, 1H), 4,39 (т, J=39,8 Гц, 5H), 4,17-3,60 (м, 7H), 2,18 (дд, J=82,8, 67,7 Гц, 2H), 1,63 (с, 1H).
20	163	504,30	1,87	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7,37-7,30 м, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,10-6,95 (м, 3H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,30 (уш.с, 1H), 4,79 (уш.с, 1H), 4,35-4,20 (м, 5H), 4,05-3,92 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,82-3,55(м, 3H), 2,42-2,28 (м, 1H), 2,18-2,06 (м, 1H).
	164	485,10	1,70	
	165	453,10	1,53	
	166	475,10	1,51	
	167	459,30	1,76	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7,81 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,41-7,28 (м, 3H), 6,85-6,75 (м, 1H), 5,35 (с, 1H), 5,06 (с, 1H), 4,33 (дд, J=5,8, 3,3 Гц, 3H), 4,26-4,19 (м, 2H), 3,98-3,60 (м, 3H), 2,52-2,21 (м, 6H).
25	168	459,30	1,76	
	169	537,23	1,87	
	170	486,23	1,99	
	171	380,40	1,77	
	172	498,30	1,93	
	173	490,20	1,98	
	174	506,30	1,91	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7,11 (с, 1H), 7,06 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 3H), 6,80-6,72 (м, 1H), 5,29 (с, 0H), 4,83 (с, 0H), 4,38-4,26 (м, 4H), 4,26-4,13 (м, 1H), 4,05 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 2,10 (с, 2H).
30	175	495,00	1,50	
	176	494,23	1,93	
	177	480,40	1,87	
	178	437,40	1,99	
	179	537,40	1,81	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8,76 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,55-7,41 (м, 1H), 7,22-7,03 (м, 2H), 6,92 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,36 (с, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,54-4,24 (м, 5H), 4,19-3,96 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,90-3,51 (м, 3H), 2,40-1,93 (м, 2H).
40	180	479,00	1,60	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7,44 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,40-7,30- (м, 1H), 7,20-7,10 (м, 3H), 7,04-6,95 (м, 1H), 5,34 и 5,26 (2 s, 30%:70%, суммарно 1H), 4,93 и 4,85 (2 s, 30%:70%, суммарно 1H), 4,44 и 4,36 (2 t, J=4,1 Гц, 30%:70%, суммарно 1H), 4,17-3,51 (м, 9H), 2,87-2,59 (м, 3H), 2,58-2,39 (м, 2H), 2,34-2,06 (м, 2H).
	181	488,40	1,85	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7,37 (тд, J=8,1, 5,9 Гц, 1H), 7,20-7,10 (м, 3H), 7,07 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,01 (тд, J=8,0, 2,2 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,49-4,17 (м, 5H), 4,08 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 2,05 (д, J=35,4 Гц, 2H).
	182	487,20	2,00	
	183	503,20	1,94	
	184	496,31	1,87	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7,38 (т, J=7,0 Гц, 1H), 7,21-7,09 (м, 3H), 7,07 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,30 (уш.с, 1H), 4,78 (уш.с, 1H), 4,28 (уш.с, 1H), 4,07 (д, J=6,3 Гц, 2H), 3,99 (уш.с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,77 (уш.с, 3H), 2,88-2,58 (м, 3H), 2,58-2,42 (м, 2H), 2,36 (уш.с, 1H), 2,11 (уш.с, 1H).
45	185	489,40	1,84	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7,47-7,32 (м, 2H), 7,29-7,10 (м, 3H), 7,01 (дд, J=9,4, 7,7 Гц, 1H), 6,30-5,92 (м, 1H), 5,30 (д, J=29,8 Гц, 1H), 4,88 (д, J=27,8 Гц, 1H), 4,51-4,30 (м, 3H), 4,14-3,88 (м, 6H), 3,82-3,57 (м, 1H), 2,18 (ддд, J=

			23,1, 15,1, 9,9 Гц, 2H).
	186	504,24	1,83
	187	488,25	1,93
5	188	487,30	1,86
	189	489,40	1,88
	190	483,20	1,92
10	191	421,20	1,91
	192	499,20	1,78
	193	478,30	1,86
15	194	467,20	1,50
	195	436,30	2,11
	196	505,50	1,84
20	197	539,40	1,85
	198	547,40	1,95
	199	491,00	1,29
25	200	493,30	2,04
	201	457,50	1,35
	202	457,50	1,35
	203	491,40	1,12
	204	543,40	1,91
	205	453,50	1,54
30	206	437,10	1,49
	207	467,50	1,58
	208	449,30	1,11
	209	456,40	0,91
	210	445,50	0,92
	211	477,00	1,79
35	212	470,50	2,04
	213	497,50	2,08
	214	486,50	2,01
	215	478,50	2,02
	216	490,30	2,09
	217	452,30	2,08
40	218	508,30	2,14
	219	486,50	2,14
	220	474,30	2,06
	221	533,40	1,70
	222	529,00	1,85
45	223	519,20	1,62
	224	493,20	1,53

5				3,86-3,53 (м, 1H), 2,81-2,35 (м, 5H), 2,35-2,07 (м, 2H), 1,28 (д, J=5,3 Гц, 3H).
	225	496,40	1,72	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7,13-7,00 (м, 2H), 6,96-6,84 (м, 3H), 6,76 (тт, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 5,31 (с, 1H), 4,85 (с, 1H), 4,37-4,13 (м, 1H), 4,12-3,95 (м, 3H), 3,89 (с, 3H), 3,84-3,54 (м, 3H), 2,86-2,59 (м, 3H), 2,59-2,38 (м, 2H), 2,35-1,81 (м, 2H).
	226	529,40	1,73	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8,76 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,57-7,40 (м, 1H), 7,18-7,01 (м, 2H), 6,89 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,36 (с, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,55-4,18 (м, 1H), 4,16-4,09 (м, 1H), 4,08 (д, J=6,3 Гц, 2H), 3,95-3,89 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,88-3,60 (м, 2H), 2,87-2,60 (м, 3H), 2,60-2,40 (м, 2H), 2,40-2,07 (м, 2H).
10	227	479,30	1,82	
	228	486,50	1,77	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7,37 (тт, J=8,1, 6,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J=3,4 Гц, 3H), 7,08 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,05-6,97 (м, 1H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,31 (с, 1H), 4,86 (с, 1H), 4,29 (тт, J=90,1, 45,2 Гц, 6H), 3,90 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 2,11 (с, 2H).
	229	491,50	1,88	
	230	491,50	1,92	
	231	441,50	1,99	
15	232	455,70	2,15	
	233	465,20	1,41	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7,43 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=14,0, 7,9 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,4 Гц, 2H), 6,99 (дт, J=14,4, 7,5 Гц, 2H), 5,30 (д, J=29,9 Гц, 1H), 4,89 (д, J=28,3 Гц, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,39 (дт, J=6,8, 3,7 Гц, 1H), 4,05 (с, 3H), 4,11-3,89 (м, 3H), 3,83-3,54 (м, 1H), 3,21-3,05 (м, 2H), 2,95-2,76 (м, 2H), 2,34-2,08 (м, 2H).
	234	503,20	1,52	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7,50-7,30 (м, 2H), 7,30-7,21 (м, 1H), 7,15 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,01 (дд, J=9,6, 7,7 Гц, 1H), 6,38-5,94 (м, 1H), 5,30 (д, J=28,7 Гц, 1H), 4,88 (д, J=27,5 Гц, 1H), 4,81-4,65 (м, 1H), 4,39 (дт, J=33,8, 4,0 Гц, 1H), 4,10-4,04 (м, 1H), 4,04 (с, 3H), 4,00-3,87 (м, 2H), 3,82-3,51 (м, 1H), 2,19 (ддд, J=23,4, 15,0, 10,0 Гц, 2H), 1,48 (д, J=5,8 Гц, 3H).
20	235	493,10	1,64	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7,44 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,36 (тт, J=8,0, 5,8 Гц, 1H), 7,23-7,08 (м, 3H), 7,00 (тт, J=7,8, 7,3, 2,1 Гц, 1H), 5,30 (д, J=31,2 Гц, 1H), 4,89 (д, J=28,9 Гц, 1H), 4,53-4,26 (м, 1H), 4,13-3,88 (м, 7H), 3,83-3,51 (м, 1H), 2,82-2,64 (м, 1H), 2,37 (дд, J=22,7, 11,8 Гц, 1H), 2,32-1,89 (м, 5H), 1,78-1,57 (м, 3H).
	236	505,30	2,01	
	237	505,30	1,98	
	238	441,30	1,43	
	239	502,00	7,17	
	240	460,00	6,71	
	241	442,00	7,13	
25	242	376,00	1,57	
	243			1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7,40 (с, 1H), 7,37-7,21 (м, 3H), 7,13 (с, 1H), 7,03 (с, 2H), 5,30 (с, 1H), 4,85 (с, 1H), 4,61 (дт, J=12,7, 6,3 Гц, 1H), 4,48-3,98 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,87-3,39 (м, 3H), 2,35-1,88 (м, 2H), 1,52 (д, J=6,5 Гц, 3H).
	244			1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7,40 (с, 1H), 7,36-7,27 (м, 2H), 7,27-7,21 (м, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,03 (с, 2H), 5,30 (с, 1H), 4,84 (с, 1H), 4,60 (гепт, J=6,4 Гц, 1H), 4,42-3,96 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,84-3,48 (м, 3H), 2,35-1,89 (м, 2H), 1,52 (д, J=6,5 Гц, 3H).
30	245	503,20	1,26	
	246	492,40	1,13	
	247	477,00	5,84	
	248	541,40	1,94	
	249	501,50	2,08	
	250	530,40	1,92	
	251	521,40	1,85	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8,77 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,46 (дд, J=5,0, 1,0 Гц, 1H), 7,31-6,98 (м, 2H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,36 (с, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,56-4,33 (м, 1H), 4,28 (т, J=6,9 Гц, 2H), 4,17-4,01 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 4,02-3,50 (м, 3H), 2,70 (квт, J=10,6, 6,9 Гц, 2H), 2,25 (д, J=43,9 Гц, 2H).
35	252	478,00	1,80	
	253	457,50	1,44	
	254	515,40	1,78	
	255	490,30	1,99	
	256	432,50	1,88	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7,45-7,26 (м, 3H), 7,22-7,06 (м, 2H), 7,08-6,93 (м, 1H), 6,87-6,72 (м, 1H), 5,31 (уш.с, 1H), 4,86 (уш.с, 1H), 4,22 (уш.с, 1H), 3,96 (д, J=16,4 Гц, 2H, перекрывааемый уш.с, 1H), 3,72 (уш.с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,25-1,87 (м, 2H), 1,55 (с, 3H), 1,50 (с, 3H).

5	257	488,10	1,63	1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,38 (т, J=6,9 Гц, 1H), 7,21-7,09 (м, 3H), 7,02 (д, J=8,4 Гц, 2H), 5,30 (с, 1H), 4,77 (уш.с, 1H), 4,61 (дт, J=12,7, 6,3 Гц, 1H), 4,28 (уш.с, 1H), 4,04-3,92 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,87-3,67 (м, 3H), 2,45-2,26 (м, 1H), 2,24-2,08 (м, 1H), 1,51 (д, J=6,5 Гц, 3H).
	258	488,10	1,85	1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,38 (т, J=7,0 Гц, 1H), 7,20-7,08 (м, 3H), 7,07-6,95 (м, 2H), 5,30 (с, 1H), 4,77 (с, 1H), 4,60 (дт, J=12,8, 6,4 Гц, 1H), 4,28 (уш.с, 1H), 4,03-3,92 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,86-3,63 (м, 3H), 2,44-2,28 (м, 1H), 2,27-2,08 (м, 1H), 1,52 (д, J=6,5 Гц, 3H).
	259	465,00	1,38	
	260	473,00	1,37	
	261	442,50	1,80	
10	262	507,40	1,86	
	263	489,20	1,91	
	264	471,40	1,88	
	265	479,00	1,83	
15	266	437,20	0,83	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,45 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,71 (тд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,16 (ддд, J=7,5, 4,8, 1,0 Гц, 1H), 7,05-7,00 (м, 2H), 6,95 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 4,46-4,37 (м, 2H), 4,31-4,23 (м, 2H), 3,89 (уш.с, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,61 (уш.с, 1H), 3,53 (уш.с, 1H), 3,28 (уш.с, 1H), 2,59 (уш.с, 1H), 2,10 (уш.с, 1H), 1,70 (уш.с, 1H), 1,28 (дд, J=8,9, 4,4 Гц, 1H), 1,05 (уш.с, 1H), 1,95-1,55 (м, 1H).
	267	530,00	1,48	
	268	497,00	1,48	
	269	517,00	1,52	
	270	513,00	1,56	
20	271	515,00	1,51	
	272	538,24	1,85	
	273	521,24	1,90	
	274	521,24	1,85	
	275	529,30	1,91	
	276	467,20	0,98	
25	277	481,20	1,15	
	278	467,20	0,98	
	279	481,00	1,42	
	280	499,00	1,46	
	281	497,00	1,45	
30	282	488,25	1,83	
	283	502,22	1,91	
	284	445,00	1,50	1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,45-7,37 (м, 1H), 7,33-7,21 (м, 4H), 7,07-6,98 (м, 1H), 4,45-4,30 (м, 1H), 4,25-4,15 (м, 1H), 4,07-3,92 (м, 6H), 3,92-3,79 (м, 1H), 3,71 (дд, J=8,3, 3,0 Гц, 1H), 2,91-2,67 (м, 1H), 2,34-1,85 (м, 8H).
	285	437,20	0,85	
	286	488,10	1,93	
35	287	488,40	1,83	
	288	496,40	1,89	
	289	505,30	1,89	
	290	477,30	1,80	
	291	485,40	1,76	
40	292	494,40	1,76	
	293	493,40	1,74	
	294	474,10	1,53	
	295	473,10	1,90	
	296	459,16	2,06	
45	297	438,10	2,01	
	298	446,20	1,96	
	299	455,20	1,96	
	300	454,10	1,94	
	301	458,10	2,08	
	302	470,40	1,81	1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,40 (дд, J=7,7, 5,8 Гц, 4H), 7,36-7,28 (м, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,08 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,55-3,96 (м, 6H), 3,90 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 2,09 (д, J=38,5 Гц, 2H), 1,60 (с, 2H), 0,05 - -0,05 (м, 3H).

303	456,40	1,32	
304	475,10	1,56	
305	471,40	1,37	1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,60 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,10 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,45 (с, 1H), 4,38-4,21 (м, 4H), 4,08 (с, 1H), 3,90 (с, 4H), 3,76 (с, 2H), 2,28 (д, J=91,8 Гц, 2H).
306	473,30	1,82	
307	472,30	1,93	
308	491,30	1,89	
309	507,40	1,94	
310	497,20	1,19	
311	491,00	1,27	
312	499,00	1,29	
313	473,00	1,22	
314	541,30	2,06	1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,73 (дд, J=8,0, 7,6 Гц, 1H), 7,20-6,93 (м, 4H), 6,77-6,65 (м, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,42 (дд, J=5,3, 3,0 Гц, 2H), 4,33-4,15 (м, 3H), 4,10-3,97 (м, 2H), 3,90 (дд, J=7,2, 5,3 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,76-3,67 (м, 1H), 3,66-3,48 (м, 2H), 2,40-2,11 (м, 1H), 2,11-1,82 (м, 2H), 0,96 (д, J=6,7 Гц, 6H).

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОБНАРУЖЕНИЮ И КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКЕ СВОЙСТВ СОЕДИНЕНИЯ ИНГИБИРОВАТЬ NaV

Оптический метод исследования мембранного потенциала E-VIPR при электростимуляции

[00430] Натриевые каналы представляют собой потенциалзависимые белки, которые могут быть активированы в результате индуцирования изменений мембранного потенциала путем воздействия электрических полей. Прибор и способы применения электростимуляции описаны в патентном документе Ion Channel Assay Methods PCT/US01/21652, содержание которого включено в изобретение путем ссылки на него, и их сокращенно обозначают в изобретении как E-VIPR. Прибор включает устройство ручного управления титрационным микропланшетом, оптическую систему для возбуждения кумаринового красителя и одновременно регистрации эмиссии кумарина и оксонола, генератор сигналов, усилитель, управляемый током или напряжением и устройство для введения электродов в лунку. Под управлением аналого-цифровой ЭВМ, этот прибор пропускает задаваемые исследователем электрические раздражители для клеток внутри лунок титрационного микропланшета.

[00431] За 24 часа до начала проведения исследования E-VIPR, клетки линии НЕК, экспрессирующие подтип NaV человека, такой как NaV 1.7, высевают в 384-луночных покрытых полилизинном планшетах при плотности 15000-20000 клеток на лунку. Другие подтипы получают аналогичным образом, используя клеточную линию, экспрессирующую требуемый NaV. Клетки линии НЕК выращивают в среде (точный состав которой выбирают конкретно для каждого типа клеток и подтипа NaV), дополненной 10% FBS (фетальная бычья сыворотка, соответствующая конкретным требованиям; GibcoBRL #16140-071) и 1% Pen-Strep (пенициллин-стрептомицин; GibcoBRL #15140-122). Клетки выращивают в колбах с отверстиями в крышках при 90% влажности и 10% CO₂ до 100% конфлуентности. Их обычно отслаивают путем обработки трипсином 1:10 или 1:20, в зависимости от планируемых потребностей, и выращивают в течение 2-3 дней перед следующим отслаиванием.

Реагенты и растворы

[00432] 100 мг/мл Pluronic F-127 (Sigma #P2443) в сухом DMSO
 [00433] Планшеты для соединений: 384-луночный круглодонный планшет, например, 384-луночный полипропиленовый круглодонный планшет Corning #3656
 [00434] Планшеты для клеток: 384-луночный обработанный планшет для

выращивания клеток тканей, например, Greiner #781091-1B

[00435]10 mM DiSBAC₆(3) (Aurora #00-100-010) в сухом DMSO

[00436]10 mM CC2-DMPE (Aurora #00-100-008) в сухом DMSO

[00437]200 mM ABSC1 в H₂O

5 [00438]Буфер Bath1. Глюкоза 10 mM (1,8 г/л), хлорид магния (безводный), 1 mM (0,095 г/л), хлорид кальция, 2 mM (0,222 г/л), HEPES 10 mM (2,38 г/л), хлорид калия, 4,5 mM (0,335 г/л), хлорид натрия 160 mM (9,35 г/л).

[00439]Раствор гексилового красителя: буфер Bath1 + 0,5% β-циклодекстрин (готовят перед применением, Sigma #C4767), 8 мкМ CC2-DMPE + 2,5 мкМ DiSBAC₆(3). Для 10 приготовления раствора, добавляют объем исходного 10% Pluronic F127 равный объемам CC2-DMPE+DiSBAC₆(3). Порядок приготовления: сначала смешивают Pluronic и CC2-DMPE, затем добавляют DiSBAC₆(3) при встряхивании, затем добавляют Bath1 + β-циклодекстрин.

15 **Протокол исследования**

[00440]1) Предварительно приготовленные соединения (в чистом DMSO) в планшетах для соединений. Плацебо в качестве контроля (чистый DMSO), положительный контроль (исходный раствор 20 mM тетракаина в DMSO, 125 мкМ конечное содержание при 20 исследовании) и испытуемые соединения добавляют в каждую лунку при 160х 20 разбавлении до требуемой конечной концентрации в чистом DMSO. Конечный объем соединения в планшете будет составлять 80 мкл (80-кратное промежуточное разбавление из 1 мкл DMSO на месте; 160-кратное конечное разбавление после переноса в планшет для клеток). Конечная концентрация DMSO во всех лунках при исследовании составляет 0,625%.

25 [00441]2) Приготовление раствора гексилового красителя.

[00442]3) Приготовление планшетов для клеток. В день проведения исследования, среду отсасывают, и клетки промывают три раза с помощью 100 мкл раствора Bath1, сохраняя 25 мкл остаточного объема в каждой лунке.

[00443]4) Добавляют по 25 мкл на лунку раствора гексилового красителя в планшеты 30 для клеток. Инкубируют в течение 20-35 минут при комнатной температуре или при условиях окружающей среды.

[00444]5) Добавляют по 80 мкл на лунку Bath1 в планшеты для соединений. Добавляют краситель кислотный желтый-17 (1 mM), и содержание хлорида калия может изменяться от 4,5 до 20 mM в зависимости от подтипа NaV и чувствительности исследования.

35 [00445]6) Промывают планшеты для клеток три раза по 100 мкл на лунку Bath1, оставляя 25 мкл остаточного объема. Затем переносят 25 мкл на лунку из планшетов для соединений в планшеты для клеток. Инкубируют в течение 20-35 минут при комнатной температуре/при условиях окружающей среды

[00446]7) Считывают планшет на E-VIPR. Используют контролируемый током 40 усилитель для подачи волновых импульсов стимуляции в течение обычно 9 секунд и при скорости сканирования 400 Гц. Проводят регистрацию перед стимуляцией в течение 0,5 секунд для получения исходных значений интенсивностей в отсутствии стимуляции. Стимулирующий сигнал подают в течение 9 секунд, затем в течение 0,5 секунд регистрируют данные после стимуляции для определения релаксации в состоянии покоя. 45 Форму стимулирующего сигнала при электрической стимуляции специально выбирают для каждого типа клеток, и сигнал может отличаться по величине, продолжительности и частоте подводимого тока для получения оптимального сигнала для исследования.

Анализ полученных данных

[00447] Данные анализируют и регистрируют в виде нормализованных отношений интенсивностей эмиссии, из которых вычитают исходные значения интенсивностей, измеренных при длинах волн 460 нм и 580 нм. Исходные значения интенсивностей затем вычитают из полученных значений для каждой длины волны. Исходные значения интенсивностей получают путем измерения интенсивностей эмиссии за те же самые промежутки времени из анализируемых лунок, обработанных таким же образом, но в которых отсутствуют клетки. Затем регистрируют эффект в виде функции от времени как отношения, рассчитанные по следующей формуле:

$$R(t) = \frac{(\text{интенсивность } 460_{\text{нм}} - \text{исходная интенсивность } 460_{\text{нм}})}{(\text{интенсивность } 580_{\text{нм}} - \text{исходная интенсивность } 580_{\text{нм}})}$$

[00448] Данные затем преобразовывают путем расчета начальных (R_i) и конечных (R_f) отношений. Они являются усредненными значениями отношения в течение какой-то части или всего периода перед стимуляцией и в исследуемых точках в течение периода стимуляции. Затем вычисляют ответную реакцию на стимуляцию $R = R_f/R_i$ и регистрируют как функцию от времени.

[00449] Значения контрольных ответных реакций получают путем проведения исследования в присутствии соединения с требуемыми свойствами (положительный контроль), такого как тетракаин, и в отсутствии фармакологических средств (отрицательный контроль). Рассчитывают ответные реакции на отрицательный (N) и положительный (P) контроль, как указано выше. Антагонистическую активность соединения A определяют как

$$A = \frac{R - P}{N - P} * 100, \text{ где } R \text{ представляет собой отношение ответных реакций испытуемого}$$

соединения

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ИСПЫТУЕМЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ИХ АКТИВНОСТЬ И ИНГИБИРОВАНИЕ В ОТНОШЕНИИ NaV

[00450] Для оценки эффективности и селективности блокаторов натриевых каналов в нейронах ганглия заднего корешка использовали электрофизиологический метод фиксации потенциала. Нейроны крыс выделяли из ганглиев заднего корешка и сохраняли в культуре в течение от 2 до 10 дней в присутствии NGF (50 нг/мл) (культуральная среда, состоящая из Neurobasal®, дополненной B27, глутамином и антибиотиками). Визуально идентифицировали нейроны малого диаметра (ноцицепторы, 8-12 мкм в диаметре) и исследовали их с помощью стеклянных электродов с тонким кончиком, подсоединенных к усилителю (фирмы Axon Instruments). Использовали режим "фиксации потенциала" для оценки величин IC_{50} соединений, фиксируя клетки при -60 мВ. Кроме того, использовали режим "фиксация тока" для испытания соединений на эффективность их блокирующего воздействия на возникновение потенциала в ответ на инъекцию тока. Результаты этих экспериментов позволили определить профиль эффективности соединений.

Исследования с использованием системы IonWorks

[00451] Натриевые токи регистрировали, используя автоматическую систему фиксации потенциала IonWorks (фирмы Molecular Devices Corporation, Inc). Клетки, экспрессирующие подтипы Nav, получают из культуральной ткани и помещают в суспензию при 0,5-4 миллиона клеток в 1 мл Bath1. Прибор IonWorks позволяет измерять изменения натриевых токов в ответ на подводимый фиксированный потенциал, так же как при

традиционном исследовании фиксации потенциала, за исключением того, что исследование проводят в 384-луночном планшете. Используя систему IonWorks, в режиме фиксации потенциала получали зависимости доза-ответная реакция путем деполяризации клетки от экспериментального конкретного исходного потенциала до тестового потенциала приблизительно 0 мВ до и после добавления испытуемого соединения. Влияние соединения на токи измеряют при тестовом потенциале.

Исследование на связывание с 1-бензазепин-2-оном

[00452]Свойства соединений изобретения по ингибированию натриевых каналов могут быть также определены с помощью методов исследования, описанных в публикации Williams, B. S. et al., "Characterization of a New Class of Potent Inhibitors of the Voltage-Gated Sodium Channel NaV 1.7", *Biochemistry*, 2007, 46, 14693-14703, содержание которой включено в изобретение путем ссылки.

[00453]Примеры соединений, приведенных в таблице 1, обладают активностью в отношении одного или более натриевых каналов, представленной в таблице 4, измеренной с помощью описанных выше методов исследования.

Таблица 4				
IC ₅₀ : +++<=2,0 мкМ < ++ <=5,0 мкМ < +				
Соединение №	Сгруппированные данные по активности			
		IC ₅₀ : +++<=2,0 мкМ < ++ <=5,0 мкМ < +		
Соединение №	Сгруппированные данные по активности	Соединение №	Сгруппированные данные по активности	
1	+++	8	+	
2	+++	9	+	
3	+++	10	+	
4	+++	11	+	
5	+	12	+	
6	+	13	+	
7	+	14	++	
15	++	49	+	
16	++	50	+++	
17	++	51	++	
18	++	52	++	
19	++	53	+++	
20	++	54	+++	
21	++	55	+++	
22	++	56	+++	
23	++	57	+	
24	++	58	+++	
25	++	59	+++	
26	++	60	+++	
27	+++	61	+++	
28	+++	62	++	
29	+++	63	+++	
30	+++	64	+++	
31	+++	65	+++	
32	+++	66	+++	
33	+++	67	+++	
34	+++	68	+++	
35	+++	69	+++	
36	+++	70	+++	
37	+++	71	+++	
38	+++	72	+++	
39	+	73	+++	
40	+++	74	+++	
41	+++	75	+++	

5	42	+++		76	+++
	43	++		77	+++
	44	+++		78	+++
	45	+++		79	+++
	46	+++		80	+++
10	47	+++		81	++
	48	+++		82	+++
	83	+++		117	+++
	84	+++		118	+++
	85	+++		119	+++
15	86	+++		120	+++
	87	+++		121	+++
	88	+++		122	+++
	89	+++		123	+++
	90	+++		124	+++
20	91	+++		125	+++
	92	+++		126	+++
	93	+++		127	+++
	94	+++		128	+++
	95	+++		129	+++
25	96	+++		130	+++
	97	+++		131	+++
	98	+++		132	+++
	99	+++		133	+++
	100	+++		134	+++
30	101	+++		135	+++
	102	+++		136	+++
	103	+++		137	+++
	104	+++		138	+++
	105	+++		139	+++
35	106	+++		140	+++
	107	+++		141	+++
	108	+++		142	+++
	109	+++		143	+++
	110	+++		144	+++
40	111	+++		145	+++
	112	+++		146	+++
	113	+++		147	+++
	114	+++		148	+++
	115	+++		149	+++
45	116	+++		150	+++
	151	+++		185	+++
	152	+++		186	+++
	153	+++		187	+++
	154	+++		188	+++
	155	+++		189	+++
	156	+++		190	+++
	157	+++		191	+++
	158	+++		192	+++
	159	+++		193	+++
	160	+++		194	+++
	161	+++		195	+++
	162	+++		196	+++
	163	+++		197	+++
	164	+++		198	+++
	165	+++		199	+++
	166	+++		200	+++

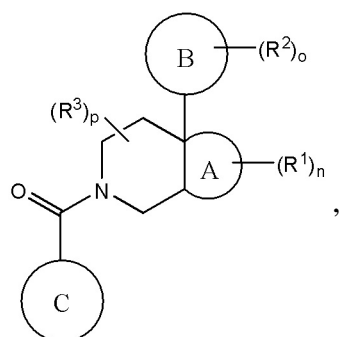
5	167	+++		201	+++
	168	+++		202	+++
	169	+++		203	+++
	170	+++		204	+++
	171	+++		205	+
10	172	+++		206	+++
	173	+++		207	+++
	174	+++		208	+++
	175	+++		209	+++
	176	+++		210	++
15	177	+++		211	+++
	178	+++		212	++
	179	+++		213	+++
	180	+++		214	+++
	181	+++		215	+++
20	182	+++		216	+++
	183	+++		217	++
	184	+++		218	+++
	219	+		253	+++
	220	++		254	+++
25	221	+++		255	+++
	222	+++		256	+++
	223	+++		257	+++
	224	+++		258	+++
	225	+++		259	+++
30	226	+++		260	+++
	227	+++		261	+
	228	+++		262	+++
	229	+++		263	+++
	230	+++		264	+++
35	231	+++		265	+++
	232	+++		266	+++
	233	+++		267	+++
	234	+++		268	+++
	235	+++		269	+++
40	236	+++		270	+++
	237	+++		271	+++
	238	+++		272	+++
	239	+++		273	+++
	240	+++		274	+++
45	241	++		275	+++
	242			276	+
	243	+++		277	+++
	244	+++		278	+++
	245	+++		279	+++
	246	+++		280	+++
	247	+++		281	+++
	248	+++		282	+++
	249	+++		283	+++
	250	+++		284	+++
	251	+++		285	+++
	252	+++		286	+++
	287	+++		301	+++
	288	+++		302	+++
	289	+++		303	+++
	290	+		304	+++
	291	+++		305	+++

292	+++	306	+++
293	+++	307	+++
294	+++	308	+++
295	+++	309	+++
296	++	310	+++
297	+	311	+++
298	+++	312	+++
299	+++	313	++
300	+++	314	+++

[00454] Для специалистов в данной области является очевидным, что могут быть реализованы многочисленные модификации и вариации описанных в изобретении вариантов осуществления без отклонения от сущности изобретения. Описанные в изобретении конкретные варианты осуществления приведены только в качестве примеров.

