



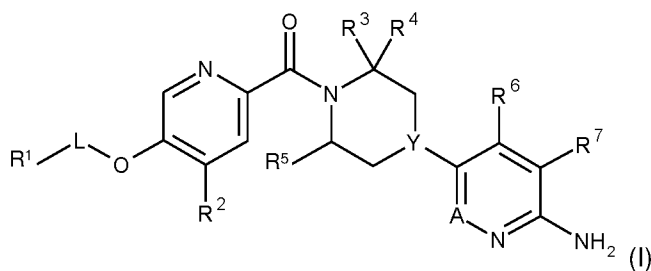
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128474** (13) **C2**  
(51) МПК**C07D 401/14** (2006.01)**C07D 213/04** (2006.01)**A61K 31/45** (2006.01)**A61K 31/501** (2006.01)НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ  
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ  
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>a 2020 03145</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Буйссу Тьєррі (DE),</b> <b>Готтшлінг Дірк (DE),</b> <b>Гайне Ніклас (DE),</b> <b>Сміт Кінан Лана Луїз (US),</b> <b>Лоу Майкл Д. (US),</b> <b>Разаві Госсейн (US),</b> <b>Сарко Крістофер Роланд (US),</b> <b>Сарпенант Саймон (CA),</b> <b>Такагасі Гіденорі (US),</b> <b>Тюрнер Майкл Роберт (US),</b> <b>Ву Сіньюань (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>25.10.2018</b>	<b>(73)</b> Володілець (володільці): <b>БЕРІНГЕР ІНГЕЛЬГАЙМ</b> <b>ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ ГМБГ,</b> Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany (DE), <b>ГАЙДРА БАЙОСАЙЄНСИЗ, ЕЛЕЛСІ,</b> 405 Concord Avenue P.O. Box 147 Belmont, MA 02478, United States of America (US)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: <b>25.07.2024</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Бочаров Максим Анатолійович, реєстр.</b> <b>№367</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>62/577,883,</b> <b>62/628,313</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: EP 1 396 487 A1, 10.03.2004 WO 2016/138114 A1, 01.09.2016 WO 2014/191336 A1, 04.12.2014
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>27.10.2017,</b> <b>09.02.2018</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US,</b> <b>US</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>25.09.2020, Бюл.№ 18</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про державну реєстрацію: <b>24.07.2024, Бюл.№ 30</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/EP2018/079276,</b> <b>25.10.2018</b>	

**(54) ПИРИДИНКАРБОНІЛЬНІ ПОХІДНІ І ЇХ ТЕРАПЕВТИЧНІ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ІНГІБІТОРІВ TRPC6****(57)** Реферат:

Винахід стосується сполук формули (I)



UA 128474 C2

і їх фармацевтично прийнятних солей, де R<sup>1</sup>-R<sup>7</sup>, A, Y і L мають значення, визначені в даній заявці. Винахід також стосується фармацевтичних композицій, які включають ці сполуки, способів застосування цих сполук в лікуванні різних захворювань і розладів, способів отримання цих сполук і проміжних сполук, корисних в цих способах.

Галузь, до якої належить винахід

Даний винахід стосується фармацевтичних сполук, композицій і способів для лікування серцевих і респіраторних станів, захворювання нирок, захворювання печінки, м'язової дистрофії, фіброзних розладів, болю, ішемії або ішемічного реперфузійного пошкодження і раку, а також інгібування іонного каналу транзитного рецепторного потенціалу C6 (TRPC6).

Передумови створення винаходу

Різні білки іонних каналів існують для опосередкування потоку іонів через клітинні мембрани. Придатна експресія і функція білків іонних каналів необхідна для підтримання клітинної функції, внутрішньоклітинної комунікації і т. п. Важливим аспектом досягнення клітинного гомеостазу є підтримання відповідних концентрацій іонів у різних типах клітин в процесі розвитку і у відповідь на різні стимули. Велика кількість різних типів іонних каналів діють для підтримання клітинного гомеостазу, переміщуючи іони в клітини і з клітин через плазматичну мембрану і в клітинах, шляхом переміщення іонів через мембрани внутрішньоклітинних органел, включаючи, наприклад, ендоплазматичний ретикулум, саркоплазматичний ретикулум, мітохондрії і ендоцитарні органели, включаючи ендосоми і лізосоми. Цілий ряд захворювань є результатом дисрегуляції мембранного потенціалу або аберантним транспортуванням кальцію. Враховуючи принципову важливість іонних каналів у модуляції мембранного потенціалу і потоку іонів в клітинах, ідентифікація засобів, які можуть промотувати або інгібувати конкретні іонні канали, становить великий інтерес як дослідницькі інструменти і як можливі терапевтичні засоби.

