

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **031766**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.02.28

(21) Номер заявки
201790830

(22) Дата подачи заявки
2015.10.14

(51) Int. Cl. **C07D 405/14** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61K 31/43 (2006.01)

(54) **ИНГИБИТОРЫ АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗЫ**

(31) **62/064,234**

(32) **2014.10.15**

(33) **US**

(43) **2017.09.29**

(86) **PCT/US2015/055421**

(87) **WO 2016/061161 2016.04.21**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:
**Хорнбергер Кейт Р., Мейерс Кеннет
Майкл, Немото Питер Аллен,
Сюрпренан Симон, Ю Сюй (US)**

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

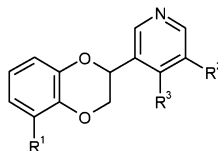
(56) **US-A1-2010292225**

WO-A1-2014055595

LUCAS SIMON ET AL.: "In Vivo Active Aldosterone Synthase Inhibitors with Improved Selectivity: Lead Optimization Providing a Series of Pyridine Substituted 3,4-Dihydro-1H-quinolin-2-one Derivatives", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 51, no. 24, 25 December 2008 (2008-12-25), pages 8077-8087, XP002594615, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM800888Q, [retrieved on 2008-12-02], in particular compound 8 in scheme 1; the whole document

WO-A1-2010/042477

(57) Изобретение относится к соединениям формулы I



I

и их фармацевтически приемлемыми солям, где R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, указанные в описании. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, способам применения этих соединений для лечения различных заболеваний и расстройств, способам получения этих соединений и промежуточным соединениям, полезным в этих процессах.

B1

031766

031766

B1

Область изобретения

Изобретение относится к гетероарильным соединениям, которые полезны в качестве ингибиторов альдостеронсинтазы (CYP11B2) и, таким образом, применимы для лечения целого ряда заболеваний, опосредованных или поддерживаемых активностью альдостерона, включая почечную болезнь, диабетическую нефропатию, сердечно-сосудистые заболевания и фиброзные расстройства. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, способам применения этих соединений для лечения различных заболеваний и расстройств, способам получения этих соединений и промежуточным соединениям, полезным в этих процессах.

Предпосылки

Альдостерон является стероидным гормоном, обладающим минералокортикоидной активностью. Он вырабатывается главным образом в клубочковой зоне надпочечников в ответ на ангиотензин II, адренкортикотропный гормон и повышенные уровни калия в сыворотке крови. Первичная физиологическая роль альдостерона в почках заключается в поддержании баланса натрия и калия путем регулирования катионного обмена (Na^+ реабсорбция и K^+ секреция) в дистальном нефроне.

Однако было продемонстрировано, что альдостерон является провоспалительным и профибротическим гормоном в кровеносных сосудах, сердце и почках. Влияние альдостерона на экспрессию генов опосредуются путем связывания с минералокортикоидным рецептором (MR) и через канонический путь рецептора ядерного гормона. Однако гормон также вызывает быстрые, негеномные ответы, включая острую регуляцию активности трубчатых ионных переносчиков, например, Na^+/H^+ ионообменники (NHEs), H^+ -АТФаза, ENaC, и Na^+/K^+ АТФаза (D.W. Good, 2007, Hypertension, 49, 728-739). Вполне вероятно, что некоторые из этих эффектов опосредованы MR-независимыми путями. Напротив, MR может связывать альтернативные лиганды, включая деоксикортикостерон, кортикостерон, кортизол и прогестерон. Таким образом, предсказано, что ингибирование синтеза альдостерона имеет фармакодинамический профиль, отличный от того, что наблюдается у антагонистов MR.

Альдостерон синтезируется в клубочковой зоне надпочечников, где один фермент CYP11B2 (альдостеронсинтаза) катализирует 3-ступенчатое превращение 11-деоксикортикостерона (11-DOC) в альдостерон через кортикостерон и 18-гидроксикортикостерон. Активность надпочечниковой альдостеронсинтазы регулируется уровнями ангиотензина II и K^+ и не идентифицированными медиаторами адипоцитов. Низкие уровни альдостеронсинтазы также были обнаружены в сердце и ЦНС, хотя физиологическая значимость является неопределенной, возможно, связано с паракриновыми эффектами. Считается, что системный альдостерон вырабатывается исключительно надпочечниками.

Было показано, что помимо своей роли в регулировании натриево-калиевого баланса альдостерон оказывает провоспалительное и профибротное действие во многих тканях, включая почки, кровеносные сосуды и сердце. В литературе широко описывалось вредное влияние ненормальных уровней альдостерона на кровяное давление и сердечную, почечную, церебральную и сосудистую функции и структуру, в том числе: I) увеличение задержки натрия с помощью индукции Na^+/K^+ АТФазной помпы в дистальных канальцах, приводящее к расширению объема и высокому кровяному давлению, II) эндотелиальная дисфункция, III) окислительный стресс; IV) почечная и сердечная гипертрофия; V) пролиферация фибробластов; VI) чрезмерный синтез внеклеточного матрикса, приводящий к почечному, сердечно-сосудистому фиброзу.

Преимущества блокады/ингибирования альдостерона включают снижение фиброза почек и улучшение скорости клубочковой фильтрации и альбуминурии в моделях хронического заболевания почек (ХЗП) и диабетической нефропатии. Это подтверждается доклиническими данными (например, Fieber et al., 2005, Circulation, 111, 3087-3094; Lea et al., 2009, Kidney International, 75, 936-945). Другие преимущества, о которых сообщается в литературе, включают снижение артериального давления и повреждения конечных органов (сердца, почек, сосудов) как при ренинзависимой, так и при солечувствительной гипертонии.

Хотя многие из известных эффектов альдостерона опосредуются активацией минералокортикоидных рецепторов (MR), и большая часть доказательств, способствующих направленности этого пути, исходит из экспериментов с антагонистами MR, известно также о не-MR опосредованных эффектах, а нокаутные мыши для MR и альдостеронсинтазы проявляют различные фенотипы (Makhanova et al., 2006, Berger et al., 1998, Funder 2007). Эти наблюдения также показывают, что ингибиторы альдостеронсинтазы могут иметь различный профиль и иметь преимущества по сравнению с антагонистами MR.

Например, некоторые действия альдостерона не ингибируются антагонистами MR, включая потенциально вредное влияние на сосудистую сеть (повышенное периферическое сосудистое сопротивление), сердце (эффекты на реполяризацию миокарда) и эндокринную систему (снижение секреции инсулина). Более того, антагонизм MR приводит к увеличению циркулирующего альдостерона, который, как предполагается, увеличивает передачу альдостерона через не-MR пути и, возможно, частично преодолевает блокаду MR.

Современные терапевтические стратегии направлены на замедление прогрессирования и лечение состояний, лежащих в основе диабетической нефропатии: контроль уровня глюкозы в крови и контроль высокого кровяного давления. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы

рецепторов ангиотензина (АРБ) продемонстрировали благоприятное влияние на почки у пациентов с диабетом. На сегодняшний день для лечения диабетической нефропатии одобрены представители класса ингибиторов АПФ и класса АРБ. Эти методы лечения представляют ограниченную пользу для пациентов с диабетической нефропатией.

Хотя применение ингибиторов АПФ и АРБ представляет собой текущий стандарт лечения пациентов с диабетической нефропатией, пациенты постепенно теряют функцию почек, принимая эти препараты, как видно из IDNT (E.J. Lewis et al., 2001, N. Engl. J. Med., 345, 851-860) и RENAAL (B.M. Brenner et al., 2001, N. Engl. J. Med., 345, 861-869) исследований, в которых сообщается о снижении с течением времени уровня клубочковой фильтрации, что является точной мерой прогрессирования хронической болезни почек у пациентов, которых лечили этими традиционными методами. На стадии 5 хронического заболевания почек требуется почечная заместительная терапия в виде диализа или трансплантации.

Также можно предсказать ингибирование альдостеронсинтазы, чтобы предложить преимущества в качестве дополнительной терапии с ингибиторами АПФ и АРБ. Примечательно, что у 25-50% пациентов, получающих эти препараты, наблюдается "прорыв альдостерона", при котором уровни альдостерона, первоначально пониженные в результате этого лечения, в конечном итоге возвращаются к уровням до лечения. Это явление не произошло бы при непосредственном ингибировании альдостеронсинтазы и могло бы повысить эффективность комбинированной терапии.

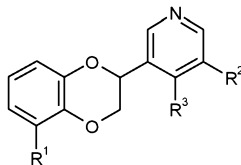
Остается высокая невыполненная медицинская необходимость в лечении диабетической нефропатии, остановке или регрессе прогрессирования заболевания, в частности направленной на лежащие в основе патофизиологические механизмы, связанные с хроническим воспалением и фиброзом, независимо от первоначальной причины заболевания и при совместном применении с современными методами лечения. Описанные выше исследования и литература свидетельствуют о том, что ингибиторы синтеза альдостерона будут полезны для лечения диабетической болезни почек, включая диабетическую нефропатию; недиабетическое заболевание почек, включая гломерулосклероз, гломерулонефрит, IGA-нефропатию, нефротический синдром и фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС); сердечно-сосудистые заболевания, включая гипертонию, легочную артериальную гипертензию, синдром Конна, систолическую сердечную недостаточность, диастолическую сердечную недостаточность, дисфункцию левого желудочка, жесткость левого желудочка и фиброз, аномалии левого желудочка, артериальную жесткость, атеросклероз и сердечно-сосудистую заболеваемость, связанную с первичным или вторичным гиперальдостеронизмом; гиперплазию надпочечников и первичный и вторичный гиперальдостеронизм.

Краткое описание изобретения

Изобретение относится к новым соединениям, которые ингибируют альдостеронсинтазу и, таким образом, применимы для лечения целого ряда заболеваний и расстройств, которые могут быть уменьшены путем снижения уровней альдостерона, включая почечную болезнь, диабетическую нефропатию, сердечно-сосудистые заболевания и фиброзные расстройства. Данное изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, способам применения этих соединений для лечения различных заболеваний и расстройств, способам получения этих соединений и промежуточным соединениям, полезным в этих процессах.

Подробное описание изобретения

В одном из вариантов осуществления изобретения предложены соединения формулы I



I

где R¹ является выбранным из -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃) и -CN;

R² представляет собой -(X)-R⁴, где

-(X)- представляет собой связь, -CH₂- или -O- и R⁴ является выбранным из

-H;

C₁-3алкила, необязательно замещенного от одной до четырех групп, выбранных из -F, -OH, и

-SO₂C₁-3алкила;

галогена;

-CN;

-SO₂C₁-3алкила;

-C(O)N(C₁-3алкил)₂;

-NHC(O)R⁵ или -N(CH₃)C(O)R⁵, при условии, что -(X)- представляет собой -CH₂- и где R⁵ является выбранным из C₃-6циклоалкила и C₁-3алкила, необязательно замещенного с помощью от одной до трех -F групп;

-NHSO₂C₁-3алкила;

-CH(циклопропил)NHSO₂C₁₋₃алкила;

-OCH₂C(O)N(C₁₋₃алкил)₂ при условии, что -(X)- представляет собой -CH₂-;

-S(=O)(=NH)CH₃ при условии, что -(X)- представляет собой -CH₂-;

гетероцикла, выбранного из тетрагидропиранила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, 1,1-диоксо[1,2]-тиазина, морфолинила, оксазолидинила, пиперидинила, азетидинила, где указанный гетероцикл является необязательно замещенным с помощью от одной до трех групп выбранных из -C(O)C₁₋₃алкила, галогена, -ОН, оксо и C₁₋₃алкила;

-C(O)гетероцикла при условии, что -(X)- представляет собой -CH₂, где указанный гетероцикл является выбранным из морфолин-4-ила, пирролидин-1-ила и пиперидин-1-ила, необязательно замещенного с помощью одной или двух групп, выбранных из -F и -ОН;

C₃₋₆циклоалкила, необязательно замещенного с помощью -CN или -ОН; и

фенила, необязательно замещенного с помощью -SO₂NH₂; и

R³ представляет собой H или C₁₋₃алкил, необязательно замещенный с помощью -ОН; или

R² и R³ вместе образуют аннелированное пятичленное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное с помощью -ОН;

или их соль или стереоизомер.

В другом варианте осуществления обеспечивают соединения формулы I, как описано в варианте осуществления выше и где

R¹ представляет собой -C(O)NH₂ или -CN;

R² представляет собой -(X)-R⁴, где

-(X)- представляет собой связь и R⁴ является выбранным из

-CH₃;

-CF₃;

-CHF₂;

-CH₂OH;

-CH(OH)CH₃;

-CH(OH)CF₃;

-F;

-CN;

гетероцикла, выбранного из тетрагидропиранила и пирролидинила, где указанный гетероцикл является необязательно замещенным с помощью от одной до трех групп выбранных из C₁₋₃алкила, галогена, -ОН и оксо;

C₃₋₆циклоалкила, необязательно замещенного с помощью -CN или -ОН; и

фенила, необязательно замещенного с помощью -SO₂NH₂; или

-(X)- представляет собой O и R⁴ является выбранным из

C₁₋₃алкила;

-CH₂SO₂C₁₋₃алкила;

гетероцикла, выбранного из тетрагидропиранила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, пиперидинила, и азетидинила, где указанный гетероцикл является необязательно замещенным с помощью от одной до трех групп, выбранных из -C(O)C₁₋₃алкила, галогена, -ОН, оксо и C₁₋₃алкила; или

X представляет собой (-CH₂-) и R⁴ является выбранным из

-SO₂C₁₋₃алкила;

-C(O)N(C₁₋₃алкил)₂;

-NHC(O)R⁵ или -N(CH₃)C(O)R⁵, где R⁵ является выбранным из циклопропила и C₁₋₃алкила, необязательно замещенного с помощью от одной до трех -F групп;

-OCH₂C(O)N(C₁₋₃алкил)₂;

-NHSO₂C₁₋₃алкила;

-S(=O)(=NH)CH₃;

гетероцикла, выбранного из пирролидинила, 1,1-диоксо[1,2]-тиазина, морфолинила и оксазолидинила, где указанный гетероцикл является необязательно замещенным с помощью от одной до трех групп, выбранных из -C(O)C₁₋₃алкила, галогена, -ОН, оксо и C₁₋₃алкила; и

-C(O)гетероцикла, где гетероцикл является выбранным из морфолин-4-ила, пирролидин-1-ила и пиперидин-1-ила, необязательно замещенного с помощью одной или двух групп, выбранных из -F и -ОН; и

R³ представляет собой H или C₁₋₃алкил, необязательно замещенный с помощью -ОН;

или их соль или стереоизомер.

В другом варианте осуществления обеспечивают соединения формулы I, как описано в любом из вариантов осуществления выше и где

R² представляет собой -(X)-R⁴, где

-(X)- представляет собой связь и R является выбранным из

-CF₃;

-CHF₂;

-CH₂OH;
 -CH(OH)CH₃;
 -CH(OH)CF₃;
 -F;
 -CN;

гетероциклила, выбранного из тетрагидропиранила и пирролидинила, где указанный гетероцикл является замещенным с помощью от одной до трех групп, выбранных из C₁₋₃алкила, -F, -OH и оксо;

C₃₋₆циклоалкила, замещенного с помощью -CN или -OH; и
 фенила, необязательно замещенного с помощью -SO₂NH₂; и
 R³ представляет собой H или C₁₋₃алкил, необязательно замещенный с помощью -OH;
 или их соль или стереоизомер.

В другом варианте осуществления обеспечивают соединения формулы I, как описано в любом из вариантов осуществления выше и где

R² представляет собой -(X)-R⁴, где
 -(X)- представляет собой O и R⁴ является выбранным из
 C₁₋₃алкила;
 -CH₂SO₂C₁₋₃алкила;

гетероциклила, выбранного из тетрагидропиранила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, пиперидинила, и азетидинила, где указанный гетероцикл является необязательно замещенным с помощью -C(O)C₁₋₃алкила; и

R³ представляет собой H или C₁₋₃алкил, необязательно замещенный с помощью -OH;
 или их соль или стереоизомер.

В другом варианте осуществления обеспечивают соединения формулы I, как описано в любом из вариантов осуществления выше и где

R² представляет собой -(X)-R⁴, где
 X представляет собой (-CH₂-) и R⁴ является выбранным из

-SO₂C₁₋₃алкила;
 -C(O)N(C₁₋₃алкил)₂;
 -NHC(O)R⁵ или -N(CH₃)C(O)R⁵, где R⁵ является выбранным из циклопропила и C₁₋₃алкила, необязательно замещенного с помощью от одной до трех -F групп;
 -OCH₂C(O)N(C₁₋₃алкил)₂;
 -NHSO₂C₁₋₃алкила;
 -S(=O)(=NH)CH₃;

гетероциклила, выбранного из пирролидинила, 1,1-диоксо[1,2]-тиазина, морфолинила и оксазолидинила, где указанный гетероцикл необязательно замещен с помощью от одной до двух групп, выбранных из оксо и C₁₋₃алкила; и

-C(O)-гетероциклила, где гетероцикл является выбранным из морфолин-4-ила, пирролидин-1-ила и пиперидин-1-ила, необязательно замещенного с помощью одной или двух групп, выбранных из -F и -OH; и

R₃ представляет собой H или C₁₋₃алкил, необязательно замещенный с помощью -OH;
 или их соль или стереоизомер.

В другом варианте осуществления обеспечивают соединения формулы I, как описано в любом из вариантов осуществления выше и где R¹ представляет собой -C(O)NH₂; или их соль или стереоизомер.