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I



I

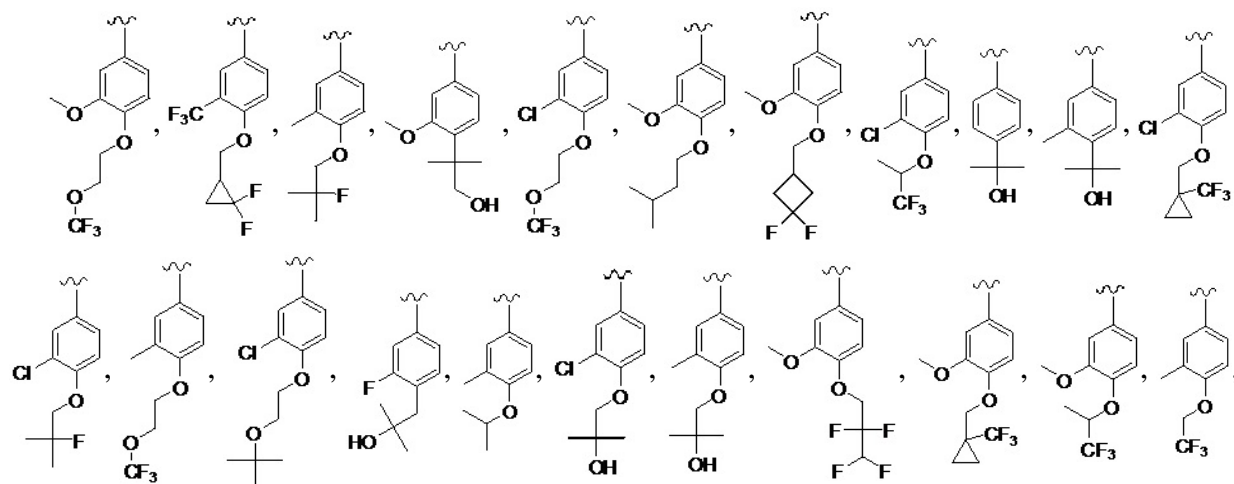
или его фармацевтически приемлемая соль,

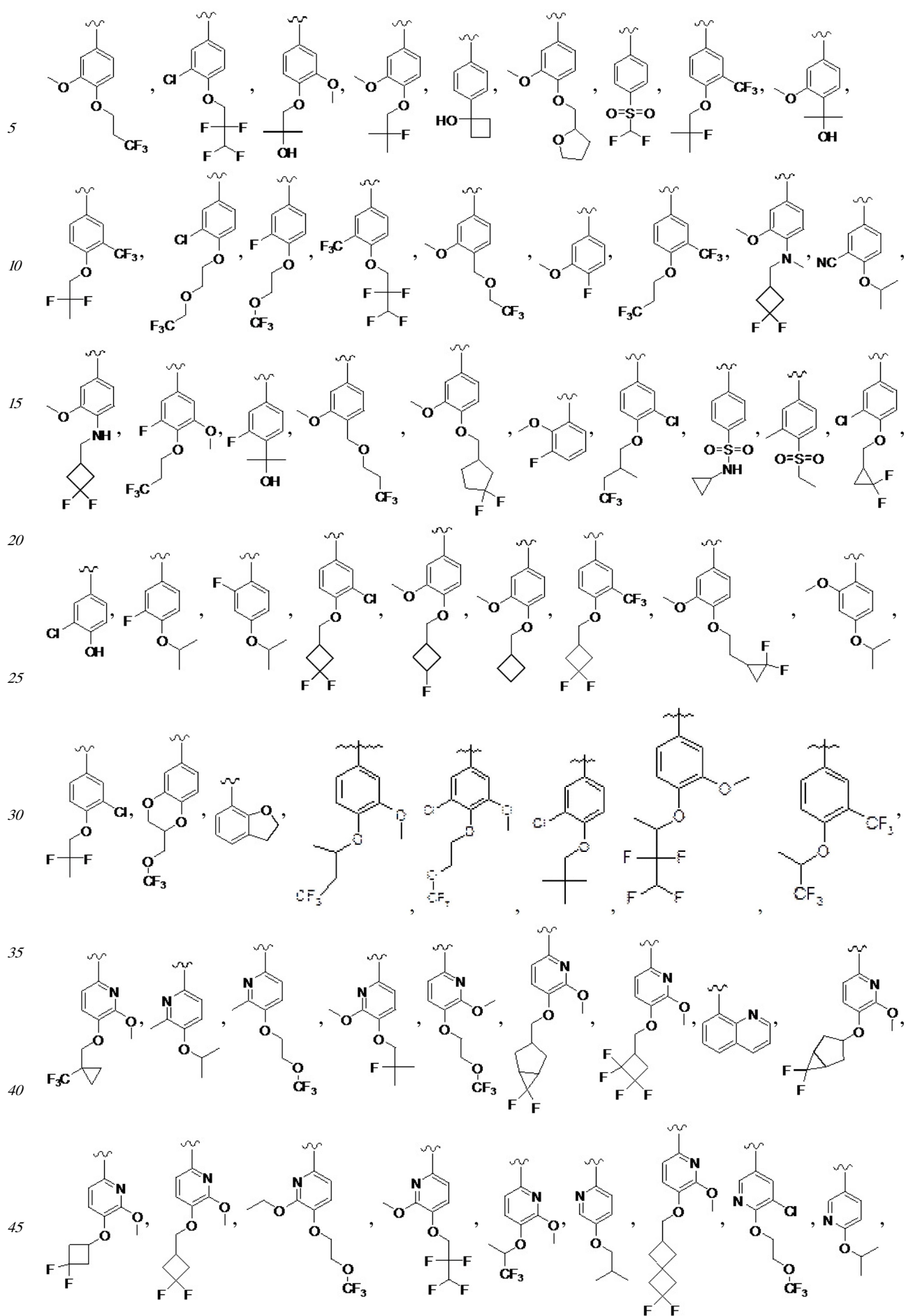
где, независимо для каждого случая,

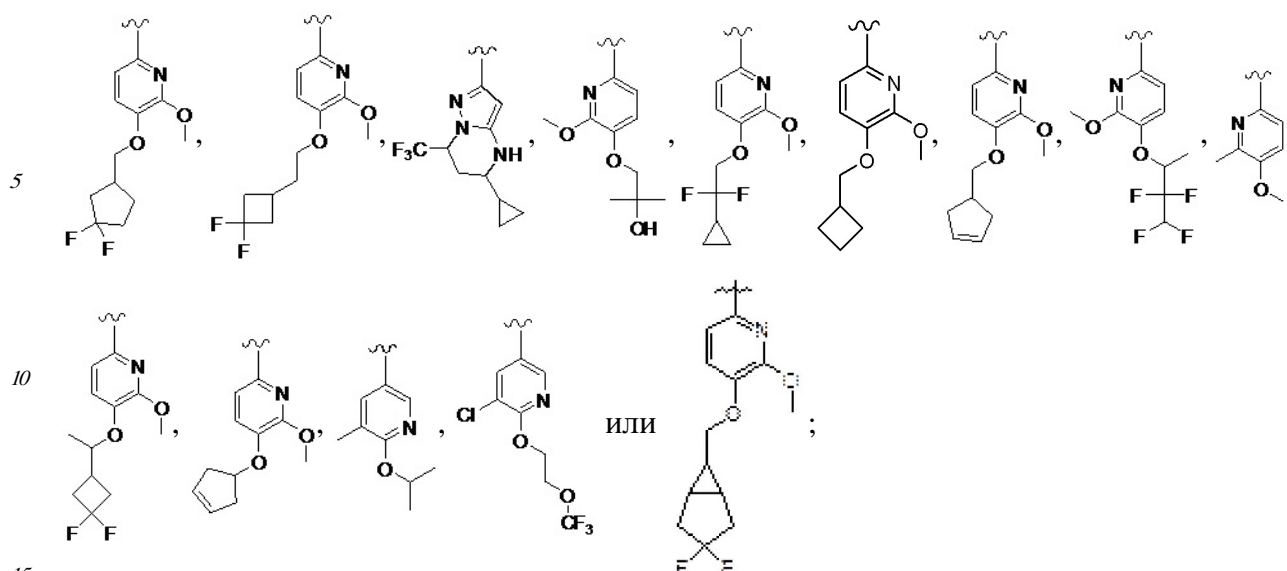
кольцо A представляет собой конденсированное циклопропильное или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 атома кислорода;

кольцо B представляет собой незамещенное фенильное или 5-6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранных из азота и серы;

кольцо C выбирают из







R^1 представляет собой C1-C6 алкил, галоген или оксо;

R^2 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, фтор-C1-C6 алкил или (C1-C8)-алкил- R^8 , где два CH_2 звена могут быть заменены на O;

R^3 отсутствует;

R^8 представляет собой H;

n и o представляют собой целые числа от 0 до 2 включительно; и

r представляет собой 0;

в котором один или более атомов водорода заменены на дейтерий.

2. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой CH_3 , F или оксо.

3. Соединение по п.1, где R^2 представляет собой CH_3 , OCH_3 , CF_3 , F, Cl, Br, CN, OCH_2CH_2OtBu , $OCH_2CH(CH_3)_2$.

4. Соединение по п.1, где кольцо А представляет собой конденсированное циклопропильное кольцо.

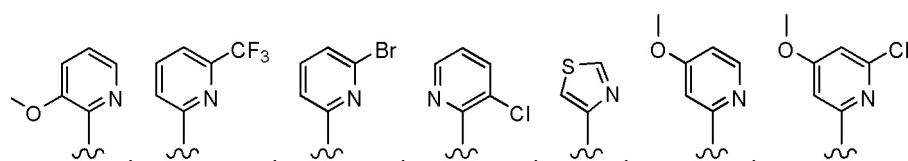
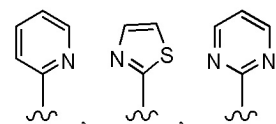
5. Соединение по п.1, где кольцо А представляет собой конденсированное 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 атома кислорода.

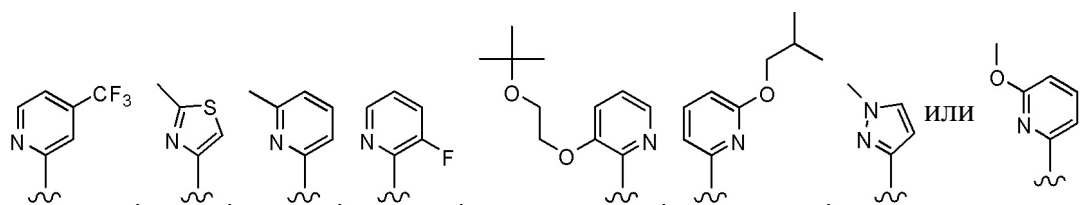
6. Соединение по п.1, где кольцо В представляет собой фенильное кольцо.

7. Соединение по п.1, где кольцо В представляет собой 5-6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранных из азота и серы.

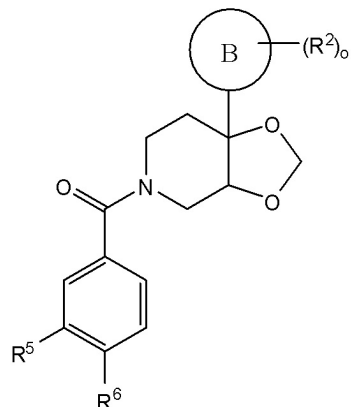
8. Соединение по п.7, где кольцо В представляет собой пиридинное, тиазольное, пиримидиновое, пирозольное, тиафеновое, пиррольное, имидазольное, изотиазольное, пиридазиновое или пиразиновое кольцо.

9. Соединение по п.8, где кольцо В представляет собой





10. Соединение по п.1, где соединение имеет формулу IA

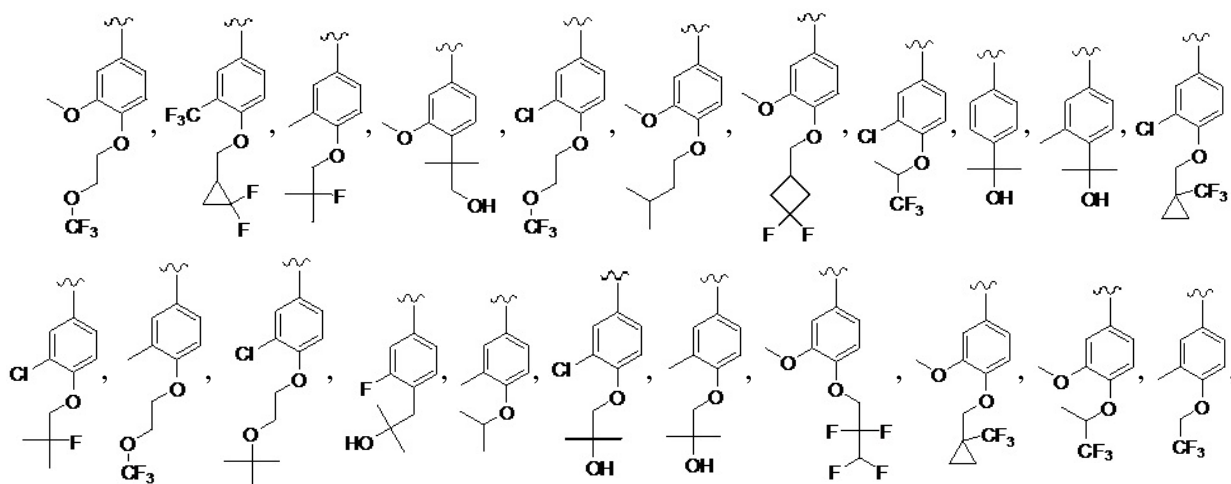
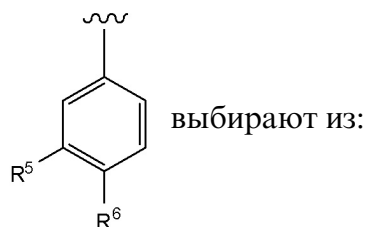


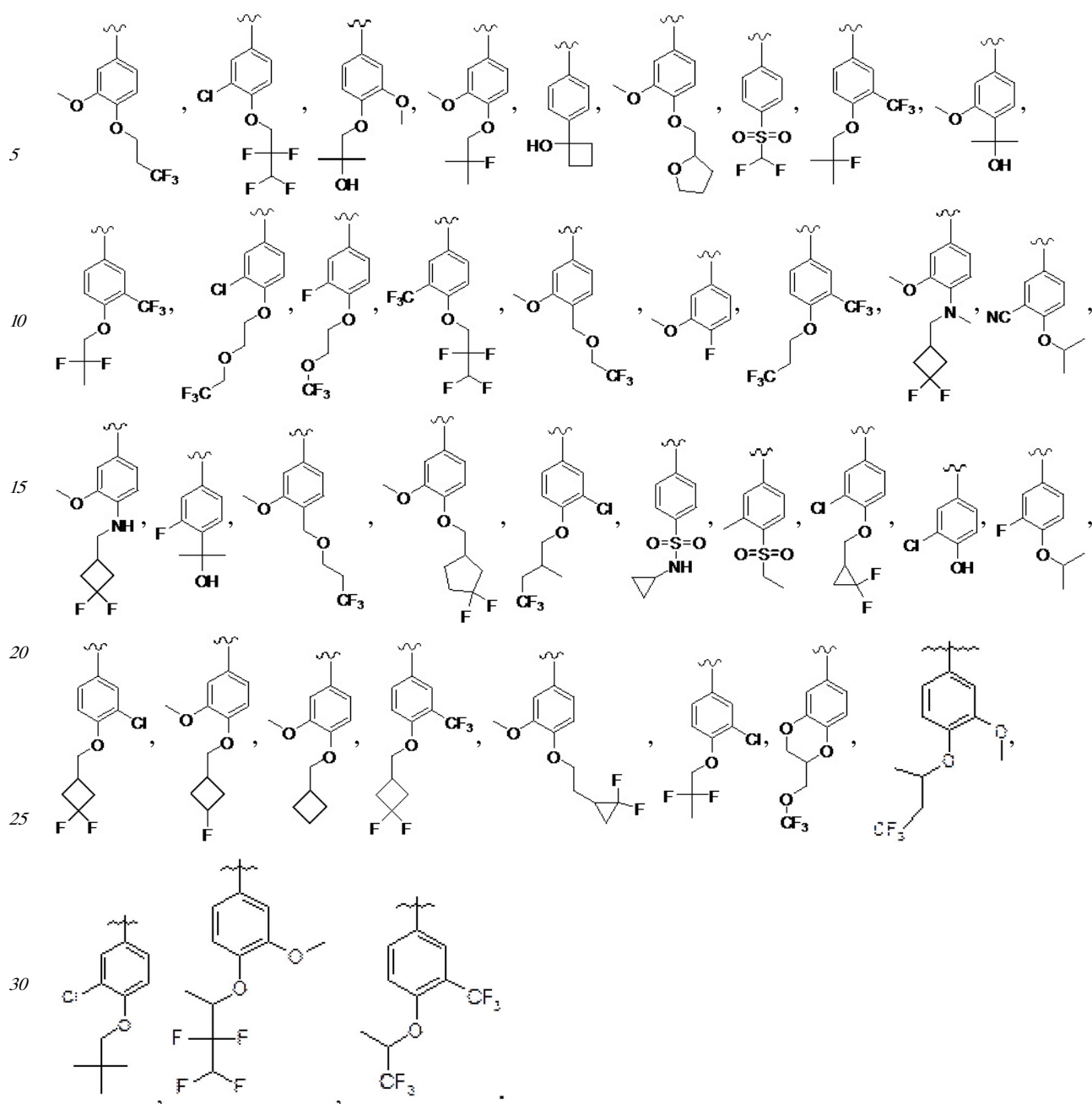
IA

20 или его фармацевтически приемлемая соль,
где, независимо для каждого случая,
кольцо В представляет собой фенильное или 5-6-членное моноциклическое
гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранных из азота и серы;

R^2 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, фтор-C1-C6 алкил
25 или (C1-C8)-алкил- R^8 , где два CH_2 звена могут быть заменены на O;

о представляет собой целое число от 0 до 2 включительно;





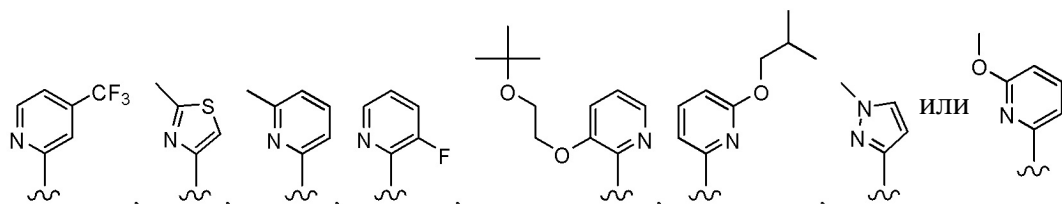
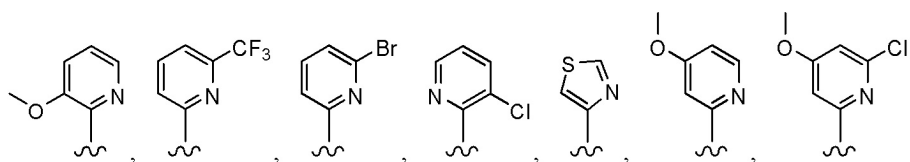
35 11. Соединение по п.10, где R^2 представляет собой CH_3 , OCH_3 , CF_3 , F , Cl , Br , CN , OCH_2CH_2OtBu , $OCH_2CH(CH_3)_2$.

12. Соединение по п.10, где кольцо В представляет собой 5-6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранных из азота и серы.

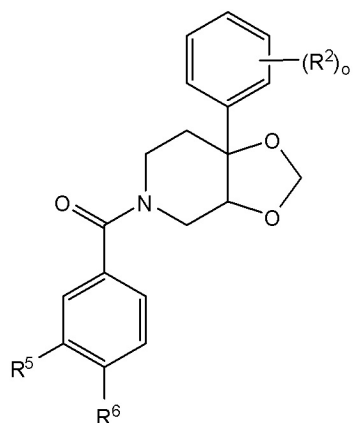
13. Соединение по п.10, где кольцо В представляет собой фенильное кольцо.

40 14. Соединение по п.12, где кольцо В представляет собой пиридинное, тиазольное, пиримидиновое, пирозольное, тиюфеновое, пиррольное, имидазольное, изотиазольное, пиридазиновое или пиразиновое кольцо.

45 15. Соединение по п.14, где кольцо В представляет собой



16. Соединение по п.1, где соединение имеет формулу IV

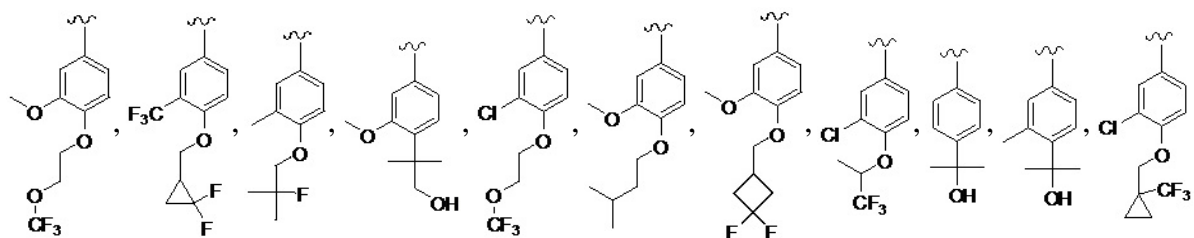
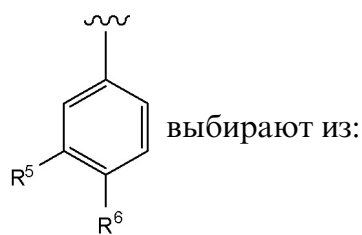


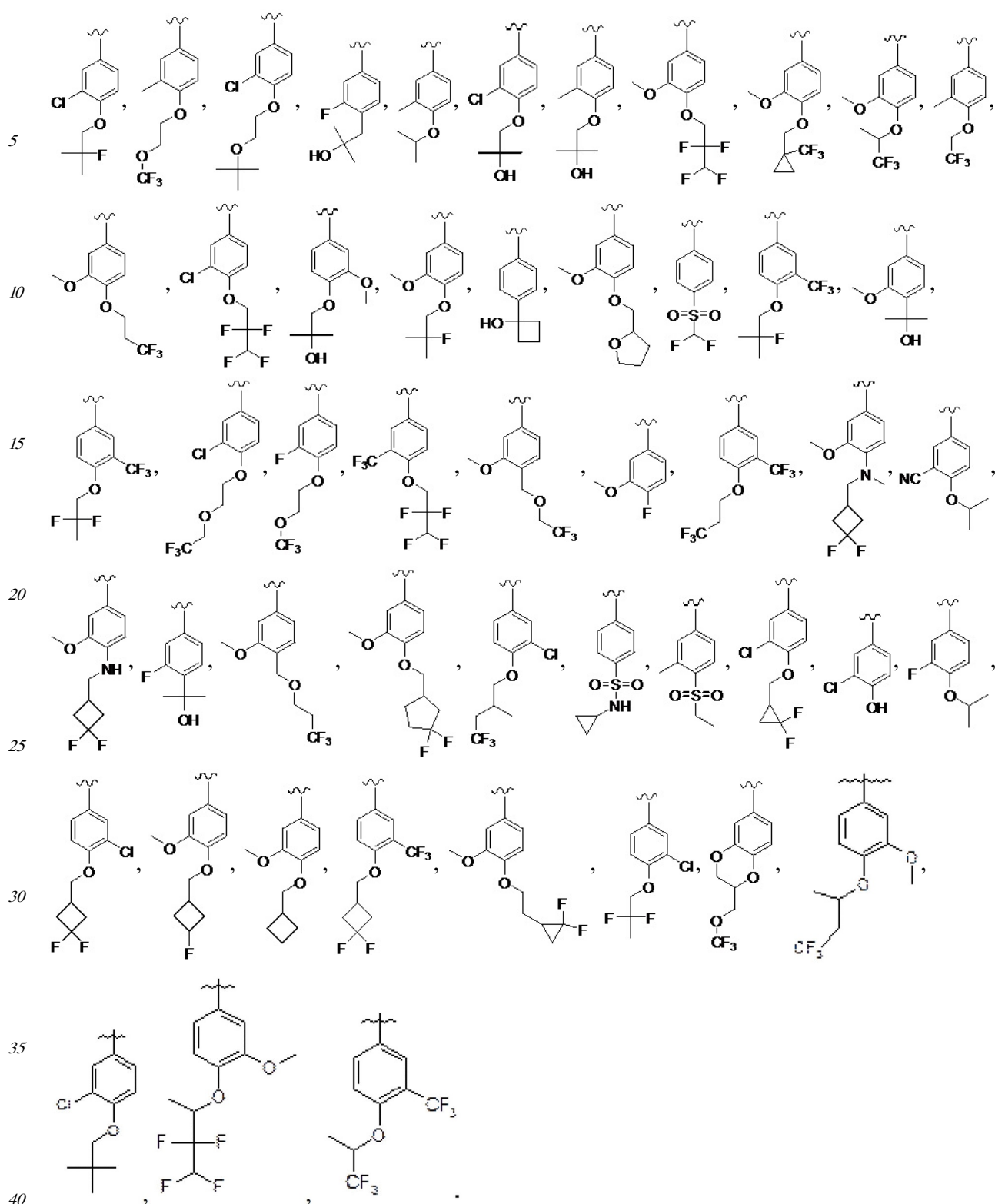
IV

или его фармацевтически приемлемая соль,
где, независимо для каждого случая,

R^2 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, фтор-C1-C6 алкил
или (C1-C8)-алкил- R^8 , где два CH_2 звена могут быть заменены на O;

о представляет собой целое число от 0 до 2 включительно;

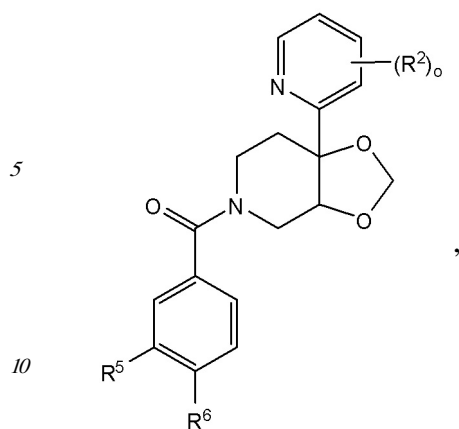




17. Соединение по п.16, где R^2 представляет собой CH_3 , OCH_3 , CF_3 , F , Cl , Br , CN , OCH_2CH_2OtBu , $OCH_2CH(CH_3)_2$.

18. Соединение по п.16, где R^2 представляет собой F , Cl или CN .

19. Соединение по п.1, где соединение имеет формулу IC



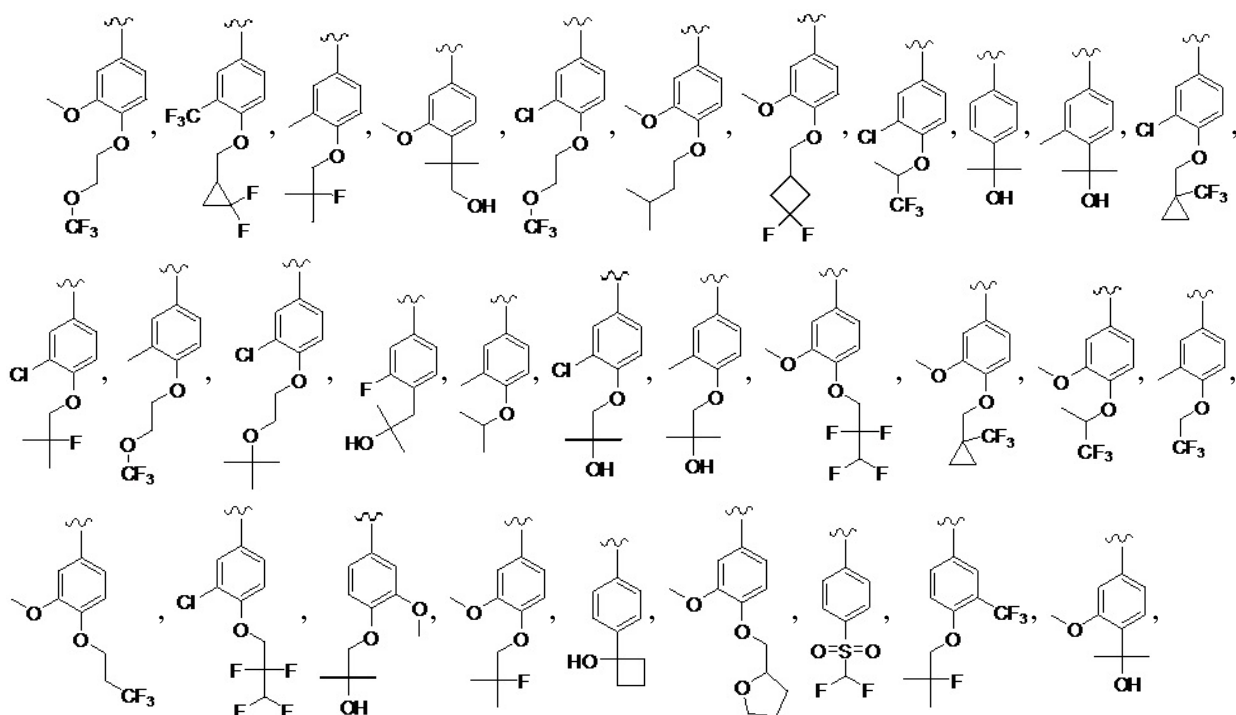
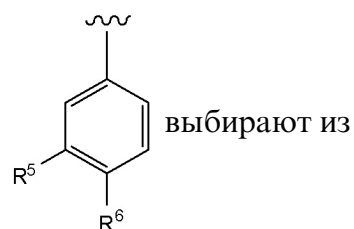
1С

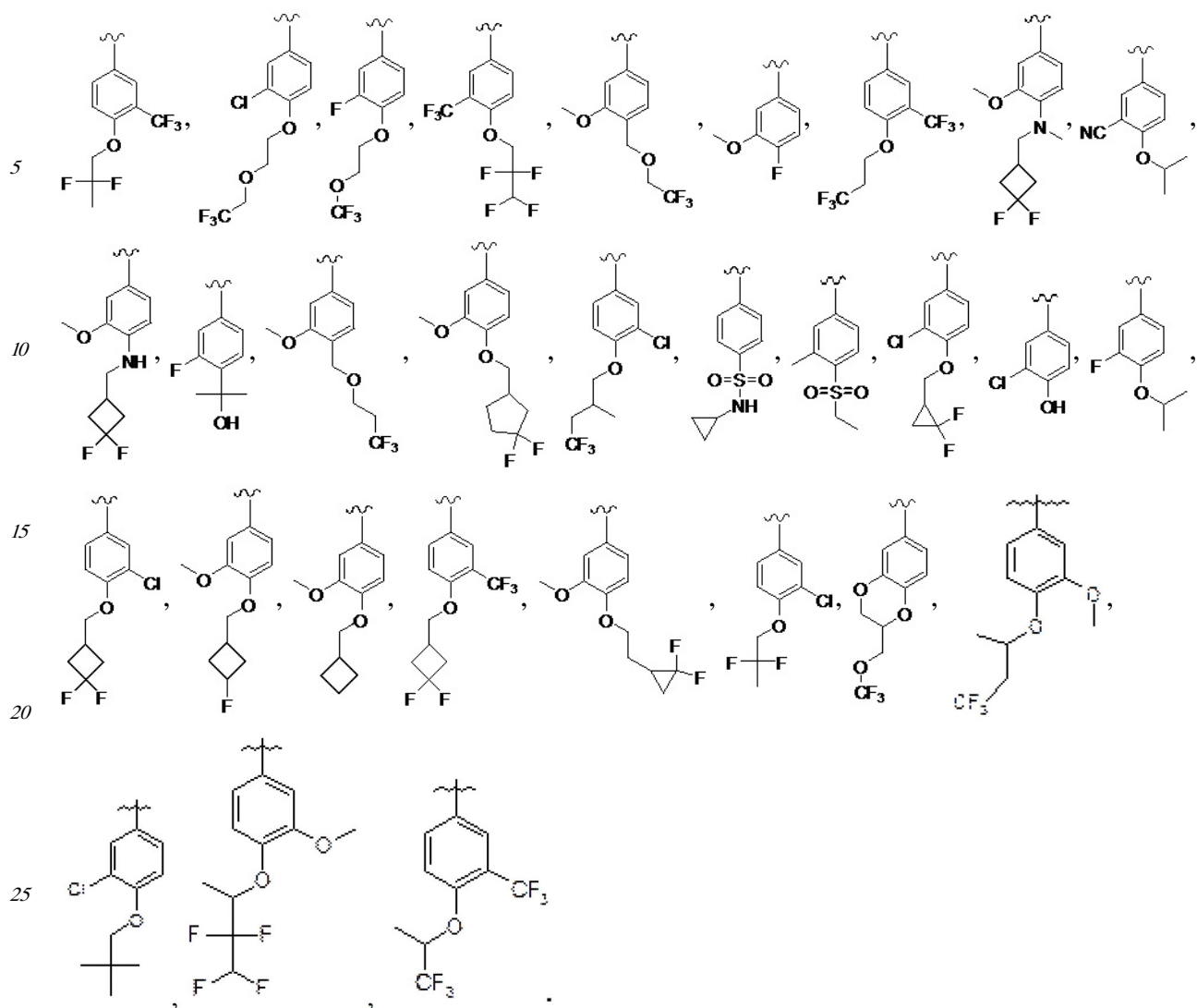
или его фармацевтически приемлемая соль,