Одним таким каналом є канал транзитного рецепторного потенціалу C6 (TRPC6). TRPC6 стосується більш великого сімейства TRP іонних каналів (див. Desai et al., 2005 Eur J Physiol 451:11-18; Clapham et al., 2001 Nat Neurosci 2:387-396; Clapham, 2003 Nature 426: 517-524; Clapham et al., 2002 IUPHAR Compendium). TRPC6 являє собою проникний для кальцію канал, зокрема, неселективний кальцій-проникний катіонний канал. Крім кальцієвих іонів, TRPC6 канали проникні для інших катіонів, наприклад натрію. Таким чином, TRPC6 канали модулюють не тільки концентрацію внутрішньоклітинного кальцію, а також мембранний потенціал шляхом модуляції потоку катіонів, включаючи кальцієві і натрієві іони. Хоча неселективні катіонні канали, такі як TRPC6, модулюють, серед іншого, потік кальцієвих іонів, вони механістично відмінні від потенціал-залежних кальцієвих каналів. Як правило, потенціал-залежні кальцієві канали відповідають на деполяризацію різниці потенціалів через мембрану і можуть відкриватися, забезпечуючи можливість притоку кальцію з позаклітинного середовища і швидкого підвищення рівнів або концентрацій внутрішньоклітинного кальцію. На відміну від цього, неселективні катіонні канали, такі як TRPC6, як правило, є залежними від сигнальної трансдукції, мають тривалу дію і приводять до менш швидких змін концентрації іонів. Вони демонструють підвищену активність у відповідь на продукцію вторинного месенджера, діацилгліцерину (Hofmann et al., 1999). Крім того, TRPC6 може відповідати на зміни тиску. Ці механістичні відмінності супроводжуються структурними відмінностями між потенціал-залежними і проникними для катіонів каналами. Таким чином, хоча багато різних каналів мають дію, що регулює потік іонів і мембранний потенціал в різних типах клітин і у відповідь на різні стимули, важливо розуміти істотні структурні, функціональні і механістичні відмінності між різними класами іонних каналів.

Функція TRPC6 пов'язана, крім іншого, з модуляцією м'язового тону. TRPC6 на високому рівні експресується в клітинах гладких м'язів, клітинах гладких м'язів судин, кардіоміоцитах, легеневи артеріях, аорті, серці, печінці, головному мозку і нирках. Експресія TRPC6, нарівні з експериментами, проведеними на нокаутованих мишах і клітинах у культурі, дозволяє передбачити, що TRPC6 може служити корисною мішенню для лікування гіпертензії і інших серцевих і судинних станів, преекклампсії.

Мутація в людському TRPC6 каналі може викликати осередковий сегментарний гломерулосклероз (FSGS) (Winn et al., 2005, Reiser et al., 2005). Ці мутації, які, згідно з повідомленнями, є мутаціями з набуттям функції (Reiser et al., 2005), достатні для індукції захворювання. Крім того, підвищена експресія TRPC6 асоціюється з нефротичним синдромом, ліпідним нефрозом і діабетичною нефропатією (Moller et al., 2006, Ilatovskaya et al., 2013, Thilo et al., 2011) або іншими захворюваннями нирок.

Враховуючи його експресію і те, що він залучений до передачі сигналів TGF- $\beta$ , також вважають, що TRPC6 має важливе значення при респіраторних захворюваннях, рестенозі, захворюваннях печінки, м'язовій дистрофії, фіброзних розладах, болю, ішемії і ішемічному реперфузійному пошкодженні і деяких формах раку.