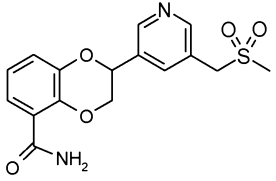
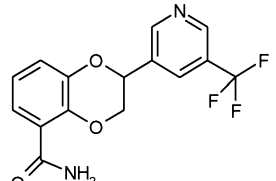
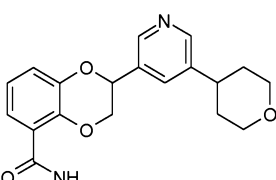
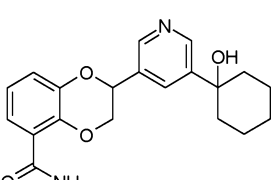
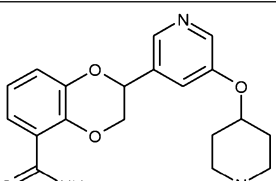
В другом варианте осуществления обеспечивают соединения формулы I, как описано в любом из вариантов осуществления выше и где R¹ представляет собой -CN; или их соль или стереоизомер.

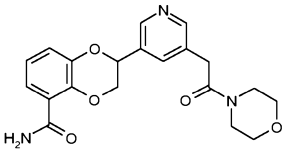
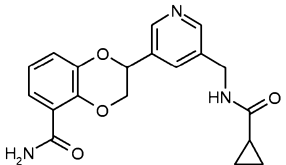
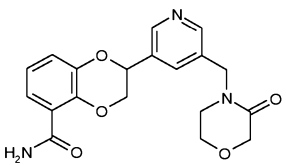
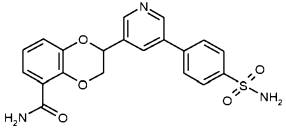
В другом аспекте изобретения предоставлено соединение общей формулы I или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапевтической методике, как описано выше и далее.

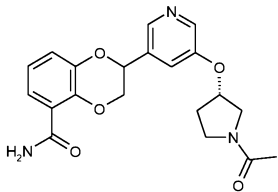
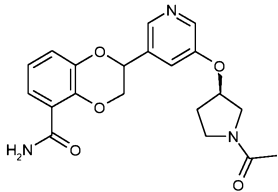
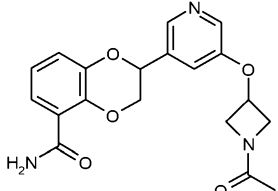
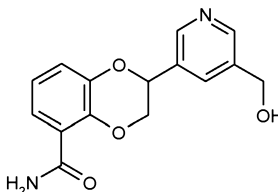
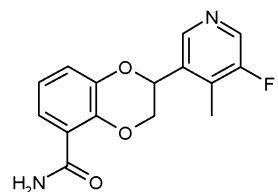
В табл. 1 представлены типичные соединения согласно изобретению, которые могут быть получены способами, описанными в общих схемах синтеза, примерами и известными способами.

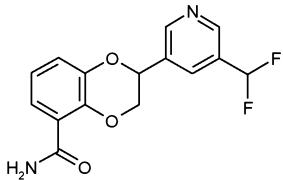
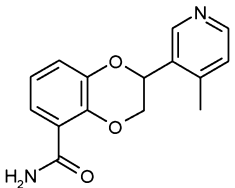
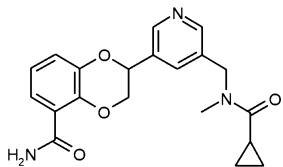
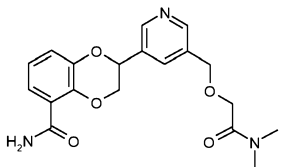
Таблица 1

Соединение	Структура	Название
1		амид 2-[5-(4-гидрокси-тетрагидро-пиран-4-ил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
2		амид 2-[5-(1-циано-циклопропил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
3		амид 2-[5-(1,1-диоксо-1λ ⁶ , -[1,2]тиазинан-2-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
4		амид 2-пиридин-3-ил-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
5		амид 2-[5-(2-оксо-пирролидин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
6		амид 2-[5-(1-метил-5-оксо-пирролидин-2-ил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
7		амид 2-[5-((R)-1-ацетил-пиперидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты

8		амид 2-(5-метансульфонилметил-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
9		амид 2-(5-трифторметил-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
10		амид 2-[5-(тетрагидро-пиран-4-ил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
11		амид 2-[5-(1-гидрокси-циклогексил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
12		амид 2-[5-(1-ацетил-пиперидин-4-илокси)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты

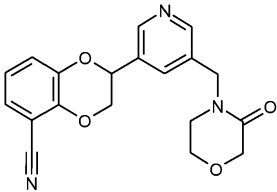
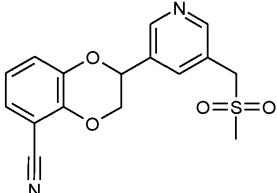
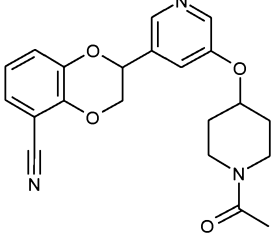
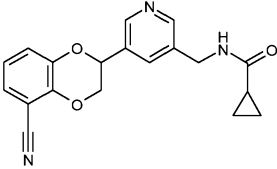
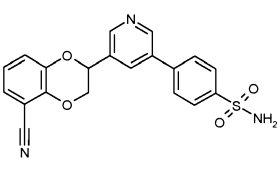
13		амид 2-[5-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
14		амид 2-{5-[(циклопропанкарбонил-амино)-метил]-пиридин-3-ил}-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
15		амид 2-[5-(3-оксо-морфолин-4-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
16		амид 2-[5-(4-сульфамоил-фенил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты

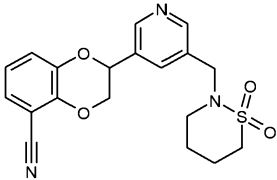
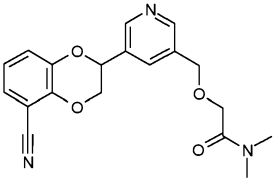
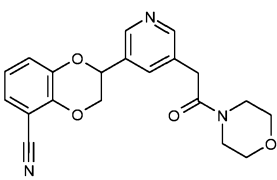
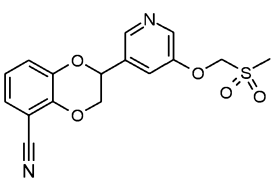
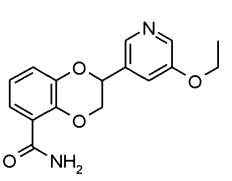
17		амид 2-[5-((S)-1-ацетил-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
18		амид 2-[5-((R)-1-ацетил-пирролидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
19		амид 2-[5-(1-ацетил-азетидин-3-илокси)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
20		амид 2-(5-гидроксиметил-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
21		амид 2-(5-фтор-4-метил-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты

22		амид 2-(5-диформетил-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
23		амид 2-(4-метил-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
24		амид 2-{5-[(циклопропанкарбонил-метил-амино)-метил]-пиридин-3-ил}-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
25		амид 2-(5-диметилкарбамоилметоксиметил-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты

26		амид 2-[5-(1-гидрокси-циклобутил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
27		амид 2-[5-(1-гидрокси-этил)-4-метил-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
28		метиламид 2-(5-трифторметил-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
29		2-[5-[2-(диметиламино)-2-оксо-этил]-3-пиридил]-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-карбоксамид
30		амид 2-{5-[2-(4,4-дифтор-пиперидин-1-ил)-2-оксо-этил]-пиридин-3-ил}-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты

31		амид 2-[5-(2-оксо-оксазолидин-3-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
32		амид 2-[5-(4-фтор-тетрагидро-пиран-4-ил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
33		метиламид 2-[5-(1-ацетил-пиперидин-4-илокси)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
34		2-[5-(2-оксо-оксазолидин-3-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбонитрил
35		2-[5-(1-метил-5-оксо-пирролидин-2-ил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбонитрил

36		2-[5-(3-оксо-морфолин-4-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбонитрил
37		2-(5-метансульфонилметил-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбонитрил
38		2-[5-(1-ацетил-пиперидин-4-илокси)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбонитрил
39		[5-(5-циано-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амид циклопропанкарбоновой кислоты
40		4-[5-(5-циано-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-2-ил)-пиридин-3-ил]-бензолсульфонамид

41		2-[5-(1,1-диоксо-1λ6-[1,2]тиазинан-2-илметил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбонитрил
42		2-[5-(5-циано-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-2-ил)-пиридин-3-илметокси]-N,N-диметил-ацетамид
43		2-[5-(2-морфолин-4-ил-2-оксо-этил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбонитрил
44		2-(5-метансульфонилметокси-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбонитрил
45		амид 2-(5-этоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты

46		амид 2-[5-[(R)-(тетрагидро-фуран-3-ил)окси]-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
47		амид 2-[5-(тетрагидро-пиран-4-илокси)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
48		амид 2-[5-(1-изобутирил-пиперидин-4-илокси)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
49		амид 2-[5-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
50		2-[5-(4-гидрокси-тетрагидро-пиран-4-ил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбонитрил

51		амид 2-(5-фтор-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
52		амид 2-(7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-[2]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
53		N-[5-(5-циано-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-2-ил)-пиридин-3-илметил]-2,2,2-трифтор-ацетамид
54		[5-(5-циано-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амид этансульфоновой кислоты
55		2-{5-[2-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)-2-оксо-этил]-пиридин-3-ил}-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбонитрил

56		амид 2-[5-фтор-4-((S)-1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
57		амид 2-[5-фтор-4-((R)-1-гидрокси-этил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
58		амид 2-[5-фтор-4-(1-гидрокси-1-метил-этил)-пиридин-3-ил]-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
59		амид 2-(5-метил-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
60		амид 2-[5-(циклопропил-этансульфониламино-метил)-пиридин-3-ил]-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
61		амид 2-(5-циано-4-метил-пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты
62		2-(5-{[имино(метил)оксо-λ ⁶ -сульфанил]метил}пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-карбонитрил

В одном варианте осуществления изобретение относится к соединению, выбранному из группы, состоящей из соединений 1-62, приведенных в табл. 1 выше, и их фармацевтически приемлемых солей и стереоизомеров.

В другом варианте осуществления изобретение относится к соединениям 1, 5, 12, 29, 37, 43, 56, 61 и 62, приведенным в табл. 1 выше, и их фармацевтически приемлемым солям и стереоизомерам.

Если не указано иное, во всем описании и прилагаемой формуле изобретения данная химическая формула или название должны охватывать таутомеры и все стереоизомеры, оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереомеры, E/Z-изомеры и т.д.) и их рацематы, а также смеси в различных пропорциях отдельных энантиомеров, смеси диастереомеров или смеси любых из вышеуказанных форм, где существуют такие изомеры и энантиомеры, а также их солей, включая их фарма-

цветически приемлемые соли и их сольваты, такие как, например, гидраты, включая сольваты свободных соединений или сольваты соли соединения.

Некоторые из соединений формулы (I) могут существовать более чем в одной таутомерной форме. Изобретение включает способы использования всех таких таутомеров.

Соединения согласно изобретению также включают их изотопно меченые формы. Изотопно-меченная форма активного агента комбинации согласно настоящему изобретению идентична указанному активному агенту, но с тем условием, что один или несколько атомов указанного активного агента заменены атомом или атомами, имеющими атомную массу или массовое число, отличающееся от атомной массы или массового числа упомянутого атома, что обычно встречается в природе. Примеры изотопов, которые легко доступны коммерчески и которые могут быть включены в активный агент комбинации согласно настоящему изобретению в соответствии с хорошо установленными методиками, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, например ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl соответственно. Предполагается, что активный агент комбинации согласно настоящему изобретению, его пролекарства или фармацевтически приемлемая соль, которая содержит один или несколько из вышеупомянутых изотопов и/или других изотопов других атомов, находится в пределах объема настоящего изобретения.

Изобретение включает фармацевтически приемлемые производные соединений формулы I. "Фармацевтически приемлемое производное" относится к любой фармацевтически приемлемой соли, или сложному эфиру, или любому другому соединению, которое после введения пациенту способно обеспечивать (прямо или косвенно) соединение полезное для изобретения, или его фармакологически активный метаболит или фармакологически активный остаток. Фармакологически активный метаболит следует понимать как любое соединение согласно изобретению, способное метаболизироваться ферментативно или химически. Оно включает, например, гидроксильированные окисленные производные соединения формулы I.

Используемый здесь термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным описанных соединений, где исходное соединение модифицируется путем получения его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т.п. Например, такие соли включают ацетаты, аскорбаты, бензолсульфонаты, бензоаты, безилаты, бикарбонаты, битартраты, бромиды/гидробромиды, эдетаты, камсилаты, карбонаты, хлориды/гидрохлориды, цитраты, эдисилаты, этандисульфаты, эстолаты, эсилаты, фумараты, глюконаты, глюконаты, глютаматы, гликоляты, гликолилсиларсаты, гексилрезорцинаты, гидрабины, гидроксималеаты, гидроксинафтоаты, иодиды, изотионаты, лактаты, лактабионаты, малаты, малеаты, манделаты, метансульфонаты, метилбромиды, метилнитраты, метил сульфаты, мулаты, напсилаты, нитраты, оксалаты, памоаты, пантотенаты, фенилацетаты, фосфаты/дифосфаты, полигалактуронаты, пропионаты, салицилаты, стеараты, таннаты, тартраты, теоглаты, толуолсульфонаты, триэтиодиды, аммоний, бензатины, хлорпрокаины, холины, диэтанолламины, этилендиамины, меглумины и прокаины. Другие фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы катионами из металлов, таких как алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий, цинк и тому подобное (также см. *Pharmaceutical salts*, Birge S.M. et al., *J. Pharm. Sci.*, (1977), 66, 1-19).

Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную часть при помощи обычных химических способов. Как правило, такие соли могут быть получены путем взаимодействия форм свободной кислоты или оснований этих соединений с достаточным количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом разбавителе, таком как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил или их смеси.

Соли других кислот, кроме указанных выше, которые, например, пригодны для очистки или выделения соединений согласно настоящему изобретению (например, трифтор-ацетатные соли), также составляют часть изобретения.

Кроме того, в объем настоящего изобретения входит применение пролекарств соединений формулы (I). Пролекарства включают такие соединения, которые после простого химического превращения модифицируются для получения соединений согласно изобретению. Простые химические превращения включают гидролиз, окисление и восстановление. В особенности, когда пролекарство вводят пациенту, пролекарство может быть превращено в соединение, описанное выше, тем самым придавая желаемый фармакологический эффект.

Соединения согласно изобретению являются теми соединениями, которые предполагаются "химически стабильными", как это будет понятно специалистам в данной области. Например, пероксиды или соединения, которое имело бы "свободную валентность" или "карбанион", не являются соединениями, рассматриваемыми в рамках описанных здесь способов согласно изобретению.

Для всех соединений, описанных выше, в случае, если номенклатура противоречит структуре, следует понимать, что соединение определяется структурой.

Все термины, используемые в настоящем описании, если не указано иное, следует понимать в их обычном значении, известном в данной области техники, например "C₁₋₄алкил" представляет собой насыщенный алифатический углеводородный моновалентный радикал, который содержит 1-4 атомов углерода, например метил, этил, н-пропил, 1-метилэтил (изопропил), н-бутил или трет-бутил, "C₁₋₄алкокси" представляет собой C₁₋₄алкил с концевым атомом кислорода, таким как метокси, этокси, пропокси, бутокси. Все группы алкила, алкенила и алкинила следует понимать как разветвленные или неразветвленные, циклизированные или нециклизированные, где структурно возможно, если не указано иное. Другие более конкретные определения следующие.

Термин "C_{1-n}алкил", где n представляет собой целое число от 2 до n, либо по отдельности, либо в комбинации с другим радикалом обозначает ациклический, насыщенный, разветвленный или линейный углеводородный радикал с 1-n атомов C. Например, термин C₁₋₅алкил охватывает радикалы H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- и H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-.

Термин "C_{1-n}алкилен" где n представляет собой целое число от 1 до n, либо по отдельности, либо в комбинации с другим радикалом обозначает ациклический, линейный или разветвленный двухвалентный алкильный радикал, содержащий от 1 до n атомов C. Например, термин C₁₋₄-алкилен включает -(CH₂)-, -(CH₂-CH₂)-, -(CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂)-, -(C(CH₃)₂)-, -(CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂)-, -(CH₂-CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-CH(CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂-CH₂)-, -(CH₂-CH(CH₃)-CH₂)-, -(CH₂-C(CH₃)₂)-, -(C(CH₃)₂-CH₂)-, -(CH(CH₃)-CH(CH₃))-, -(CH₂-CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₂CH₃)-CH₂)-, -(CH(CH₂CH₂CH₃))-, -(CHCH(CH₃)₂)- и -C(CH₃)(CH₂CH₃)-.

Термин "C_{3-n}-циклоалкил", где n представляет собой целое число от 4 до n, либо по отдельности, или в комбинации с другим радикалом обозначает циклический, насыщенный, неразветвленный углеводородный радикал с 3-n атомами C. Например, термин C₃₋₇циклоалкил включает циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил и циклогептил.

Термин "гетероатом", как используется в данном описании, следует понимать как атомы, которые отличаются от углерода, например, O, N, S и P.

Во всех алкильных группах или углеродных цепях один или несколько атомов углерода могут быть необязательно замещены гетероатомами O, S или N, следует понимать, что если N не является замещенным, то это означает NH, также следует понимать, что гетероатомы могут замещать либо концевые атомы углерода, либо внутренние углеродные атомы в разветвленной или неразветвленной углеродной цепи. Такие группы могут быть замещены, как здесь описано выше, такими группами, как оксо, с получением определений, таких как, но не ограничиваясь ими: алкоксикарбонил, ацил, амидо и тиоксо.

Термин "арил", используемый в данном описании, отдельно или в комбинации с другим радикалом, обозначает карбоциклическую ароматическую моноциклическую группу, содержащую 6 атомов углерода, которая может быть дополнительно сконденсирована со второй 5- или 6-членной карбоциклической группой, которая может быть ароматической, насыщенной или ненасыщенной. Арil включает, но не ограничивается ими, фенил, инданил, инденил, нафтил, антраценил, фенантренил, тетрагидронафтил и дигидронафтил.