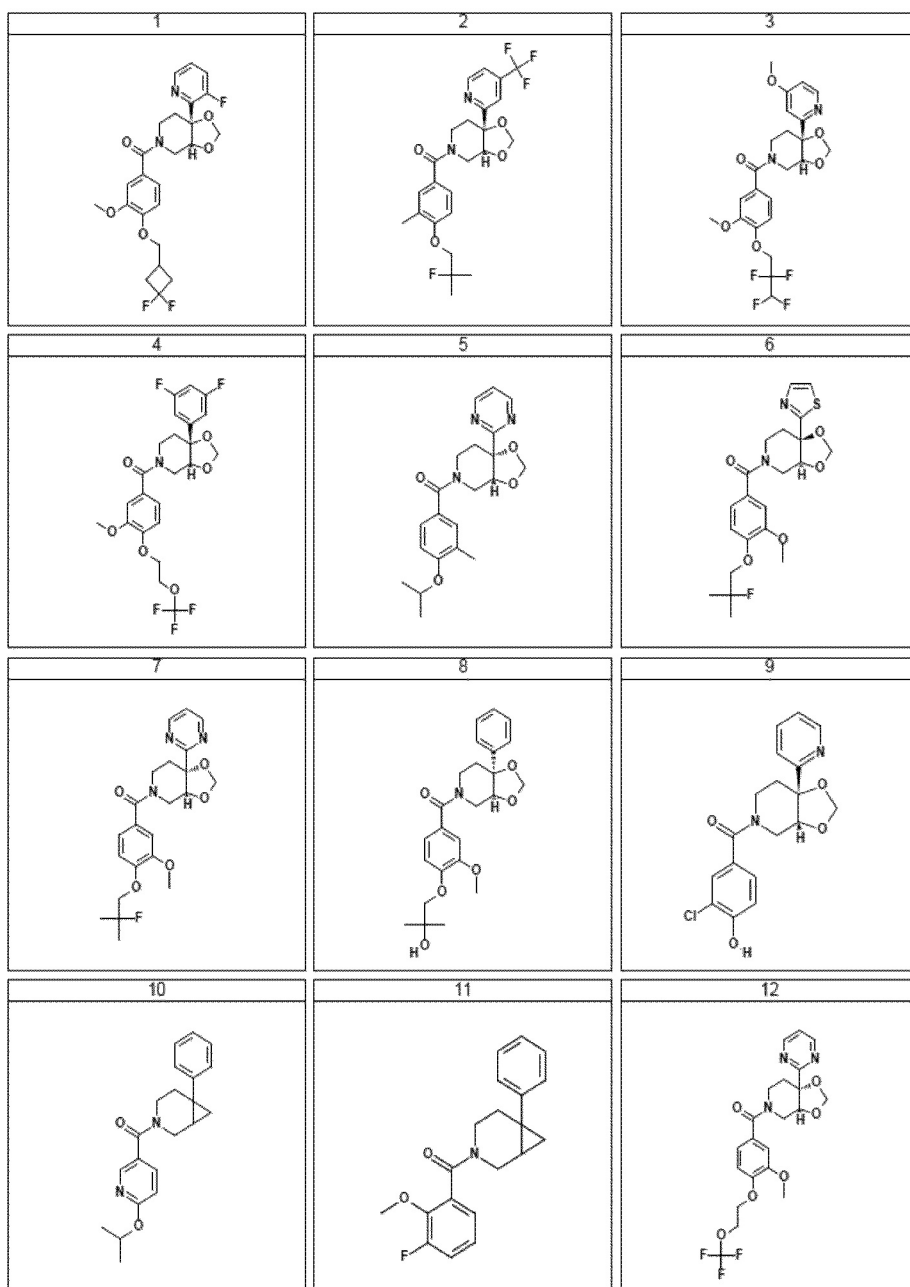
где, независимо для каждого случая,

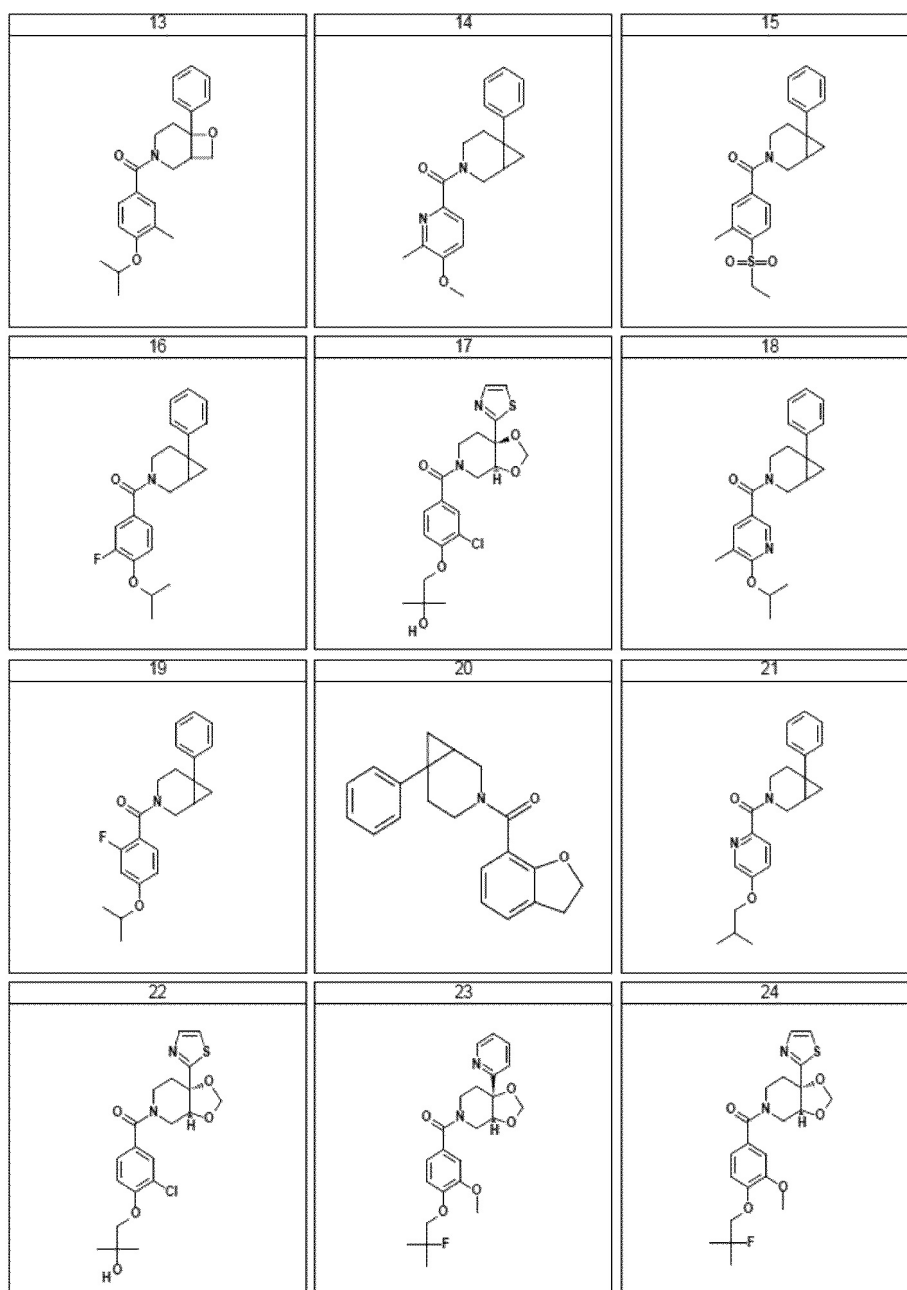
R^2 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, галоген, CN, фтор-C1-C6 алкил или (C1-C8)-алкил- R^8 , где два CH_2 звена могут быть заменены на O;

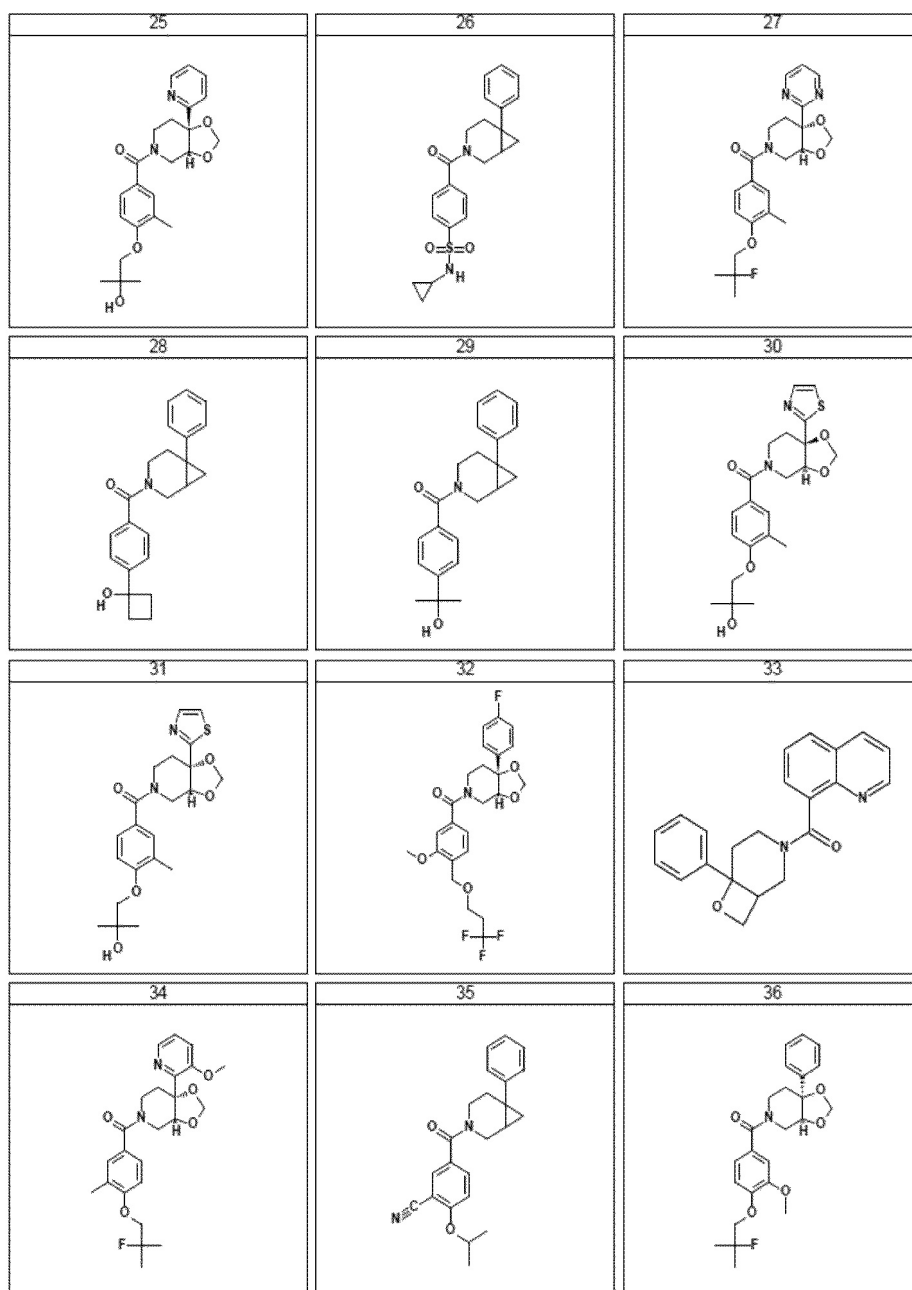
о представляет собой целое число от 0 до 2 включительно;