Yue et al. вивчали роль TRPC6 каналів в опосередкуванні проліферації клітин гладких м'язів легеневої артерії, що може призвести до ідіопатичної легеневої артеріальної гіпертензії (IPAH).

Гіпертрофія медіального шару судин легень, що викликається надмірною проліферацією клітин гладких м'язів легеневої артерії (PASMC), є основною причиною підвищеного опору легневих судин у пацієнтів з ІПАН. Автори виявили, що TRPC6 був високо експресований, а TRPC3 був мінімально експресований в PASMC зі здорової легеневої тканини. Однак в тканині легень пацієнтів з ІПАН експресія мРНК і білка TRPC3 і TRPC6 була значно підвищена порівняно з їх експресією у нормотензивних пацієнтів. Крім того, проліферація клітин PASMC, отриманих від пацієнтів з ІПАН, була помітно знижена після інкубації з міРНК TRPC6. На основі цих результатів автори прийшли до висновку, що TRPC6 може грати важливу роль в опосередкуванні правильної проліферації PASMC, і що порушення регуляції TRPC6 може приводити до посилення проліферації PASMC і гіпертрофії медіального шару судин легень, що спостерігається у пацієнтів з ІПАН (Yu et al., 2004 Proc Natl Acad Sci 101 (38): 13861-6). Додатковим підтвердженням є спостереження, що у пацієнтів з ІПАН частота одонуклеотидного поліморфізму в промоторі TRPC6, який збільшує експресію, була значно вищою, ніж у здорових суб'єктів (Yue et al., 2009 Circulation 119: 2313-22).

Додаткові докази, що свідчать про порушення регуляції TRPC6 при ІПАН, отримані при дослідженні бозентану, подвійного блокатора рецепторів ендотеліну, який клінічно використовувався для лікування ІПАН. Цей інгібітор зменшує проліферацію PASMC, але механізм, за допомогою якого це відбувається, незрозумілий. Цікаво, що бозентан зменшує проліферацію PASMC, а також знижує експресію TRPC6 у легеневій тканині пацієнтів з ІПАН (Kunichika et al., 2004 Am J Respir Crit Care Med 170(10):1101-7).

Хронічний вплив сигаретного диму (CS) на щурів приводив до збільшення експресії мРНК і білка TRPC6 в дистальних легневих артеріях, і аналогічні ефекти спостерігалися при використанні PASMC *in vitro*. Обробка нікотинном щурячих PASMC, що культивуються, посилювала експресію TRPC6 і підвищувала рівні внутрішньоклітинного кальцію, обидва ці показники знижувалися шляхом сайленсингу міРНК TRPC6 (Wang et al., 2014 Am. Physiol Cell Physiol 306:C364-73). Ці результати вказують на роль TRPC6 в CS-індукованому пошкодженні легень.

Дані підтверджують роль TRPC6 в додаткових легневих розладах. Було виявлено, що в альвеолярних макрофагах пацієнтів з хронічною обструктивною хворобою легень (ХОХЛ) експресія TRPC6 підвищена порівняно з контрольною групою (Finney-Hayward et al., 2010 Am. J Respir Cell Mol Biol 43:296-304). В епітеліальних клітинах муковісцидозу людини TRPC6-опосередкований притік кальцію аномально збільшується і може сприяти гіперсекреції слизу. міРНК-TRPC6 може зменшувати цей аномальний притік кальцію (Antigny et al. 2011 Am J Resp Cell Mol Biol, 44:83-90). У фібробластах легень миші профібротична активність PDGF залежить від активації TRPC6, що дозволяє передбачити, що інгібування TRPC6 могло б зменшити фіброз легень (Lei et al., 2014 Biomaterials 35:2868-77). Роль TRPC6 у функції легневих ендотеліальних клітин була продемонстрована на мишачих легневих моделях з індукованим ішемією/реперфузією набряком і ліполісахарид-індукованим запаленням, при якому дефіцит TRPC6 був здатний знижувати гостре пошкодження легень шляхом збереження ендотеліальної бар'єрної функції (Weissmann et al., 2011 Nat Comm, 3:649-58 і Tauseef et al., 2012, J Exp Med 209:1953-68).