Термин "гетероарил" обозначает ароматический 5-6-членный моноциклический гетероарил или ароматическое 7-11-членное гетероарильное бициклическое кольцо, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим, где гетероарильное кольцо содержит 1-4 гетероатомов таких как N, O и S. Неограничивающие примеры 5-6-членных моноциклических гетероарильных колец включают фуранил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, пиразолил, пирролил, имидазолил, тетразолил, триазолил, тиенил, тиадиазолил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиазинил, триазинил и пуринил. Неограничивающие примеры от 7- до 11-членных гетероарильных бициклических конденсированных колец включают бензимидазолил, хинолинил, дигидро-2H-хинолинил, тетрагидрохинолинил, изохинолинил, хиназолинил, индазолил, тиено[2,3-d]пиримидинил, индолил, изоиндолил, бензофуранил, дигидробензофуранил, бензопиранил, бензодиоксолил, бензоксазолил, бензотиазолил.

Термин "гетероцикл" означает стабильный неароматический 4-8-членный моноциклический гетероциклический радикал или стабильный неароматический 6-11-членный конденсированный бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический гетероциклический радикал. 5-11-членный гетероцикл состоит из атомов углерода и одного или более, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Гетероцикл может быть насыщенным или частично ненасыщенным. Неограничивающие примеры неароматических 4-8-членных моноциклических гетероциклических радикалов включают тетрагидрофуранил, азетидинил, пирролидинил, пиранил, тетрагидропиранил, диоксанил, тиоморфолинил, 1,1-диоксо-1λ⁶-тиоморфолинил, морфолинил, пиперидинил, пиперазинил и азепинил. Неограничивающие примеры неароматических 6-11-членных конденсированных бициклических радикалов включают октагидроиндолил, октагидробензофуранил и октагидробензотиофенил. Неограничивающие примеры неароматических 6-11-членных мостиковых бициклических радикалов включают 2-азабицикло[2.2.1]гептанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил и 3-азабицикло[3.2.1]октанил.

Неограничивающие примеры неароматических 6-11-членных спироциклических гетероциклических радикалов включают 7-азаспиро[3,3]гептанил, 7-спиро[3,4]октанил и 7-азаспиро[3,4]октанил. Термин "гетероциклил" или предназначен для включения всех возможных изомерных форм.

Термин "галоген", используемый в настоящем описании, следует понимать, как бром, хлор, фтор или йод. Определения "галогенированный", "частично или полностью галогенированный"; частично или полностью фторированный; "замещенный одним или несколькими атомами галогена", включает, например, моно-, ди- или тригалопроизводные на одном или более атомах углерода. Для алкила не ограничивающий пример представляет собой $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$ и подобное.

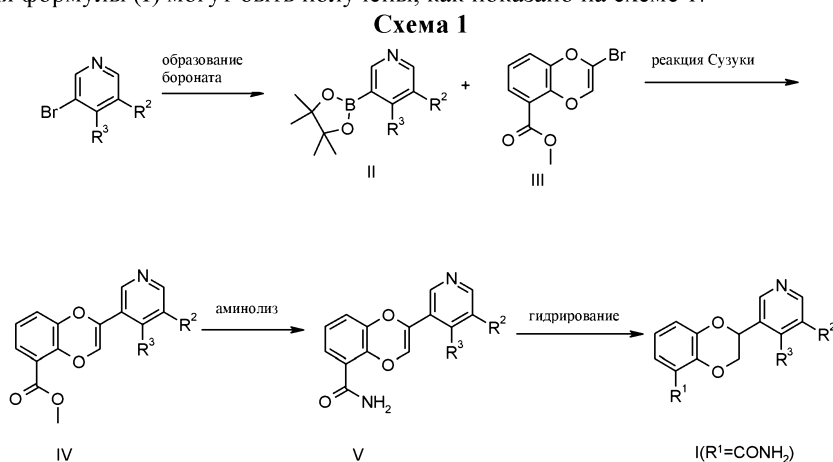
Каждый алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил или их аналоги, описанные здесь, следует понимать, как необязательно частично или полностью галогенированные.

Используемый здесь термин "азот" или N и "сера" или S включает любую окисленную форму азота и серы и кватернизованную форму любого основного азота. Например, для $-S-C_{1-6}$ алкильного радикала, если не указано иное, следует понимать, что он включает $-S(O)-C_{1-6}$ алкил и $-S(O)_2-C_{1-6}$ алкил, аналогично $-S-R_a$ может быть представлен как фенил- $S(O)_m$, когда R_a представляет собой фенил и где m равно 0, 1 или 2.

Общие способы синтеза.

Соединения согласно изобретению могут быть получены способами и примерами, представленными ниже, и способами, известными специалистам в данной области техники. Способы, которые здесь описаны, предназначены как иллюстрация и для обеспечения настоящего изобретения без ограничения объема его предмета, заявленных соединений и примеров. Оптимальные условия реакции и время реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов. Если не указано иное, растворители, температуры, давление и другие условия реакции могут быть легко выбраны специалистом в данной области техники. Конкретные методики приведены ниже. Промежуточные соединения, используемые в синтезе ниже, являются либо коммерчески доступными, либо легко получаемыми способами, известными специалистам в данной области. Прогресс реакции можно контролировать обычными способами, такими как тонкослойная хроматография (ТСХ) или жидкостная хроматографии высокого давления масс-спектрокопия (ВЭЖХ-МС). Промежуточное соединение и продукты могут быть очищены способами, известными в данной области, включая колоночную хроматографию, ВЭЖХ, препаративную ТСХ, сверхкритическую флюидную хроматографию (СЖХ) и перекристаллизацию.

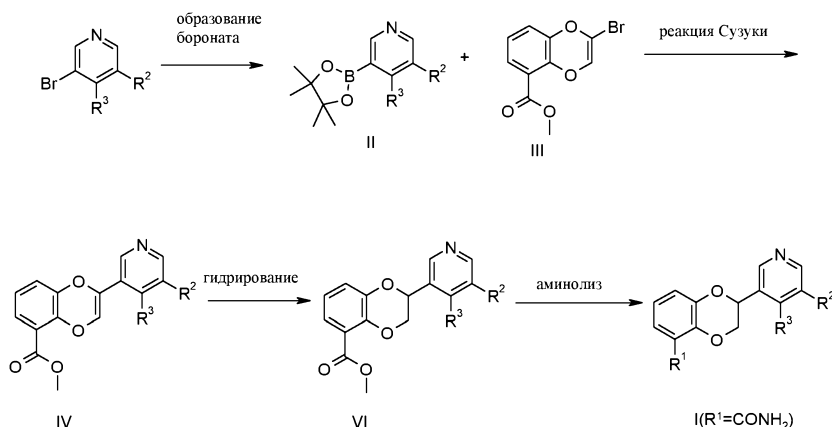
Соединения формулы (I) могут быть получены, как показано на схеме 1.



Как показано на схеме 1, подходящий гетероароматический бромид может быть превращен в боронат II посредством реакции палладиевого катализируемого сочетания с диборониловым эфиром, таким как бис-(пинаколато)дибор. Реакция Сузуки с винилбромидом III (промежуточное соединение 1) обеспечивает соединение IV. Аминолиз эфира IV обеспечивает амид V. Гидрирование над палладием на углеороде обеспечивает желаемое соединение формулы I ($R^1=CONH_2$).

Соединения формулы (I) также могут быть получены, как показано на схеме 2.

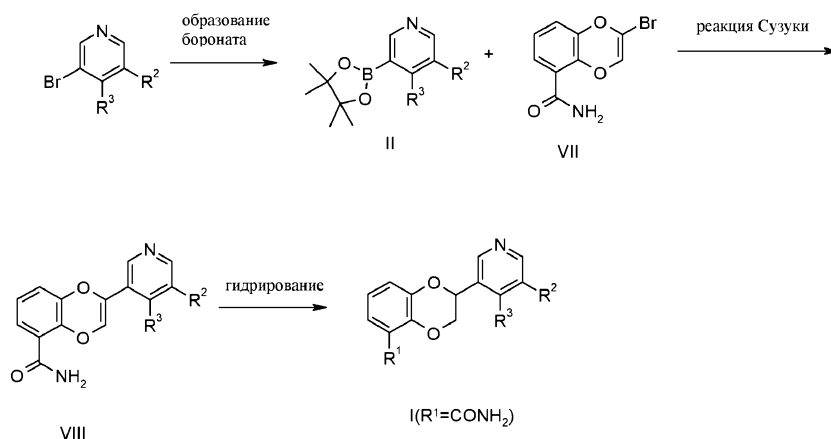
Схема 2



Как показано на схеме 2, соединения формулы I также могут быть получены гидрированием соединения IV с последующим аминоллизом, чтобы получить соединение I.

Соединения формулы (I) также могут быть получены, как показано на схеме 3.

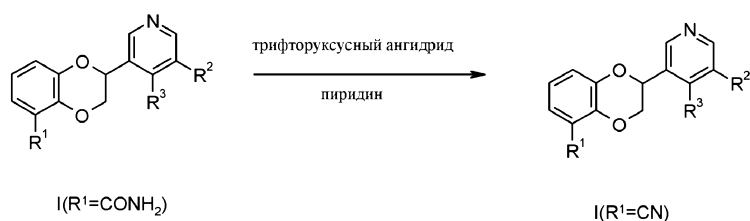
Схема 3



Как показано на схеме 3, подходящий гетероароматический бромид может быть превращен в боронат II посредством реакции палладиевого катализируемого сочетания с диборильным эфиром, таким как бис-(пинаколато)дибор. Реакция Сузуки с винилбромидом VII (промежуточное соединение 2) обеспечивает соединение VIII. Гидрирование над палладием на углеороде обеспечивает желаемое соединение формулы I ($R^1 = \text{CONH}_2$).

Соединения формулы I $R^1 = -\text{CN}$ могут быть получены из соединений формулы I $R^1 = -\text{CONH}_2$ путем взаимодействия с подходящим дегидратирующим реагентом, таким как трифторуксусный ангидрид, в присутствии основания, как показано на схеме 4.

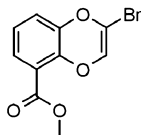
Схема 4



Примеры синтеза

Синтез промежуточных соединений.

Промежуточное соединение 1. Метилловый эфир 2-бромбензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты



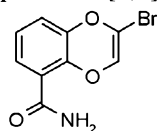
Стадия А: к суспензии 2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты (49,7 г, 215,6 ммоль) в 1000 мл MeOH, добавляли ацетил хлорид (40,0 мл, 560,5 ммоль) по капельно. По завершении добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь затем концентрировали в вакууме и остаток растворяли в EtOAc, и промывали с помощью нас. NaHCO_3 . Вод-

ный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединённые органические слои промывали соевым раствором, сушили под Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, чтобы получить 50,7 г метилового эфира 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты.

Стадия Б: к смеси метилового эфира 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты (50,7 г, 261,1 ммоль) в тетрахлориде углерода (300 мл) добавляли 2,2'-азо-бис-(изобутиронитрил) (125 мг, 0,7 ммоль) и N-бромсукцинимид (90,0 г, 505,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником с использованием лампы 60 Вт (покрытой алюминиевой фольгой) в течение 24 ч. После этого времени добавляли следующие 100,0 г (561,8 ммоль) N-бромсукцинимид, 175 мг (1,1 ммоль) 2,2'-азо-бис-(изобутиронитрила) и 100 мл тетрахлорида углерода. Реакционную смесь перемешивали при таких же условиях в течение следующих 24 ч. По прошествии этого времени добавляли следующие 40,0 г (224,7 ммоль) N-бромсукцинимид и 100 мг (0,6 ммоль) 2,2'-азо-бис-(изобутиронитрила). Реакционную смесь перемешивали при таких же условиях в течение следующих 72 ч, после чего реакция завершилась. К реакционной смеси добавляли 1 л эфира. Полученное в результате твердое вещество отфильтровывали и промывали эфиром. Объединённые органические слои концентрировали и неочищенное твердое вещество растворяли в 20% EtOAc/гептане и очищали через слой силикагеля (500 г), элюируя с 20% EtOAc/гептана. Фракции продукта собирали и концентрировали, чтобы обеспечить 86,5 г метилового эфира 2,3-дибром-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты.

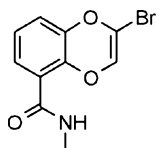
Стадия В: суспензию метилового эфира 2,3-дибром-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты (22,7 г, 64,5 ммоль) в 200 мл MeOH нагревали до 50°C и обрабатывали с помощью 500 мл натрий метоксида (0,5M в метаноле, 250 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 65°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь обрабатывали с помощью силикагеля и концентрировали. Сухой остаток очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с 0-15% EtOAc/гептана чтобы обеспечить 2,6 г соединения, которое указано в заголовке.

Промежуточное соединение 2. Амид 2-бромбензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты



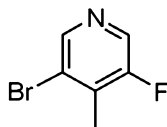
20 мл реакционный сосуд загружали метиловым эфиром 2-бромбензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты (1,2 г, 4,4 ммоль) и 7 н. раствора аммиака в метаноле (13,0 мл, 88,5 ммоль). Сосуд закупоривали и нагревали при 75°C в течение 18 ч. При охлаждении до комнатной температуры, смесь концентрировали досуха. Оставшееся твердое вещество разбавляли MeOH (10 мл) и обрабатывали ультразвуком. Фильтрация обеспечила 1,00 г амида 2-бромбензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты.

Промежуточное соединение 3. Метиламид 2-бромбензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты



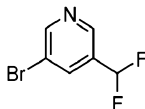
Соединение, указанное в заголовке, получали аналогичным способом, что и промежуточное соединение 2, заменяя аммиак на метиламин.

Промежуточное соединение 4. 3-Бром-5-фтор-4-метилпиридин



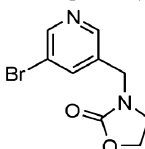
Раствор диизопропиламина (1,9 мл, 13,7 ммоль) в 20 мл ТГФ охлаждали до 0°C и обрабатывали с помощью н-бутиллития (6,7 мл, 13,6 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин и затем охлаждали до -78°C. 3-Бром-5-фторпиридин (2,0 г, 11,4 ммоль) добавляли по капле в виде раствора в 20 мл ТГФ. Эту смесь перемешивали при -78°C в течение 45 мин. Отдельный раствор йодометана (2,1 мл, 34,1 ммоль) в 20 мл ТГФ охлаждали до -78°C. Анионный раствор затем канюлировали в раствор йодометана. После завершения передачи смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Охлаждающую ванну удаляли и смесь перемешивали в течение 30 мин и затем гасили насыщенным раствором NH_4Cl . Смесь разбавляли EtOAc и водой. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с 0-10% EtOAc/гептана, чтобы обеспечить 1,4 г соединения, которое указано в заголовке.

Промежуточное соединение 5. 3-Бром-5-диформетилпиридин



Раствор 5-бром-3-формилпиридина (1,5 г, 8,1 ммоль) в 15,00 мл DCM охлаждали до -78°C и затем обрабатывали с помощью трифторида диэтиламиносеры (5,3 мл, 40,3 ммоль) покапельно. Раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь добавляли покапельно к перемешиваемому холодному раствору разбавленного NH₄OH и разбавляли еще DCM. Органический слой отделяли и водный слой обратно экстрагировали с помощью DCM. Органические слои объединяли и промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с 0-30% EtOAc/гептана, чтобы обеспечить 1,1 г соединения, которое указано в заголовке.

Промежуточное соединение 6. 3-[(5-Бром-3-пиридил)метил]оксазолидин-2-он



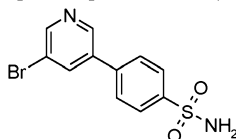
Стадия А: раствор (5-бром-3-пиридил)метанола (7,0 г, 37,2 ммоль) в 10 мл DCM охлаждали до 0°C. Трифенилфосфин (9,8 г, 37,2 ммоль) добавляли с последующим медленным добавлением тетрабромида углерода (18,5 г, 55,8 ммоль), поскольку реакция является экзотермической. Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь абсорбировали с помощью силикагеля и очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле, чтобы обеспечить 7,5 г 3-бром-5-(бромметил)пиридина.

Промежуточное соединение	Структура	Название
7		1-(5-бром-пиридин-3-илметил)-пирролидин-2-он 10
8		4-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-пиридин-3-илметил]-морфолин-3-он 15
9		2-(5-бром-пиридин-3-илметил)-[1,2]тиазинан 1,1-диоксид 20

Стадия Б: 2-оксазолидон (0,6 г, 7,2 ммоль) растворяли в 20 мл ДМФА и охлаждали до 0°C. 60% гидрида натрия (0,29 г, 7,2 ммоль) добавляли. Наблюдается пузырение. Смесь перемешивали в течение 5 мин. 3-Бром-5-(бромметил)пиридин (1,2 г, 4,8 ммоль) в виде раствора в 15 мл ДМФА медленно добавляли. Реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 10 мл воды. Смесь фильтровали через диатомовую землю и промывали с помощью EtOAc (50 мл). Слой EtOAc концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-10% MeOH в DCM, чтобы обеспечить 0,9 г соединения, которое указано в заголовке.

Следующие промежуточные соединения синтезировали согласно методике для промежуточного соединения 6, заменяя соответствующие коммерчески доступные реагенты.