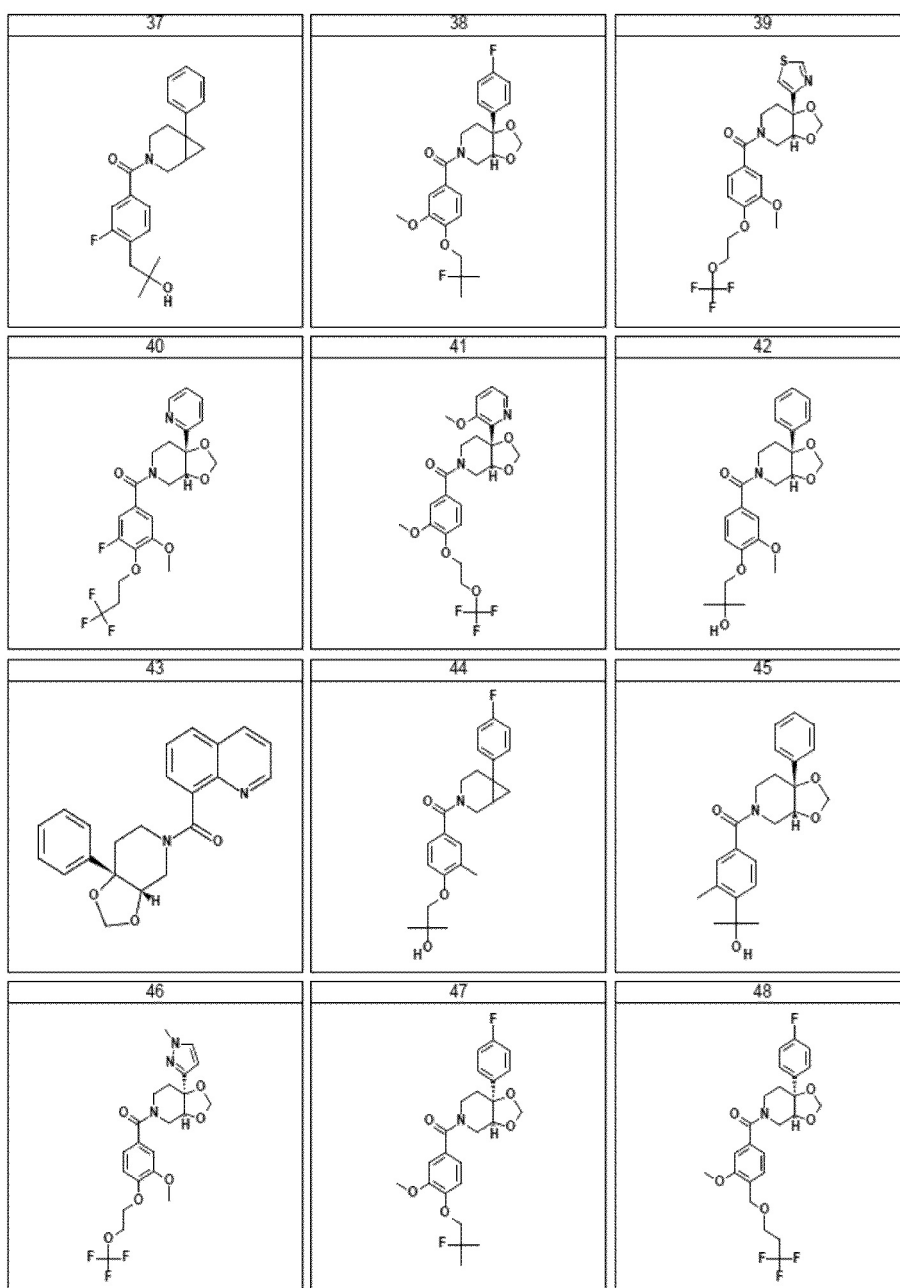


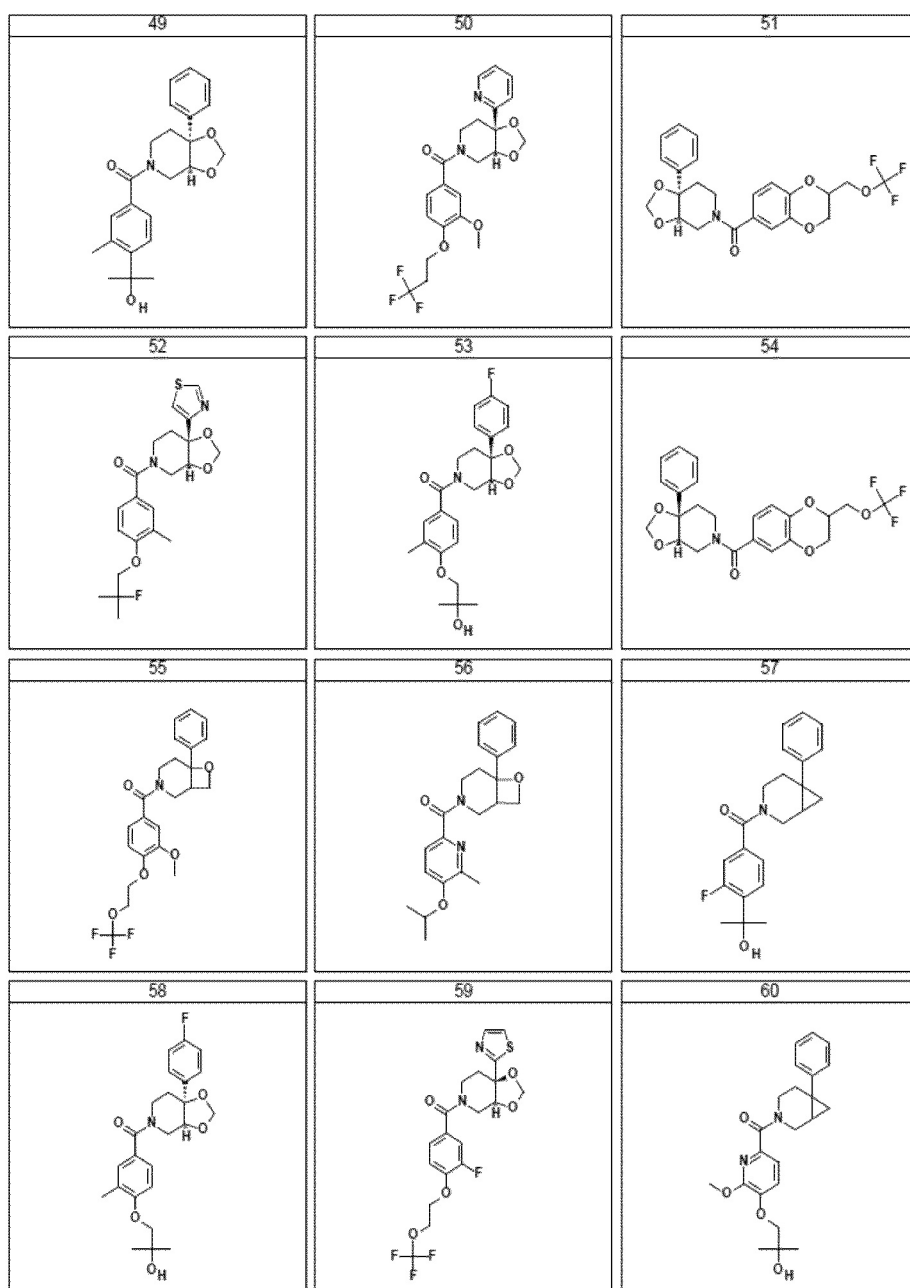


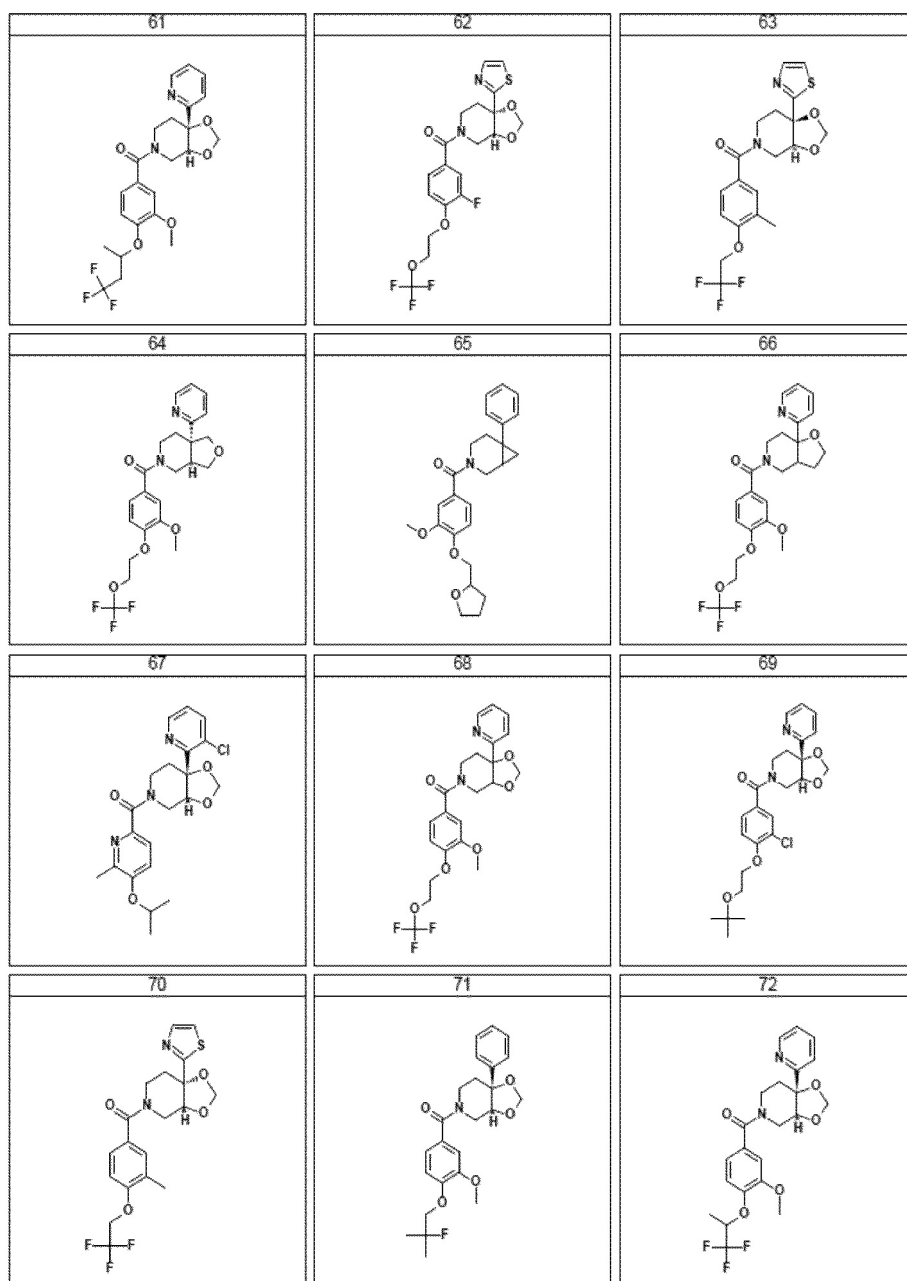


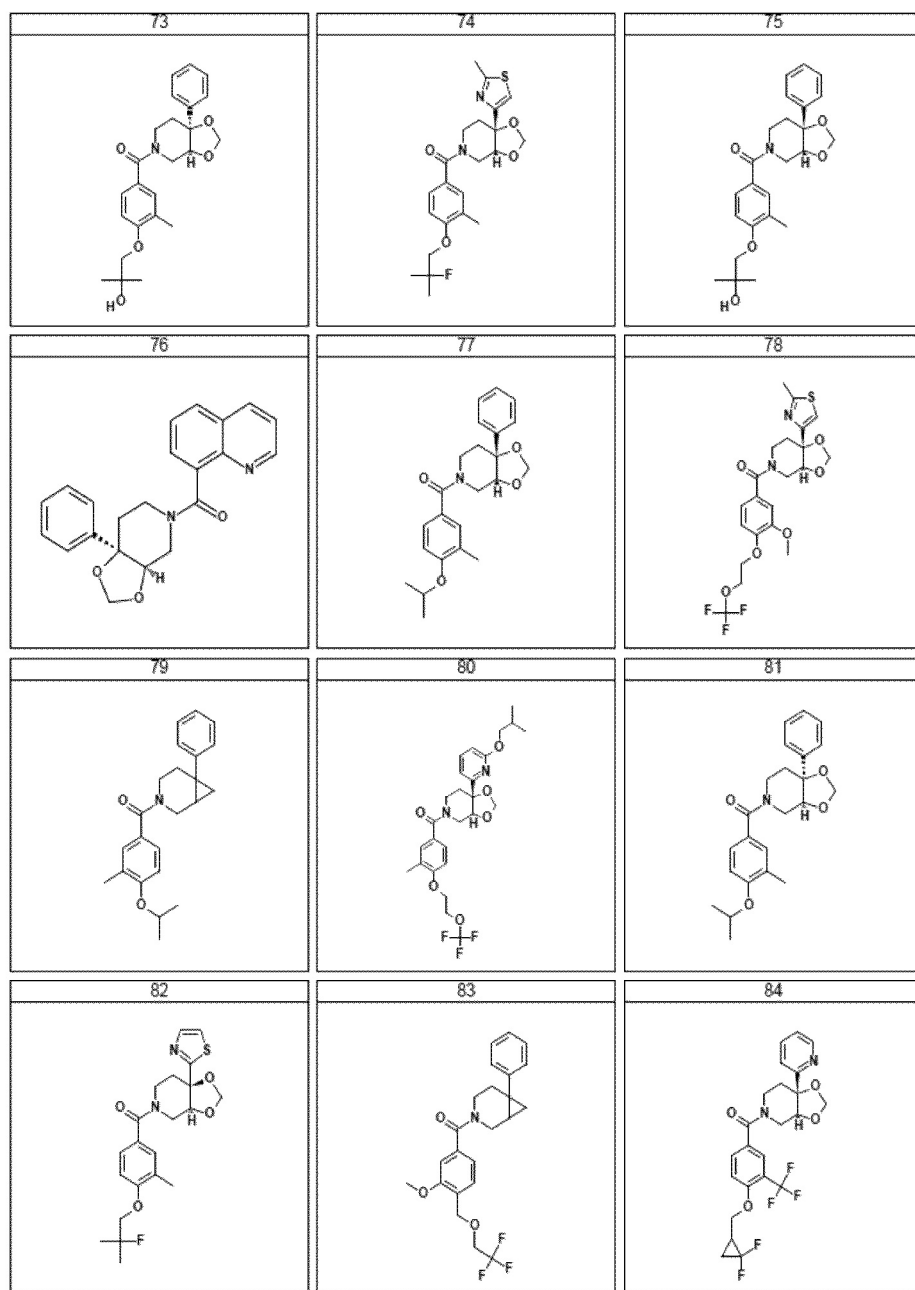


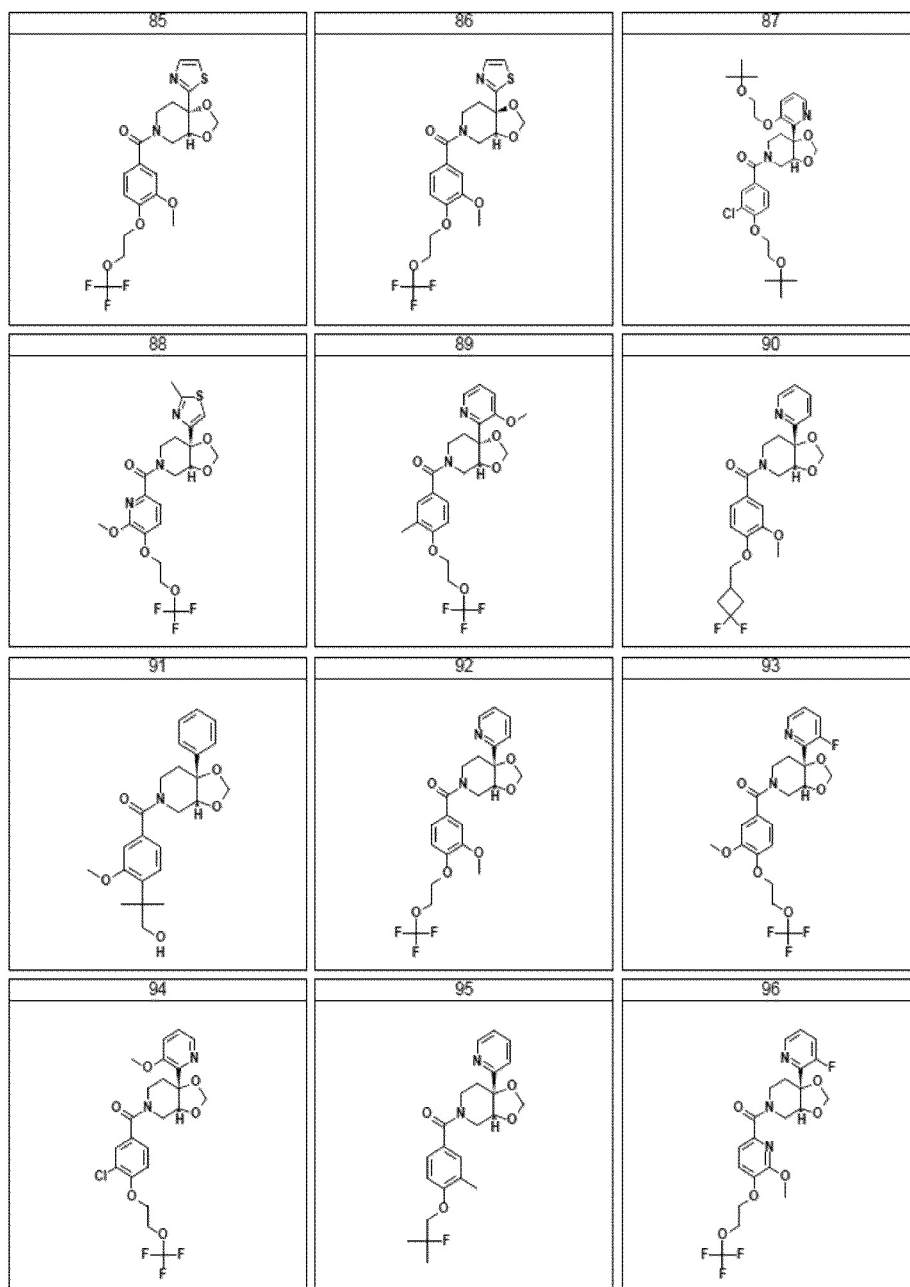


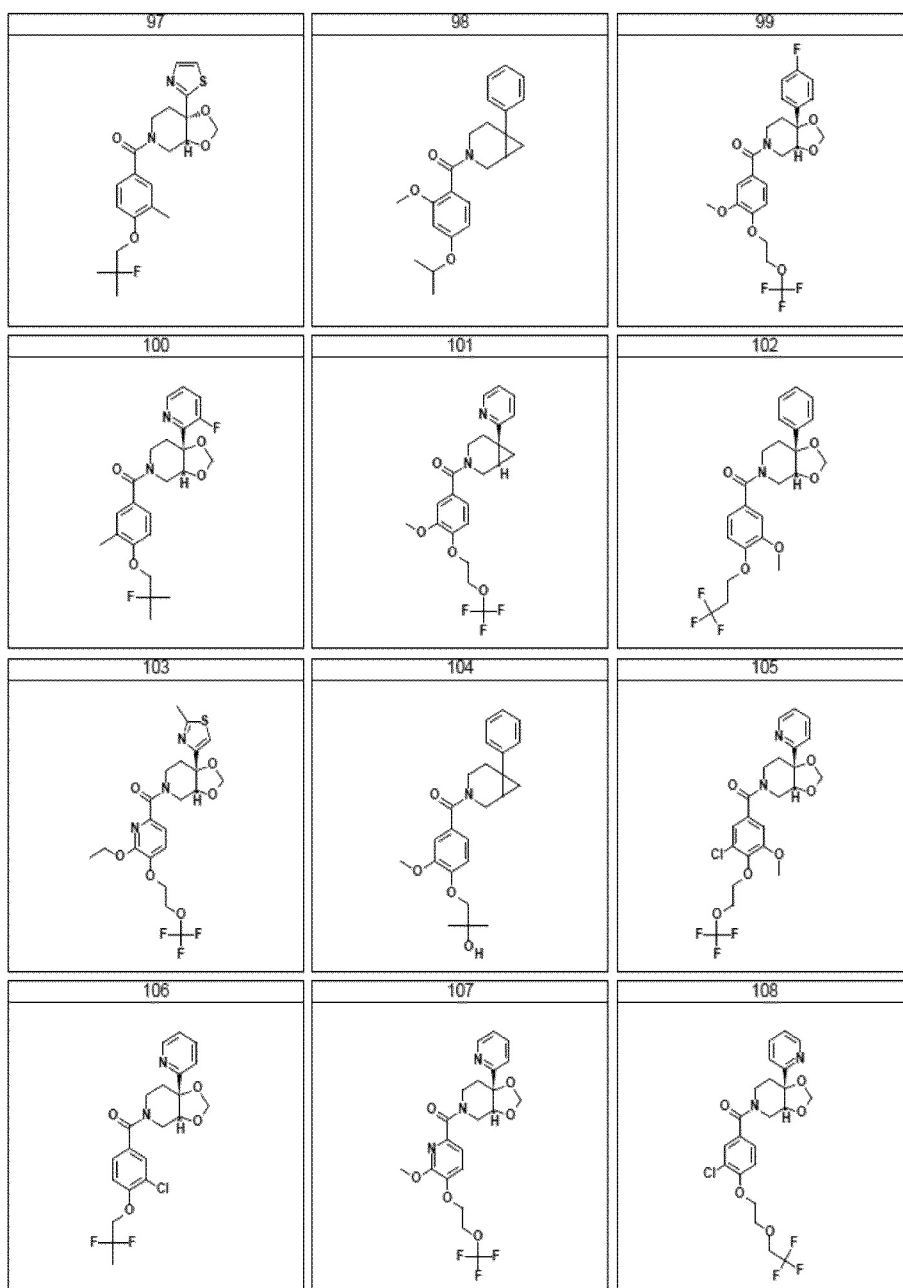


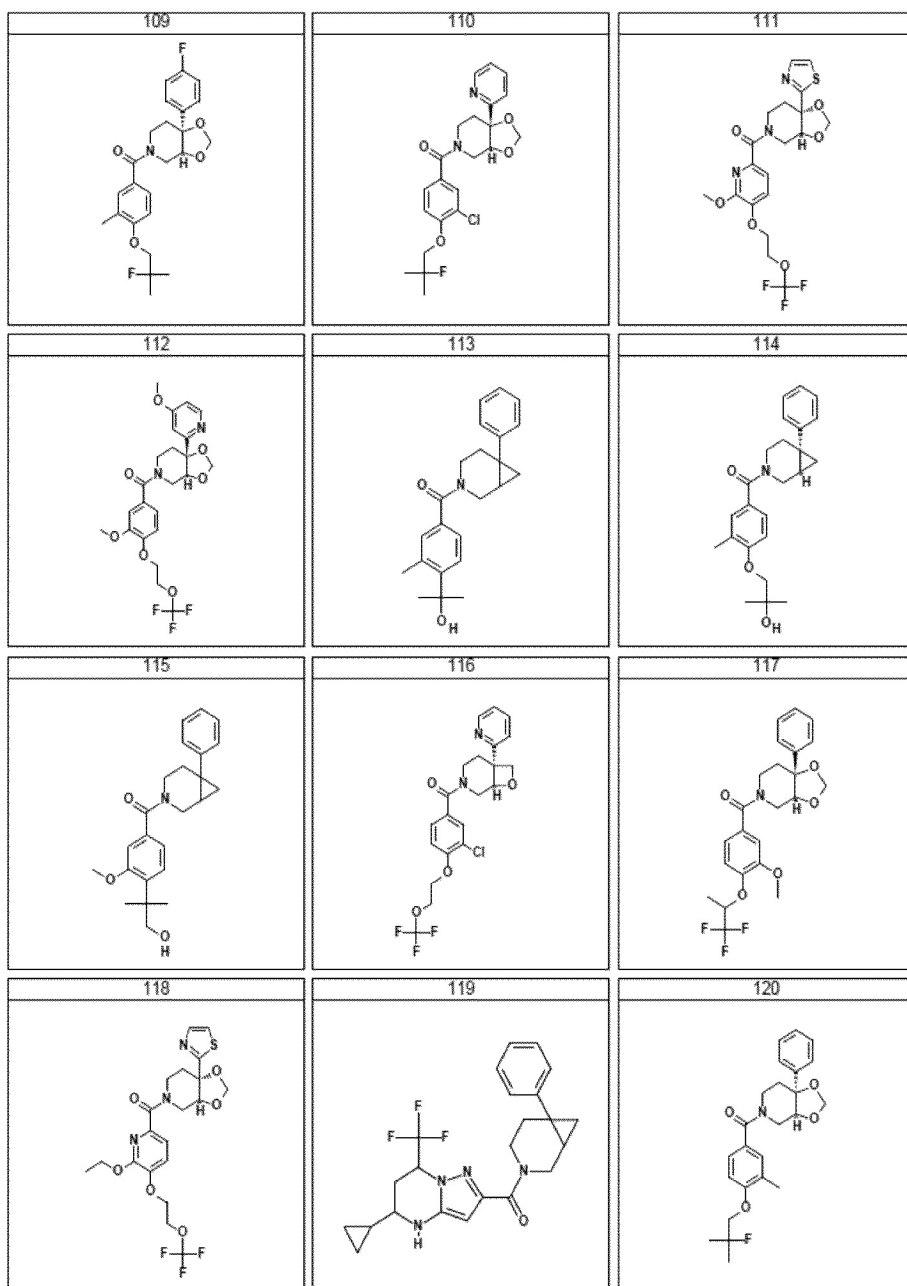


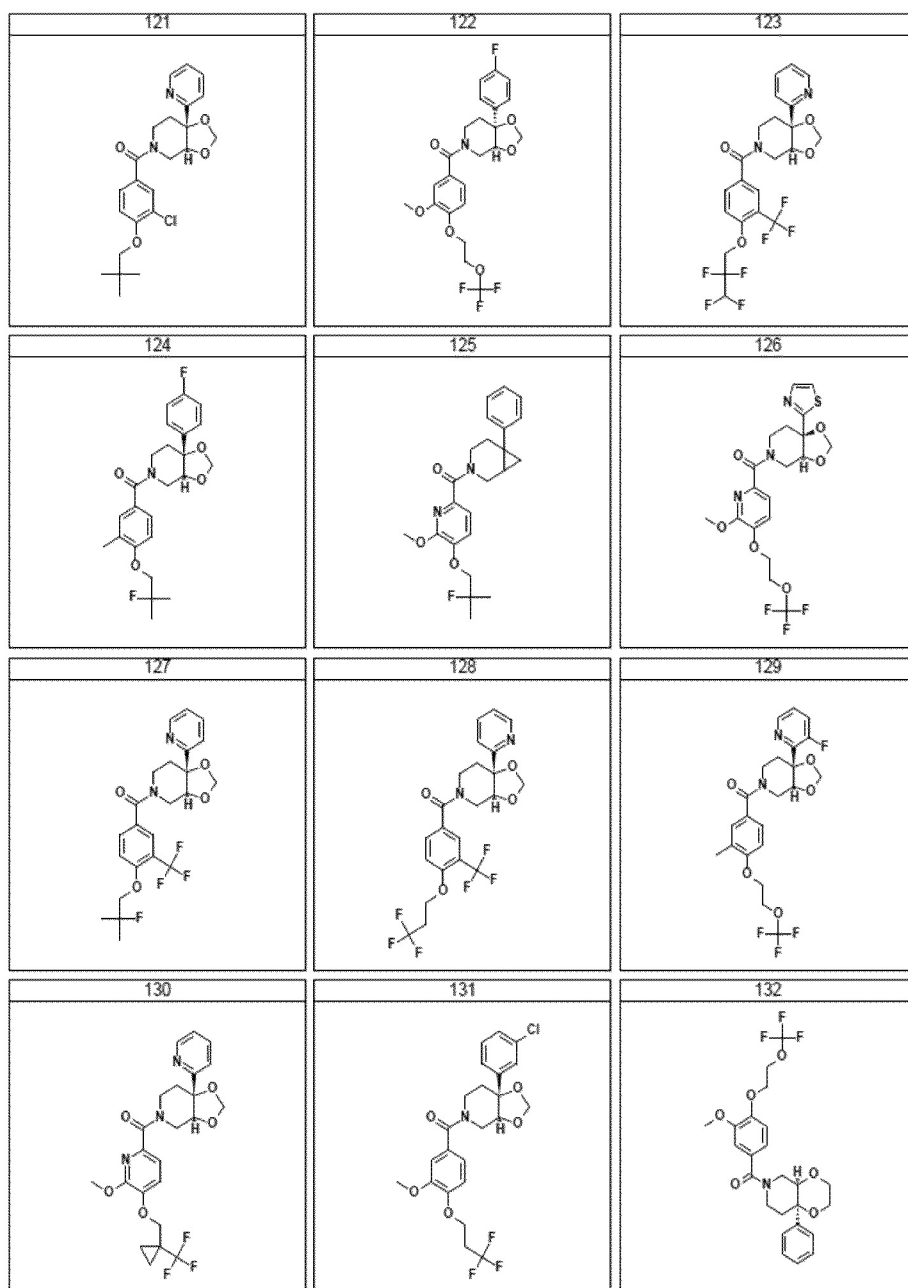


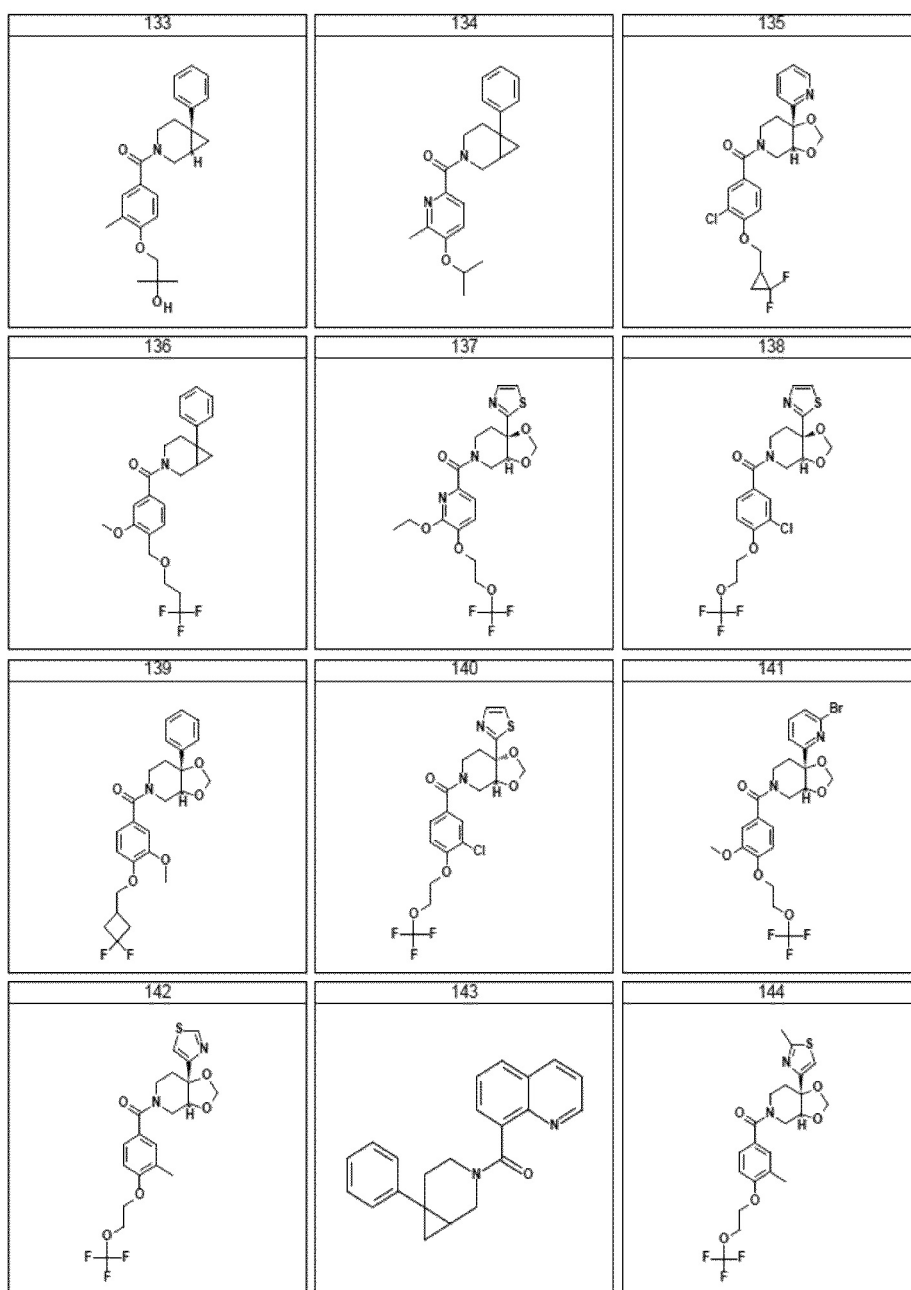


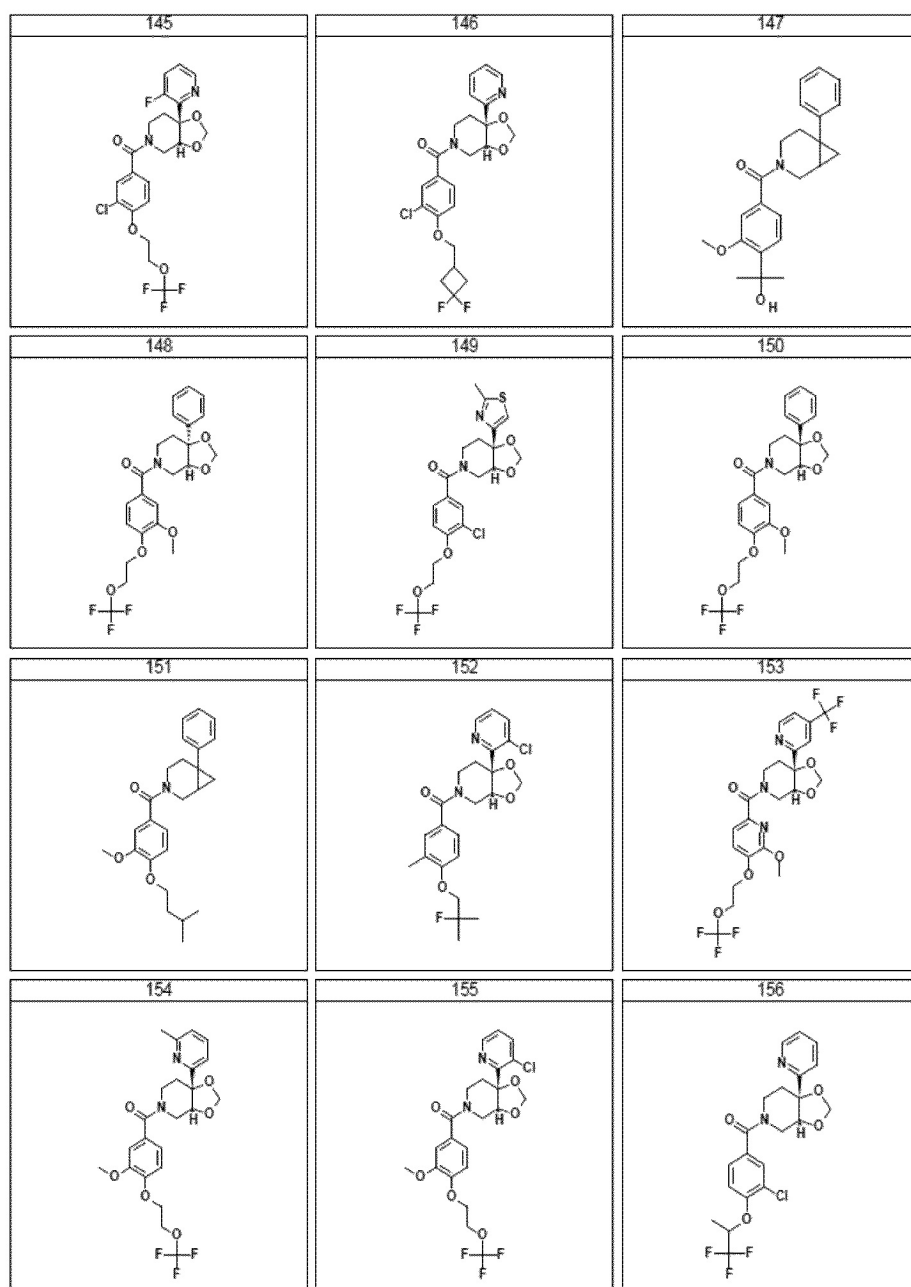


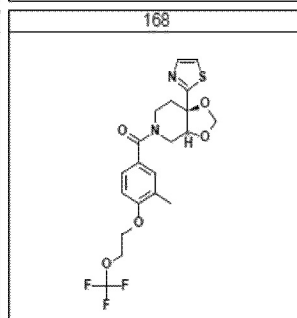
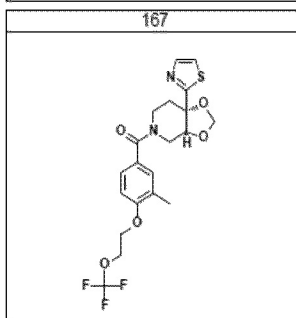