Недавні дослідження також вказують на роль TRPC6 в інших серцевих захворюваннях, включаючи серцеву гіпертрофію. Серця пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією мають підвищену експресію мРНК TRPC6 порівняно з нормальними серцями (Kuwahara et al., 2006 J Clin Invest 116:3114-26). У мишачих моделях гіпертрофії серця рівні мРНК TRPC6 у серці підвищуються внаслідок перевантаження тиском (Kuwahara et al., 2006 J Clin Invest 116:3114-26), тривалого лікування ізопротеренолом (Xie et al., 2012 Nat Commun 3:1238) і уремичної кардіоміопатії, індукованої частковою нефректомією (Xie et al., 2015 J Am Soc Nephrol 26:1150-60). Крім того, специфічна для серця надекспресія TRPC6 в кардіоміоцитах трансгенних мишей індукувала гіпертрофію серця і передчасну смерть (Kuwahara et al., 2006 J Clin Invest 116:3114-26).

Wu et al. виявили, що трансгенні миші, які експресують домінантно-негативний TRPC6 кардіоспецифічним чином, мали ослаблену гіпертрофічну відповідь серця після інфузії нейроендокринних агоністів або моделювання перевантаження тиском, що вказує на те, що TRPC6 є компонентом каналних комплексів, які є важливими медіаторами гіпертрофії (Wu et al., 2010 Proc Natl Acad Sci. 107:7000-05). Низькомолекулярні лікарські засоби, націлені на TRPC6, також нещодавно почали подавати надії, що стосується лікування серцевих захворювань. Наприклад, Seo et al. продемонстрували, що антагоністи TRPC6 і TRPC3 (GSK2332255B і GSK833503A) демонструють дозозалежне інгібування передачі сигналів клітинної гіпертрофії в міоцитах серця новонароджених і дорослих (Seo et al., 2014 Proc Natl

Acad Sci 111:1551-1556). Подібним чином, TRPC6-дефіцитні миші були захищені від ізопротеренол-індукованої гіпертрофії серця (Xie et al., 2012 Nat Commun 3:1238).

Зниження активності TRPC6 може бути корисним для лікування серцево-судинних захворювань. *In vitro*, атеропротекторне напруження зсуву індукує підвищення рівнів мРНК TRPC6 в ендотеліальних клітинах судин людини (ЕС) порівняно з умовами атеропротекторного потоку (Thilo, et al., 2012 Hypertension 59:1232-40). Міграція ЕС важлива для загоєння після пошкодження артерії, і лізофосфатидилхолін-опосередковане інгібування міграції ЕС запобігалося *in vitro* в клітинах мишей з дефіцитом TRPC6. Крім того, дієта з високим вмістом холестерину в поєднанні з пошкодженням сонної артерії не порушувала загоєння у мишей з дефіцитом TRPC6 порівняно з контрольними тваринами дикого типу (Rosembaum et al., 2015 J Vasc Surg 62:1040-47 і Chaudhuri et al., 2008 Mol Biol Cell 19: 3203-11). Подібним чином, індуковане балонною дилатацією пошкодження внутрішніх грудних артерій людини *ex vivo* приводило до підвищених рівнів мРНК TRPC6 порівняно з недилатованими артеріями (Bergdahl et al., 2005, Am J Physiol Cell Physiol 288:C872-80). Апоптоз ендотеліальних клітин залучений до ініціації і прогресування атеросклеротичних уражень, і було показано, що індукований окисленими ліпопротеїнами низької густини апоптоз ЕС аорти людини залежить від TRPC6 (Zhang et al., 2015 Sci Rep 5:9401-10). В щурячій моделі ішемії переднього мозку рівні мРНК TRPC6 були підвищені в судинних SMC і корелювали зі зменшенням мозкового кровотоку (Johannson et al., 2015 Acta Physiol 214: 376-89).