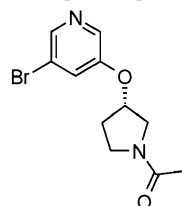
Промежуточное соединение 10. 4-(5-Бромпиридин-3-ил)бензолсульфонамид



3,5-Дибромпиридин (1,0 г, 4,2 ммоль), (4-аминсульфонил)бороновую кислоту (0,8 г, 4,2 ммоль), комплекс 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладия(II) DCM (172 мг, 0,211 ммоль), 20 мл 1,4-диоксана, и 2,0М раствора карбоната натрия (4,2 мл, 8,4 ммоль) объединяли в сосуде с давлением.

Сосуд промывали аргоном, закупоривали и перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc/воды. Смесь фильтровали через диатомовую землю и слои разделяли. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с 50-100% EtOAc/гептана, чтобы обеспечить 0,6 г соединения, которое указано в заголовке.

Промежуточное соединение 11. 1-[(S)-3-(5-Бромпиридин-3-илокси)пирролидин-1-ил]этанон

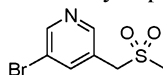


К перемешиваемому раствору трифенилфосфина (28,9 г, 110 ммоль) в 100 мл ТГФ, охлажденного до 0°C, добавляли диизопропил азодикарбоксилат (20,9 г, 103 ммоль) и 5-бромпиридин-3-ол (12,0 г, 69 ммоль) в виде раствора в 50 мл ТГФ. 1-((R)-3-Гидроксициклопентил)этанон (8,8 г, 69 ммоль) в виде раствора в 50 мл ТГФ медленно добавляли. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили с помощью воды и экстрагировали с помощью EtOAc (2×200 мл). Объединённые органические слои концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле и промывали диэтиловым эфиром, чтобы обеспечить 6,5 г соединения, которое указано в заголовке.

Следующие промежуточные соединения синтезировали согласно методике для промежуточного соединения 10, заменяя соответствующие коммерчески доступные реагенты.

Промежуточное соединение	Структура	Название
12		1-[(R)-3-(5-бром-пиридин-3-илокси)-пирролидин-1-ил]-этанон
13		1-[3-(5-бром-пиридин-3-илокси)-азетидин-1-ил]-этанон
14		1-[4-(5-бром-пиридин-3-илокси)-пиперидин-1-ил]-этанон

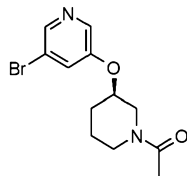
Промежуточное соединение 15. 3-Бром-5-метансульфонилметилпиридин



Стадия А: к охлажденному (0°C) раствору (5-бромпиридин-3-ил)метанола (5,0 г, 26,6 ммоль) и трифенилфосфина (8,4 г, 31,9 ммоль) в 130 мл DCM добавляли тетрабромид углерода (13,2 г, 39,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Смесь концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя с 0-40% EtOAc в гептане, чтобы обеспечить 6,1 г 3-бром-5-бромметилпиридина.

Стадия Б: 3-бром-5-бромметилпиридин (100 мг, 0,4 ммоль), метансульфинат натрия (122 мг, 1,2 ммоль), и 1 мл ДМФА объединяли в реакционном флаконе. Флакон закупоривали и реакционную смесь перемешивали при 65°C в нагревательном блоке в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOAc (30 мл), промывали водой (3×15 мл) и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя с 0-100% EtOAc в гептане, чтобы обеспечить 70 г соединения, которое указано в заголовке.

Промежуточное соединение 16. 1-[(R)-3-(5-Бромпиридин-3-илокси)пиперидин-1-ил]этанон

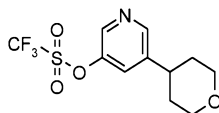


Стадия А: к охлажденному (0°C) раствору PPh_3 (1,2 г, 4,5 ммоль) в 50 мл ТГФ по капельно добавляли диизопропил азодикарбоксилат (0,81 мл, 4,1 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 15 мин 5-бромпиридин-3-ол (441 мг, 2,5 ммоль) и трет-бутиловый эфир (S)-3-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты (500 мг, 2,5 ммоль) добавляли и смесь нагревали и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле с получением 596 мг трет-бутилового эфира (R)-3-(5-бромпиридин-3-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Стадия Б: раствор трет-бутилового эфира (R)-3-(5-бромпиридин-3-илокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты (596 мг, 1,7 ммоль) в 5 мл MeOH и 4н. HCl раствора в 1,4-диоксане (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали чтобы обеспечить 525 мг 3-бром-5-((R)пиперидин-3-илокси)пиридина в виде соли.

Стадия В: к раствору соли 3-бром-5-((R)пиперидин-3-илокси)пиридина (525 мг, 1,8 ммоль) в 10 мл ДМФА добавляли ацетил хлорид (0,19 мл, 2,7 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,4 мл, 8,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между H_2O и EtOAc и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли, сушили и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле, чтобы обеспечить 271 мг соединения, которое указано в заголовке.

Промежуточное соединение 17. 5-(Тетрагидропиран-4-ил)пиридин-3-иловый эфир метансульфоновой кислоты

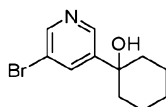


Стадия А: 5-бромпиридин-3-ол (15 г, 86,2 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиран (27 г, 12,3 ммоль), ацетат калия (12,7 г, 129,3 ммоль), и бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (1,3 г, 1,7 ммоль) объединяли в 150 мл диоксана и 30 мл воды. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток разделяли между H_2O и EtOAc и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединённые органические слои сушили и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле, чтобы обеспечить 10,5 г 5-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)пиридин-3-ола.

Стадия Б: к раствору 5-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)пиридин-3-ола (9,0 г, 50,8 ммоль) в одном литре MeOH добавляли 10% Pd-C. Суспензию дегазировали в условиях вакуума и продували водородом. Смесь перемешивали при 50 фунт/кв. дюйм водорода при 50°C в течение 5 ч. В конце реакции смесь фильтровали и промывали с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле, чтобы получить 9 г 5-(тетрагидропиран-4-ил)пиридин-3-ола.

Стадия В: к раствору 5-(тетрагидропиран-4-ил)пиридин-3-ола (500 мг, 2,8 ммоль), DMAP (13 мг, 0,1 ммоль) и триэтиламина (0,78 мл, 5,6 ммоль) в 20 мл DCM по капельно добавляли трифликовый ангидрид (0,47 мл, 2,8 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью 1н. NaOH. Слои разделяли и DCM слой концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с 5-50% EtOAc в гептане, чтобы получить 415 мг соединения, которое указано в заголовке.

Промежуточное соединение 18. 1-(5-Бромпиридин-3-ил)циклогексанол



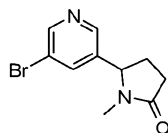
К 3,5-дибромпиридину (1,5 г, 6,3 ммоль) в 6 мл ТГФ при -20°C добавляли 1,3 M i-PrMgCl LiCl раствор (4,7 мл, 6,1 ммоль) в одной порции. Смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин, нагревая до -10°C. Смесь охлаждали до -20°C и добавляли циклогексанон (0,79 мл, 7,6 ммоль). Реакционную смесь гасили с помощью 50 мл насыщенного водного NH_4Cl и разбавляли с помощью 200 мл EtOAc. Органическую фазу промывали 2×100 мл с помощью H_2O и 1×100 мл с помощью солевого раствора. Органическую фазу сушили с помощью MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с 0-10% MeOH/ CH_2Cl_2 , чтобы получить 560 мг

соединения, которое указано в заголовке.

Следующие промежуточные соединения синтезировали согласно методике для промежуточного соединения 18, заменяя либо коммерчески доступные реагенты, либо соответствующие промежуточные соединения, описанные выше.

Промежуточное соединение	Структура	Название
19		1-(5-бром-пиридин-3-ил)-циклобутанол
20		4-(5-бром-пиридин-3-ил)-тетрагидропиран-4-ол

Промежуточное соединение 21. 5-(5-Бромпиридин-3-ил)-1-метилпирролидин-2-он

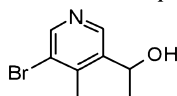


Стадия А: 3-бром-5-(пирролидин-2-ил)пиридин (400 мг, 1,8 ммоль), 4 мл ледяной уксусной кислоты и 1 мл воды добавляли в реакционный флакон. Бромин (0,8 мл) добавляли по капельно. Флакон закупоривали и реакционную смесь нагревали до 90°C в масляной ванне и продолжали перемешивать при такой температуре в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Воду (15 мл) добавляли к охлажденной реакционной смеси и смесь насыщали с помощью твердого карбоната калия. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Объединённые органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с 0-6% MeOH в DCM, чтобы обеспечить 0,65 г 3,3-дибром-5-(5-бромпиридин-3-ил)пирролидин-2-она.

Стадия Б: боргидрид натрия (0,74 г, 19,6 ммоль) суспендировали в 17 мл этанола и добавляли металлический порошок теллура (1,25 г, 9,8 ммоль) по порциям. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 15 мин и смесь становилась светло-фиолетового цвета. Смесь охлаждали до комнатной температуры. 3,3-Дибром-5-(5-бромпиридин-3-ил)пирролидин-2-он (0,65 г, 1,6 ммоль), растворенный в 5 мл этанола, медленно добавляли. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Смесь фильтровали через диатомовую землю и промывали с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с 0-6% MeOH в DCM, чтобы обеспечить 290 мг 5-(5-бромпиридин-3-ил)пирролидин-2-она.

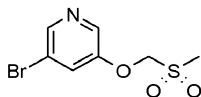
Стадия В: к раствору 5-(5-бромпиридин-3-ил)пирролидин-2-она (202 мг, 0,84 ммоль) в 5 мл ТГФ добавляли 60% NaH (50 мг, 1,3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин и затем добавляли метил йодид (0,078 мл, 1,3 ммоль) по капельно. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь затем концентрировали и очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле, чтобы получить 157 мг соединения, которое указано в заголовке. Энантиомеры разделяли с помощью хиральной СЖХ (Chiralpak AD-H, 30% (1:1 изопропанол + 0.5% ТФУ):CO₂, 70 мл/мин, 140 бар, 25°C).

Промежуточное соединение 22. 1-(5-Бром-4-метилпиридин-3-ил)-этанол



К раствору 3,5-дибром-4-метилпиридина (2,0 г, 8,0 ммоль) в 100 мл ТГФ охлажденном в жидкой N₂/этанольной ванне ниже -100°C добавляли 2,5М н-бутиллития в растворе гексанов (3,2 мл, 8,0 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли сразу весь чистый ацетальдегид (4,5 мл, 8,0 ммоль). Реакционной смеси позволяли нагреться до -78°C в течение 30 мин. Температуру придерживали -78°C с помощью добавления сухого льда в ванну. Реакционную смесь удерживали при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с помощью нас. NH₄Cl при -78°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и воды. Органический слой концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с 20-100% EtOAc в гептанах, чтобы получить 0,88 г соединения, которое указано в заголовке. Хиральная СЖХ (LUX Cellulose-4, 12%(1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO₂, 70 мл/мин, 120 бар, 40°C) 2,5 г 1-(5-бром-4-метилпиридин-3-ил)этанола обеспечила 0,98 г энантиомера А и 0,98 г энантиомера В.

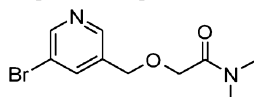
Промежуточное соединение 23. 3-Бром-5-метансульфонилметоксипиридин



Стадия А: к раствору 5-бромпиридин-3-ола (500 мг, 2,9 ммоль) в 5 мл ДМФА добавляли 60% дисперсию гидроксида натрия в минеральном масле (230 мг, 5,8 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 15 мин при добавлении хлорметилметилсульфида (0,24 мл, 2,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем ее разбавляли с помощью EtOAc и воды. Органический слой концентрировали досуха, чтобы получить 330 мг 3-бром-5-метилсульфанилметоксипиридина.

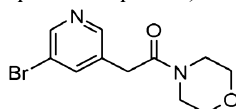
Стадия Б: к раствору 3-бром-5-метилсульфанилметоксипиридина (330 мг, 1,4 ммоль) в 10 мл DCM добавляли 3-хлорпербензойную кислоту 77% (608 мг, 3,5 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи. Смесь гасили с помощью 1н. NaOH. Слои разделяли и органический слой концентрировали досуха. Флэш-колоночная хроматография на силикагеле, элюируя с EtOAc в гептанах дала 175 мг соединения, которое указано в заголовке.

Промежуточное соединение 24. 2-[(5-Бром-3-пиридил)метокси]-N,N-диметилцетамид



(5-Бромпиридин-3-ил)метанол (2,0 г, 11 ммоль) добавляли к 0°C раствору 60% NaH (0,51 г, 12,8 ммоль) в 150 мл ТГФ. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем охлаждали до 0°C. 2-Хлор-N,N-диметилацетамид (1,42 г, 12 ммоль) добавляли к смеси. Охлаждающую ванну удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с помощью солевого раствора (0,5 мл) и фильтровали через слой диатомовой земли. Фильтрат концентрировали, разбавляли с помощью DCM, обрабатывали с помощью MgSO₄ и фильтровали через диатомовую землю снова. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с 0-6% MeOH/DCM и получали 1,95 г соединения, которое указано в заголовке.

Промежуточное соединение 25. 2-(5-Бром-3-пиридил)-1-морфолиноэтанон

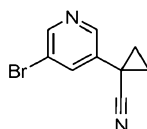


К раствору 5-бром-3-пиридинуксусной кислоты (500 мг, 2,3 ммоль) в 3 мл ДМФА добавляли TBUTU (1,1 г, 3,4 ммоль). Морфолин (0,61 мл, 6,9 ммоль) добавляли по капле. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли 50 мл EtOAc, промывали водой (3×5 мл) и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с 0-4,5% MeOH/DCM чтобы обеспечить 381 мг соединения, которое указано в заголовке.

Следующие промежуточные соединения синтезировали согласно методике для промежуточного соединения 25, заменяя либо коммерчески доступные реагенты, либо соответствующие промежуточные соединения, описанные выше

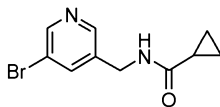
Промежуточное соединение	Структура	Название
26		2-(5-бром-3-пиридил)-1-(4,4-дифтор-1-пиперидил)этанон
27		2-(5-бром-пиридин-3-ил)-N,N-диметил-ацетамид
28		2-(5-бром-пиридин-3-ил)-1-(R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил-этанон

Промежуточное соединение 29. 1-(5-Бромпиридин-3-ил)циклопропанкарбонитрил



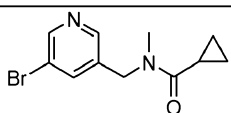
К суспензии (5-бромпиридин-3-ил)ацетонитрила (1,0 г, 5,1 ммоль) в 50% NaOH (20 мл) добавляли 1-бром-2-хлорэтан (764 мг, 5,3 ммоль) и бензил триэтиламмоний хлорид (15 мг, 0,1 ммоль). Полученную смесь нагревали до 60°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли EtOAc. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью свежей EtOAc. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле, чтобы обеспечить 626 мг соединения, которое указано в заголовке.

Промежуточное соединение 30. (5-Бромпиридин-3-илметил)овый амид циклопропанкарбоновой кислоты

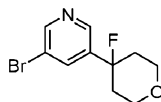


К перемешиваемому раствору циклопропанкарбоновой кислоты (0,58 г, 6,7 ммоль) в 50 мл ДМФА добавляли НАТУ (3,1 г, 8,0 ммоль) с последующим добавлением (5-бромпиридин-3-ил)метиламина (1,3 г, 6,7 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (7,5 мл, 42,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, по прошествии этого времени ее концентрировали до низкого объема, выливали в 150 мл воды и экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Объединённые органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Оставшийся остаток очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с 0-8% MeOH/DCM, чтобы получить 1,10 г соединения, которое указано в заголовке.

Следующее промежуточное соединение синтезировали согласно методике для промежуточного соединения 30, заменяя соответствующий коммерчески доступный реагент

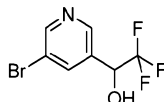
Промежуточное соединение	Структура	Название
31		(5-бром-пиридин-3-илметил)-метил-амид циклопропанкарбоновой кислоты

Промежуточное соединение 32. 3-Бром-5-(4-фтортетрагидропиран-4-ил)пиридин



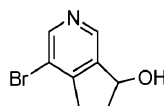
Раствор трифторид(диэтиламино)серы (0,63 г, 3,9 ммоль) в 6,0 мл DCM охлаждали до -78°C и обрабатывали раствором 4-(5-бромпиридин-3-ил)тетрагидропиран-4-ола (1,0 г, 3,9 ммоль) в 15 мл DCM. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч, затем нагревали до комнатной температуры и выливали на лед. Смесь перемешивали, пока весь лед не растаял, и при этом слои разделяли. Водную фазу экстрагировали еще раз с помощью DCM и объединённые органические слои промывали водой, солевым раствором и затем сушили (MgSO₄). Органический слой фильтровали и концентрировали, чтобы получить 0,90 г соединения, которое указано в заголовке.

Промежуточное соединение 33. 1-(5-Бромпиридин-3-ил)-2,2,2-трифторэтанол



К охлажденному (0°C) раствору 5-бромпиридин-3-карбоксальдегида (2,0 г, 10,8 ммоль) в 25 мл ТГФ добавляли триметил(трифторметил)силан (2,8 мл, 18,8 ммоль) и 1,0М TBAF в растворе ТГФ (10,8 мл, 10,8 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры в течение 3 ч. Растворитель упаривали, чтобы получить неочищенный продукт. Очищение с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле дало 1,9 г соединения, которое указано в заголовке.