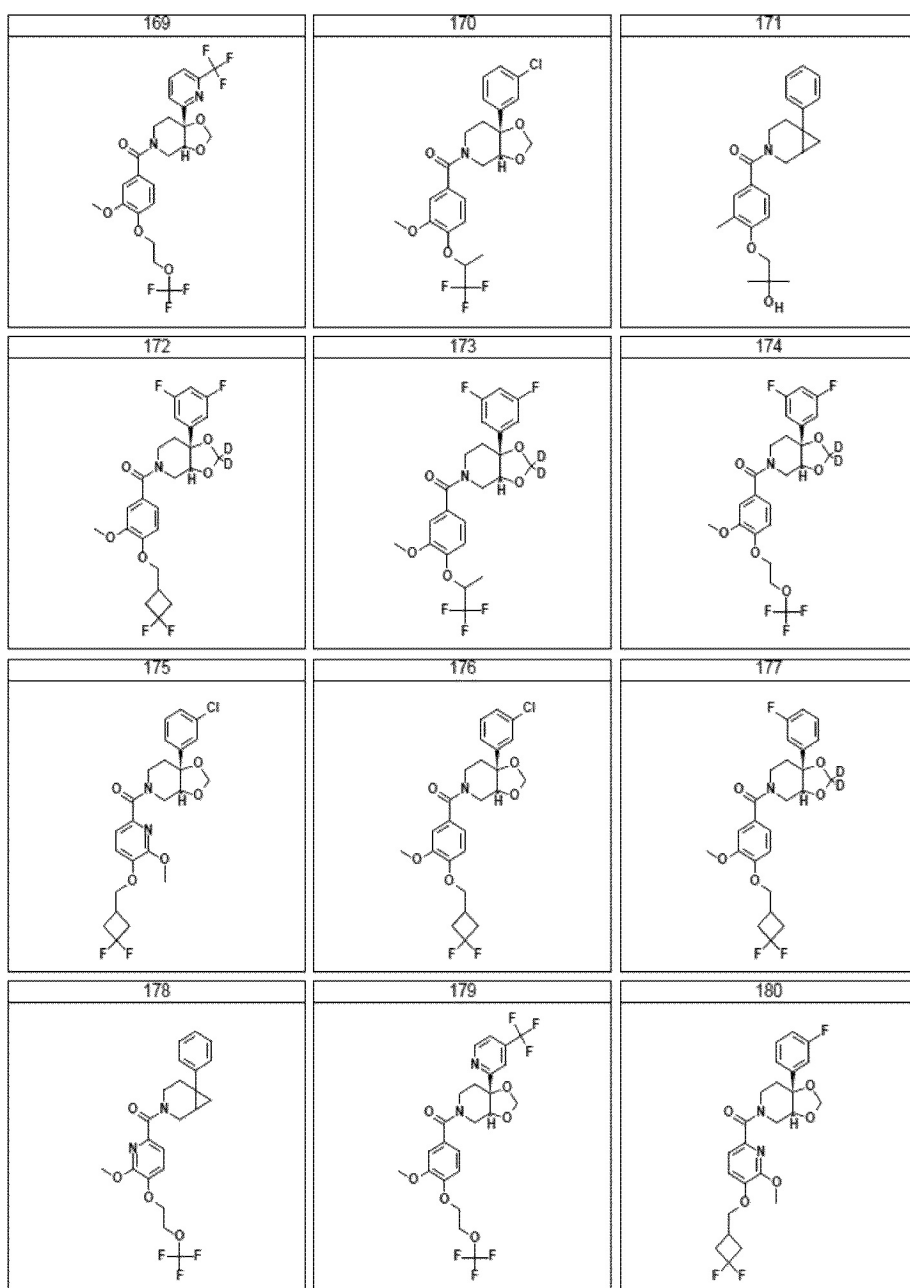


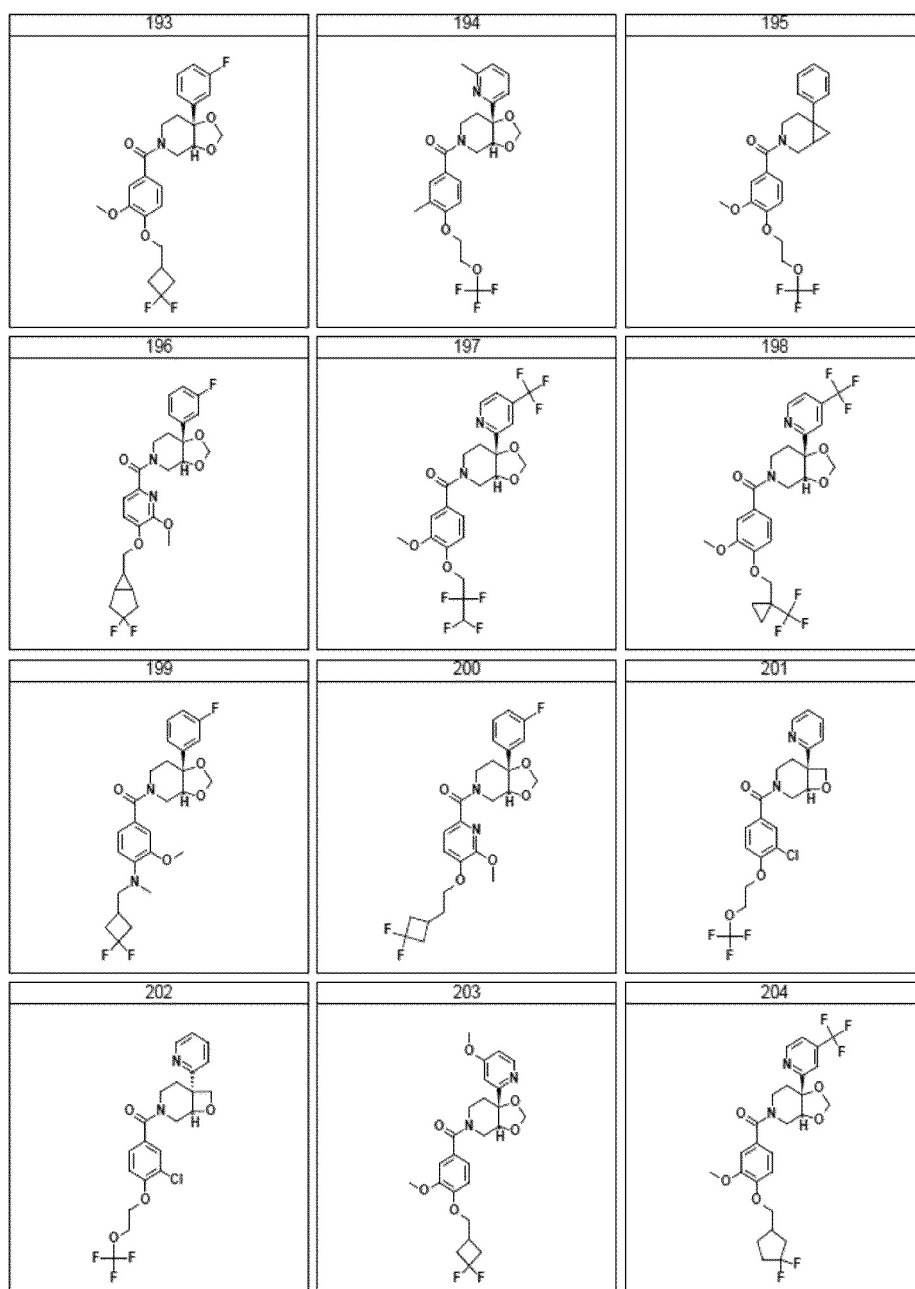


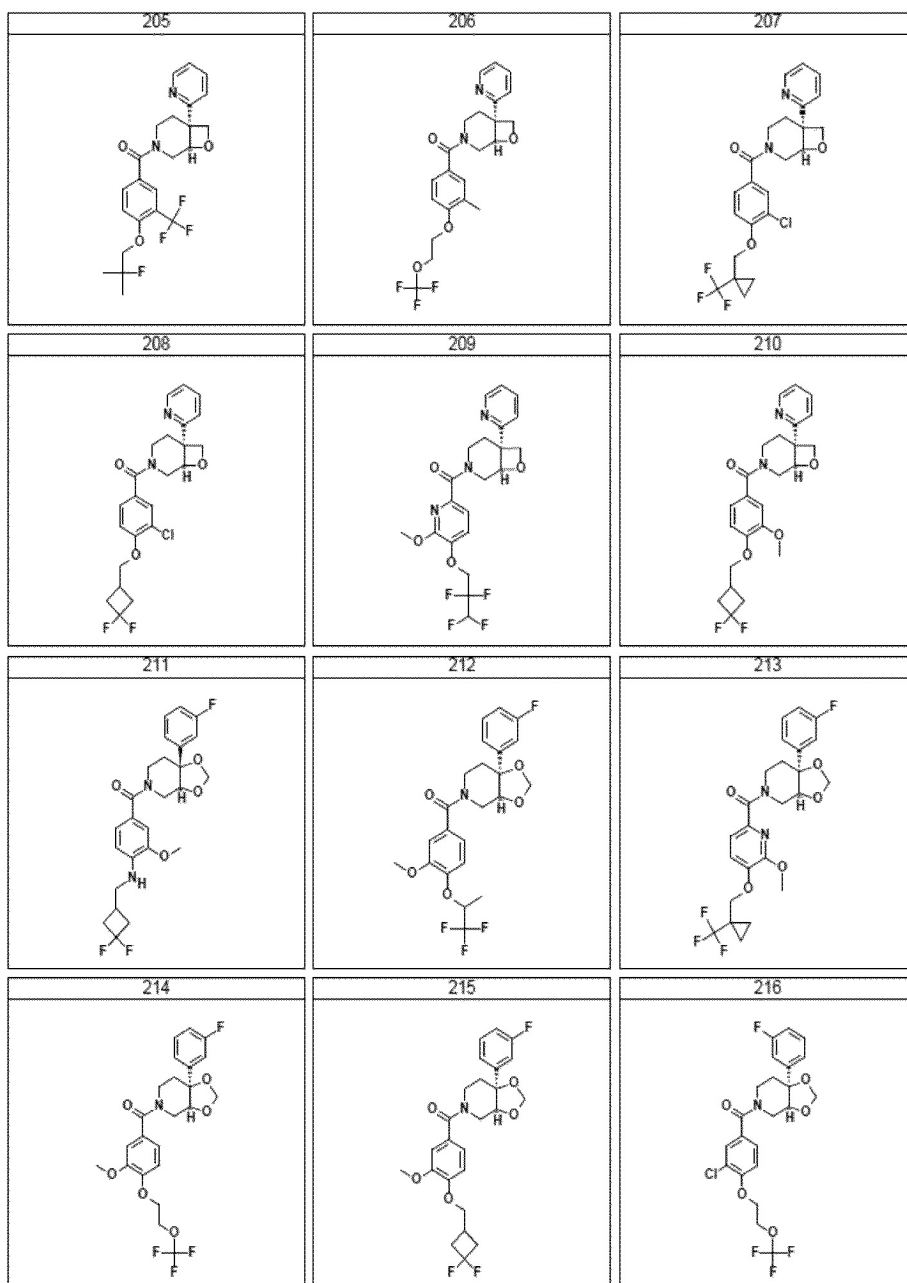


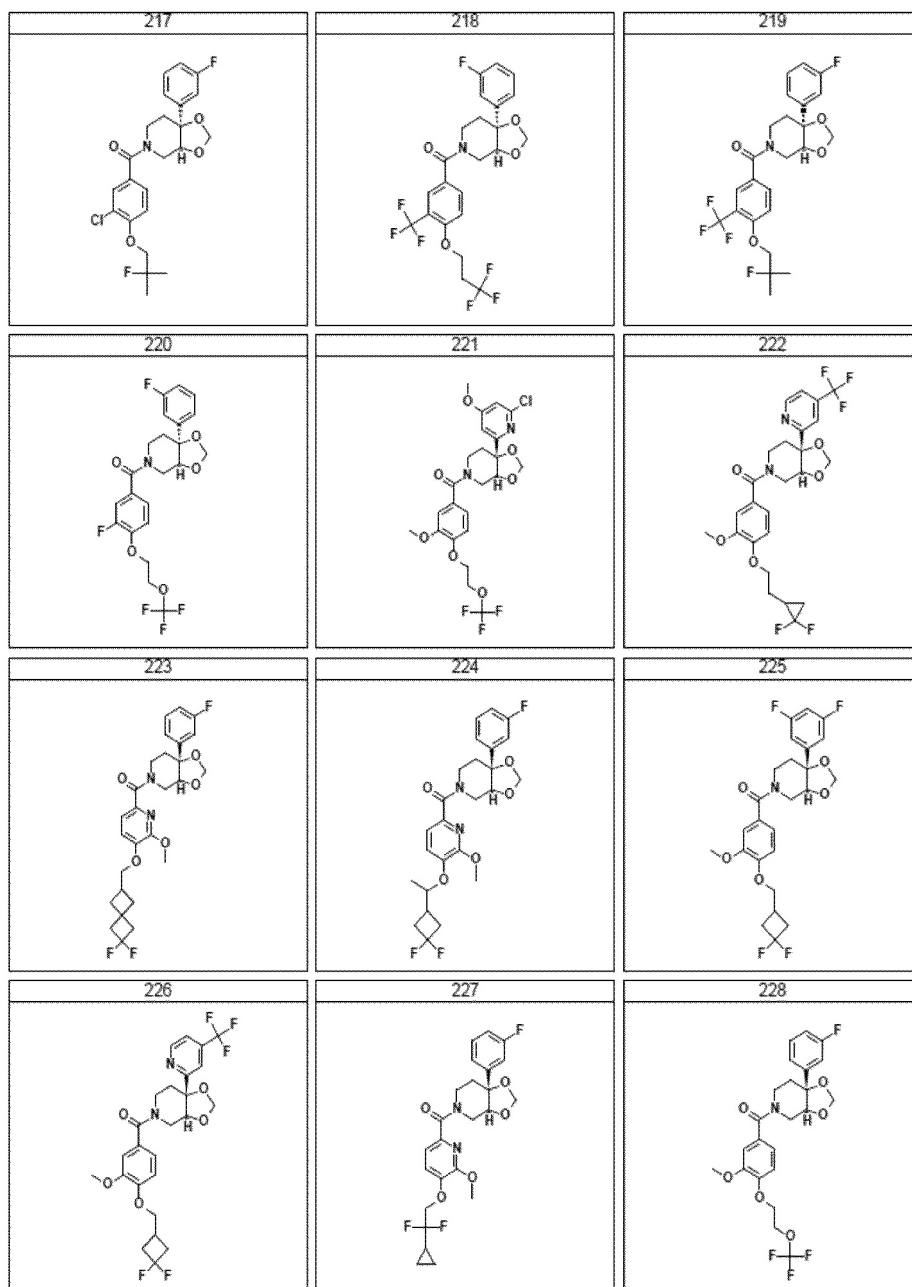


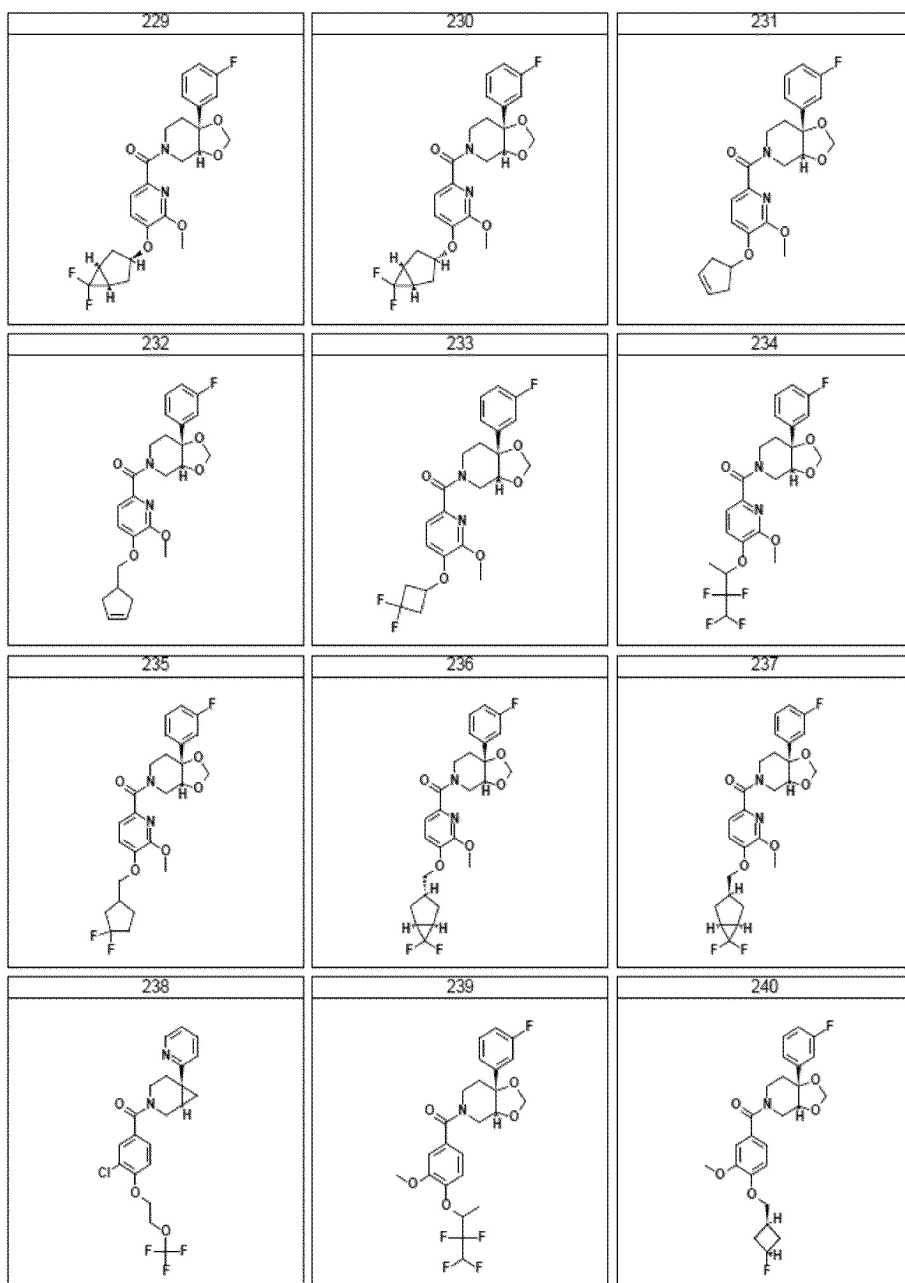


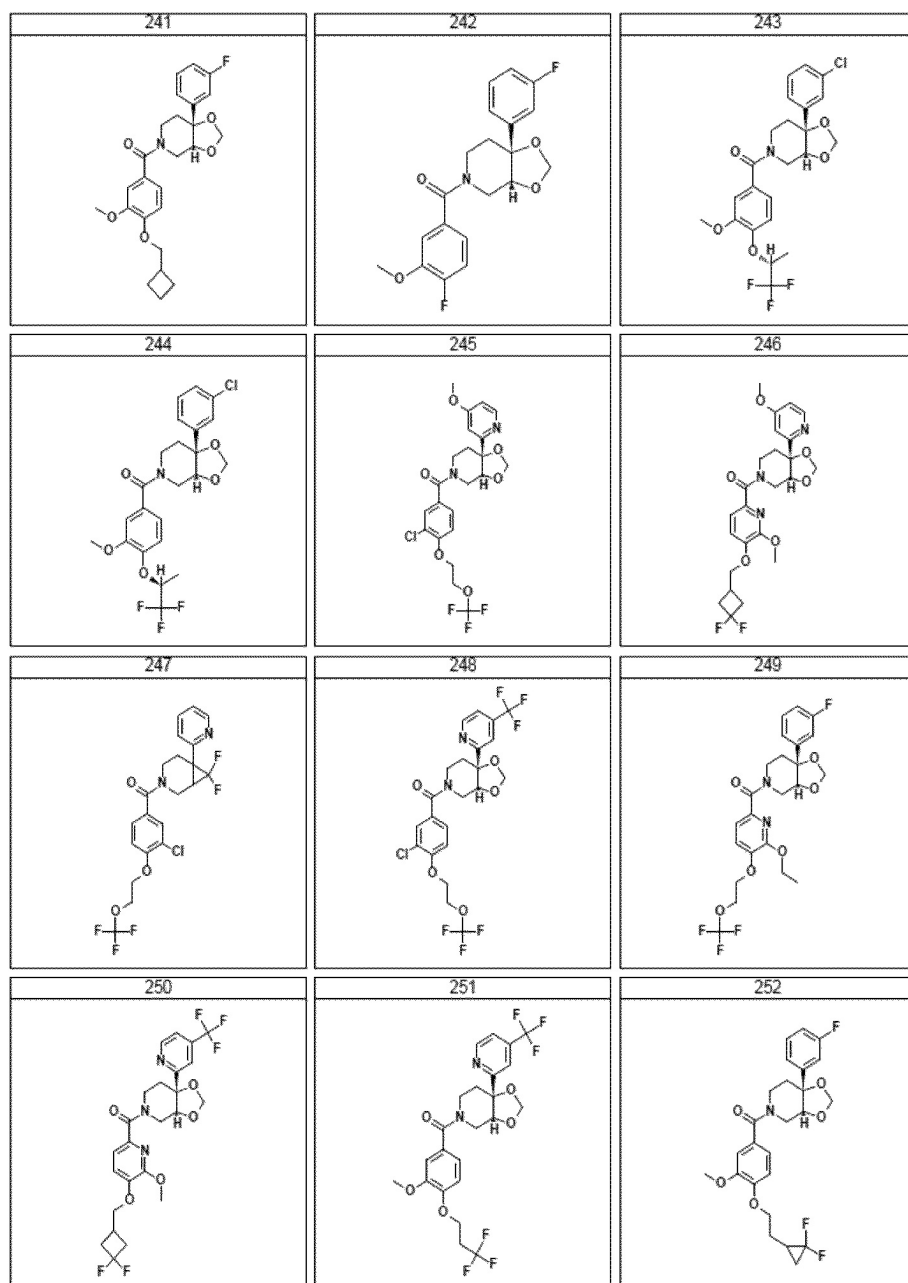


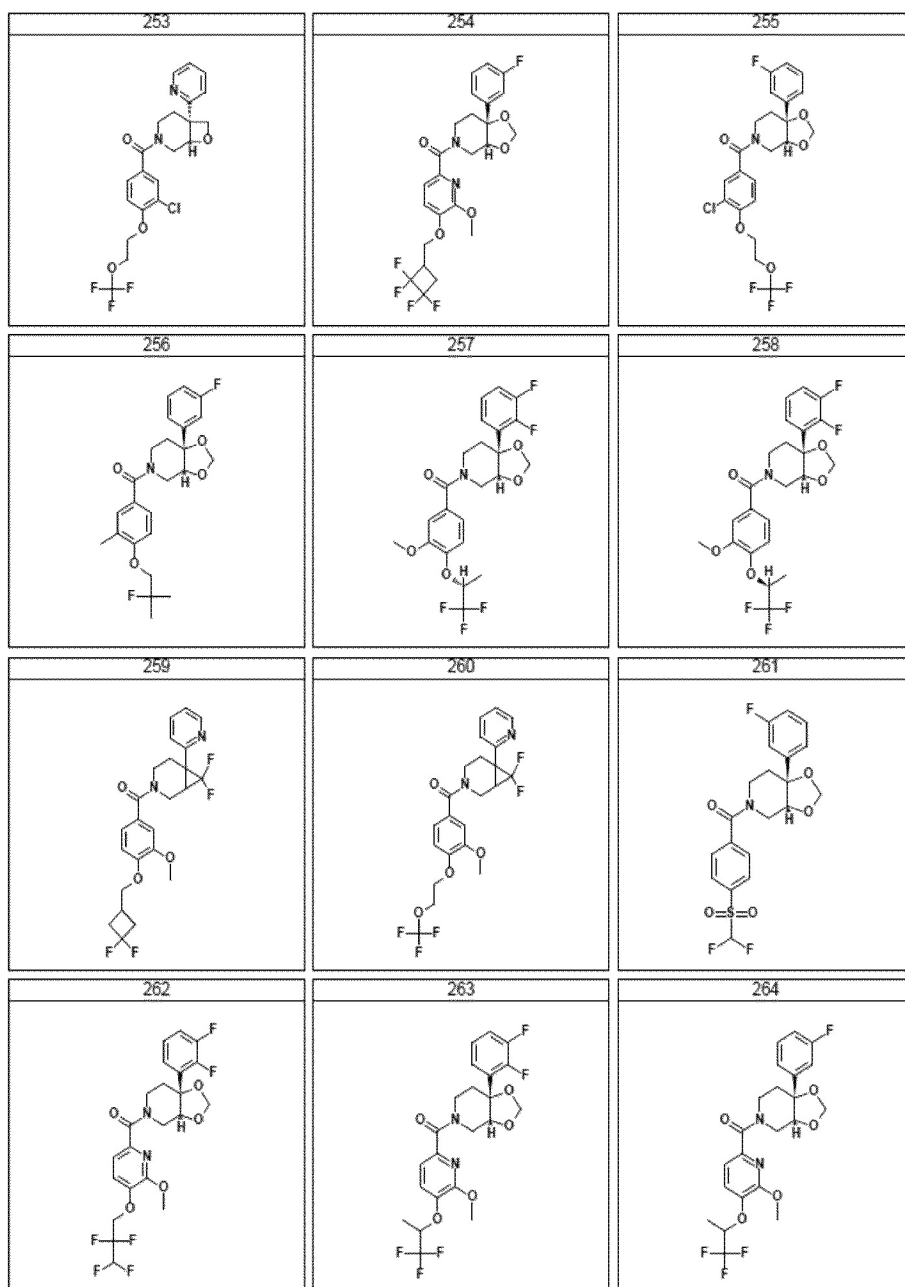


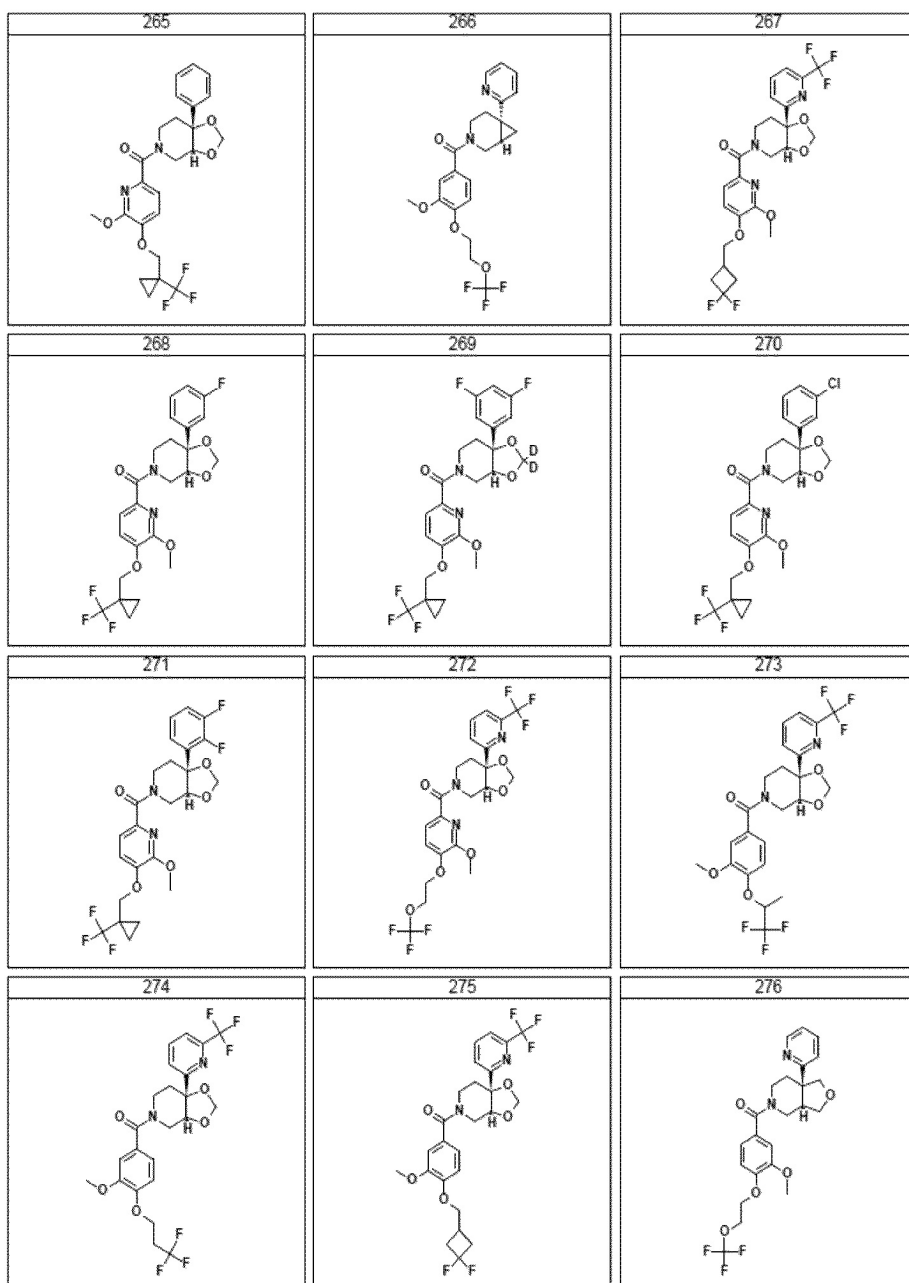


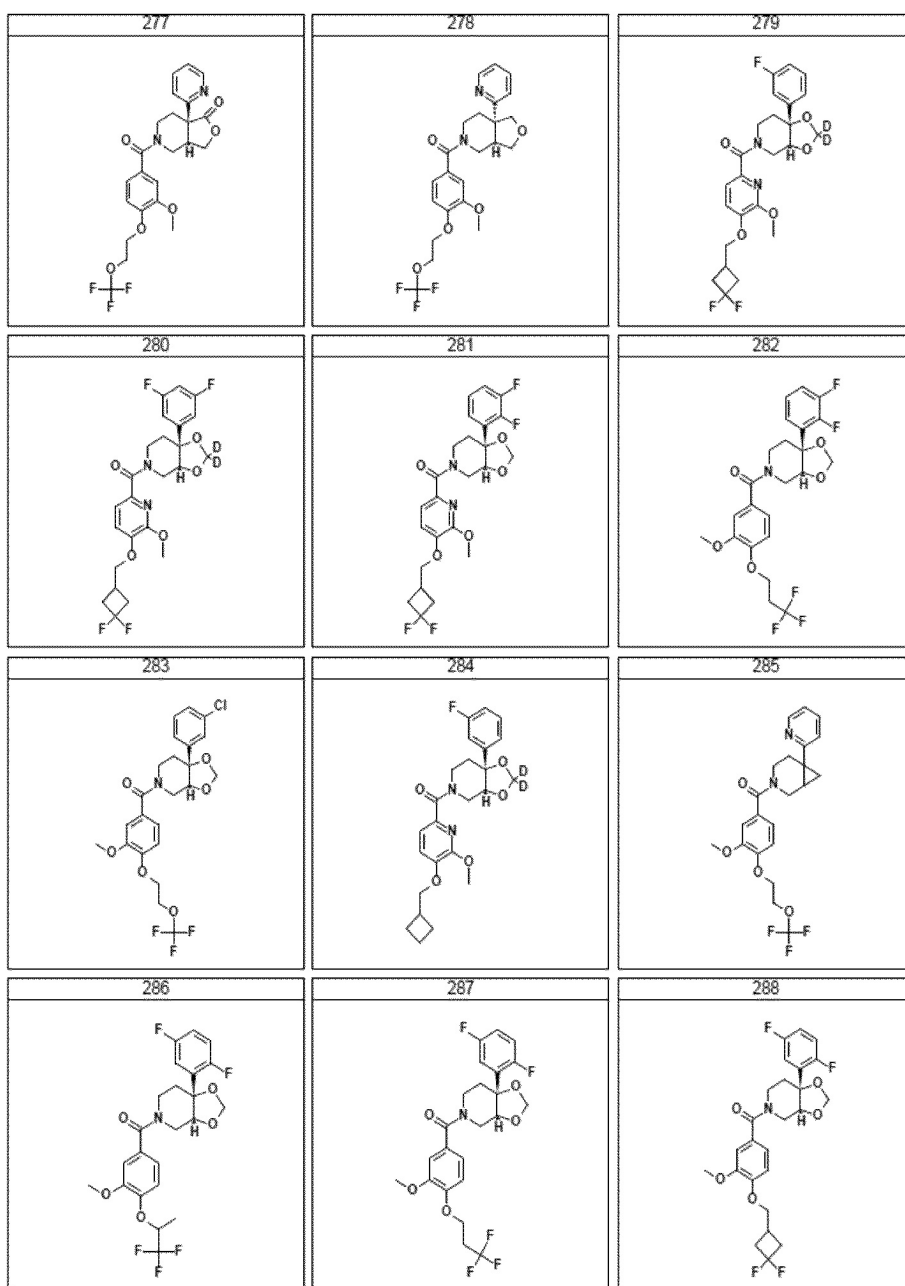


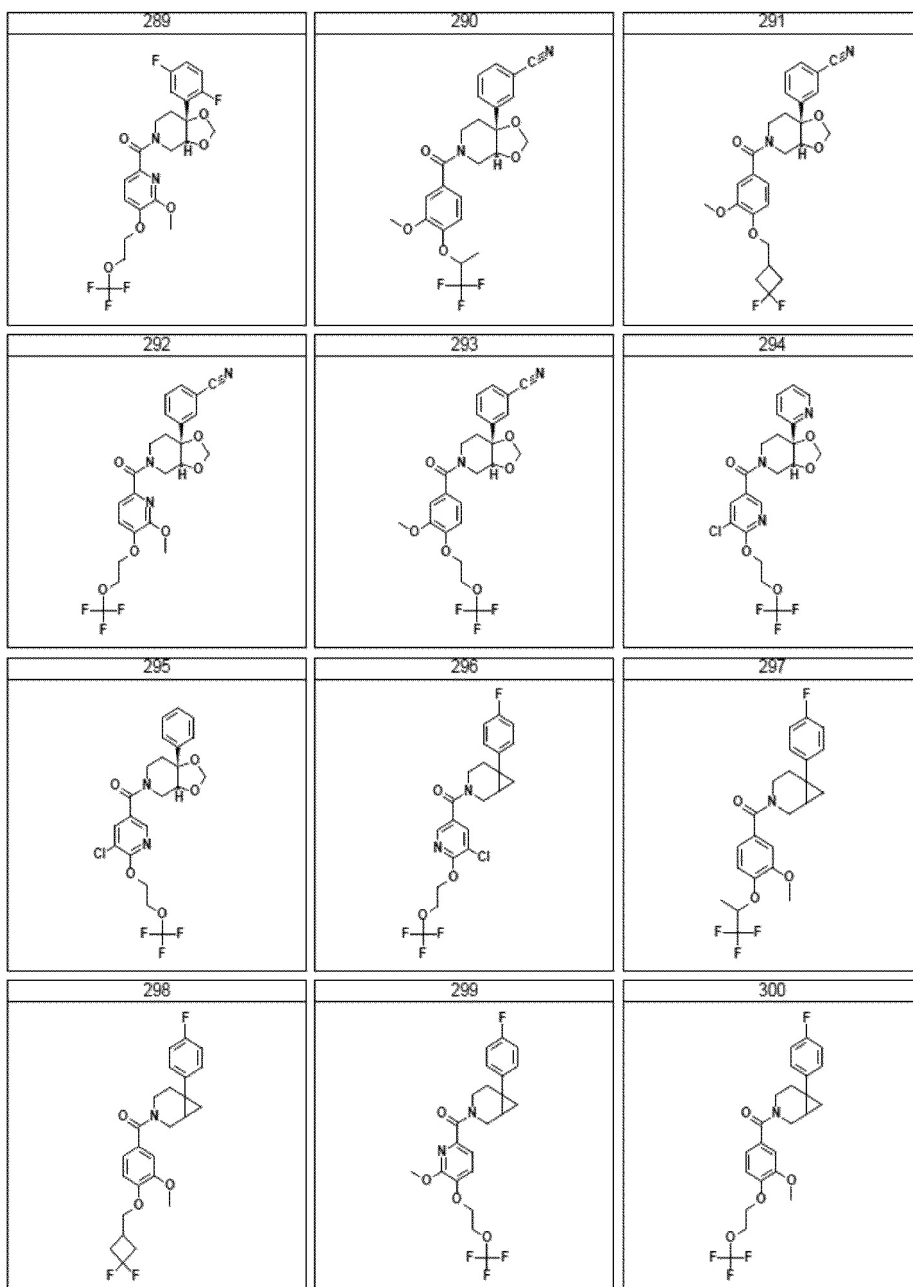