Дослідження, проведені Reiser, Winn і Schlondorff, ідентифікували мутації в TRPC6 у пацієнтів як такі, що є причиною при FSGS (Reiser et al., 2005 Nature Genet 37: 739-744; Winn et al., 2005 Science 308:1801-1804; Schlondorff et al., 2009 Am J Physiol Cell Physiol 296:C558-69). Подальші дослідження виявили додаткові мутації TRPC6, пов'язані зі стероїд-резистентним нефротичним синдромом (C. Sadowski et al., 2014 J Am Soc Nephrol 26:1279-89). Подальші дослідження показали, що TRPC6 важливий для нормальної функції подоцитів, контролюючи притік кальцію і ядерний фактор активації активованих Т-клітин, де підвищений потік через канал пов'язаний з пошкодженням нирок і індуцією протеїнуриї (Moller et al., 2007 J Am Soc Nephrol 18:29-36 і Schlondorff et al., 2009 Am J Physiol Cell Physiol 296:C558-69). У доповнення до мутацій набуття функції було показано, що експресія TRPC6 підвищена при хронічних захворюваннях нирок людини, включаючи FSGS, ліпоїдний нефроз, мембранний гломерулонефрит і діабетичну нефропатію (Moller et al., 2007 J Am Soc Nephrol 18:29-36 і Thilo et al., 2011, Nephrol. Dial. Transplant 27:921-9), а також в мишачій моделі пошкодження подоцитів (Moller et al., 2007 J Am Soc Nephrol 18:29-36). Було показано, що у мишей з дефіцитом TRPC6 спостерігається знижена ангіотензин II (Ang II)-індукована альбумінурія, (Eckel et al., 2011 J Am Soc Nephrol 22:526-35), тоді як специфічна для трансгенних подоцитів експресія мутацій людського GoF у мишей викликає альбумінурію і ураження клубочків (Krall et al., 2010 PLoS ONE e12859 і Canales et al., 2015 Brit J Medicine Med Res 5:1198-1212). Отже, інгібування TRPC6 може бути корисним при лікуванні хронічних захворювань нирок. Ці дані не тільки дозволяють передбачити, що TRPC6 звичайно функціонує для підтримання нормальної функції нирок, а також вказують на те, що TRPC6 є специфічною причиною щонайменше деяких випадків FSGS. Виходячи з вірогідної ролі TRPC6 у функції нирок, сполуки-інгібітори TRPC6 можна використовувати для лікування або полегшення хронічних ниркових захворювань або станів, викликаних (повністю або частково) дисфункцією TRPC6. Крім того, сполуки-інгібітори TRPC6 можна використовувати для лікування або полегшення симптомів захворювань нирок (наприклад, гіпертензії, протеїнуриї і т.д.), незалежно від причини захворювання.

TRPC6 експресується в міометрії і плаценті під час вагітності (Ku et al., 2006 J Soc Gynecol Investig 13:217-225; Clarson et al., 2003 J Physiol 550: 515-528). Як такий, TRPC6 може сприяти підтриманню правильного міогенного тонуусу в плаценті і/або підтриманню придатного внутрішньоутробного і материнського артеріального тиску під час вагітності.

Нещодавно з'явилися дані, які свідчать про причетність TRPC6 до певних форм раку. Кілька груп встановили, що експресія TRPC6 підвищена в клітинах, взятих у пацієнтів з мультиформною гліобlastомою, найбільш частим і невиліковним типом раку головного мозку (Chigurupati, et al., 2010 Cancer Res, 70:418-427; Ding et al., 2010 J. Natl Cancer Inst. 102:1052-1068). Аналогічно, Ding et al. виявили підвищені рівні TRPC6 в клітинах гліоми людини, і інгібування TRPC6 фармакологічно або за допомогою домінантно-негативного мутанта пригнічувало ріст клітин *in vitro*. У двох моделях ксенотрансплантата гліом людини лентівірус-опосередкована експресія домінантно-негативного TRPC6 в пухлинних клітинах перед підшкірною або інтракраніальною імплантацією зменшувала об'єм пухлини порівняно з контролями (Ding et al., J. Natl. Cancer Inst. 2010, 102, 1052-1068). Також було виявлено, що підвищені рівні TRPC6 пов'язані з раком шийки матки (Wan et al., 2012 Onco Targets Ther 5:171-