Промежуточное соединение 34. 4-Бром-6,7-дигидро-5Н-[2]пириндин-7-ол



Стадия А: раствор диизопропиламина (3,37 мл, 23,9 ммоль) в 100 мл ТГФ охлаждали до 0°C и затем обрабатывали с помощью н-бутиллития (11,95 мл, 23,9 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин затем охлаждали до -78°C. Метил 5-бромникотинат (4,70 г, 21,7 ммоль) по капельно добавляли в виде раствора в 20 мл ТГФ. Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем обрабатывали с помощью метил акрилата (4,89 мл, 54,3 ммоль) в 20 мл ТГФ по капельно. Смесь перемешивали при -78°C в течение 1,5 ч, затем гасили с помощью 50 мл 10% уксусной кислоты. Реакционную смесь упаривали до суха. Неочищенное твердое вещество обрабатывали с помощью 54 мл бн. HCl и перемешивали при

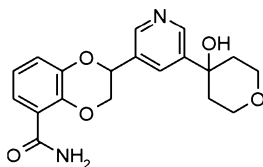
100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали во льду, подщелачивали до значения pH 7-8 с помощью 5н. NaOH и экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединённый органический слой промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Очищение с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с 20-50% EtOAc/гептана обеспечило 817 мг 4-бром-5,6-дигидро-[2]пириндин-7-она.

Стадия Б: смесь 4-бром-5,6-дигидро-[2]пириндин-7-она (1,96 г, 9,2 ммоль) в 100 мл этанола охлаждали до 0°C и затем обрабатывали с помощью боргидрида натрия (454,58 мг, 12,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и растворитель упаривали. Неочищенное твердое вещество вводили в EtOAc/воду и слои разделяли. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Очищение с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с 50-100% EtOAc/гептана обеспечило 1,5 г соединения, которое указано в заголовке.

Синтез конечных соединений.

Условия хиральной СЖХ для разделения энантиомера приведены в табл. 2. Когда абсолютная стереохимия не установлена по определению, первый элюирующий энантиомер обозначается как энантиомер А, а второй элюирующий энантиомер обозначается как энантиомер В. Если соединение содержит два стереоцентра, диастереомеры обозначены как AA, AB, BA и BB, причем первая буква относится к первому разрешенному стереоцентру, а вторая буква относится к второму разрешенному стереоцентру в данной синтетической последовательности с обозначениями А и В для порядка элюирования, как указано выше. Данные ЖХМС измеряют, используя способы, представленные в табл. 3. Данные ЖХМС для соединений в табл. 1 показаны в табл. 4. Соединения, которые были разделены на свои энантиомеры, показаны отдельными записями в табл. 4 и 5 для энантиомера А и энантиомера В. Аналогично, соединения, которые были разделены на их диастереомеры, показаны отдельными позициями для диастереомеров AA, AB, BA и BB.

Пример 1. Амид 2-[5-(4-гидрокситетрагидропиран-4-ил)пириндин-3-ил]-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты (соединение 1, табл. 1)



Стадия А: 4-(5-бромпиридин-3-ил)тетрагидропиран-4-ол (516 мг, 2,0 ммоль), бис-(пинаколато)дифтор (760 мг, 3,0 ммоль), ацетат калия (785 мг, 8,0 ммоль) и бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (146 мг, 0,2 ммоль) объединяли во флаконе. Диоксан (5 мл) добавляли и Ag пропускали через смесь в течение 5 мин. Флакон закупоривали и нагревали при 80°C в течение 4 ч, чтобы обеспечить 4-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)пириндин-3-ил]тетрагидропиран-4-ола. Это использовали *in situ* для последующего сочетания Сузуки.

Стадия Б: к вышеуказанной смеси 4-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)пириндин-3-ил]тетрагидропиран-4-ола добавляли метиловый эфир 2-бромбензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты (540 мг, 2,0 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (146 мг, 0,2 ммоль), и 2 М водного раствора карбоната натрия (2,0 мл, 4,0 ммоль). Ag пропускали через смесь в течение 5 мин. Флакон закупоривали и нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду. Ее экстрагировали три раза с помощью EtOAc. Объединённые органические экстракты промывали соевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя с 1-5% MeOH в DCM чтобы обеспечить 290 мг метилового эфира 2-[5-(4-гидрокситетрагидропиран-4-ил)пириндин-3-ил]бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты.

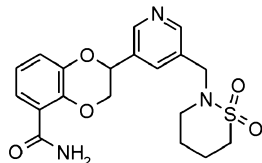
Стадия В: смесь метилового эфира 2-[5-(4-гидрокситетрагидропиран-4-ил)пириндин-3-ил]бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты (100 мг, 0,3 ммоль) и 10% палладиевого катализатора на углеродном носителе типа Degussa (50 мг) в 1 мл уксусной кислоты дегазировали и помещали под баллон водорода. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Катализатор отфильтровывали и промывали с помощью метанола. Фильтрат концентрировали досуха. Остаток разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью 1н. NaOH и солевого раствора. EtOAc слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с 1-5% MeOH в DCM, чтобы обеспечить 60 мг метилового эфира 2-[5-(4-гидрокситетрагидропиран-4-ил)пириндин-3-ил]-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты.

Стадия Г: смесь метилового эфира 2-[5-(4-гидрокситетрагидропиран-4-ил)пириндин-3-ил]-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты (400 мг, 1,1 ммоль) и 7н. аммиака в растворе метанола (3 мл, 20 ммоль) нагревали в закупоренной трубе при 70°C в течение 7 дней. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке Biotage KP-NH (1-5%

MeOH в DCM), чтобы обеспечить 300 мг соединения, которое указано в заголовке. Стереизомеры разделяли с использованием хиральной СЖХ.

Соединение 2 в табл. 1 синтезировали согласно методике, которая описана в примере 1, заменяя либо коммерчески доступные реагенты, либо соответствующие промежуточные соединения, описанные выше.

Пример 2. Амид 2-[5-(1,1-диоксо-1 λ^6 -[1,2]тиазинан-2-илметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты (соединение 3, табл. 1)



Стадия А: 2-(5-бромпиридин-3-илметил)-[1,2]тиазинан-1,1-диоксид (1,5 г, 5,0 ммоль), бис-(пинаколато)дибор (1,90 г, 7,5 ммоль), ацетат калия (1,96 г, 20,0 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (365,86 мг, 0,5 ммоль) и 16 мл 1,4-диоксана объединяли в реакционном сосуде. Сосуд продували аргоном и закупоривали. Смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч и охлаждали до комнатной температуры.

Стадия Б: метиловый эфир 2-бромбензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты (1,00 г, 3,7 ммоль) добавляли к реакционной смеси со стадии А с последующим добавлением 5,0 мл 1,4-диоксана и 2 М водного карбоната натрия (3,7 мл, 7,4 ммоль). Сосуд продували аргоном и закупоривали. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и воды и фильтровали через диатомовую землю. Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с EtOAc, чтобы получить 1,1 г метилового эфира диоксо-1 λ^6 -[1,2]тиазинан-2-илметил)пиридин-3-ил]бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты.

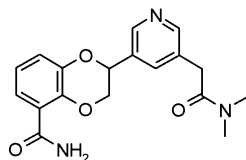
Стадия В: метиловый эфир 2-[5-(1,1-диоксо-1 λ^6 -[1,2]тиазинан-2-илметил)пиридин-3-ил]бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты (1,1 г, 2,6 ммоль) и 7н. аммиака в MeOH растворе (18,6 мл, 130,3 ммоль) объединяли в сосуде под давлением. Сосуд закупоривали и перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Полученное серое твердое вещество фильтровали, чтобы получить 656 мг амида 2-[5-(1,1-диоксо-1 λ^6 -[1,2]тиазинан-2-илметил)пиридин-3-ил]бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты.

Стадия Г: объединяли амид 2-[5-(1,1-диоксо-1 λ^6 -[1,2]тиазинан-2-илметил)пиридин-3-ил]бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты (630 мг, 1,6 ммоль), 50 мл уксусной кислоты и 10% палладиевого катализатора на углеродном носителе (167 мг, 0,16 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 ч при комнатной температуре и реакционную смесь фильтровали через диатомовую землю. Фильтрат концентрировали и неочищенное твердое вещество очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с 50-100% EtOAc/10% MeOH/EtOAc, чтобы получить 375 мг соединения, которое указано в заголовке. Стереизомеры разделяли с использованием хиральной СЖХ.

Соединения 4-27 и соединения 51 и 59 в табл. 1 синтезировали согласно методике для примера 2, заменяя либо коммерчески доступные реагенты, либо соответствующие промежуточные соединения, описанные выше.

Соединение 28 в табл. 1 синтезировали согласно методике для примера 2, заменяя соответствующий коммерчески доступный реагент и 33% метиламина в этаноле на аммиак в метаноле на стадии В.

Пример 3. 2-[5-[2-(Диметиламино)-2-оксоэтил]-3-пиридил]-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-карбоксамид (соединение 29, табл. 1)



Стадия А: 2-(5-бром-3-пиридил)-N,N-диметилацетамид (0,8 г, 3,3 ммоль), бис-(пинаколато)дибор (1,0 г, 4,1 ммоль), ацетат калия (1,3 г, 13,2 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,24 г, 0,3 ммоль) и 37 мл 1,4-диоксана объединяли в сосуде с давлением. Сосуд продували аргоном и закупоривали. Смесь перемешивали при 120°C в течение 45 мин и охлаждали до комнатной температуры.

Стадия Б: 2-бром-1,4-бензодиоксин-5-карбоксамид (0,9 г, 3,6 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,12 г, 0,17 ммоль) и 2 М водного карбоната натрия (3,3 мл, 6,6 ммоль) добавляли к реакционной смеси со стадии А. Сосуд продували аргоном и закупоривали. Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали через диатомовую землю и промывали с помощью 10% MeOH в DCM (150 мл). Фильтрат концентрировали. Полученный неочищенный

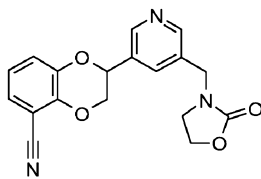
продукт очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с 0-6% MeOH в DCM в качестве градиента, чтобы обеспечить 0,39 г 2-[5-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]-3-пиридил]-1,4-бензодиоксин-5-карбоксамид.

Стадия В: к предварительно дегазированному раствору 2-[5-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]-3-пиридил]-1,4-бензодиоксин-5-карбоксамид (0,62 г, 1,8 ммоль) в 49 мл уксусной кислоты добавляли 124 мг 10 мас.% палладиевого катализатора на углеродном носителе. Полученную смесь вакуумировали и заполняли обратно H_2 (повторяли дважды). Смесь затем гидрировали в течение 2 ч. Смесь фильтровали через диатомовую землю и промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали. Полученный остаток перерастворяли в EtOAc. Насыщенный раствор $NaHCO_3$ (20 мл) и воду (10 мл) добавляли. Два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (4×50 мл). Объединённые органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с 0-10% MeOH в DCM, чтобы обеспечить 0,43 г 2-[5-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]-3-пиридил]-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-карбоксамид. Стереизомеры разделяли с помощью хиральной СЖХ.

Соединения 30-32 в табл. 1 синтезировали согласно методике для примера 3, заменяя либо коммерчески доступные реагенты, либо соответствующие промежуточные соединения, описанные выше.

Соединение 33 в табл. 1 синтезировали согласно методике для примера 3, заменяя метиламид 2-бромбензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты на 2-бром-1,4-бензодиоксин-5-карбоксамид на стадии Б.

Пример 4. 2-[5-(2-Оксооксазолидин-3-илметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбонитрил (соединение 34, табл. 1)

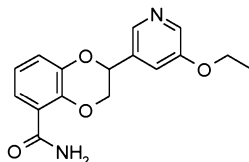


К раствору амида 2-[5-(2-оксооксазолидин-3-илметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты, соединения 31, энантиомера А (35 мг, 0,10 ммоль) в 2,0 мл 1,4-диоксана добавляли пиридин (0,16 мл, 1,97 ммоль) с последующим добавлением трифторуксусного ангидрида (0,14 мл, 0,98 ммоль). По прошествии 5 мин реакционную смесь выливали в 7,5 мл воды и 7,5 мл насыщенного раствора $NaHCO_3$. Продукт экстрагировали в EtOAc (2 ×) и объединённые органические слои промывали один раз водой и затем сушили ($MgSO_4$). Органический слой фильтровали и концентрировали, чтобы получить неочищенный продукт, который очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии на колонке Biotage KP-NH, элюируя с метанолом в DCM, чтобы обеспечить 25 мг соединения, которое указано в заголовке.

Соединения 35-43 в табл. 1 синтезировали согласно методике для примера 4, заменяя соответствующие соединения, описанные выше. Хиральная СЖХ используется для разделения энантиомеров для примеров, синтезированных из рацемических исходных материалов, и условия могут быть найдены в табл. 2. Все остальные примеры получают из энантиомерно чистых исходных материалов.

Соединение 44 в табл. 1 синтезировали согласно методикам в примерах 2 и 4, заменяя соответствующее промежуточное соединение, описанное выше.

Пример 5. Амид 2-(5-этоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты (соединение 45, табл. 1)



Стадия А: метиловый эфир 2-(5-бензилоксипиридин-3-ил)бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты синтезировали из метилового эфира 3-бензилокси-5-бромпиридина и 2-бромбензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты согласно методике, для примера 2, стадии А и Б.

Стадия Б: метиловый эфир 2-(5-бензилоксипиридин-3-ил)бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты (500 мг, 1,3 ммоль) растворяли в 10 мл DCM и 10 мл метанола. Затем добавляли 5% Pd на углеродном носителе (280 мг, 0,13 ммоль). Водородный баллон прикрепляли к реакционной колбе и смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 1,5 ч. Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, чтобы получить 375 мг метилового эфира 2-(5-гидроксипиридин-3-ил)-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты.

Стадия В: этанол (0,041 мл, 0,70 ммоль), метиловый эфир 2-(5-гидроксипиридин-3-ил)-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты (100 мг, 0,35 ммоль) и трифенилфосфин (180 мг, 0,70 ммоль) растворяли в 3,0 мл ТГФ и добавляли диизопропил азodicарбоксилат (0,14 мл, 0,70 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 ч и растворитель удаляли. Остаток очищали с помощью флэш-

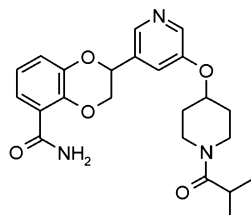
колоночной хроматографии на силикагеле, чтобы получить 79 мг метилового эфира 2-(5-этоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты.

Стадия Г: литий гидроксид моногидрат (21 мг, 0,50 ммоль) растворяли в 1,0 мл воды и этот раствор добавляли в раствор метилового эфира 2-(5-этоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты (79 мг, 0,25 ммоль) в 2,0 мл 1,4-диоксана. Смесь перемешивали в течение 64 ч и добавляли 0,3 мл уксусной кислоты. Затем все растворители удаляли и добавляли 25 мл воды. Образовывалось твердое вещество и его фильтровали, промывали большим количеством воды и сушили, чтобы получить 71 мг 2-(5-этоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты.

Стадия Д: 2-(5-этоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновую кислоту (71 мг, 0,24 ммоль) растворяли в 2,0 мл ДМФА и добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (77 мг, 0,48 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч и ее затем охлаждали до комнатной температуры. Затем 28%-ный водный раствор гидроксида аммония (0,33 мл, 2,4 ммоль) добавляли и смесь перемешивали в течение еще одного часа. Затем добавляли 25 мл воды, и образовывалось твердое вещество. Твердое вещество фильтровали, промывали еще водой и сушили, чтобы получить 53 мг продукта, который указан в заголовке. Энантиомеры указанного в заголовке соединения разделяли с использованием хиральной СЖХ.

Соединения 46 и 47 в табл. 1 синтезировали согласно методике для примера 5, заменяя этанол на стадии В соответствующими коммерчески доступными спиртами.

Пример 6. Амид 2-[5-(1-изобутирилпиперидин-4-илокси)пиридин-3-ил]-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты (соединение 48, табл. 1)



Стадия А: трет-бутиловый эфир 4-[5-(5-метоксикарбонил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-ил)пиридин-3-илокси]пиперидин-1-карбоновой кислоты синтезировали согласно примера 5, стадия А - стадия В, заменяя этанол на стадии В коммерчески доступным трет-бутиловым эфиром 4-гидрокси-пиперидин-1-карбоновой кислоты.

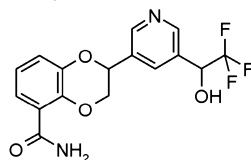
Стадия Б: трет-бутиловый эфир 4-[5-(5-метоксикарбонил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-ил)пиридин-3-илокси]пиперидин-1-карбоновой кислоты (380 мг, 0,80 ммоль) растворяли в 5,0 мл DCM и добавляли 1,0 мл трифторуксусной кислоты. Смесь перемешивали в течение 2 ч и все растворители удаляли. EtOAc (30 мл) добавляли вместе с 10 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃. Смесь перемешивали в течение 10 мин и водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли и концентрировали, чтобы получить 300 мг метилового эфира 2-[5-(пиперидин-4-илокси)пиридин-3-ил]-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты.

Стадия В: метиловый эфир 2-[5-(пиперидин-4-илокси)пиридин-3-ил]-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты (300 мг, 0,80 ммоль) растворяли в 5,0 мл DCM. Затем добавляли изобутирил хлорид (0,16 мл, 1,52 ммоль) и триэтиламин (0,28 мл, 2,04 ммоль). После того как смесь перемешивали в течение 16 ч, добавляли 5 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃ (5 мл) вместе с 15 мл воды и 15 мл DCM. Смесь перемешивали в течение 10 мин и водный слой отделяли и экстрагировали с помощью DCM. Органические слои объединяли и концентрировали, чтобы получить неочищенный продукт. Очищение с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле обеспечило 160 мг метилового эфира 2-[5-(1-изобутирилпиперидин-4-илокси)пиридин-3-ил]-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты.