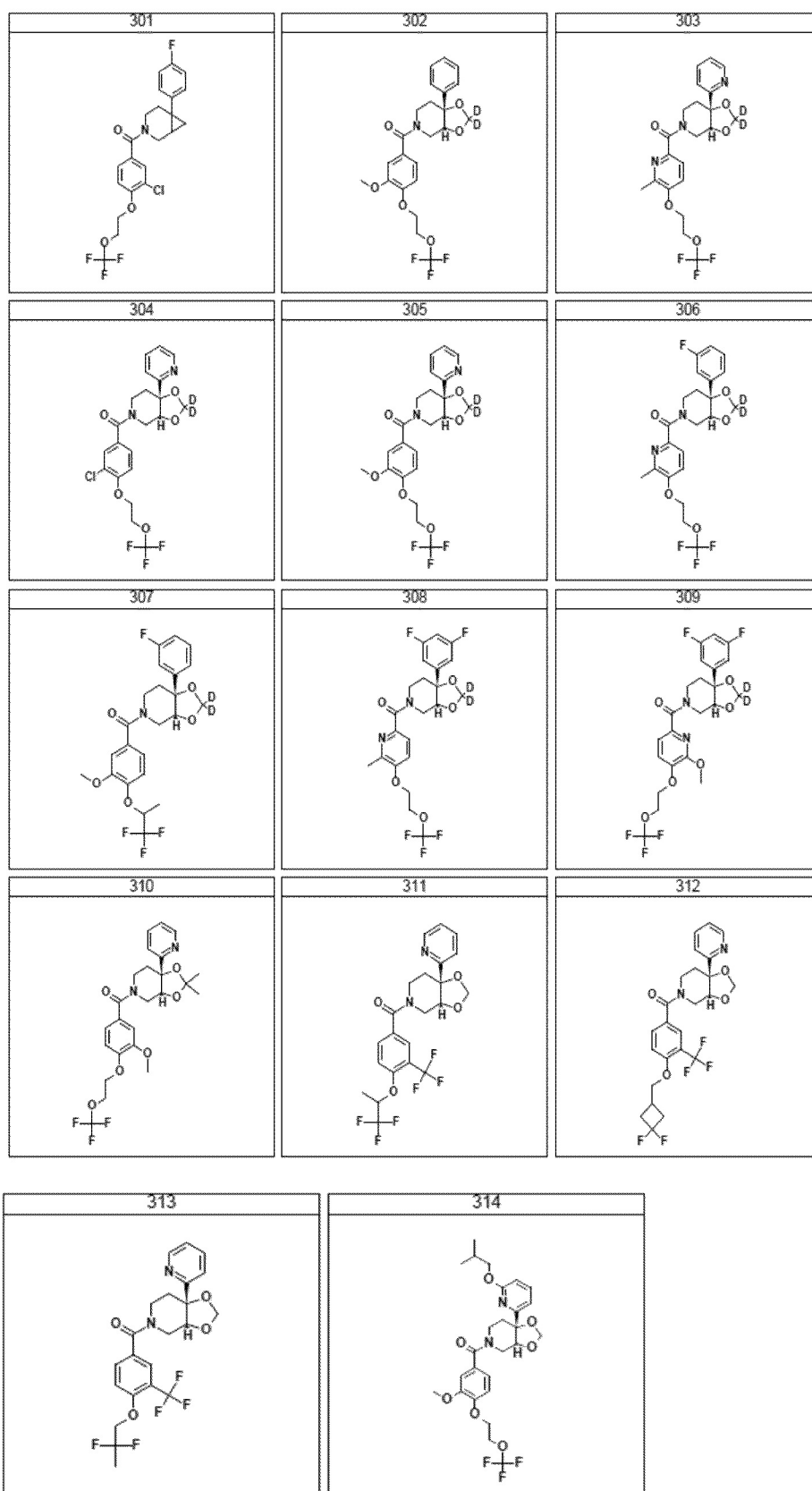




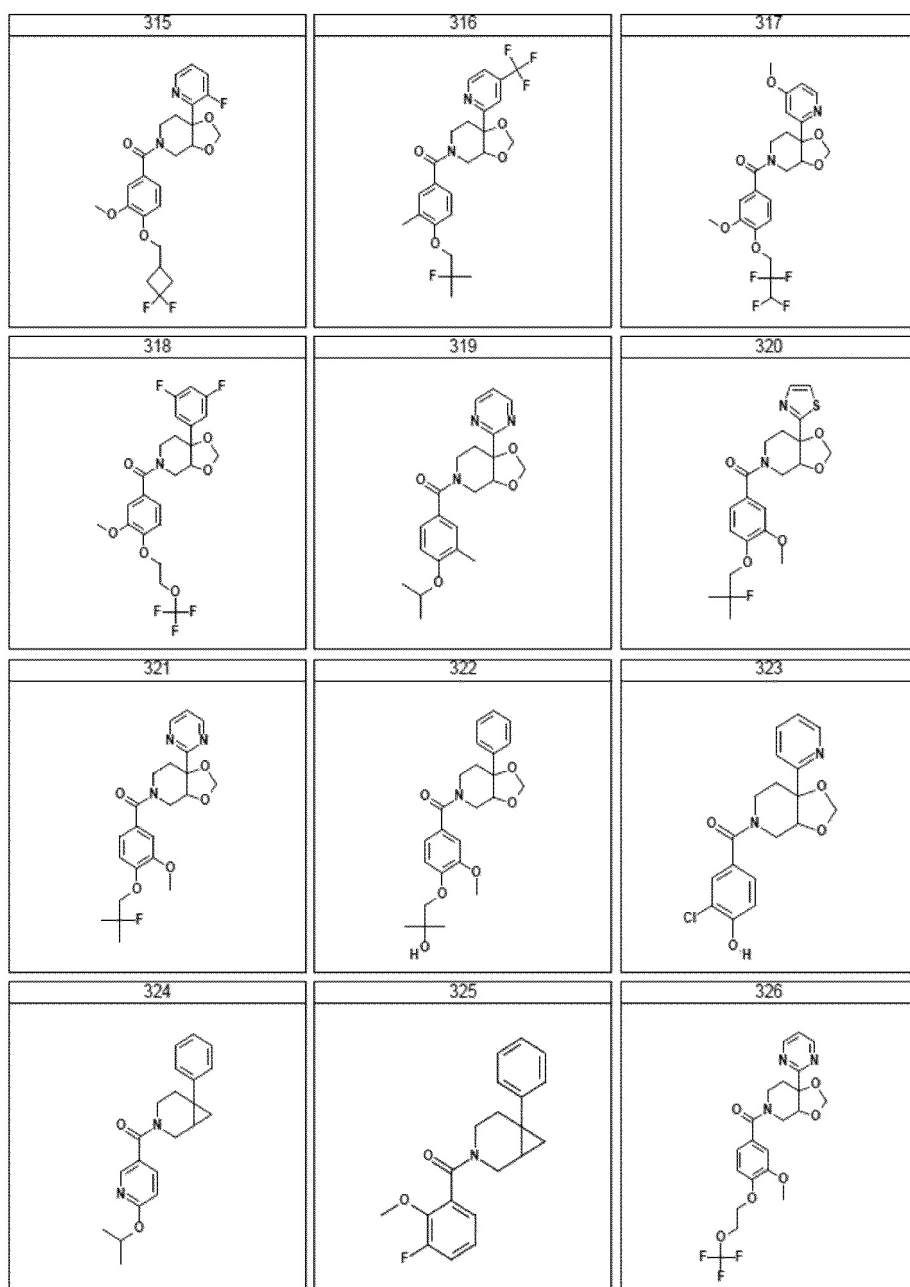


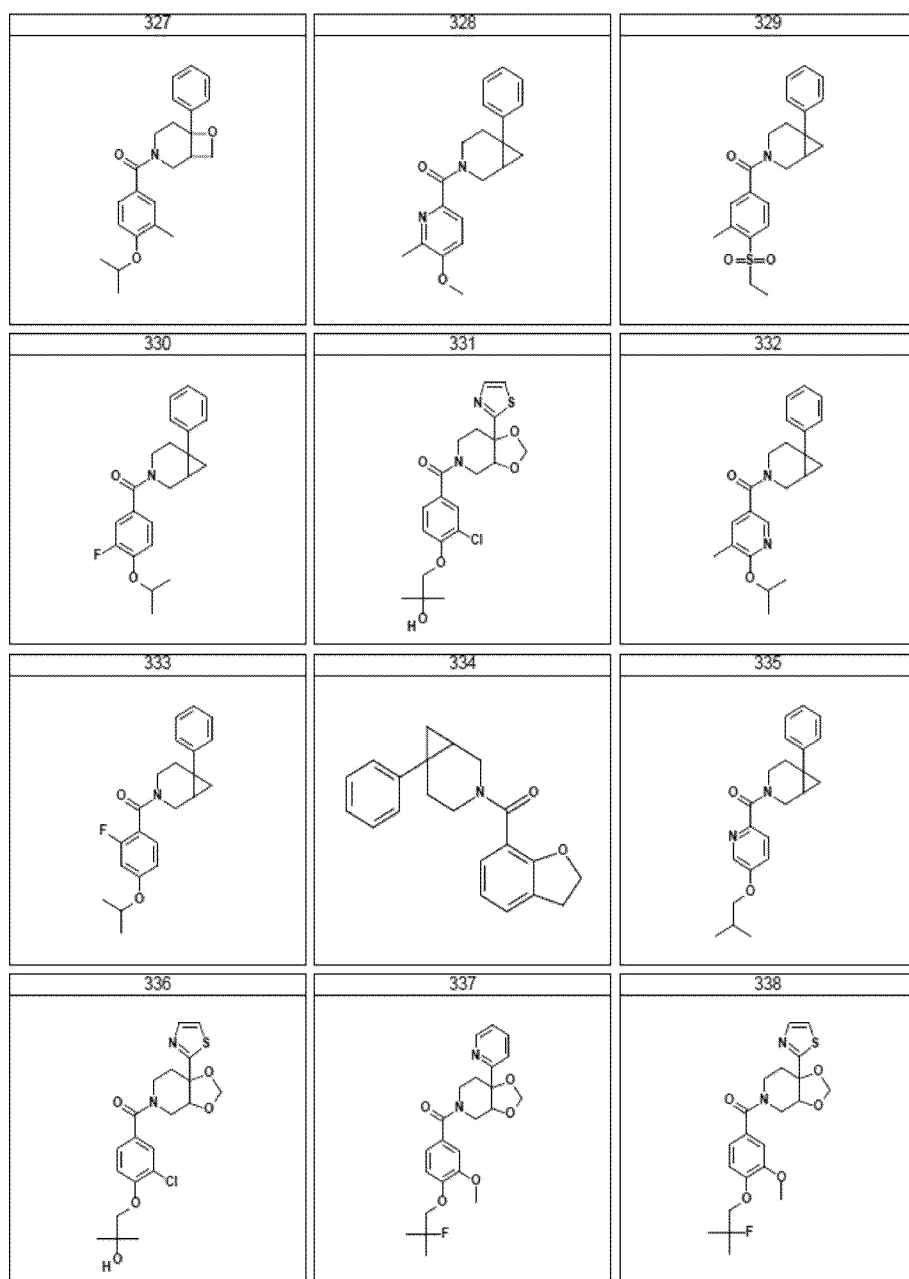


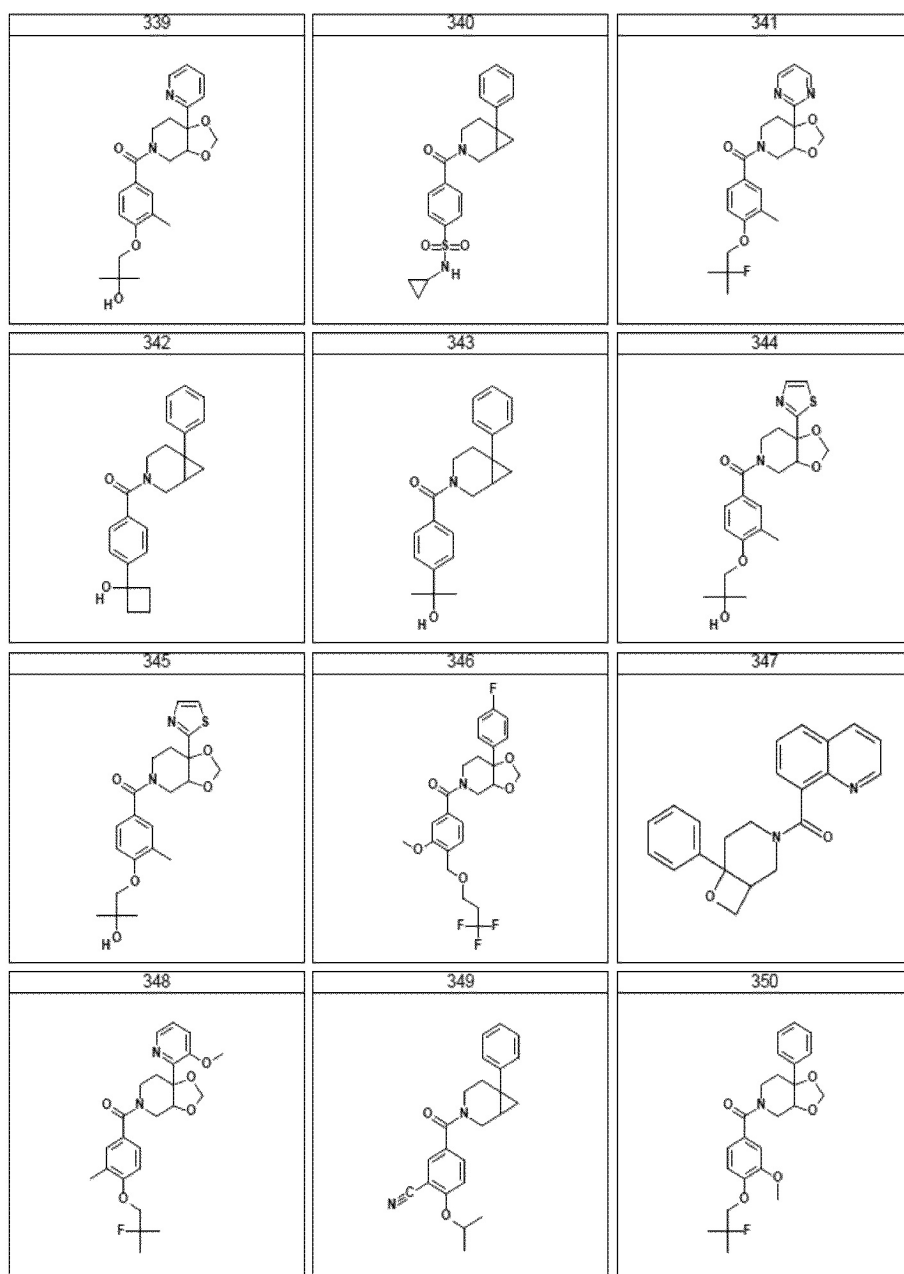


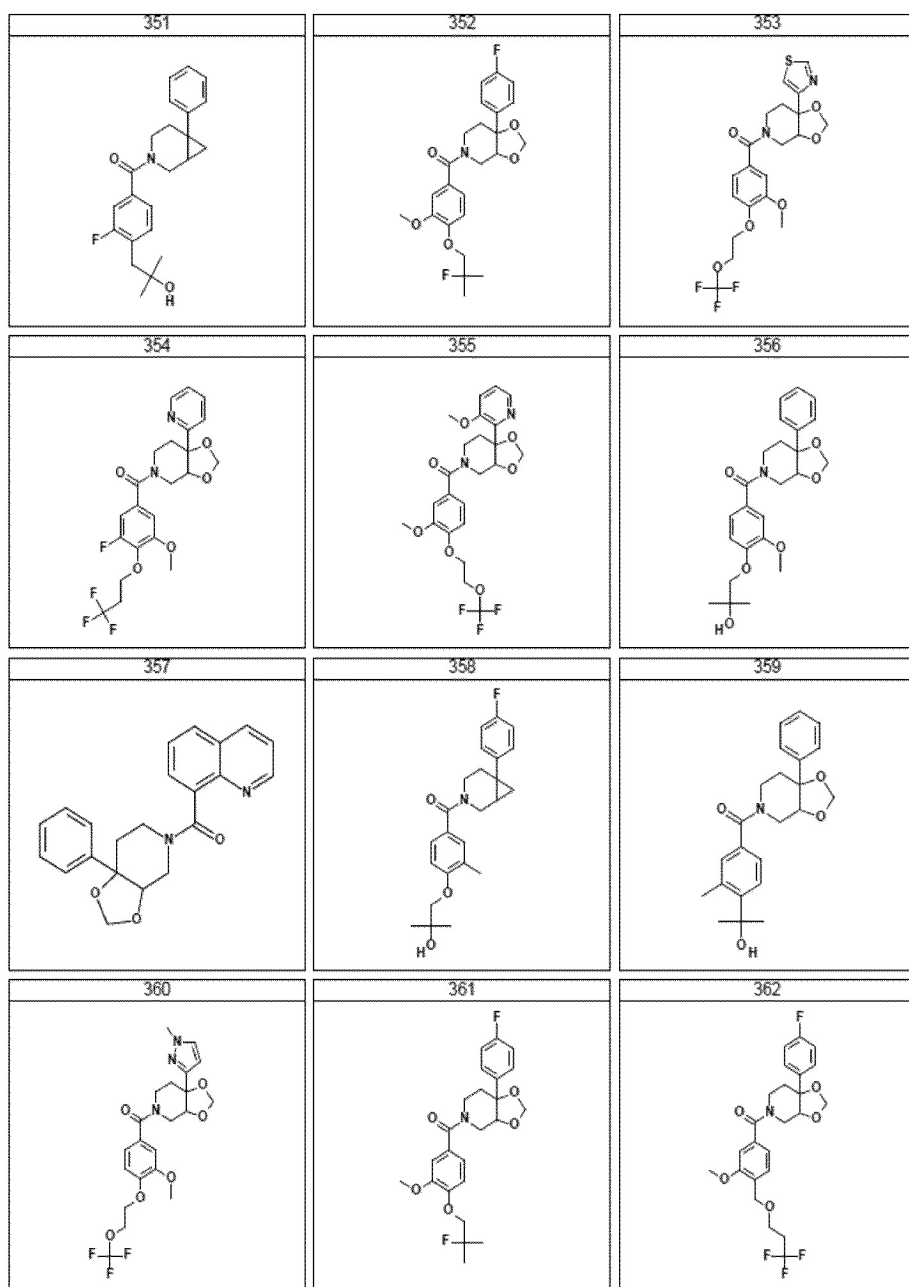


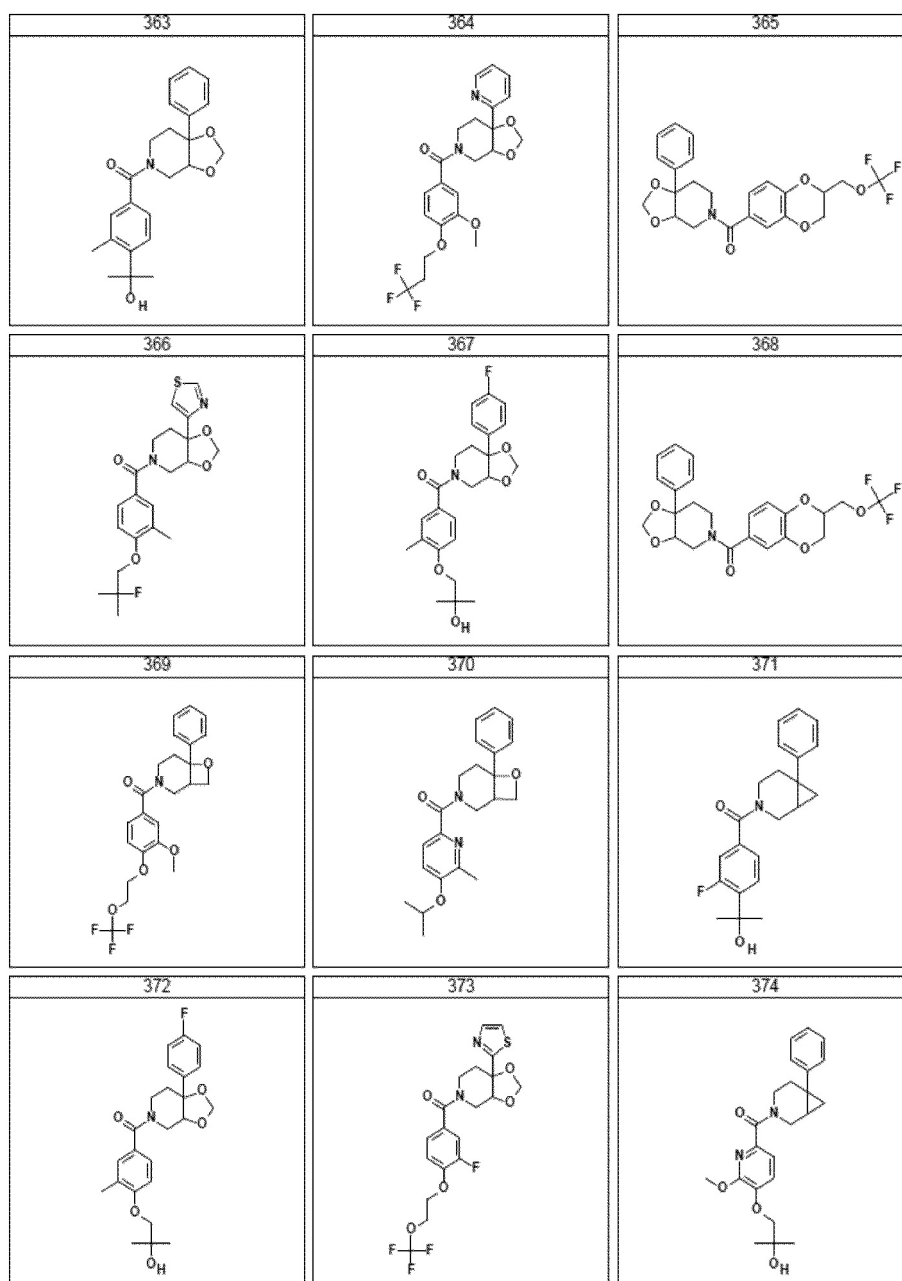
22. Соединение, выбранное из

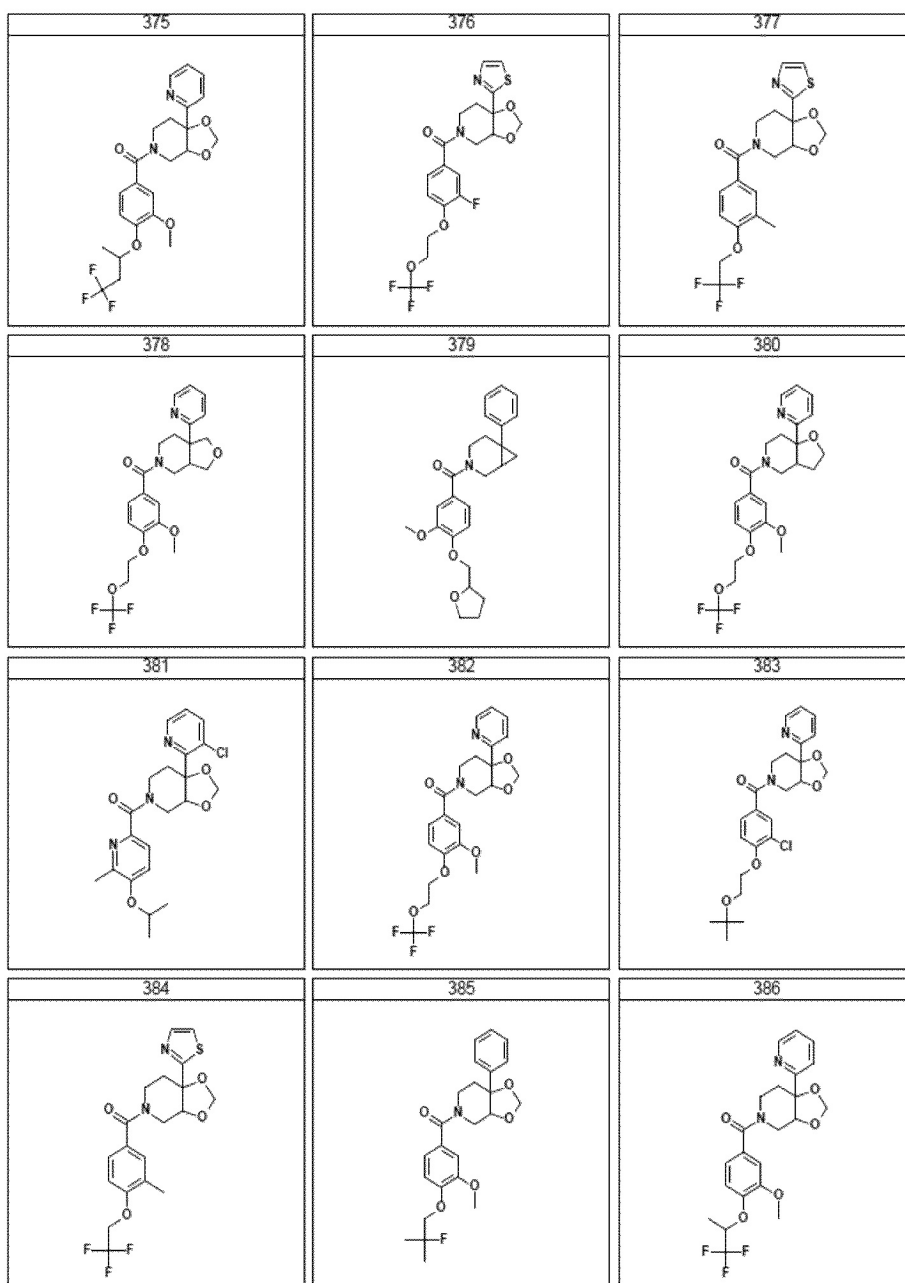


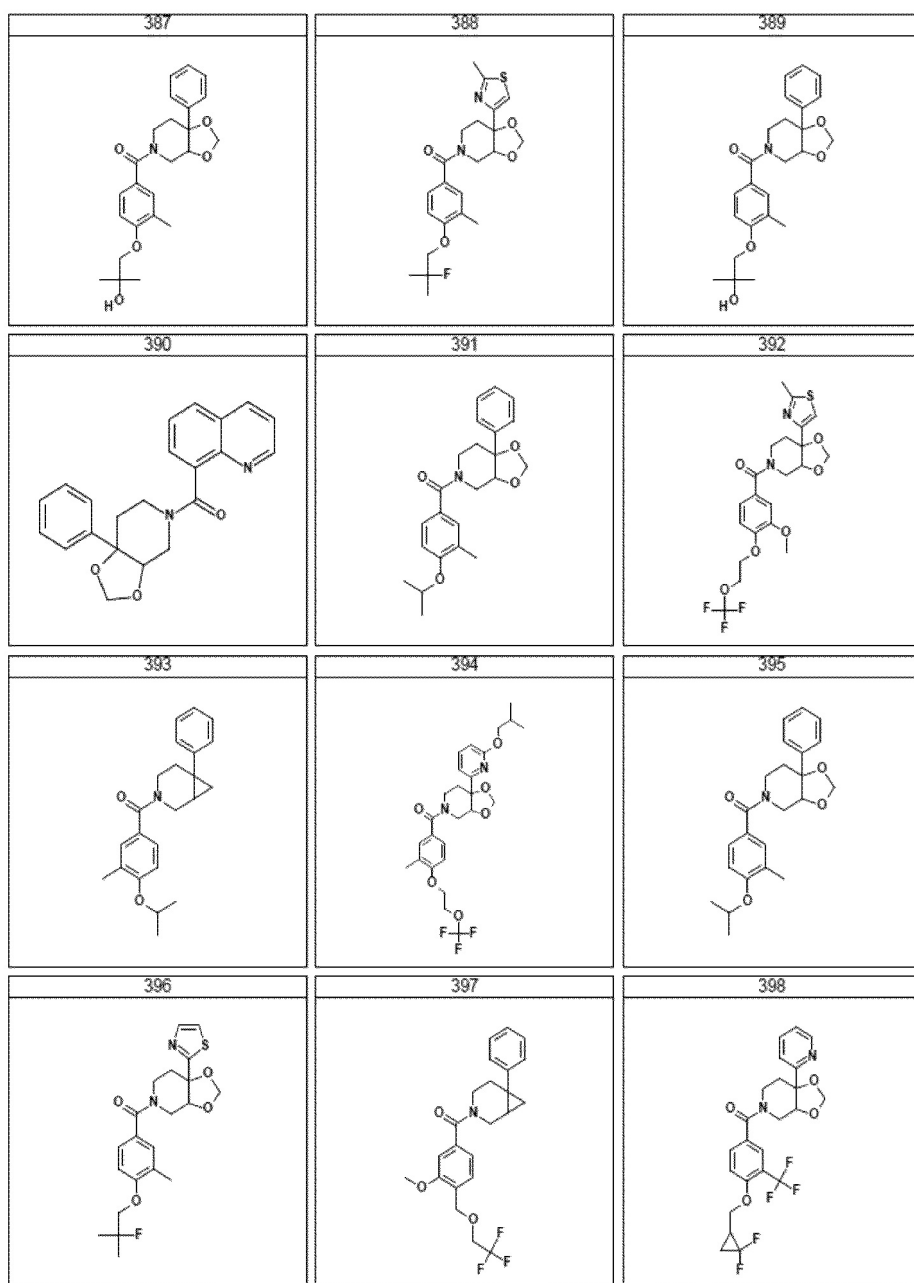


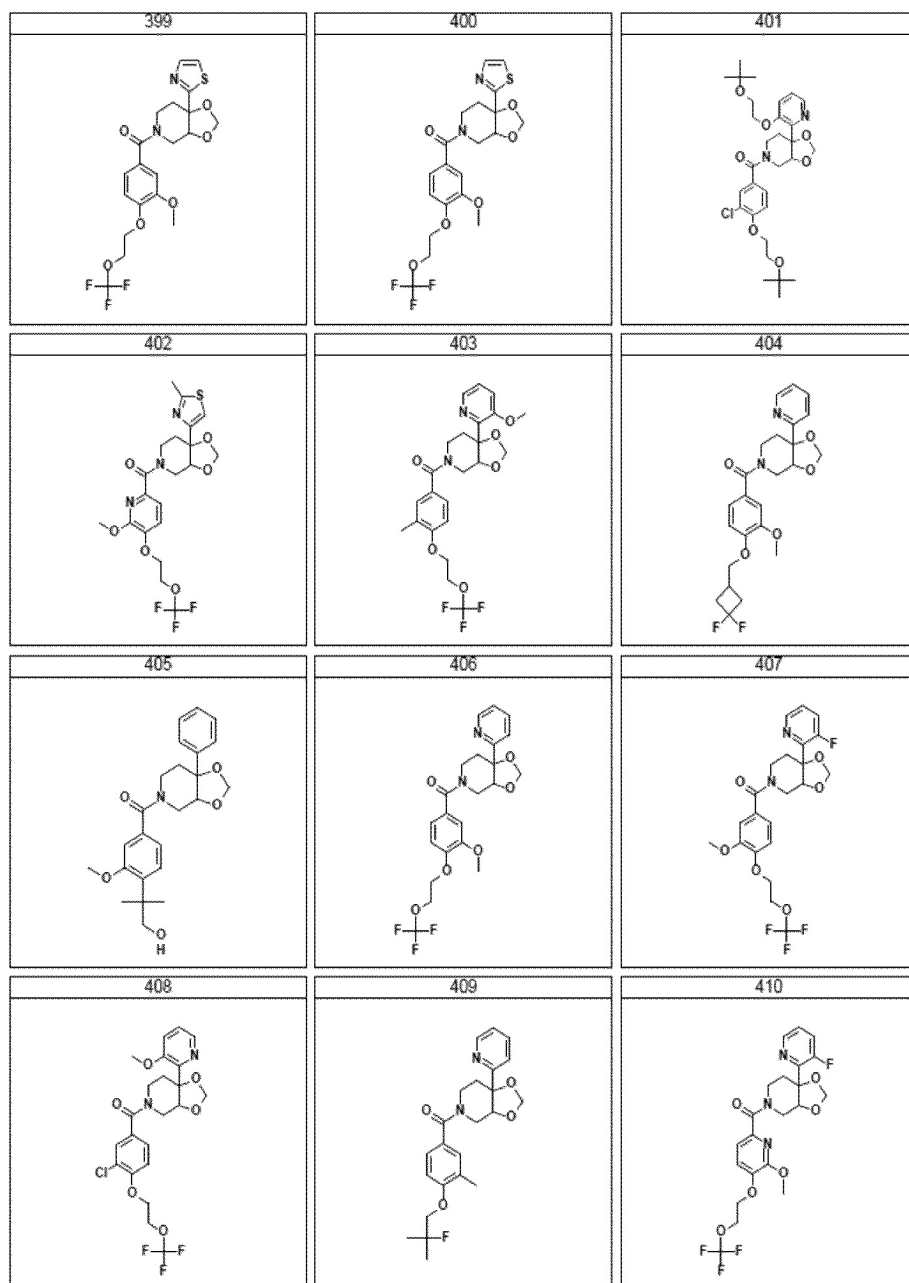


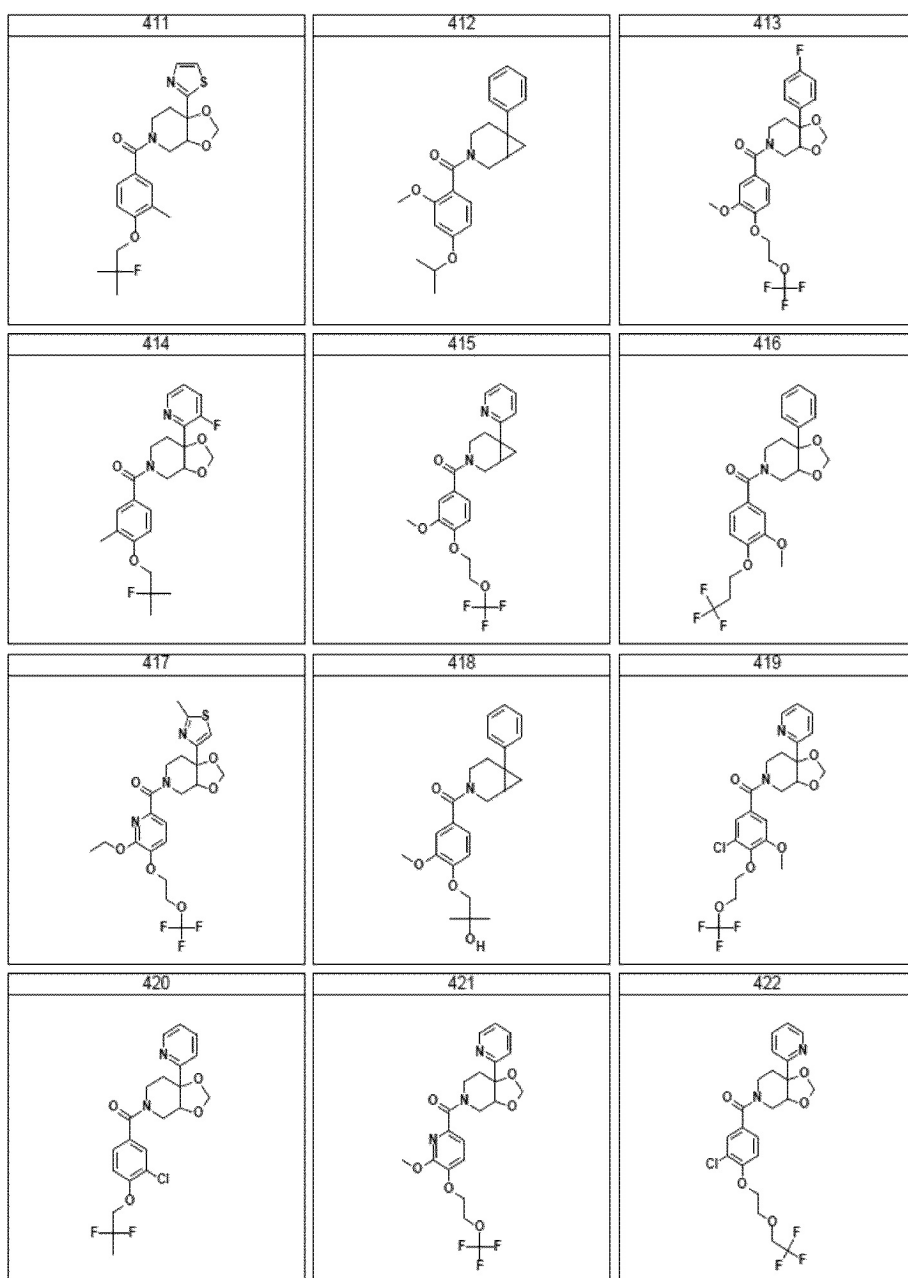