176), раком молочної залози (Dhennin-Duthille et al., 2011 Cell Physiol Biochem 28:813-822), нирково-клітинною карциномою (Song et al, 2013 Mol Biol Rep 40:5115-5122), плоскоклітинною карциномою голови і шиї (de Quiros, et al. 2013 BMC Cancer 13:116-127) і плоскоклітинною карциномою стравоходу (Zhang et al. al., 2013, Med Oncol 30:607), серед інших. У клітинах гепатоцелюлярної карциноми було продемонстровано, що доксорубіцин, гіпоксія і іонізуюче випромінювання збільшують експресію мРНК TRPC6, і що TRPC6 виявляється на більш високих рівнях в тканинах пухлини, ніж у не залучених тканинах. Підвищений рівень TRPC6 був пов'язаний з лікарською резистентністю, яка була знижена шляхом сайленсингу РНК TRPC6 *in vitro*. Лентивірусна доставка TRPC6-специфічної короткої шпилькової РНК в пухлинні клітини Huh7 перед імплантацією в мишачій моделі підшкірного ксенотрансплантата знижувала ріст пухлини і сенсibiliзувала пухлини до доксорубіцину (Wen et al., 2016 Sci Rep 6:23269). Ці результати показують, що TRPC6 може бути багатообіцяючою терапевтичною мішенню для лікування раку.

Захворювання печінки, включаючи неалкогольний стеатогепатит, можна лікувати шляхом зниження активності TRPC6. Гіпоксія збільшувала експресію TRPC6 в лінії зірчастих клітин печінки людини порівняно з нормоксичними умовами. При використанні цих клітин сайленсинг РНК TRPC6 приводив до даун-регуляції транскриптів для альфа-актину гладких м'язів і колагену 1A1, які обидва пов'язані з фіброзом, у відповідь на гіпоксію (Iyer et al., 2015 Exp Cell Res 336:66-75).

Інгібування TRPC6 може принести користь пацієнтам з м'язовою дистрофією Дюшенна (DMD). У *mdx/utrn<sup>+/-</sup>* моделі DMD з використанням виділених кардіоміоцитів дефіцит TRPC6 відновлював стрес-стимульовану скорочувальну здатність і транзиторну відповідь кальцію до нормальних рівнів порівняно з мишами, що мають ген TRPC6 дикого типу, що дає основу передбачити, що інгібування TRPC6 збереже серцеву функцію у пацієнтів з DMD (Seo et al., 2014 Circ Res 114:823-32).

Фіброзні розлади можна лікувати інгібіторами TRPC6. Надекспресія TRPC6 індукувала активацію міофібробластів, тоді як делеція TRPC6 знижувала трансформацію міофібробластів, індуковану трансформуючим фактором росту бета. Крім того, миші з дефіцитом TRPC6 продемонстрували зниження загоєння шкірних і серцевих ран (Davis et al., 2012 Dev Cell 23:705-15).

Інгібітори TRPC6 можуть бути корисні для лікування болю. Спинальна доставка антисмислових олігонуклеотидів TRPC6 знижувала гіпералгезію, індуковану механічними, гіпотонічними і термічними стимулами, в доклінічних моделях болю (Alessandri-Haber et al., 2009 J Neurosci 29:6217-28).

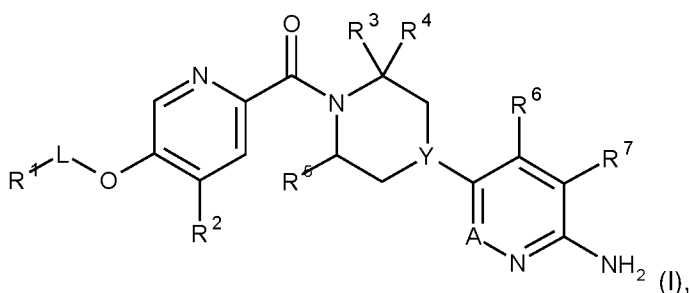
Модуляція функції TRPC6 забезпечує засоби для модуляції гомеостазу кальцію, гомеостазу натрію, внутрішньоклітинних рівнів кальцію, поляризації мембран (мембранний потенціал спокою) і/або рівнів катіонів у клітині. Сполуки, які можуть модулювати одну або кілька функцій TRPC6, корисні в багатьох аспектах, включаючи, але не обмежуючись цим, підтримання гомеостазу кальцію; підтримання гомеостазу натрію; модуляцію рівнів внутрішньоклітинного кальцію; модуляцію мембранної поляризації (мембранного потенціалу); модуляцію рівнів катіонів; і/або лікування або профілактику захворювань, розладів або станів, пов'язаних з гомеостазом кальцію, гомеостазом натрію, дисгомеостазом кальцію або натрію або мембранною поляризацією/гіперполяризацією (включаючи гіпо- і гіперзбудливість), і/або лікування або профілактику захворювань, розладів або станів, пов'язаних з регуляцією або дисрегуляцією експресії або функції TRPC6.