Стадия Г: моногидрат гидроксида лития (30 мг, 0,73 ммоль) растворяли в 1,0 мл воды и этот раствор добавляли в раствор метилового эфира 2-[5-(1-изобутирилпиперидин-4-илокси)пиридин-3-ил]-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты (160 мг, 0,36 ммоль) в 2,0 мл 1,4-диоксана. Смесь перемешивали в течение 64 ч и 3 мл уксусной кислоты добавляли вместе с 20 мл EtOAc и 20 мл воды. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc. Все органические слои объединяли и концентрировали, чтобы получить 110 мг 2-[5-(1-изобутирилпиперидин-4-илокси)пиридин-3-ил]-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты.

Стадия Д: 2-[5-(1-изобутирилпиперидин-4-илокси)пиридин-3-ил]-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновую кислоту (110 мг, 0,26 ммоль) растворяли в 2,0 мл ДМФА и добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (84 мг, 0,52 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч и ее затем охлаждали до комнатной температуры. Затем 28%-ный водный раствор гидроксида аммония (0,36 мл, 2,6 ммоль) добавляли и смесь перемешивали в течение следующего часа. Затем добавляли 25 мл воды и образовывалось твердое вещество. Твердое вещество фильтровали, промывали еще водой и сушили, чтобы получить 75 мг продукта, указанного в заголовке. Энантиомеры соединения, указанного в заголовке, разделяли с использованием хиральной СЖХ.

Пример 7. Амид 2-[5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты (соединение 49, табл. 1)

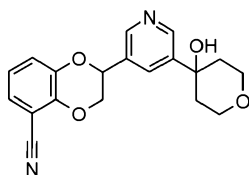


Стадия А: амид 2-[5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил]бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты получали из 1-(5-бромпиридин-3-ил)-2,2,2-трифторэтанол и метилового эфира 2-бромбензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты согласно примеру 2, стадия А-В. Энантиомеры разделяли с использованием хиральной СЖХ (LUX Cellulose-2, 30%(1:1:1 MeOH:EtOH:i-PrOH+0.1%DEA):CO₂, 70 мл/мин, 120 бар, 35°C).

Стадия Б: амид 2-[5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил]бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты, энантиомер А (125 мг, 0,36 ммоль) гидрировали согласно примеру 2, стадия Г, чтобы получить 90 мг продукта. Хиральная СЖХ этого вещества дала 14 мг соединения 49АА и 14 мг соединения 49АВ.

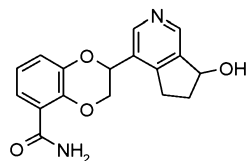
Стадия В: амид 2-[5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил]бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты, энантиомер В (120 мг, 0,34 ммоль) гидрировали согласно примеру 2, стадия Г, чтобы получить 90 мг продукта. Хиральная СЖХ этого вещества дала 13 мг соединения 49ВА и 15 мг соединения 49ВВ.

Пример 8. 2-[5-(4-Гидрокситетрагидропиран-4-ил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбонитрил, (соединение 50, табл. 1)



Смесь амида 2-[5-(4-гидрокситетрагидропиран-4-ил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты, энантиомера В (40 мг, 0,1 ммоль) и палладий(II) хлорида (20 мг, 0,1 ммоль) в 1 мл 1:1 ACN:воды нагревали в закупоренном флаконе при 50°C в течение 16 ч. Смесь оставляли охладиться и добавляли воду. Полученный осадок отфильтровывали и сушили. Твердое вещество растворяли в 10% воды в ДМСО и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Фракции концентрировали досуха, чтобы обеспечить 8 мг соединения, которое указано в заголовке.

Пример 9. Амид 2-(7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-[2]пириндин-4-ил)-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты (соединение 52, табл. 1)

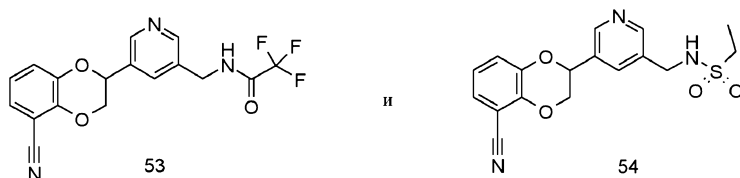


Стадия А: метиловый эфир 2-(7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-[2]пириндин-4-ил)-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты синтезировали из 4-бром-6,7-дигидро-5Н-[2]пириндин-7-ола и метилового эфира 2-бромбензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты согласно примеру 2, стадий А и Б. Энантиомеры разделяли с помощью хиральной СЖХ (LUX Cellulose-1, 45%(MeOH)CO₂, 125 мл/мин, 120 бар, 40°C).

Стадия Б: метиловый эфир 2-(7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-[2]пириндин-4-ил)-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты, энантиомер А превратили в соединение, указанное в заголовке, согласно примеру 2, стадий В и Г. Хиральная СЖХ обеспечила соединения 52АА и 52АВ.

Стадия Г: метиловый эфир 2-(7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-[2]пириндин-4-ил)-бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты, энантиомер В превратили в соединение, указанное в заголовке, согласно примеру 2, стадий В и Г. Разделение с использованием хиральной СЖХ обеспечило соединения 52ВА и 52ВВ.

Пример 10. N-[5-(5-Циано-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-ил)пиридин-3-илметил]-2,2,2-трифтор-ацетамид (соединение 53, табл. 1) и [5-(5-циано-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-ил)пиридин-3-илметил]амид этансульфоновой кислоты (соединение 54, табл. 1)



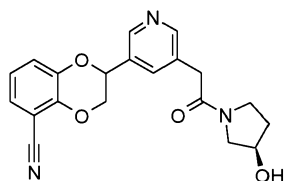
Стадия А: метиловый эфир 2-бромбензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты и трет-бутиловый эфир (5-бромпиридин-3-илметил)карбаминовой кислоты превращали в трет-бутиловый эфир [5-(5-карбамоил-

2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-ил)пиридин-3-илметил]карбаминовой кислоты согласно примеру 2, стадия А - стадия Г.

Стадия Б: трет-бутиловый эфир [5-(5-карбамоил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-ил)пиридин-3-илметил]карбаминовой кислоты превращали в трет-бутиловый эфир [5-(5-циано-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-ил)пиридин-3-илметил]карбаминовой кислоты согласно примеру 4.

Стадия В: трет-бутиловый эфир [5-(5-циано-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-ил)пиридин-3-илметил]карбаминовой кислоты (140 мг, 0,4 ммоль) растворяли в 5 мл DCM. Трифторуксусную кислоту (0,5 мл) добавляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли, чтобы получить 100 мг 2-(5-аминометилпиридин-3-ил)-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбонитрила. Неочищенный 2-(5-аминометилпиридин-3-ил)-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбонитрил (100 мг, 0,4 ммоль), содержащий остаточную трифторуксусную кислоту, растворяли в 5 мл ТГФ. N,N-диизопропилэтиламин (0,12 мл, 0,8 ммоль) и этансульфонил хлорид (75 мкл, 0,8 ммоль) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Ее затем концентрировали досуха и очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке Biotage KP-NH, элюируя с EtOAc в гептанах, чтобы получить 26 мг соединения 53 и 40 мг [5-(5-циано-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-ил)пиридин-3-илметил]амида этансульфоновой кислоты (соединение 54). Энантиомеры соединения 54 разделяли, используя хиральную СЖХ.

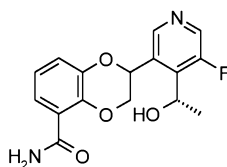
Пример 11. 2-{5-[2-((R)-3-Гидроксипиirroлидин-1-ил)-2-оксоэтил]пиридин-3-ил}-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбонитрил (соединение 55, табл. 1)



Стадия А: (R)-3-{2-[5-(5-циано-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-ил)пиридин-3-ил]ацетил}циклопентилового эфира трифторметансульфоновой кислоты получали из 2-(5-бромпиридин-3-ил)-1-((R)-3-гидроксипиirroлидин-1-ил)этанона и метилового эфира 2-бромбензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты согласно примеру 2, стадия А - стадия Г и пример 4.

Стадия Б: к (R)-3-{2-[5-(5-циано-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-ил)пиридин-3-ил]ацетил}циклопентилового эфиру трифторметансульфоновой кислоты (140 мг, 0,30 ммоль) в 5 мл 1:1 ТГФ:воды добавляли гидроксид лития (72 мг, 3,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток разделяли между EtOAc и водой. Слой концентрировали досуха и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, чтобы получить 90 мг рацемического соединения, указанного в заголовке. Энантиомеры соединения 55 разделяли, используя хиральную СЖХ.

Пример 12. Амид 2-[5-фтор-4-((S)-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты (соединение 56, табл. 1)



Стадия А: 3-бром-5-фторпиридин (13 г, 74 ммоль) растворяли в 140 мл сухого ТГФ и охлаждали до -78°C. LDA раствор (44 мл, 2,0М в ТГФ, 88 ммоль) добавляли и смесь перемешивали в течение 2 ч при -78°C. Затем раствор ацетальдегида (30 мл, 5,0М в ТГФ, 150 ммоль) добавляли при -78°C и реакция продолжалась следующие 30 мин. Затем насыщенный водный раствор NH₄Cl (200 мл) добавляли и смесь нагревали до комнатной температуры. EtOAc (100 мл) добавляли вместе с 75 мл воды. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (2×75 мл). Органические слои объединяли и концентрировали, чтобы получить неочищенный продукт. Очищение с помощью флэш-колоночной хроматографии обеспечило 14 г рацемического продукта. Разделение рацемического продукта с использованием хиральной СЖХ обеспечило 6,5 г (R)-1-(3-бром-5-фторпиридин-4-ил)этанола и 6,4 г (S)-1-(3-бром-5-фторпиридин-4-ил)этанола.

Стадия Б: раствор (S)-1-(3-бром-5-фторпиридин-4-ил)этанола (1,62 г, 7,4 ммоль) в 25 мл ТГФ охлаждали до 0°C и затем добавляли 60% гидрида натрия (736,23 мг, 18,4 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч затем охлаждали до -78°C. Н-бутиллитий 1.08М в гексанах (10,23 мл, 11,0 ммоль) добавляли с последующим добавлением триизопропилбората (2,55 мл, 11,0 ммоль). Охлаждающую ванну удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и затем гасили с помощью 5,0 мл 1:1 раствора конц. H₂SO₄:воды. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Органический растворитель упаривали и водный слой затем ней-

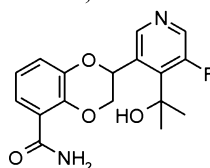
трализовали до значения pH 6-7. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×) и объединённые органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали, чтобы получить неочищенный (S)-4-фтор-3-метил-2-окса-6-аза-1-бориндан-1-ол.

Стадия В: метиловый эфир 2-бромбензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты (1,0 г, 3,7 ммоль), неочищенный (S)-4-фтор-3-метил-2-окса-6-аза-1-бориндан-1-ол (924 мг, 5,5 ммоль), комплекс [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) DCM (150,63 мг, 0,18 ммоль), 1,4-диоксан (15,00 мл) и 2,0М водного раствора Na_2CO_3 (3,69 мл, 7,4 ммоль) добавляли к сосуду высокого давления. Сосуд промывали аргоном, закупоривали и перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOAc и 25 мл воды и смесь фильтровали на диатомовой земле. Слои фильтрата разделяли и органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Очищение с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с 50-100% EtOAc/гептан), дало 659 мг метилового эфира 2-[5-фтор-4-((S)-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил]бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты.

Стадия Г: метиловый эфир 2-[5-фтор-4-((S)-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил]бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты превращали в соединение, указанное в заголовке согласно примеру 2, стадии В и Г. Энантиомеры бензодиозана разделяли с помощью хиральной СЖХ.

Соединение 57 в табл. 1 синтезировали согласно методике для примера 12, заменяя (R)-1-(3-бром-5-фторпиридин-4-ил)этанол на стадии Б.

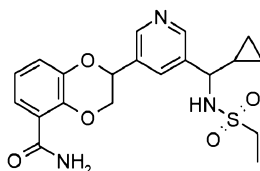
Пример 13. Амид 2-[5-фтор-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты (соединение 58, табл. 1)



Стадия А: к раствору амида 2-[5-фтор-4-(1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты (соединение 57) (632,00 мг, 2,0 ммоль) и периодина Десс-Мартина (1,01 г, 2,4 ммоль) в 35 мл ацетонитрила добавляли трифторуксусную кислоту (0,15 мл, 2,0 ммоль). Гетерогенную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь разбавляли с помощью 150 мл 15% MeOH/DCM. 1н. NaOH и 2 М $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ добавляли и смесь фильтровали. Слои разделяли и органический слой концентрировали. Очищение с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с 50-100% EtOAc/гептана дало 550 мг амида 2-(4-ацетил-5-фторпиридин-3-ил)-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты.

Стадия Б: раствор амида 2-(4-ацетил-5-фторпиридин-3-ил)-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты (440,00 мг, 1,4 ммоль) в 44 мл ТГФ охлаждали до 0°C и затем обрабатывали с помощью 2,0М раствора амилмагнийбромида в ТГФ (2,3 мл, 6,6 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора NH_4Cl и разбавляли с помощью EtOAc/воды. Водный слой отделяли и обратно экстрагировали с помощью EtOAc. Объединённые органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Очищение с помощью колоночной хроматографии на колонке Biotage KP-NH элюируя с 50-100% EtOAc дало 125 мг соединения, которое указано в заголовке. Энантиомеры разделяли с помощью хиральной СЖХ.

Пример 14. Амид 2-[5-(циклопропилэтансульфониламинметил)пиридин-3-ил]бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты (соединение 60, табл. 1)



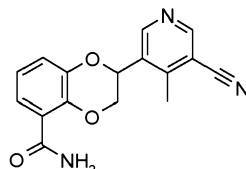
Стадия А: к смеси 5-бромникотинальдегида (0,50 г, 2,69 ммоль) и этансульфонамида (0,37 г, 3,36 ммоль) в 9,0 мл толуола добавляли титан(IV) изопропоксид (1,59 мл, 5,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч, после чего ее концентрировали досуха. Оставшийся остаток растворяли в 10 мл ТГФ и охлаждали до -40°C. Циклопропилмагний бромид (16,13 мл, 8,1 ммоль) добавляли по капельно и реакционную смесь оставляли погрadsуно нагреваться до комнатной температуры. По прошествии 16 ч, реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью насыщенного водного раствора NH_4Cl и затем солевого раствора. Органический слой сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Оставшийся остаток очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с 0-5% MeOH/DCM, чтобы получить 0,59 г [(5-бромпиридин-3-ил)циклопропилметил]амида этансульфоновой кислоты.

Стадия Б: [(5-бромпиридин-3-ил)циклопропилметил]амид этансульфоновой кислоты и метиловый эфир 2-бромбензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты превращали в амид 2-[5-(циклопропилэтансульфониламинометил)пиридин-3-ил]бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты согласно примеру 2, стадии А-В. Энантиомеры разделяли, используя СЖХ (Regis (S,S) Whelk-O 1, 40%(EtOH+1% изопропиламин):CO₂, 80 мл/мин, 100 бар, 25°C).

Стадия В: амид 2-[5-(циклопропилэтансульфониламинометил)пиридин-3-ил]бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты, энантиомер А гидрировали согласно примеру 2, стадия Г. Хиральная СЖХ дала соединения 60АА и 60АВ.

Стадия Г: амид 2-[5-(циклопропилэтансульфониламинометил)пиридин-3-ил]бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты, энантиомер В гидрировали согласно примеру 2, стадия Г. Хиральная СЖХ дала 60ВА и 60ВВ.

Пример 15. Амид 2-(5-циано-4-метилпиридин-3-ил)-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты (соединение 61, табл. 1)



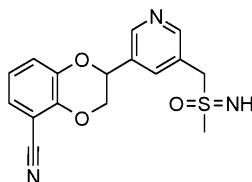
Стадия А: к перемешиваемой суспензии 5-бром-4-метилникотиновой кислоты (1,75 г, 8,10 ммоль) в 20 мл ДМФА добавляли CDI (1,97 г, 12,2 ммоль). Смесь нагревали при 65°C в течение 0,75 ч, после чего ее охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали с помощью гидроксида аммония (10,1 мл, 81,0 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь выливали в воду (150 мл) и продукт экстрагировали в EtOAc (3×). Объединённые органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с 0-6% MeOH/DCM, чтобы обеспечить 1,4 г 5-бром-4-метилникотинамида.

Стадия Б: 5-бром-4-метилникотинамид и метиловый эфир 2-бромбензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты превращали в метиловый эфир 2-(5-карбамоил-4-метилпиридин-3-ил)-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты согласно примеру 1, стадии А-В.

Стадия В: к перемешиваемому раствору метилового эфира 2-(5-карбамоил-4-метилпиридин-3-ил)-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты (180 мг, 0,55 ммоль) в 10,0 мл 1,4-диоксана и пиридина (0,89 мл, 10,9 ммоль) добавляли трифторуксусный ангидрид (0,77 мл, 5,5 ммоль) по капельно через 10 мин. По завершении добавления реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, после чего ее выливали в воду и NaHCO₃ (нас. 1:1, 150 мл). Смесь разбавляли EtOAc и разделяли слои. Органический слой промывали один раз с помощью воды и затем сушили (MgSO₄). Фильтрация и концентрация дали 160 мг метилового эфира 2-(5-циано-4-метилпиридин-3-ил)-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты.

Стадия Г: суспензию метилового эфира 2-(5-циано-4-метилпиридин-3-ил)-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты (160 мг, 0,52 ммоль) в 7н. аммиака в метаноле (5,0 мл, 35,0 ммоль) нагревали до 85°C. По прошествии 24 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Оставшееся неочищенное вещество очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии на колонке Biotage KP-NH, элюируя с DCM, чтобы получить 70 мг соединения, которое указано в заголовке. Энантиомеры разделяли с помощью СЖХ.