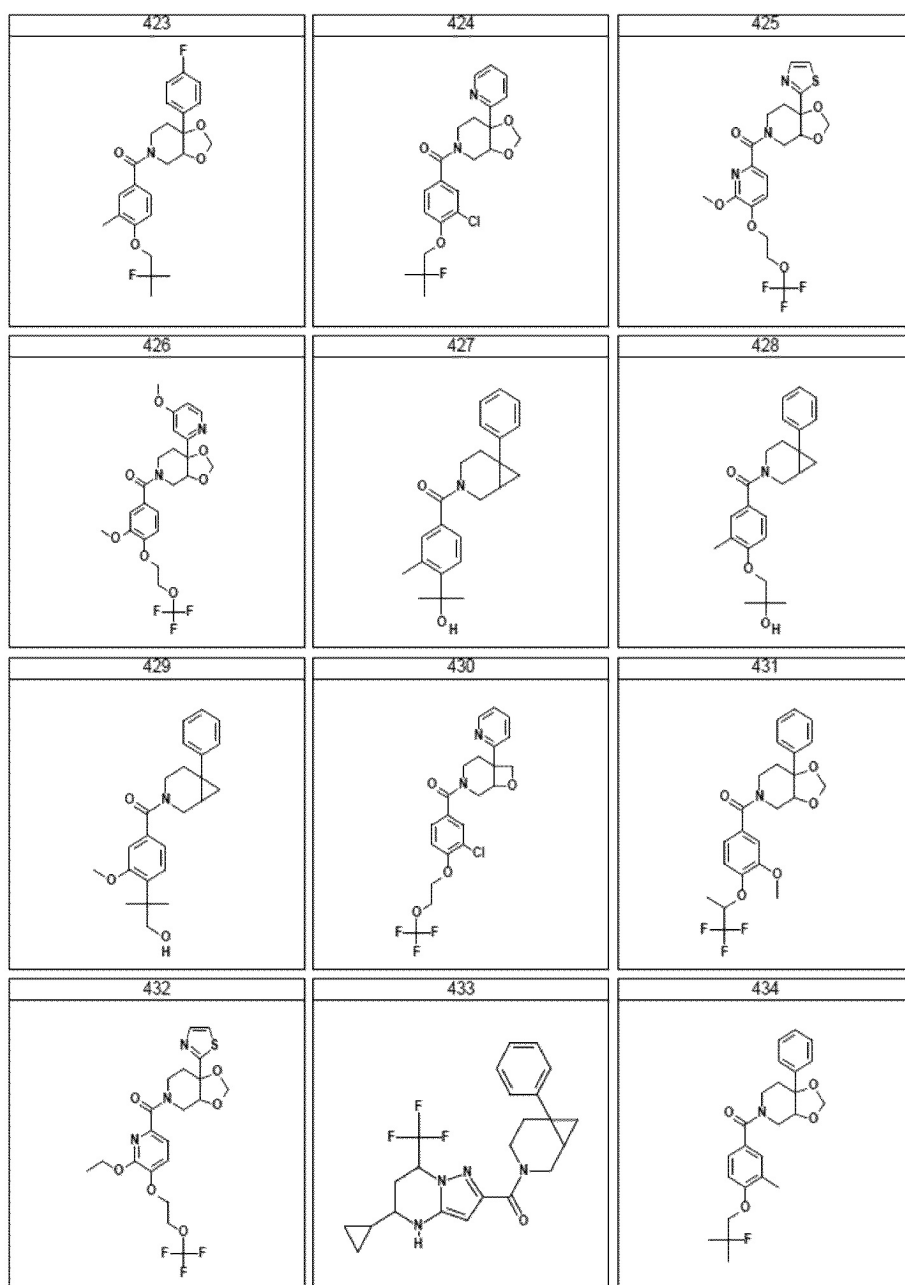


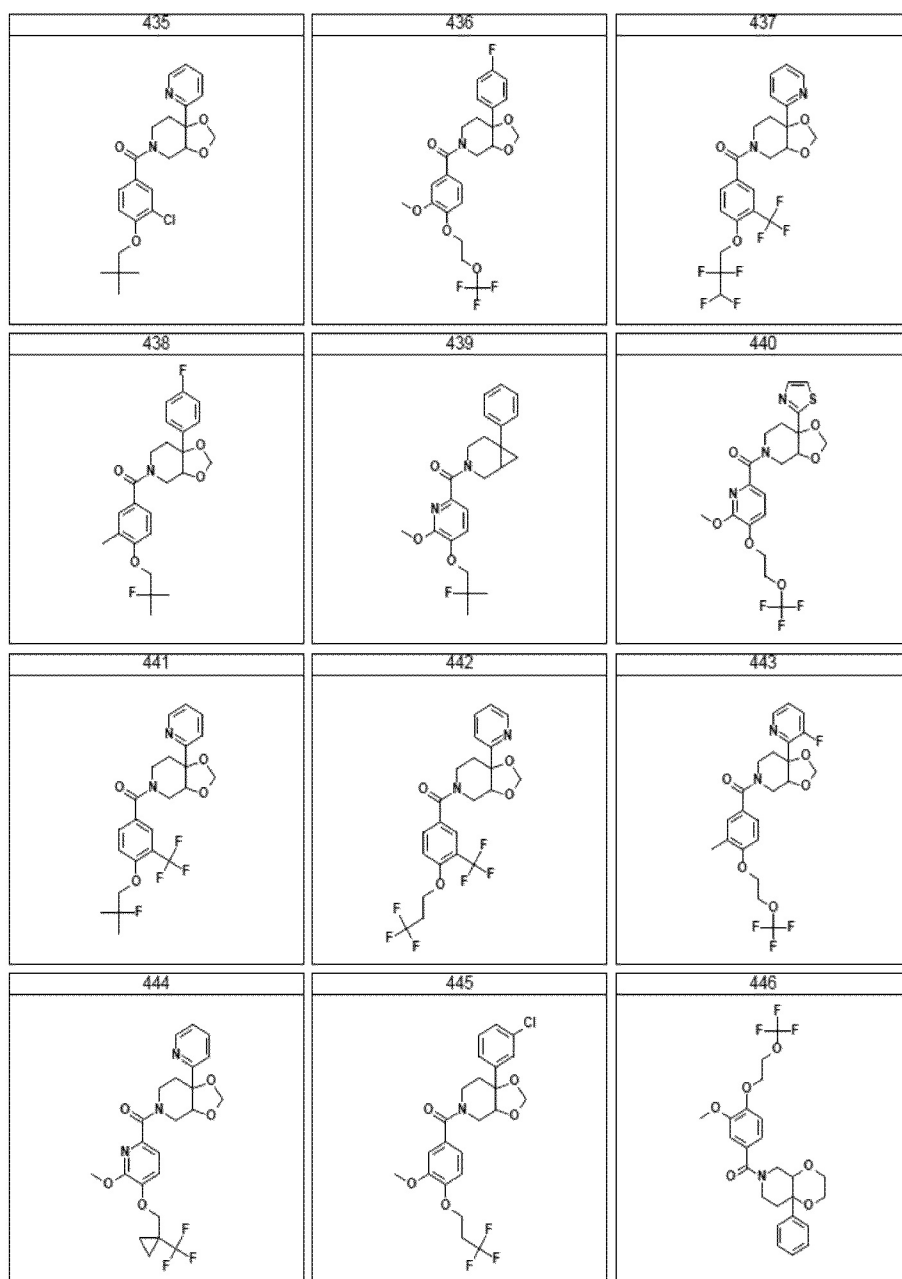


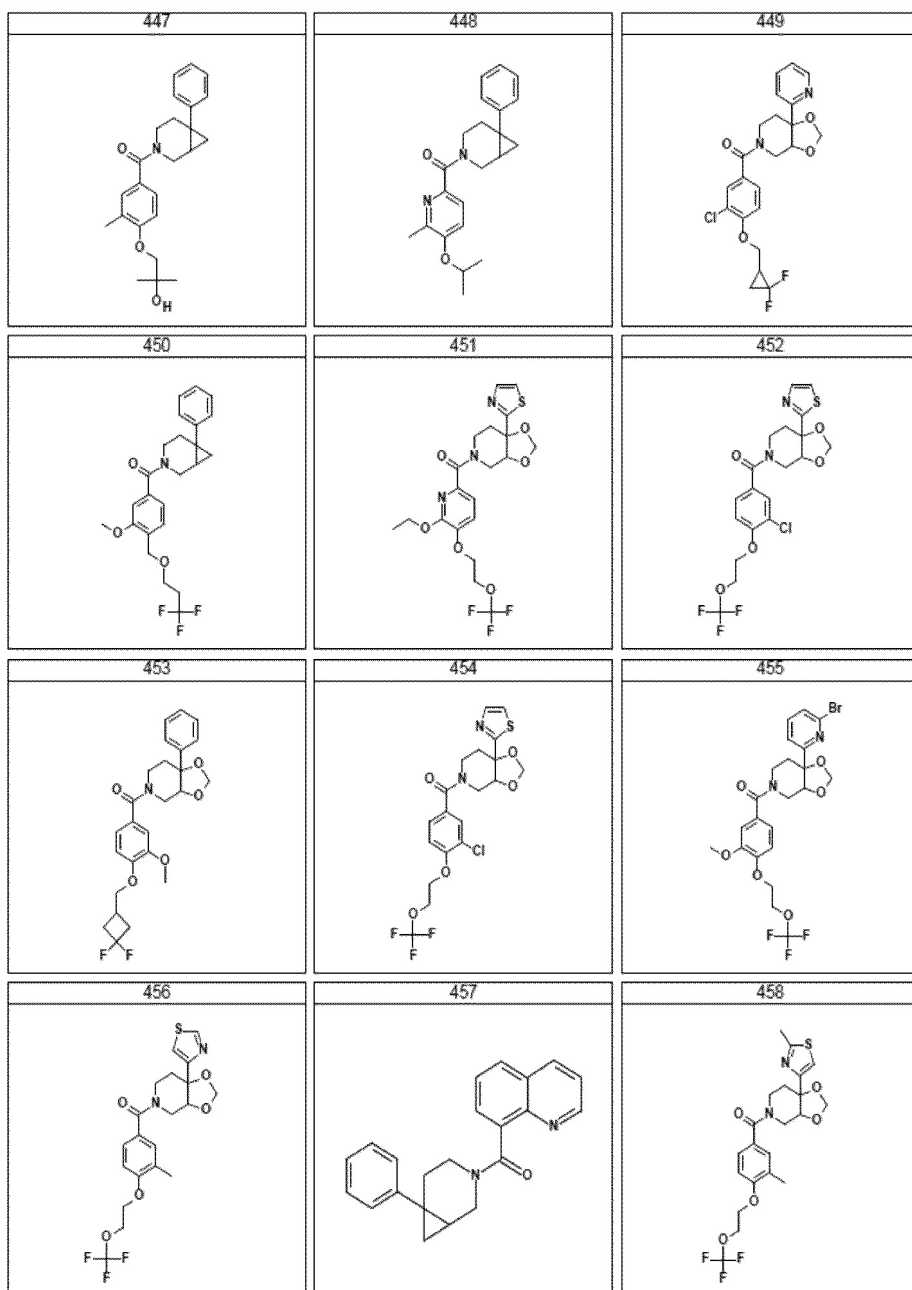


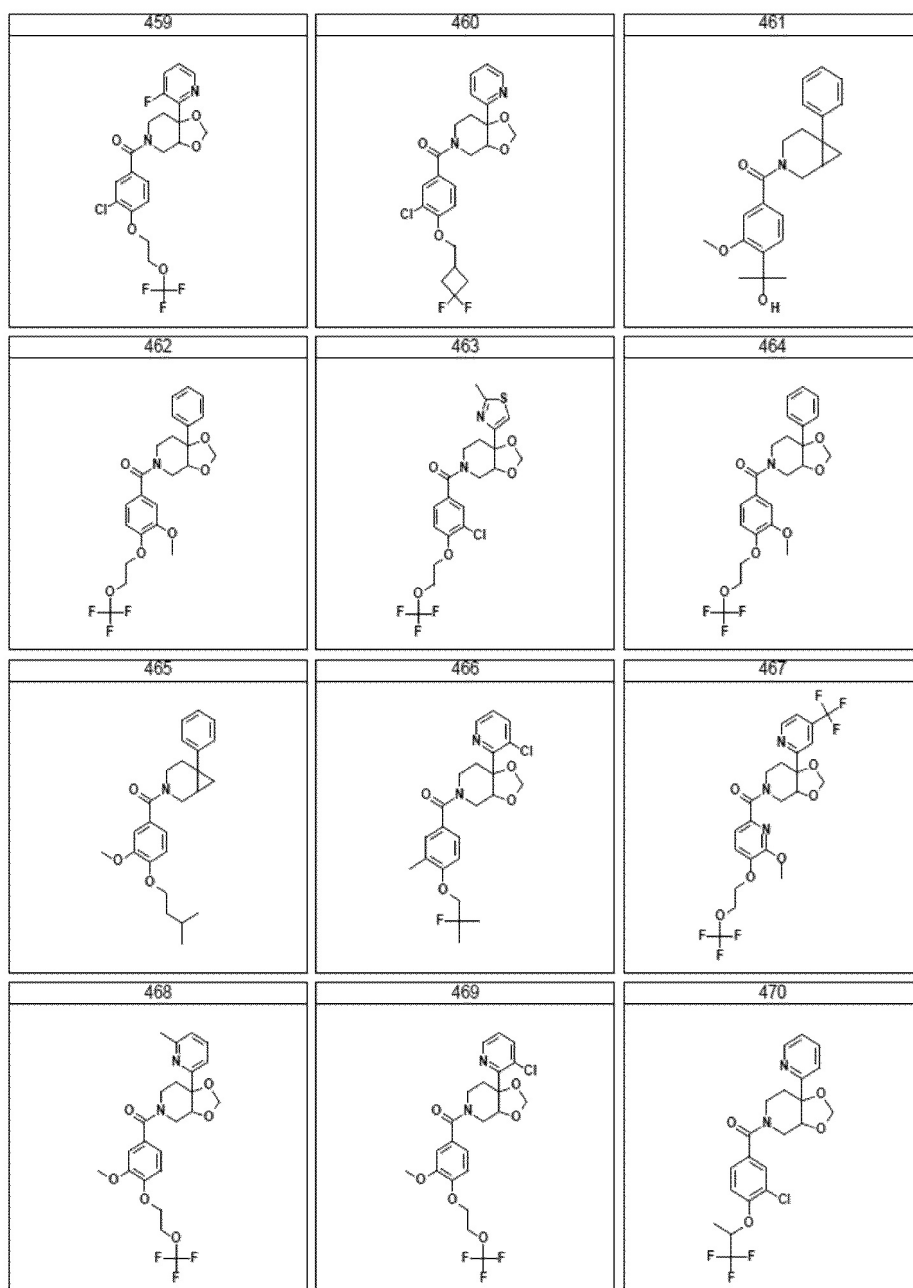


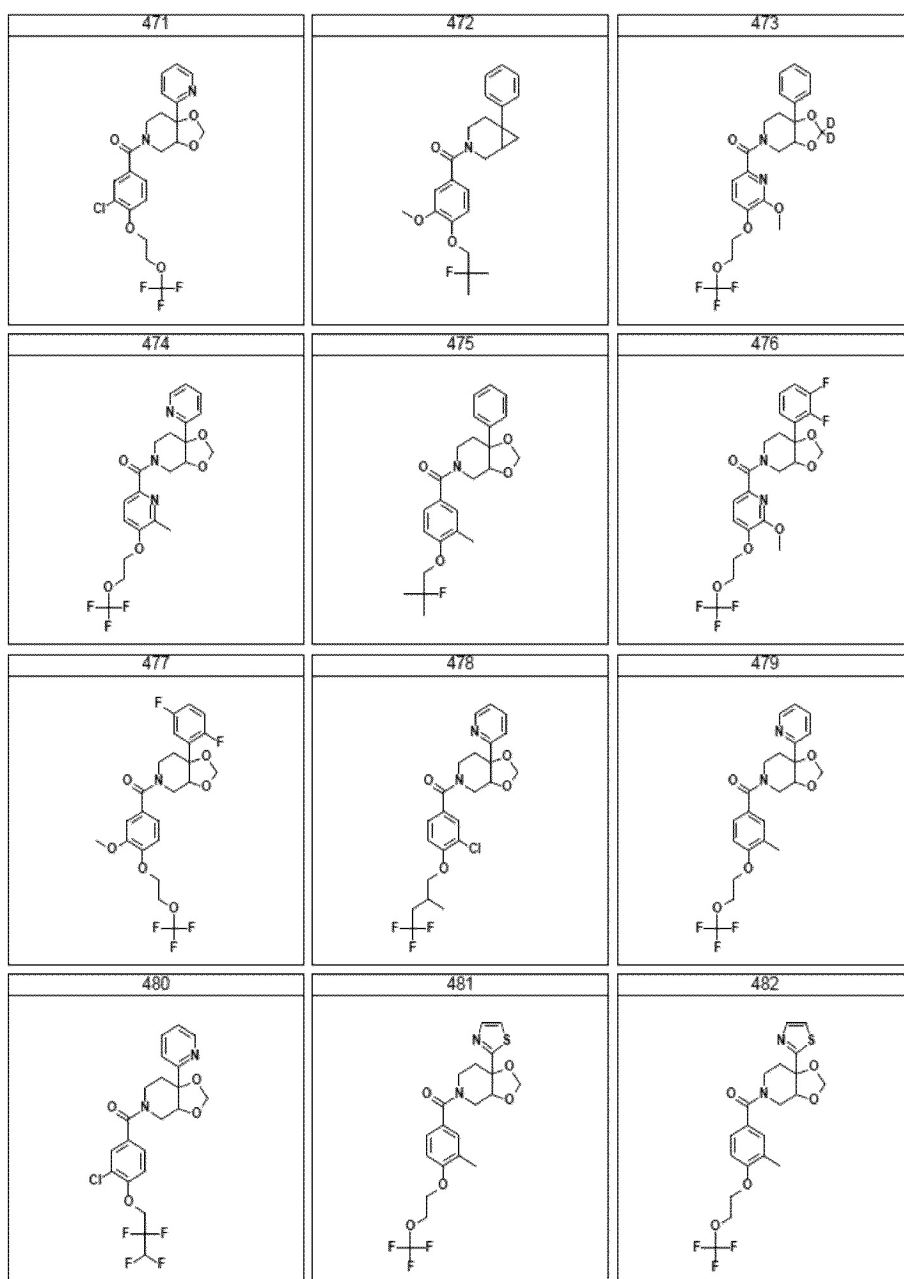


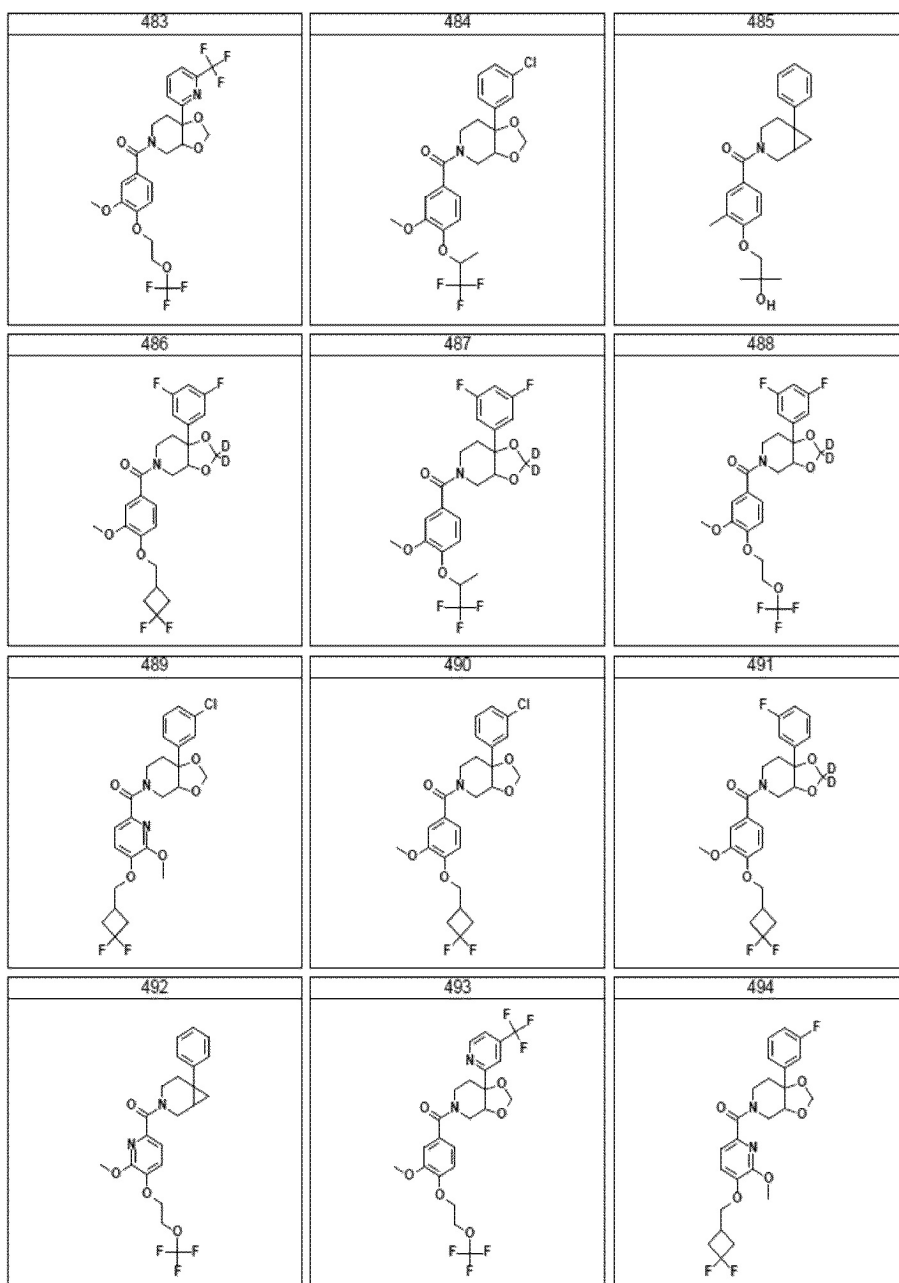


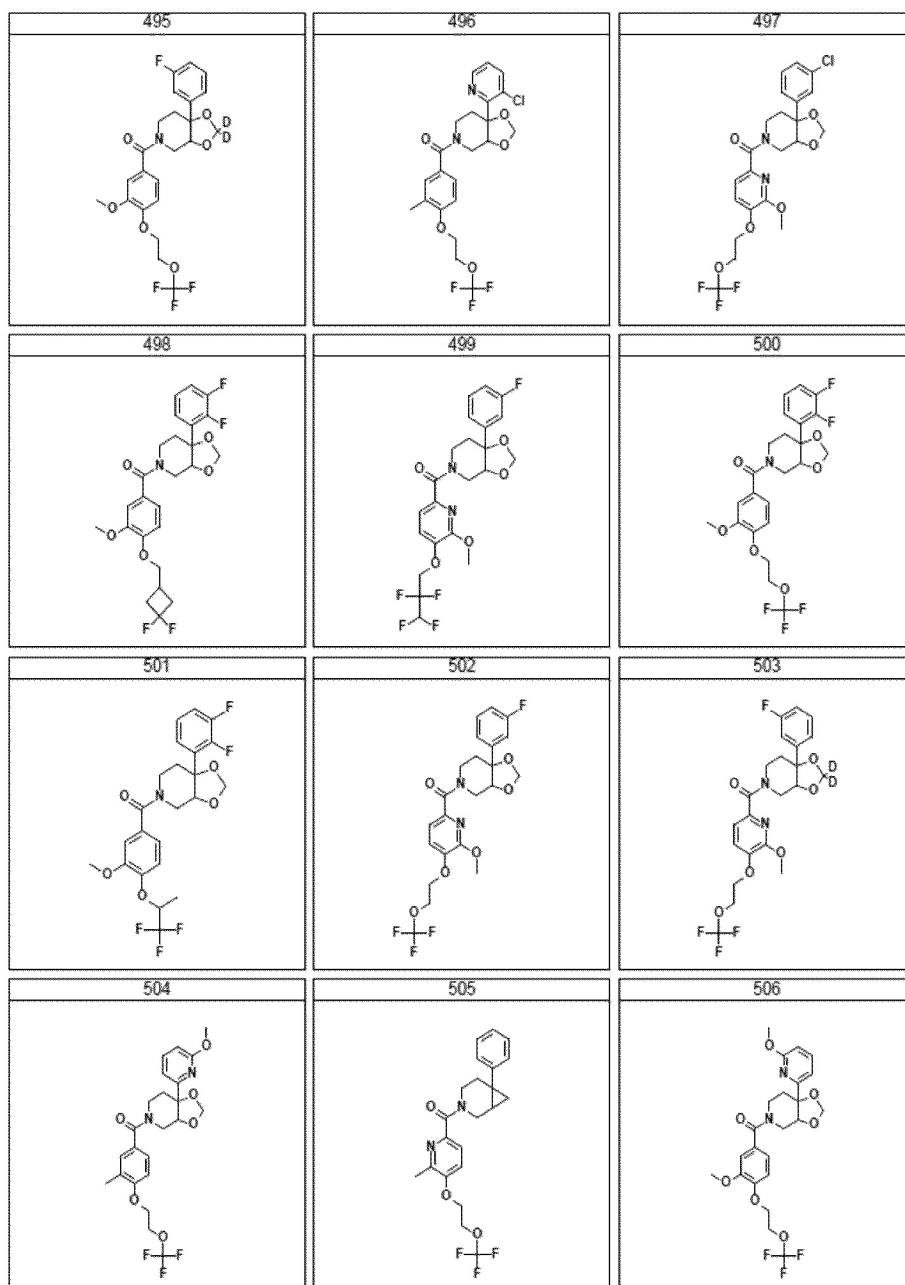


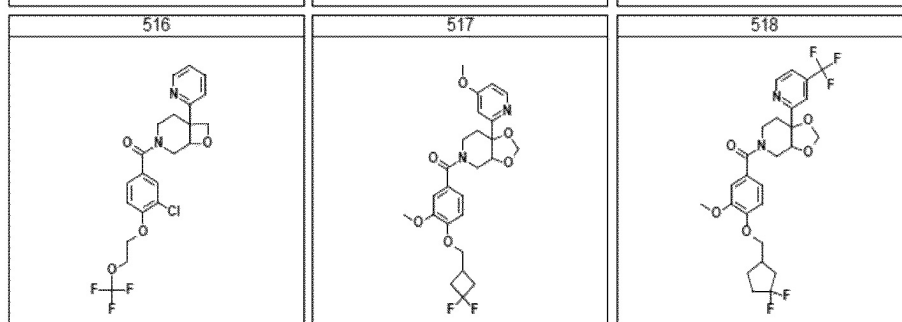
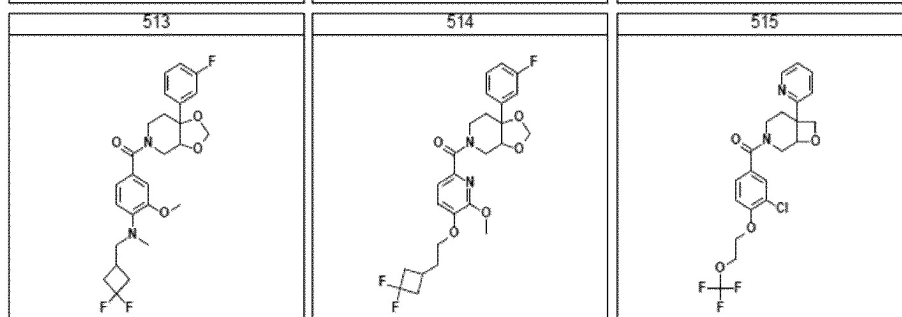
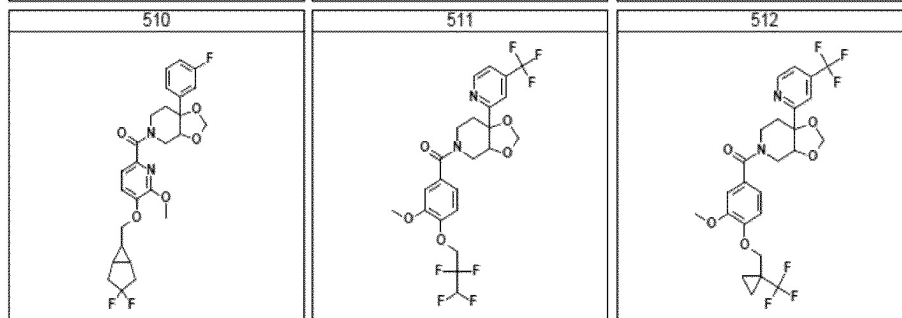