Існує потреба у високоселективних антагоністах TRPC6 для лікування захворювань або розладів, які можна полегшити шляхом модуляції TRPC6.

Суть винаходу

Даний винахід забезпечує нові сполуки, які модулюють TRPC6 і, таким чином, є корисними для лікування ряду захворювань і розладів, які можна полегшити шляхом модуляції TRPC6, включаючи гіпертензію, прееклампсію, рестеноз, серцевий або респіраторний стан, захворювання нирок, захворювання печінки, м'язову дистрофію, фіброзні розлади, біль, ішемію або ішемічне реперфузійне пошкодження і рак. Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, які включають ці сполуки, способів застосування цих сполук у лікуванні різних захворювань і розладів, способів отримання цих сполук і проміжних сполук, корисних в цих способах.

У одному варіанті здійснення (варіант здійснення 1) винахід стосується сполуки формули (I),



де

L відсутній або являє собою метилен або етилен;

5 Y являє собою CH або N;

A являє собою CH або N;

R<sup>1</sup> вибраний з групи, яка складається із:

C<sub>1-6</sub>-алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з групи, яка складається із галогену, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу і ОС<sub>3-6</sub>-циклоалкілу;

10 фенілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з групи, яка складається із CF<sub>3</sub>, галогену, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, ОС<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, ОС<sub>1-6</sub>-алкілу, необов'язково заміщеного одним-трьома атомами галогену; і

C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з групи, яка складається із галогену і C<sub>1-6</sub>-алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 атомами галогену;

15 R<sup>2</sup> вибраний з групи, яка складається із H, C<sub>1-6</sub>-алкілу, OCF<sub>3</sub>, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, ОС<sub>1-6</sub>-алкілу, ОС<sub>3-6</sub>-циклоалкілу;

R<sup>3</sup> вибраний з групи, яка складається із H, C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, ОС<sub>3-6</sub>-циклоалкілу; де кожний з C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, ОС<sub>3-6</sub>-циклоалкілу групи R<sup>3</sup> необов'язково може бути заміщений однією-трьома групами, кожна з яких незалежно вибрана з групи, яка складається із галогену, OH, ОС<sub>1-6</sub>-алкілу, SC<sub>1-6</sub>-алкілу, N(C<sub>1-6</sub>-алкіл)<sub>2</sub>; і де один-три атоми вуглецю C<sub>1-6</sub>-алкілу групи R<sup>3</sup> необов'язково можуть бути заміщені однією або двома групами, вибраними з групи, яка складається із NH, N(C<sub>1-6</sub>-алкіл), O і S;

R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> кожний незалежно вибраний з групи, яка складається із H або C<sub>1-6</sub>-алкілу;

20 R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> можуть разом з атомом, до якого вони приєднані, об'єднуватися з утворенням 3-9-членного карбоциклільного кільця, яке необов'язково може містити один-три гетероатоми, вибрані з групи, яка складається із N, O і S; або

R<sup>3</sup> і R<sup>5</sup> можуть разом утворювати 3-9-членне біциклічне кільце, яке необов'язково може містити один-три гетероатоми, вибрані з групи, яка складається із N, O і S;

30 R<sup>6</sup> вибраний з групи, яка складається із H, C<sub>1-6</sub>-алкілу, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, ОС<sub>1-6</sub>-алкілу і ОС<sub>3-6</sub>-циклоалкілу;

R<sup>7</sup> вибраний з групи, яка складається із H і ОС<sub>1-6</sub>-алкілу;

або її фармацевтично прийнятної солі.