Пример 16. 2-(5-{[Имино(метил)оксо-λ⁶-сульфанил]метил}пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1,4-бензо-диоксин-5-карбонитрил (соединение 62, табл. 1)



Стадия А: метиловый эфир (2-(5-гидроксиметилпиридин-3-ил)-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты синтезировали из (5-бромпиридин-3-ил)метанола и метилового эфира 2-бромбензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты согласно примеру 1, стадии А-В. Энантиомеры разделяли с помощью хиральной СЖХ (Chiracel-OJ-H, 0,5% DEA в метаноле, 100 мл/мин, 100 бар, 25°C).

Стадия Б: к охлажденному (0°C) раствору метилового эфира (2-(5-гидроксиметилпиридин-3-ил)-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты, энантиомера В (1,80 г, 6,0 ммоль) и трифенилфосфина (1,88 г, 7,2 ммоль) в 50 мл DCM добавляли тетрабромид углерода (2,38 г, 7,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, после чего смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с 10-100% EtOAc/гептана, чтобы получить 1,3 г метилового эфира 2-(5-бромметилпиридин-3-ил)-2,3-дигидро-

бензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты, энантиомер В.

Стадия В: раствор метилового эфира 2-(5-бромметилпиридин-3-ил)-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты, энантиомер В (1,3 г, 3,6 ммоль) в 35 мл ДМФА обрабатывали с помощью тиометоксида натрия (325 мг, 4,6 ммоль) и карбоната калия (987 мг, 7,1 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По прошествии этого времени реакционную смесь фильтровали и твердые вещества промывали с помощью DCM. Объединённые фильтраты концентрировали и оставшийся остаток очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с 0-8% MeOH в DCM, чтобы получить 1 г метилового эфира 2-(5-метилсульфанилметилпиридин-3-ил)-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты, энантиомер В.

Стадия Г: к 0°C перемешиваемому раствору метилового эфира 2-(5-метилсульфанилметилпиридин-3-ил)-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты, энантиомер В (1,00 г, 3,0 ммоль) в 45 мл хлороформа добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (593 мг, 2,4 ммоль) в 4 добавлениях в течение 20 мин. Реакционный раствор перемешивали в течение 15 мин при 0°C и обрабатывали с помощью триэтиламина (1,5 мл) и концентрировали. Оставшийся остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке Biotage KP-NH, элюируя с 10-100% EtOAc/гептана, чтобы получить 600 мг метилового эфира 2-(5-метансульфинилметилпиридин-3-ил)-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты, смесь стереоизомеров ВА и ВВ.

Стадия Д: к раствору метилового эфира 2-(5-метансульфинилметилпиридин-3-ил)-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты, диастереомеры ВА и ВВ (600 мг, 1,7 ммоль) в 30 мл DCM последовательно добавляли 2,2,2-трифторацетамид (390 мг, 3,5 ммоль), магний оксид (278 мг, 6,9 ммоль), димер ацетата родия(II) (53 мг, 0,1 ммоль) и йодбензолдиацетат (835 мг, 2,6 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 17 ч. По прошествии этого времени реакционную смесь повторно заряжали реагентами, используя исходные эквиваленты. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь фильтровали и твердые вещества промывали с помощью DCM. Объединённые фильтраты концентрировали и оставшийся неочищенный остаток очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с 5-100% EtOAc/гептана, чтобы получить 160 мг метил 2-(5-{[метил(оксо) (трифторацетил)имино]- λ^6 -сульфанил}метил}пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-карбоксилата, смесь диастереомеров ВА и ВВ.

Стадия Е: 20 мл микроволновой реакционный сосуд загружали метил 2-(5-{[метил(оксо) (трифторацетил)имино]- λ^6 -сульфанил}метил}пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-карбоксилатом, диастереомеры ВА и ВВ (160 мг, 0,4 ммоль) и 7н. аммиаком в метаноле (8 мл). Сосуд закупоривали и нагревали до 85°C в течение 2 дней. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью ВЭЖХ (5-60% ACN/H₂O, 20 мин, ТФУ модифицированные растворители) и фракции, содержащие продукт, концентрировали, чтобы получить 2-(5-{[имино(метил)оксо- λ^6 -сульфанил}метил}пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-карбоксамид, смесь диастереомеров ВА и ВВ.

Стадия Ж: к смеси 2-(5-{[имино(метил)оксо- λ^6 -сульфанил}метил}пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-карбоксамид, диастереомеры ВА и ВВ (220 мг, 0,5 ммоль) в 25 мл диоксана добавляли по капельно пиридин (0,77 мл, 9,5 ммоль) и трифторуксусный ангидрид (0,67 мл, 4,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин после чего реакционную смесь концентрировали досуха. Оставшийся остаток обрабатывали с помощью 7н. MeOH в аммиаке (50 мл) и смесь концентрировали. Оставшийся остаток очищали с помощью ВЭЖХ (10-100% CH₃CN/H₂O в течение 20 мин, 0,1% ТФУ), чтобы получить 70 мг 2-(5-{[имино(метил)оксо- λ^6 -сульфанил}метил}пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-карбонитрила. Диастереомеры ВА и ВВ разделяли с помощью хиральной СЖХ, чтобы получить соединения 62ВА и 62ВВ.

Стадия З: метиловый эфир (2-(5-гидроксиметилпиридин-3-ил)-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-5-карбоновой кислоты, энантиомер А превращали в 2-(5-{[имино(метил)оксо- λ^6 -сульфанил}метил}пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-карбонитрил, смесь диастереомеров АА и АВ согласно методике выше, пример 16, стадии Б-Ж. Диастереомеры АА и АВ разделяли с помощью хиральной СЖХ, чтобы получить соединения 62АА и 62ВВ.

Таблица 2

Условия разделения хиральной СЖХ

Соед. №	Колонка	Мобильная фаза	Скорость потока (мл/мин)	Давление (бар)	Темп. (°C)
1	ChiralPak IC	32%(1:1:1 MeOH:EtOH:IPA + 0.1% DEA):CO ₂	85	110	40
2	RegisPack	30%(2:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	130	120	35
3	RegisPack	45%(EtOH):CO ₂	125	120	35
4	ChiralPak IC	31%(1:1:1 MeOH:EtOH:IPA + 1% DEA):CO ₂	84	130	40
5	RegisPack	25%(1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	75	125	40
6A	LUX Cellulose-3	25%(1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	155	120	35
6B	LUX Cellulose-3	25%(1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	150	120	35
7	LUX Cellulose-1	27%(1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	85	120	40
8	ChiralPak IC	40% (MeOH):CO ₂	85	120	40
9	LUX Cellulose-1	28%(1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	145	120	40
10	ChiralPak AD-H	32% (MeOH):CO ₂	90	120	40
11	RegisPack	25% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	110	130	40
12	LUX Cellulose-3	18%(1:1:1 MeOH:EtOH:IPA+0.1%DEA):CO ₂	70	120	35
13	LUX Cellulose-1	32%(1:1:1 MeOH:EtOH:IPA+0.1%DEA):CO ₂	85	120	35
14	ChiralPak IA	33%(1:1:1 MeOH:EtOH:IPA+0.1%DEA):CO ₂	110	120	35
15	LUX Cellulose-1	30%((1:1:1 MeOH:EtOH:IPA)+0.1%DEA):CO ₂	90	120	35
16	LUX Cellulose-3	40%(1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	135	120	35
17	LUX Cellulose-3	20%(1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	140	120	35
18	LUX Cellulose-1	35% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	140	120	35
19	LUX Cellulose-1	35% 3:1:1(MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	80	120	35
21	LUX Cellulose-1	25% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	90	130	40
23	LUX Cellulose-1	28% (6:7:7 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	80	120	40
24	ChiralPak AD-H	65% (1:1 MeOH:IPA+0.2% изопропиламин):CO ₂	65	100	25
25	LUX Cellulose-1	30%(67%MeOH:33%(1:1EtOH:IPA)+0.1%DEA):CO ₂	65	120	35

26	RegisPack	25% (MeOH):CO ₂	70	120	40
27	LUX Cellulose-2	40% (MeOH):CO ₂	80	120	35
28	ChiralPak IC	16%(1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	90	120	40
29	RegisPack	15%(11:5:4 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	90	120	40
30	RegisPack	25%(2:1 IPA:MeOH)CO ₂	85	120	40
32	LUX Cellulose-1	30% (4:3:3 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	80	120	40
33	LUX Cellulose-3	15%(1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	115	120	40
36	LUX Cellulose-3	25%(1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	120	120	40
43	LUX Cellulose-3	28%(1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	115	120	40
44	LUX Cellulose-3	20%(85:15 MeOH:IPA):CO ₂	85	130	40
45	LUX Cellulose-1	30%(1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	110	140	40
48	LUX Cellulose-3	20% 1:1:1 (MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	80	120	40
49A	ChiralPak IC	25% 1:1:1 (MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	120	120	35
49B	ChiralPak IC	25% 1:1:1 (MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	120	120	35
51	LUX Cellulose-1	40%(1:1 MeOH:IPA):CO ₂	120	120	40
52A	RegisPack	25% (6:3:1 IPA:MeOH:EtOH):CO ₂	80	120	40
52B	RegisPack	25% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	80	120	40
54	LUX Cellulose-3	20%(2:3:3 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	65	130	40
55	LUX Cellulose-3	25%(2:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	85	120	40
56	Chiracel OD- H	30% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	115	120	35
57	ChiralPak IA	30% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	120	120	35
58	LUX Cellulose-1	22% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	80	120	40
59	ChiralPak AD- H	45% (3:1 ACN:MeOH+ 0.2% изопропиламин):CO ₂	80	100	25
60A	RegisPack	35% 1:1:1 (MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	145	120	35
60B	RegisPack	30% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	140	120	35
61	ChiralPak AD- H	26%(1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	90	120	40
62A	RegisPack	45%(MeOH):CO ₂	80	120	40
62B	LUX Cellulose-4	31% (65:35 MeOH:IPA):CO ₂	70	140	40

Таблица 3

ЖХ/МС способы

Способ	Мобильная фаза А	Мобильная фаза В	Градиент			Поток (мл/мин.)	Колонка
А	0.1% муравьиная кислота в воде	0.1% муравьиная кислота в ацетонитриле	Время (мин)	%А	%В	0.5	Thermo Scientific, Aquasil C18, 50 x 2.1 мм, 5 мкм
			0	90.0	10.0		
			0.5	90.0	10.0		
			1.5	1.0	99.0		
			2.5	1.0	99.0		
			3.3	90.0	10.0		
			4.0	90.0	10.0		
В	95% вода 5% мцетонитрил+0.05% муравьиная кислота	мцетонитрил+0.05% муравьиная кислота	90%А - 100%В через 1.19 минуты, держать при 100%В до 1.70 минут			0.8	ВЕН 2.1x50 мм C18, 1.7 мкм диаметр частиц
С	95% вода 5% ацетонитрил+2.5 мМ бикарбонат аммония	ацетонитрил	90%А - 100%В через 1.19 минуты, держать при 100%В до 1.70 минут			0.8	ВЕН 2.1x50 мм C18, 1.7 мкм диаметр частиц
Д	95% вода 5% ацетонитрил+2.5 мМ бикарбонат аммония	ацетонитрил	90%А - 100%В через 4.45 минуты, держать при 100%В до 4.58 минут			0.8	ВЕН 2.1x50 мм C18, 1.7 мкм диаметр частиц
Е	95% вода 5% ацетонитрил+0.05% муравьиная кислота	ацетонитрил+0.05% муравьиная кислота	95%А - 100%В через 3.65 минут, держать 100%В до 4.95 минут			0.6	HSS T3 2.1x100 мм, мкм 1.8 диаметр частиц
Ф	95%вода 5%ацетонитрил+0.05% муравьиная кислота	ацетонитрил+0.05% муравьиная кислота	100%А держать в течении 1.00 минуты, 100%А - 95%В через 4.50 минуты, держать при 100%В до 4.91 минут			0.6	HSS T3 2.1x100 мм, 1.8 мкм диаметр частиц

Таблица 4

ЖХ/МС способы

Соединение №	Масс. найдено	Время удержания (мин)	ЖХМС способ	Соединение №	Масс. найдено	Время удержания (мин)	ЖХМС способ
1A	357.2	0.37	B	33A	412.0	0.58	C
1B	357.2	0.37	B	33B	412.0	0.57	C
2A	322.4	0.61	B	34A	338.0	0.64	C
2B	321.9	0.62	B	34B	338.0	0.61	C
3A	404.0	0.57	C	35A	336.1	0.63	B
3B	404.0	0.56	C	35B	336.0	0.66	B
4A	257.1	1.66	A	36A	352.2	1.23	A
4B	257.2	1.66	A	36B	352.2	1.22	A
5A	354.2	1.23	A	37A	331.0	0.64	B
5B	354.2	1.23	A	37B	331.2	0.64	B
6AA	354.2	0.44	B	38A	380.3	1.31	A
6AB	353.9	0.44	B	38B	380.3	1.31	A
6BA	354.0	0.44	B	39A	336.0	0.68	C
6BB	354.0	0.44	B	39B	336.0	0.68	C
7A	398.0	0.53	B	40A	394.9	0.81	B
7B	397.9	0.53	B	40B	394.9	0.85	B
8A	349.2	1.16	A	41A	386.2	0.74	B
8B	349.2	1.16	A	41B	386.3	0.74	B
9A	325.0	0.76	B	42A	354.0	1.21	D
9B	325.0	0.76	B	42B	354.0	1.19	D
10A	341.4	0.48	B	43A	366.2	1.24	A
10B	340.9	0.47	B	43B	366.2	1.24	A
11A	355.1	0.56	B	44A	346.8	0.69	B
11B	355.1	0.56	B	44B	346.9	0.69	B
12A	398.2	0.53	B	45A	300.8	0.6	B
12B	397.8	0.51	B	45B	300.9	0.6	B
13A	384.3	1.14	A	46A	343.2	0.54	B
13B	384.3	1.14	A	46B	342.9	0.54	B
14A	354.0	0.5	B	47A	356.9	0.58	B
14B	354.0	0.5	B	47B	356.8	0.58	B
15A	369.6	0.42	B	48A	426.3	0.66	B
15B	369.7	0.42	B	48B	426.0	0.66	B
16A	412.1	1.19	A	49AA	354.9	0.59	B
16B	412.1	1.19	A	49AB	354.9	0.59	B
17A	383.8	0.51	C	49BA	354.9	0.6	B
17B	384.0	0.52	C	49BA	354.9	0.6	B
18A	384.0	0.52	C	50B	339.2	0.59	B
18B	384.0	0.52	C	51A	275.2	0.62	C
19A	370.2	0.5	C	51B	275.2	0.62	C
19B	369.9	0.5	C	52AA	313.1	0.48	C
20A	286.9	0.43	C	52AB	313.1	0.46	C
20B	286.9	0.43	C	52BA	313.1	0.46	C
21A	289.3	0.66	B	52BB	313.1	0.47	C
21B	289.0	0.66	B	53	363.8	0.78	B
22A	307.3	0.65	B	54A	359.9	0.65	B
22B	307.3	0.63	C	54B	359.9	0.65	B
23A	270.9	1.15	A	55A	366.3	1.29	A
23B	271.1	1.16	A	55B	366.3	1.28	A
24A	368.0	0.57	C	56A	319.2	1.2	A
24B	368.0	0.57	C	56B	319.2	1.2	A
25A	372.2	0.49	C	57A	319.2	1.2	A
25B	372.2	0.49	C	57B	319.2	1.2	A
26A	327.2	0.48	B	58A	332.9	0.7	C
26B	327.2	0.47	B	58B	332.9	0.7	C
27A	315.7	2.04	F	59A	270.9	0.62	C
27B	315.5	2.12	F	59B	271.3	0.41	B
28A	339.2	1.32	A	60AA	418.0	1.64	E
28B	339.2	1.32	A	60AB	418.0	1.62	E
29A	342.0	0.48	C	60BA	418.0	1.65	E
29B	342.0	0.48	C	60BB	418.0	1.63	E
30A	418.0	0.61	C	61A	296.0	0.6	C
30B	417.9	0.61	C	61B	296.0	0.6	C
31A	355.9	0.56	D	62AA	330.1	2.66	F
31B	355.9	0.59	D	62AB	330.1	2.66	F
32A	359.3	1.26	A	62BA	330.1	0.55	B
32B	359.3	1.26	A	62BB	330.1	0.55	B

Оценка биологической активности.

Получение митохондрии надпочечников яванских макак.

Исследования на ингибирование альдостеронсинтазы и кортизолсинтазы используют митохондрию надпочечников яванских макак как источник альдостеронсинтазы (CYP11B2) и кортизолсинтазы (CYP11B1). Митохондрии получают из замороженных надпочечников яванских макак в соответствии с методом А, описанным J.D. McGarry et al. (Biochem. J., 1983, 214, 21-28), с окончательным пересушиванием в АТ-буфере, описанным R. Yamaguchi et al. (Cell Death and Differentiation, 2007, 14, 616-624), замороженные как аликвоты в жидком азоте и хранящиеся при -80°C до использования. Активность CYP11B2 и CYP11B1 в этих препаратах определяется как количество фермента, которое генерирует 1 пмоль продукта за час при описанных условиях.

Ингибирование альдостеронсинтазы.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть оценены для ингибирования альдостеронсинтазы следующим анализом: анализы выполняли в 96-луночном формате в конечном объеме 60 мкл/луноку, содержащем 100 мМ фосфата калия, pH 7,4, 1% (об./об.) ДМСО, и дополнительно 2 мкМ кортикостерона и 50 единиц активности CYP11B2. Реакции начинали добавлением NADPH до 1 мМ и давали ей протекать в течение 90 мин при 37°C.