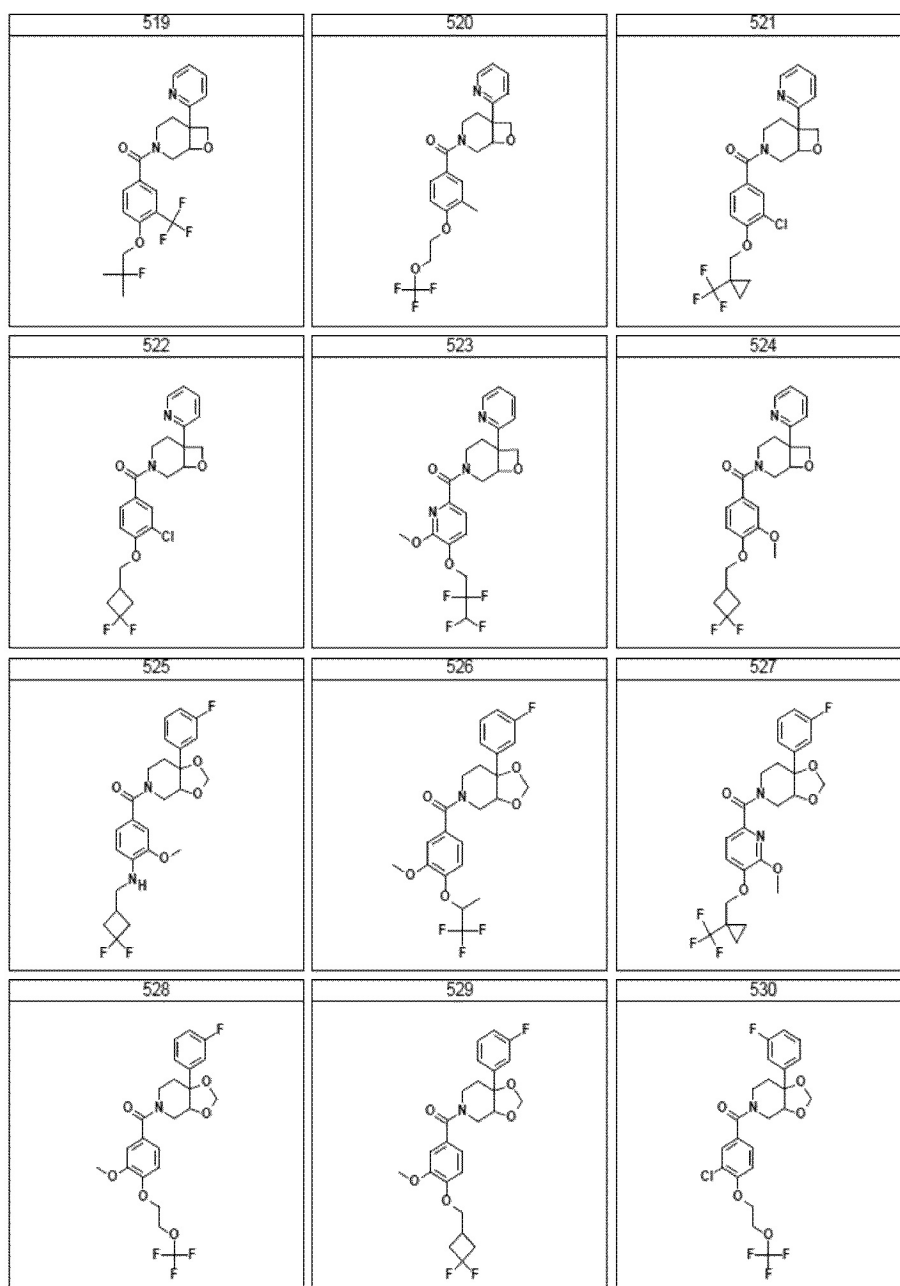


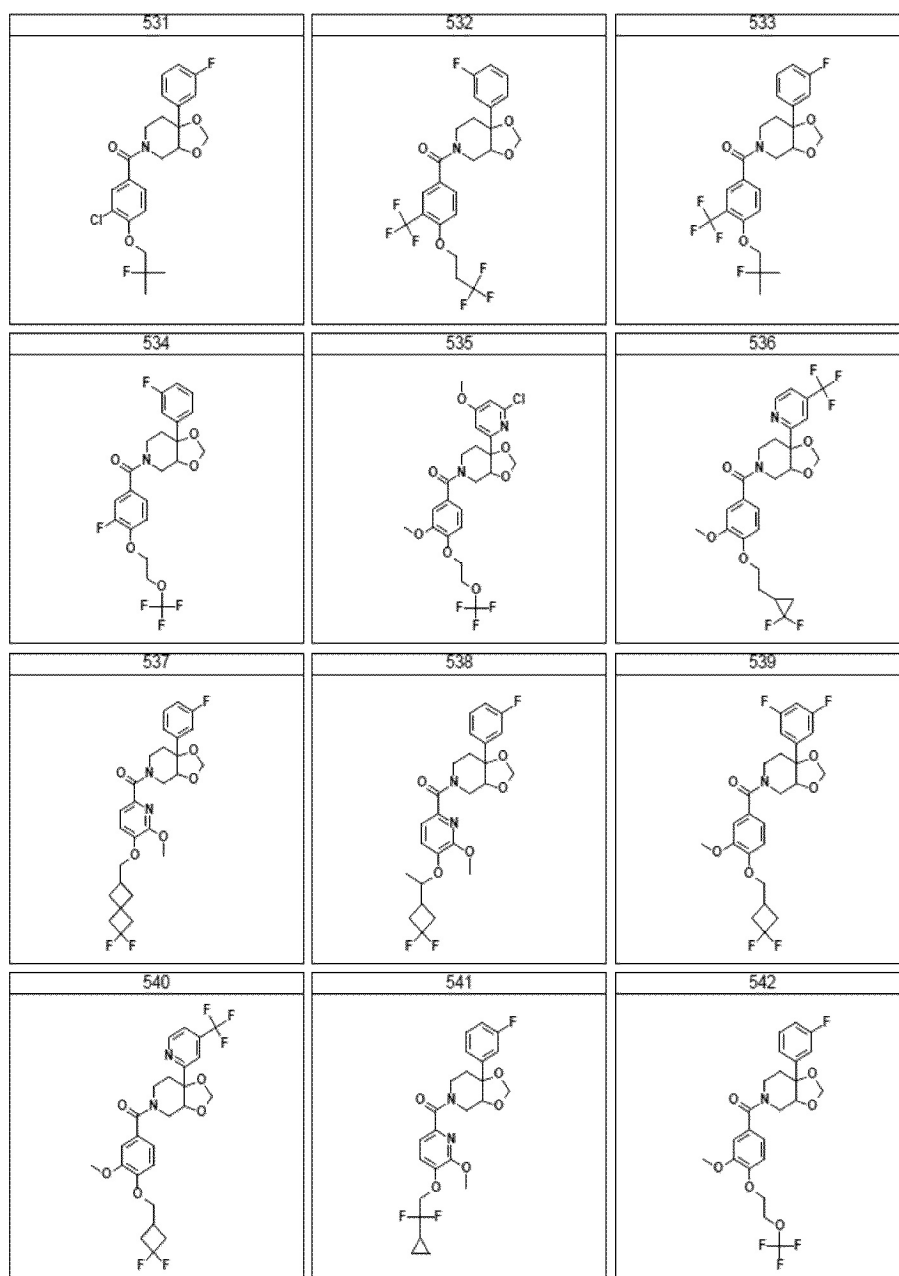


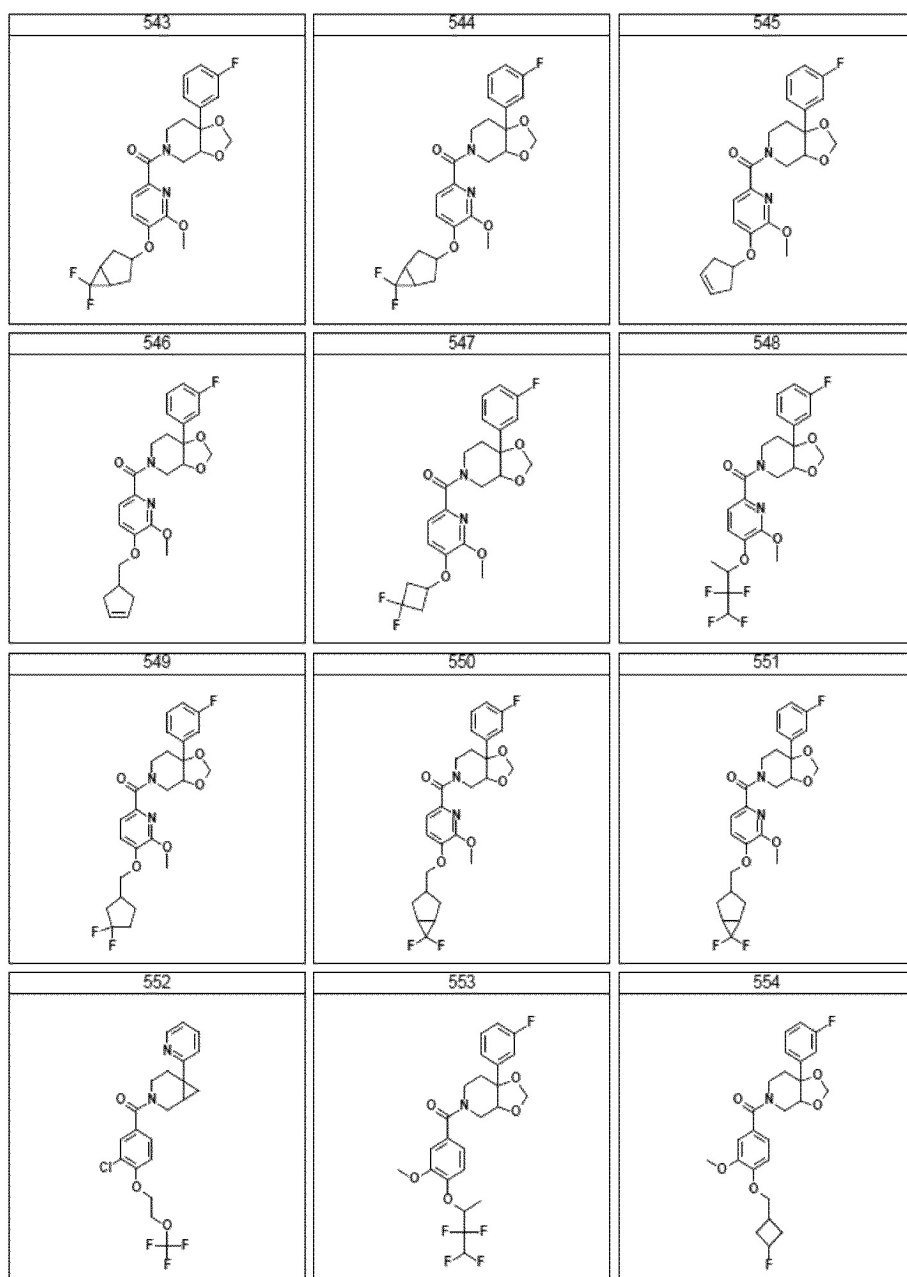


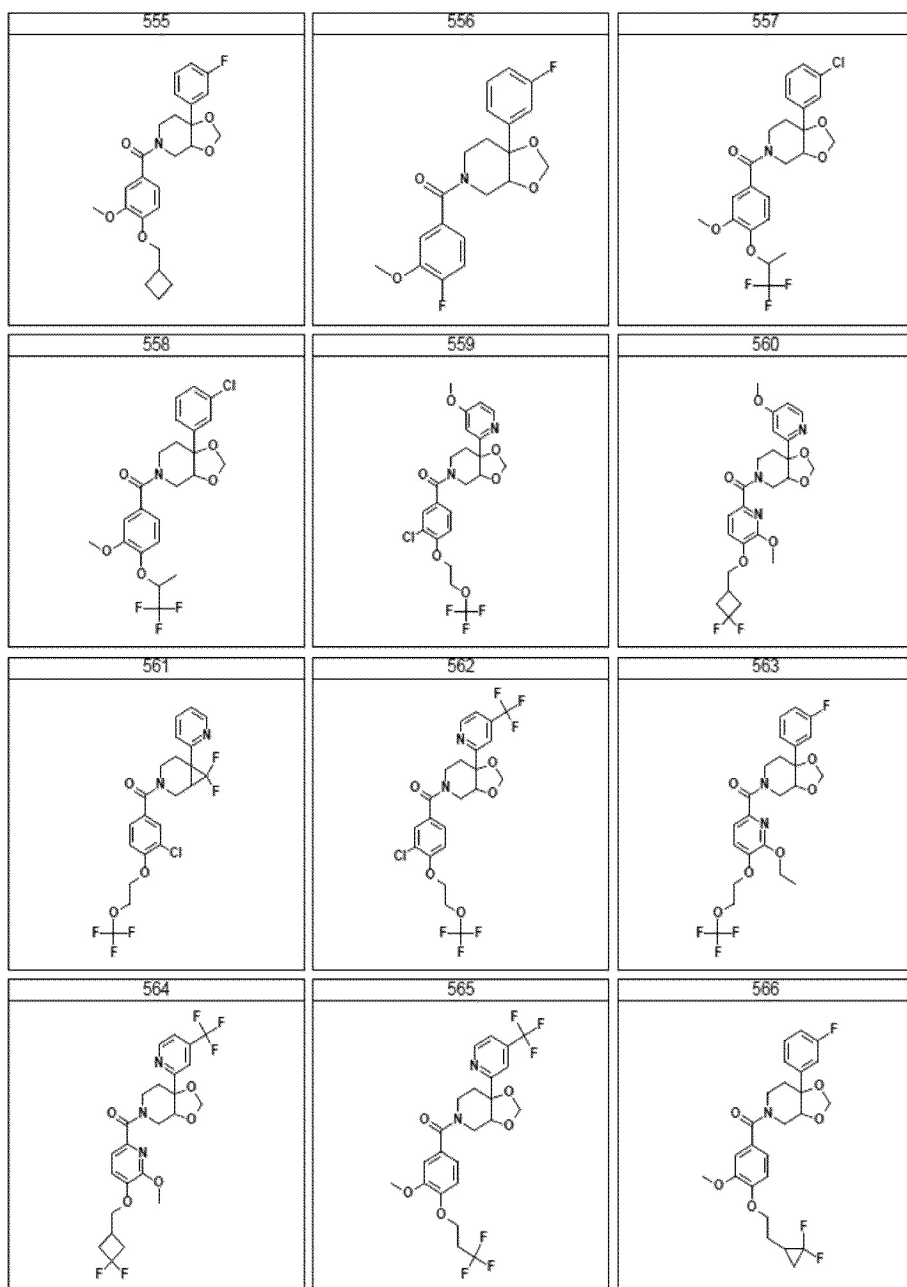


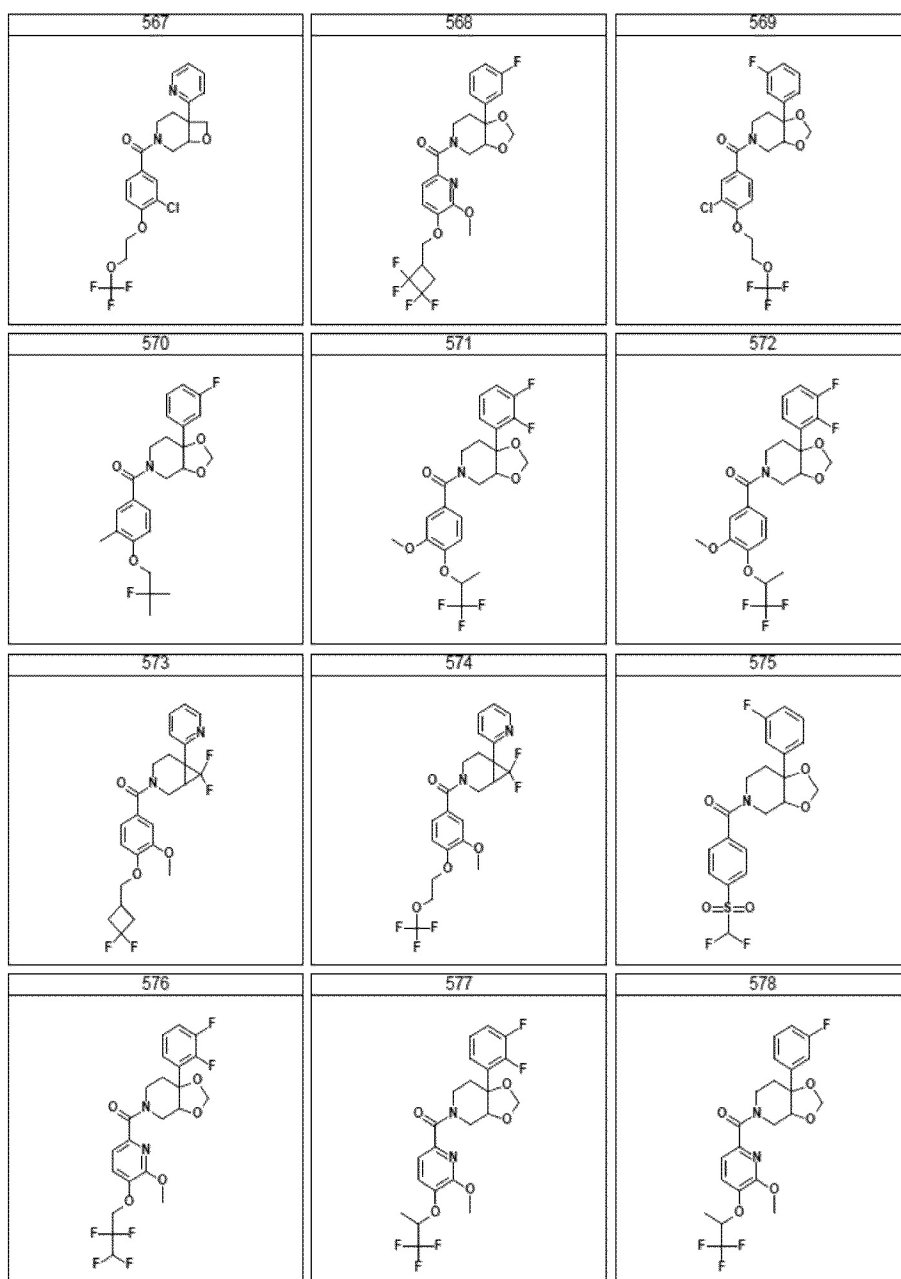


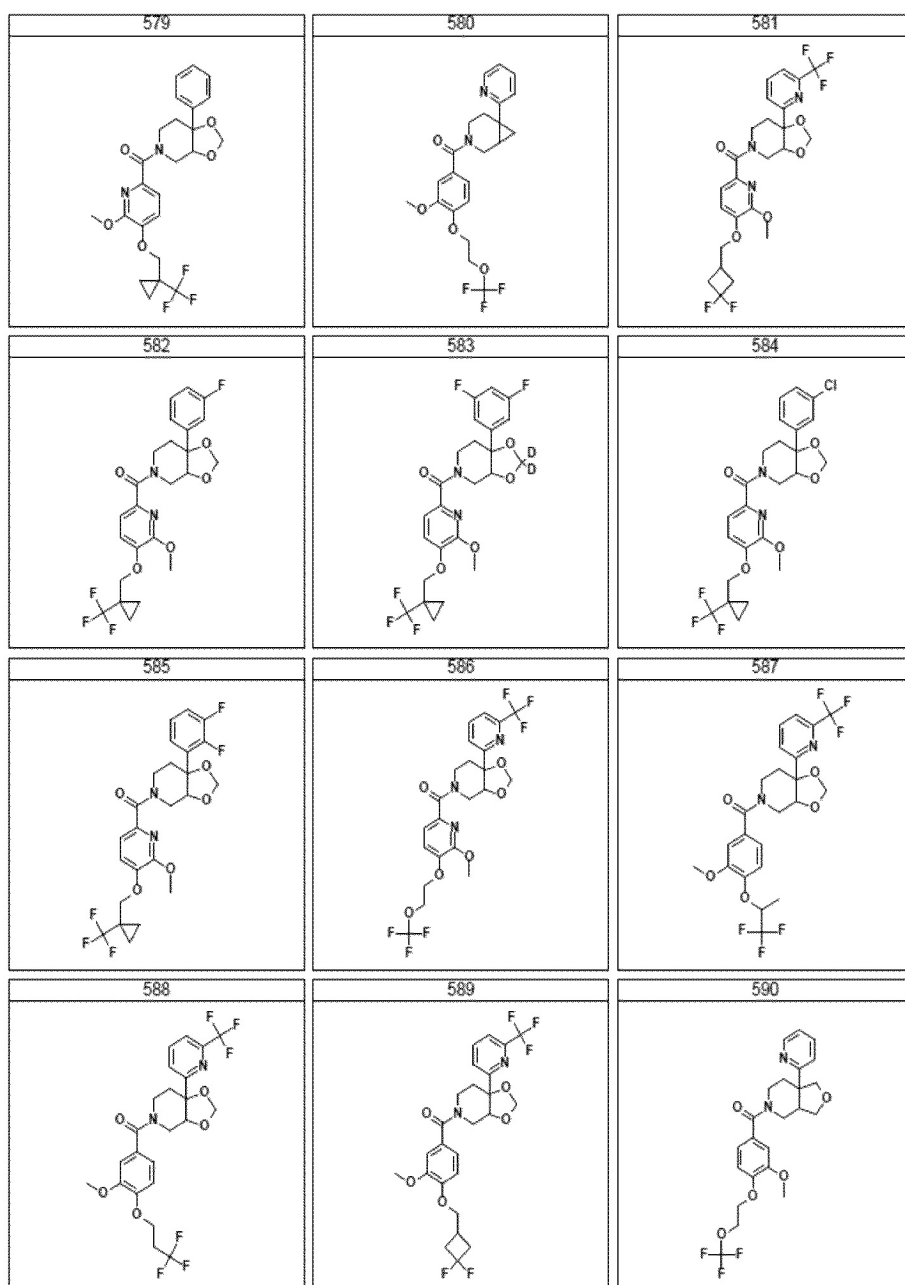


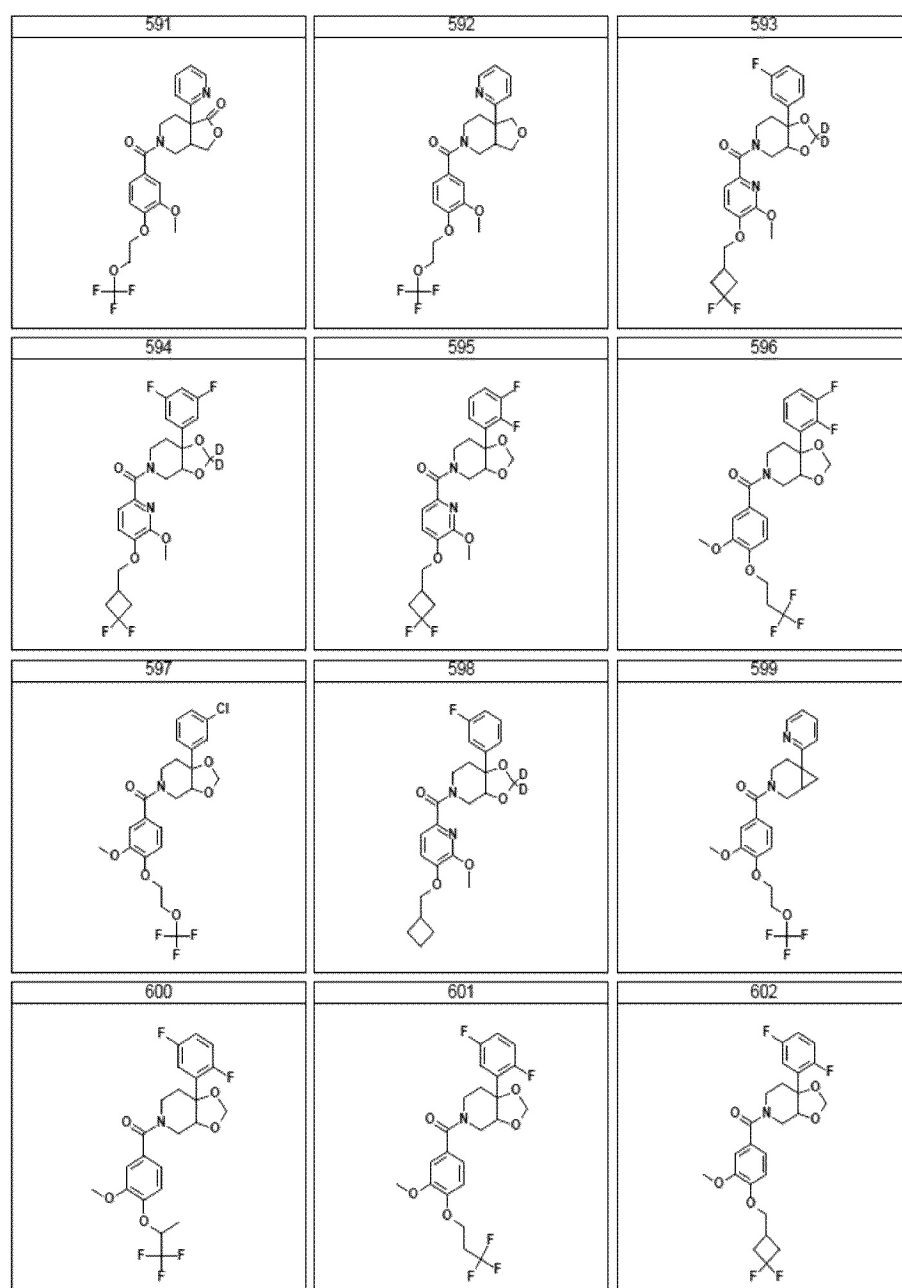


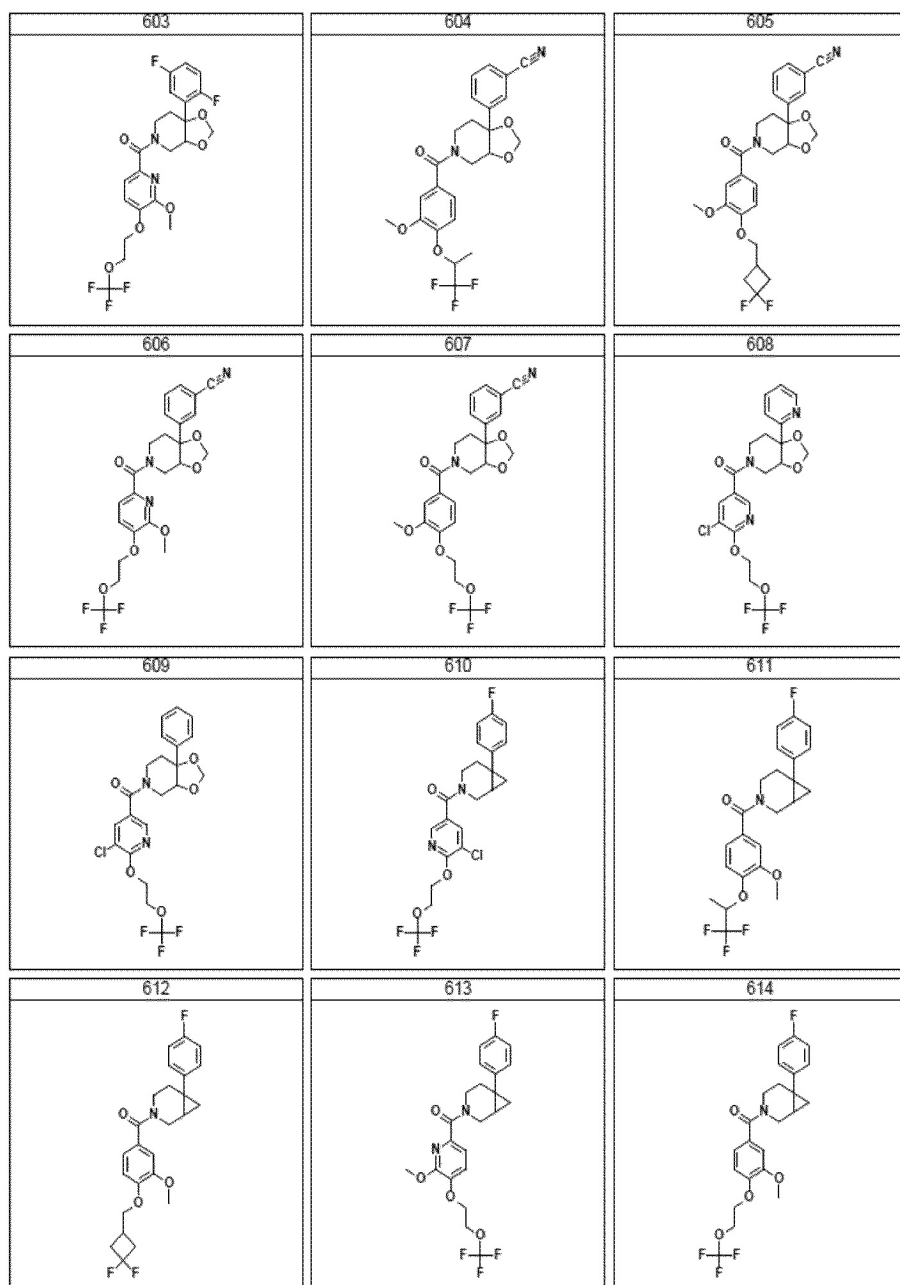


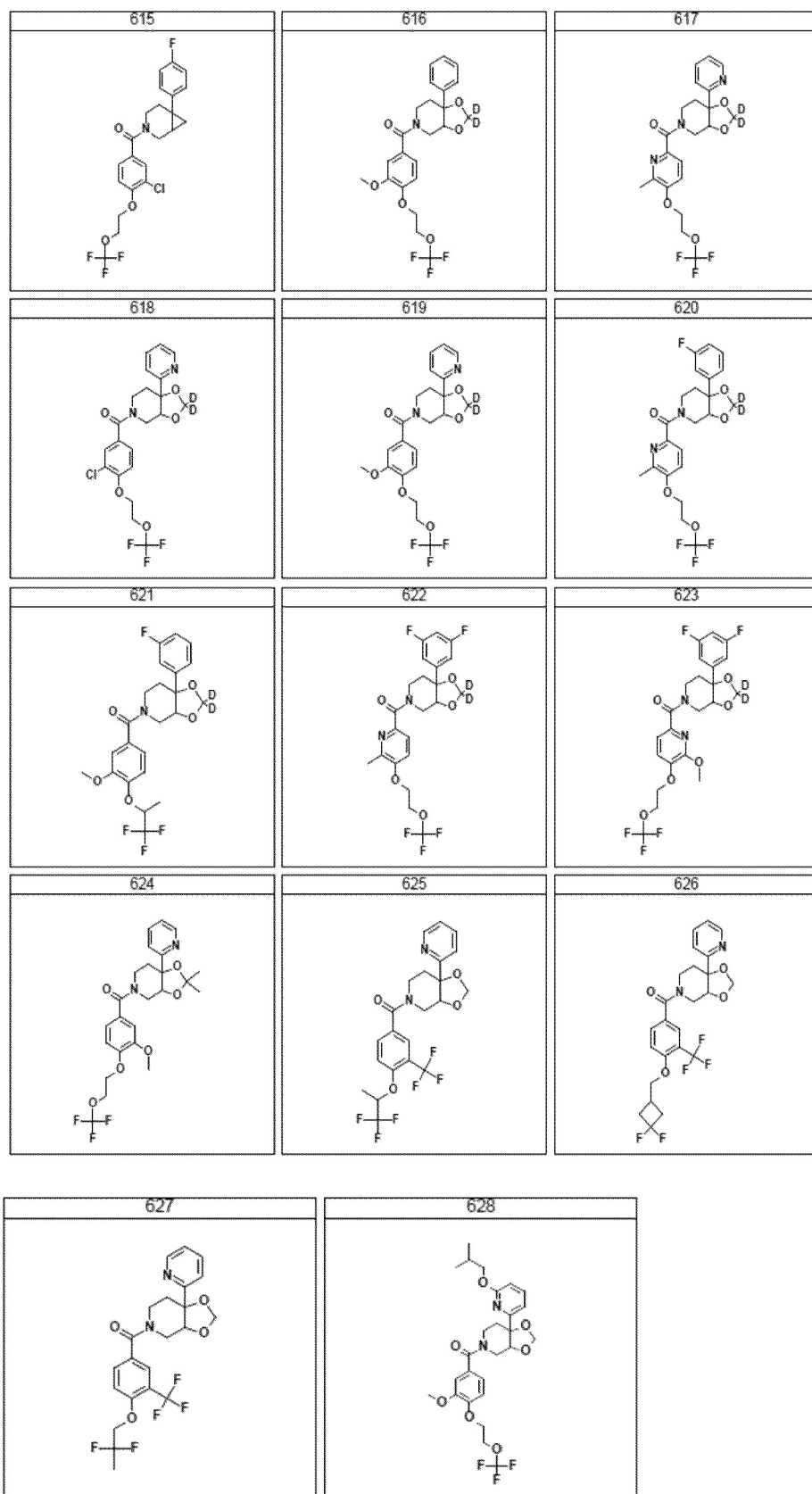












23. Фармацевтическая композиция для ингибирования потенциалозависимого ионного натриевого канала, включающая эффективное количество соединения по любому из пп.1-22 и фармацевтически приемлемый носитель.

24. Способ ингибирования потенциалозависимого ионного натриевого канала у пациента или

в биологическом образце,

включающий введение пациенту или приведение в контакт с биологическим образцом соединения или композиции по любому из пп.1-23.

25. Способ по п.24, где потенциалозависимым натриевым каналом является NaV 1.7.

5 26. Способ лечения или облегчения тяжести боли у субъекта, страдающего от острой, хронической, нейропатической или воспалительной боли, артрита, мигрени, кластерных головных болей, тригеминальной невралгии, невралгии при опоясывающем лишае, неспецифических невралгий, эпилепсии или эпилептических состояний, нейродегенеративных нарушений, миотонии, аритмии, двигательных расстройств, 10 нейроэндокринных расстройств, атаксии, рассеянного склероза, синдрома раздраженной толстой кишки, недержания, висцеральной боли, боли при остеоартрите, постгерпетической невралгии, диабетической нейропатии, радикулита, воспаления седалищного нерва, боли в пояснице, боли в голове или шее, сильной или неутрачиваемой боли, ноцицептивной боли, приступа неконтролируемой боли, послеоперационной 15 боли, боли, связанной с онкологическим заболеванием, инсульта, ишемии головного мозга, травматического повреждения головного мозга, амиотрофического бокового склероза, стенокардии, вызванной стрессом или физической нагрузкой, учащенного сердцебиения, гипертензии, мигрени или аномальной моторики желудочно-кишечного тракта, включающий введение эффективного количества соединения или композиции 20 по любому из пп.1-23.

27. Способ лечения или облегчения тяжести боли у субъекта, страдающего от боли в бедре, связанной с онкологическим заболеванием; хронической боли в костях доброкачественного характера; ревматоидного артрита; остеоартрита; стеноза спинномозгового канала; нейропатической боли в нижней части спины; 25 миофасциального болевого синдрома; фибромиалгии; боли в нижнечелюстном суставе; хронической висцеральной боли, боли в животе; боли при панкреатите; боли при синдроме раздраженной толстой кишки; хронической и острой головной боли; мигрени; тензионной головной боли, кластерных головных болей; хронической и острой нейропатической боли, постгерпетической невралгии при опоясывающем лишае; 30 диабетической нейропатии; нейропатии, вызванной ВИЧ; тригеминальной невралгии; нейропатии Шарко-Мари-Тута; наследственной сенсорной невропатии; травмы периферического нерва; болезненных невром; эктопических проксимальных и дистальных выделений; радикулопатии; нейропатической боли, вызванной химиотерапией; нейропатической боли, вызванной радиационной терапией; 35 постмастэктомической боли; центральной боли; боли при повреждении спинного мозга; постинсультной боли; таламической боли; комплексного регионального болевого синдрома; фантомной боли; неутрачиваемой боли; острой боли, острой послеоперационной боли; острой мышечно-скелетной боли; боли в суставах; механической боли в нижней части спины; боли в шее; тендинита; боли в результате травмы/физической нагрузки; 40 острой висцеральной боли, боли в животе; пиелонефрита; аппендицита; холецистита; непроходимости кишечника; грыж; боли в груди, сердечной боли; тазовой боли, боли при почечной колике, острой боли при родах, родовых схваток; боли при кесаревом сечении; острой боли при воспалении, ожоге и травме; острой периодической боли, эндометриоза; острой боли при опоясывающем герпесе; серповидноклеточной анемии; 45 острого панкреатита; приступа неконтролируемой боли; орофациальной боли, боли при синусите, зубной боли; боли при рассеянном склерозе (MS); боли при проказе; боли при болезни Бехчета; болезненного ожирения; боли при флебите; боли при болезни Гийена-Барре; синдрома болезненных ног и движущихся пальцев; синдрома Хаглунда;

боли при эритромелалгии; боли при болезни Фабри; заболевания мочевого пузыря и уrogenитального тракта, недержания мочи; гиперактивности мочевого пузыря; синдрома болезненного мочевого пузыря; интерстициального цистита (IC); простатита; комплексного регионального болевого синдрома (CRPS) типа I и типа II;

5 распространенной боли, пароксизмальной резкой боли, прурита, шума в ушах или боли, вызванной стенокардией, включающий введение эффективного количества соединения или композиции по любому из пп.1-23.

10

15

20

25

30

35

40

45