Реакцию прекращали добавлением 60 мкл MeCN, содержащего внутренний стандарт для масс-спектрометрии. Затем сто микролитров переносили на стеклянную фильтровальную пластину и центрифугировали при $570 \times g$ в течение 5 мин и собирали фильтрат. Продукт реакции альдостерона количественно определяли с помощью масс-спектрометрии. Для определения пустого значения анализа (активность 0%) в некоторых реакциях пропускали NADPH.

Зависимое от дозы ингибирование количественно определяют путем включения соединения в различных концентрациях. Максимальная активность (100%) определяется реакциями, содержащими NADPH, но без соединения. Активность при каждой концентрации выражается в процентах от максимальной активности (ось y) и нанесена на график в зависимости от концентрации соединения (ось x) и концентрации, соответствующей 50% активности (IC_{50}), определенной с использованием программы подбора кривой XLFit с использованием 4-параметрической логистической модели.

Ингибирование синтеза кортизола.

Анализы проводят так же, как и для альдостеронсинтазы, за исключением использования 150 единиц CYP11B1, 11-деоксикортизола в качестве субстрата и кортизола в качестве продукта.

Типичные соединения согласно настоящему изобретению тестировали на активность в вышеуказанных анализах. Предпочтительные соединения имеют $IC_{50} < 1000$ нМ и более предпочтительные соединения имеют $IC_{50} < 100$ нМ в этом анализе. В качестве примеров данные для типичных соединений из табл. 1 приведены в табл. 5. Данные для отдельных энантиомеров указаны отдельными позициями для энантиомеров А и В.

Таблица 5

Биологические данные

Соединение №	Сур11В2 ингибирование IC ₅₀ (нМ)	Сур11В1 ингибирование IC ₅₀ (нМ)		Соединение №	Сур11В2 ингибирование IC ₅₀ (нМ)	Сур11В1 ингибирование IC ₅₀ (нМ)
1A	570	>100000		33A	7400	>30000
1B	33	24000		33B	280	>30000
2A	120	60		34A	9	8500
2B	17	230		34B	100	>30000
3A	140	>30000		35A	8	530
3B	33	5600		35B	33	6200
4A	68	3100		36A	100	>30000
4B	22	2500		36B	14	5800
5A	310	>30000		37A	61	25000
5B	39	22000		37B	12	8000
6AA	26	2200		38A	66	15000
6AB	70	10000		38B	6	700
6BA	190	>30000		39A	11	7300
6BB	1000	>30000		39B	220	>30000
7A	>30,000	>30000		40A	300	>30000
7B	47	19000		40B	70	11000
8A	>30,000	>30000		41A	110	24000
8B	28	13000		41B	8	3900
9A	110	5200		42A	110	18000
9B	10	2200		42B	10	1300
10A	66	3400		43A	25	22000
10B	14	230		43B	460	>30000
11A	180	24000		44A	9	2200
11B	19	4400		44B	81	13000
12A	100	18000		45A	18	210
12B	10	2000		45B	5	280
13A	>1000	>100000		46A	260	7000
13B	95	66000		46B	17	4200
14A	29	12000		47A	110	8500
14B	660	>30000		47B	10	1200
15A	48	15000		48A	51	3100
15B	540	>30000		48B	20	240
16A	24	5200		49AA	90	3200
16B	17	54		49AB	17	1100
17A	840	>30000		49BA	66	2500
17B	67	18000		49BA	15	1100
18A	610	16000		50B	8	3300
18B	41	1100		51A	140	1200
19A	1400	>30000		51B	38	20000
19B	70	24000		52AA	37	4100
20A	110	8200		52AB	37	820
20B	17	6800		52BA	71	16000
21A	5	2600		52BB	42	13000
21B	11	5300		53	35	24000
22A	62	2000		54A	-	23000
22B	11	2300		54B	-	14000
23A	7.5	1400		55A	26	11000

23B	13	2000		55B	240	>30000
24A	18	7000		56A	78	14000
24B	61	25000		56B	24	14000
25A	830	>100000		57A	50	16000
25B	60	15000		57B	59	15000
26A	48	1800		58A	190	23000
26B	14	670		58B	180	3000
27A	17	2800		59A	24	1100
27B	31	5000		59B	4	890
28A	2200	>30000		60AA	530	>30000
28B	180	6100		60AB	60	>30000
29A	44	22000		60BA	3200	>30000
29B	520	>30000		60BB	81	>30000
30A	75	22000		61A	52	25000
30B	550	24000		61B	44	22000
31A	52	>30000		62AA	320	>30000
31B	250	>30000		62AB	500	>30000
32A	73	6000		62BA	25	14000
32B	20	350		62BB	53	18000

Способы терапевтического применения.

В соответствии с изобретением предлагаются новые способы применения соединений формулы I. Соединения, описанные здесь, эффективно ингибируют альдостеронсинтазу. Ингибирование альдостеронсинтазы является привлекательным средством для предотвращения и лечения целого ряда заболеваний или состояний, которые могут быть уменьшены путем снижения уровня альдостерона. Таким образом, соединения полезны для лечения заболеваний и состояний, как описано в разделе "предпосылки", включая следующие состояния и заболевания:

диабетическая болезнь почек, включая диабетическую нефропатию;

недиабетическое заболевание почек, включая гломерулосклероз, гломерулонефрит, IGA-нефропатию, нефритический синдром и фокальный сегментный гломерулосклероз (ФСГС);

сердечно-сосудистые заболевания, включая гипертонию, легочную артериальную гипертензию, синдром Конна, систолическую сердечную недостаточность, диастолическую сердечную недостаточность, дисфункцию левого желудочка, жесткость левого желудочка и фиброз, аномалии левого желудочка, артериальную жесткость, атеросклероз и сердечно-сосудистую заболеваемость, связанную с первичным или вторичным гиперальдостеронизмом;

гиперплазия надпочечников и первичный и вторичный гиперальдостеронизм.

Эти нарушения хорошо охарактеризованы у человека, но также существуют с аналогичной этиологией у других млекопитающих, и их могут лечить фармацевтическими композициями согласно настоящему изобретению.

Соответственно, соединение формулы I в соответствии с любым из описанных здесь вариантов или его фармацевтически приемлемая соль могут быть использованы для получения лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, опосредуемого альдостеронсинтазой, включая диабетическую нефропатию, гломерулосклероз, гломерулонефрит, IGA-нефропатию, нефритический синдром, фокальный сегментный гломерулосклероз (ФСГС), артериальную гипертензию, легочную артериальную гипертензию, синдром Конна, систолическую сердечную недостаточность, диастолическую сердечную недостаточность, дисфункцию левого желудочка, жесткость левого желудочка и фиброз, аномалии левожелудочковой тахикардии, артериальную жесткость, атеросклероз и сердечно-сосудистую заболеваемость, связанную с первичным или вторичным гиперальдостеронизмом, гиперплазией надпочечников и первичным и вторичным гиперальдостеронизмом.

Для терапевтического применения соединения согласно изобретению можно вводить с помощью фармацевтической композиции в любой обычной фармацевтической лекарственной форме любым стандартным способом. Стандартные лекарственные формы обычно включают фармацевтически приемлемый носитель, подходящий для конкретной выбранной лекарственной формы. Способы введения включают, но не ограничиваются ими, внутривенно, внутримышечно, подкожно, внутрисуставно, путем инфузии, сублингвально, трансдермально, перорально, местно или путем ингаляции. Предпочтительные способы введения являются пероральными и внутривенными.

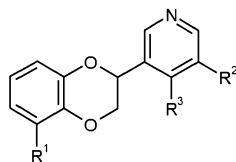
Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить отдельно или в сочетании с адьювантами, которые усиливают стабильность ингибиторов, облегчают введение фармацевтических композиций, содержащих их в определенных вариантах осуществления, обеспечивают повышенное растворение или дисперсию, увеличивают ингибирующую активность, обеспечивают вспомогательную терапию и тому подобное, включая другие активные компоненты. В одном варианте осуществления, например, можно вводить несколько соединений согласно настоящему изобретению. Преимущественно такие комбинированные способы лечения используют более низкие дозы обычных лекарственных средств, таким

образом избегая возможную токсичность и неблагоприятные побочные эффекты, возникающие при использовании этих агентов в качестве монотерапии. Соединения согласно изобретению могут быть физически объединены с общепринятыми терапевтическими средствами или другими адъювантами в единую фармацевтическую композицию. Преимущественно соединения могут затем вводить вместе в одной лекарственной форме. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие такие комбинации соединений, содержат по меньшей мере около 5%, но более предпочтительно по меньшей мере около 20% соединения формулы (I) (мас./мас.) или их комбинации. Оптимальный процент (мас./мас.) соединения согласно изобретению может варьироваться и находится в пределах компетенции специалистов в данной области. Альтернативно, соединения согласно настоящему изобретению и обычные терапевтические средства или другие адъюванты могут вводиться раздельно (либо последовательно, либо параллельно). Отдельное дозирование обеспечивает большую гибкость в режиме дозирования.

Как упомянуто выше, лекарственные формы соединений согласно настоящему изобретению могут включать фармацевтически приемлемые носители и адъюванты, известные специалистам в данной области и подходящие для лекарственной формы. Эти носители и адъюванты включают, например, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки, буферные вещества, воду, соли или электролиты и вещества на основе целлюлозы. Предпочтительные лекарственные формы включают таблетку, капсулу, каплет, жидкость, раствор, суспензию, эмульсию, лепешки, сироп, восстанавливаемый порошок, гранулу, суппозиторию и трансдермальный пластырь. Способы получения таких лекарственных форм известны (см., например, H.C. Ansel and N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5th ed., Lea and Febiger (1990)). Уровни дозировки и требования к соединениям согласно настоящему изобретению могут быть выбраны специалистами в данной области из доступных методов и методик, подходящих для конкретного пациента. В некоторых вариантах осуществления уровни дозировки варьируются от приблизительно 1-1000 мг/доза для пациента весом в 70 кг. Хотя одна доза в день может быть достаточной, может быть назначено до 5 доз в день. Для пероральных доз может потребоваться до 2000 мг/день. Как будет понятно специалисту в данной области техники, в зависимости от конкретных факторов может потребоваться более низкая или более высокая доза. Например, конкретные дозировки и схемы лечения будут зависеть от таких факторов, как общий профиль здоровья пациента, тяжесть и течение расстройства у пациента или его предрасположенность и мнение лечащего врача.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



I

где R¹ является выбранным из -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃) и -CN;

R² представляет собой -(X)-R⁴, где либо:

a) -(X)- представляет собой связь и

R⁴ является выбранным из

-H;

-CH₃;

-CF₃;

-CHF₂;

-CH₂OH;

-CH(OH)CH₃;

-CH(OH)CF₃;

-F;

-CN;

гетероцикла, выбранного из тетрагидропиридила и пирролидинила, где указанный гетероцикл является замещенным с помощью от одной до трех групп, выбранных из C₁-3алкила, -F, -OH и оксо;

C₃-6циклоалкила, замещенного с помощью -CN или -OH; и

фенила, необязательно замещенного с помощью -SO₂NH₂; либо

b) -(X)- представляет собой O и R⁴ является выбранным из

C₁-3алкила;

-CH₂SO₂C₁-3алкила;

гетероцикла, выбранного из тетрагидропиридила, тетрагидрофуридила, пирролидинила, пиперидина и азетидина, где указанный гетероцикл является необязательно замещенным -C(O)C₁-3алкилом; либо

- с) X представляет собой $(-\text{CH}_2-)$ и R^4 является выбранным из
- $\text{SO}_2\text{C}_{1-3}\text{алкила}$;
 - $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{алкил})_2$;
 - $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^5$ или $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, где R^5 является выбранным из циклопропила и $\text{C}_{1-3}\text{алкила}$, необязательно замещенного с помощью от одной до трех -F групп;
 - $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{алкил})_2$;
 - $\text{NHSO}_2\text{C}_{1-3}\text{алкила}$;
 - $\text{S}(=\text{O})(=\text{NH})\text{CH}_3$;
- гетероцикла, выбранного из пирролидинила, 1,1-диоксо[1,2]тиазина, морфолинила и оксазолидинила, где указанный гетероцикл является необязательно замещенным с помощью от одной до двух групп, выбранных из оксо и $\text{C}_{1-3}\text{алкила}$; и
- $\text{C}(\text{O})$ -гетероцикла, где гетероцикл является выбранным из морфолин-4-ила, пирролидин-1-ила и пиперидин-1-ила, необязательно замещенного с помощью одной или двух групп, выбранных из -F и -OH; и
- R^3 представляет собой H или $\text{C}_{1-3}\text{алкил}$, необязательно замещенный с помощью -OH; или
- R^2 и R^3 вместе образуют аннелированное 5-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное с помощью -OH, или его соль или стереоизомер.
2. Соединение по п.1, где
- R^2 представляет собой $-(\text{X})-\text{R}^4$, где
- (X)- представляет собой связь и R^4 является выбранным из
- CF_3 ;
 - CHF_2 ;
 - CH_2OH ;
 - $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$;
 - $\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$;
 - F;
 - CN;
- гетероцикла, выбранного из тетрагидропиридила и пирролидинила, где указанный гетероцикл является замещенным с помощью от одной до трех групп, выбранных из $\text{C}_{1-3}\text{алкила}$, -F, -OH и оксо;
- $\text{C}_{3-6}\text{циклоалкила}$, замещенного с помощью -CN или -OH; и
- фенила, необязательно замещенного с помощью $-\text{SO}_2\text{NH}_2$; и
- R^3 представляет собой H или $\text{C}_{1-3}\text{алкил}$, необязательно замещенный с помощью -OH, или его соль или стереоизомер.
3. Соединение по п.1, где
- R^2 представляет собой $-(\text{X})-\text{R}^4$, где
- (X)- представляет собой O и R^4 является выбранным из
- $\text{C}_{1-3}\text{алкила}$;
 - $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_{1-3}\text{алкила}$;
- гетероцикла, выбранного из тетрагидропиридила, тетрагидрофуридила, пирролидинила, пиперидина и азетидина, где указанный гетероцикл необязательно замещен с помощью $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-3}\text{алкила}$;
- R^3 представляет собой H или $\text{C}_{1-3}\text{алкил}$, необязательно замещенный с помощью -OH, или его соль или стереоизомер.
4. Соединение по п.1, где
- R^2 представляет собой $-(\text{X})-\text{R}^4$, где
- X представляет собой $(-\text{CH}_2-)$ и R^4 является выбранным из
- $\text{SO}_2\text{C}_{1-3}\text{алкила}$;
 - $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{алкил})_2$;
 - $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^5$ или $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, где R^5 является выбранным из циклопропила и $\text{C}_{1-3}\text{алкила}$, необязательно замещенного с помощью от одной до трех -F групп;
 - $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{алкил})_2$;
 - $\text{NHSO}_2\text{C}_{1-3}\text{алкила}$;
 - $\text{S}(=\text{O})(=\text{NH})\text{CH}_3$;
- гетероцикла, выбранного из пирролидинила, 1,1-диоксо[1,2]тиазина, морфолинила и оксазолидинила, где указанный гетероцикл является необязательно замещенным с помощью от одной до двух групп, выбранных из оксо и $\text{C}_{1-3}\text{алкила}$; и
- $\text{C}(\text{O})$ -гетероцикла, где гетероцикл является выбранным из морфолин-4-ила, пирролидин-1-ила и пиперидин-1-ила, необязательно замещенного с помощью одной или двух групп, выбранных из -F и -OH; и
- R^3 представляет собой H или $\text{C}_{1-3}\text{алкил}$, необязательно замещенный с помощью -OH, или его соль или стереоизомер.
5. Соединение по любому из пп.1-4, где R^1 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, или его соль или стерео-

изомер.

6. Соединение по любому из пп.1-4, где R¹ представляет собой -CN, или его соль или стереоизомер.

7. Соединение по п.1 выбранное из группы, которая состоит из

1		32	
2		33	
3		34	
4		35	
5		36	
6		37	

7		38	
8		39	
9		40	
10		41	
11		42	
12		43	
13		44	
14		45	
15		46	
16		47	

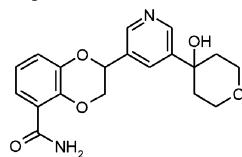
17		48	
18		49	
19		50	
20		51	
21		52	
22		53	
23		54	
24		55	
25		56	
26		57	

27		58	
28		59	
29		61	
30		62	
31			

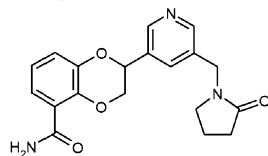
или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

8. Соединение по п.7, выбранное из группы, которая состоит из соединений под номером 1, 5, 12, 29, 37, 43, 56, 61 и 62, или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

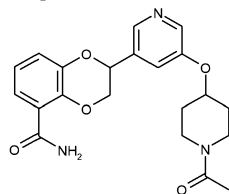
9. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



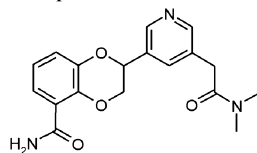
10. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



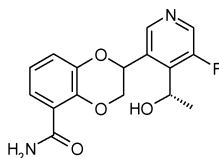
11. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



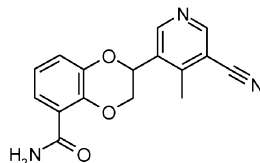
12. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



13. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



14. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



15. Фармацевтически приемлемая соль соединения по любому из пп.1-14.

16. Фармацевтическая композиция, ингибирующая активность альдостеронсинтазы (CYP11B2), содержащая соединение по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый наполнитель или носитель.

17. Применение соединения по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, которое может быть ослаблено ингибированием альдостеронсинтазы.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2