У іншому варіанті здійснення (варіант здійснення 2) винахід стосується сполуки відповідно до першого варіанта здійснення, описаного вище, де

35 R<sup>1</sup> вибраний з групи, яка складається із:

C<sub>1-6</sub>-алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з групи, яка складається із галогену, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу;

40 фенілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з групи, яка складається із CF<sub>3</sub>, галогену, ОС<sub>3-6</sub>-циклоалкілу і ОС<sub>1-6</sub>-алкілу, необов'язково заміщеного одним-трьома атомами галогену; і

C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, необов'язково заміщеного 1-3 галогеновими групами;

R<sup>2</sup> являє собою ОС<sub>1-6</sub>-алкіл;

R<sup>3</sup> вибраний з групи, яка складається із H, C<sub>1-6</sub>-алкілу, необов'язково заміщеного OH або ОС<sub>1-6</sub>-алкілом,

45 R<sup>4</sup> являє собою H;

R<sup>5</sup> являє собою H;

R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> можуть разом з атомом, до якого вони приєднані, об'єднуватися з утворенням 3-9-членного карбоциклільного кільця, яке необов'язково може містити один-три гетероатоми, вибрані з групи, яка складається із N і O; або

50 R<sup>3</sup> і R<sup>5</sup> можуть разом утворювати 3-9-членне біциклічне кільце, яке необов'язково може містити один-три гетероатоми, вибрані з групи, яка складається із N і O;

R<sup>6</sup> вибраний з групи, яка складається із H, C<sub>1-6</sub>-алкілу, ОС<sub>1-6</sub>-алкілу і ОС<sub>3-6</sub>-циклоалкілу,

- R<sup>7</sup> вибраний з групи, яка складається із Н і ОС<sub>1-6</sub>алкілу;  
або її фармацевтично прийнятної солі.
- У іншому варіанті здійснення (варіант здійснення 3), винахід стосується сполуки відповідно до варіанта здійснення 1 або 2, описаного вище, де
- 5 А являє собою СН і Y являє собою N; або  
А являє собою СН і Y являє собою СН; або  
А являє собою N і Y являє собою СН;  
або її фармацевтично прийнятної солі.
- 10 У іншому варіанті здійснення (варіант здійснення 4), винахід стосується сполуки відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1-3, описаних вище, де  
R<sup>1</sup> вибраний з групи, яка складається із фенілу, необов'язково заміщеного групою, вибраною з групи, яка складається із CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, галогену, ОС<sub>3-6</sub>циклоалкілу і ОС<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним-трьома атомами галогену; і,  
R<sup>2</sup> являє собою ОС<sub>1-6</sub>алкіл;
- 15 R<sup>3</sup> вибраний з групи, яка складається із Н, С<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного ОН або ОС<sub>1-6</sub>алкілом;  
R<sup>4</sup> являє собою Н;  
R<sup>5</sup> являє собою Н;  
R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> можуть разом з атомом, до якого вони приєднані, об'єднуватися з утворенням 3-9-членного карбоциклічного кільця, яке необов'язково може містити один-три гетероатоми, вибрані з групи, яка складається із N, O; або
- 20 R<sup>3</sup> і R<sup>5</sup> можуть разом утворювати 3-9-членне біциклічне кільце, яке необов'язково може містити один-три гетероатоми, вибрані з групи, яка складається із N і O;  
R<sup>6</sup> вибраний з групи, яка складається із Н, С<sub>1-6</sub>алкілу, ОС<sub>1-6</sub>алкілу і ОС<sub>3-6</sub>циклоалкілу;
- 25 R<sup>7</sup> вибраний з групи, яка складається із Н і ОС<sub>1-6</sub>алкілу;  
або її фармацевтично прийнятної солі.
- У іншому варіанті здійснення (варіант здійснення 5), винахід стосується сполуки відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1-4, описаних вище, де  
R<sup>1</sup> вибраний з групи, яка складається із фенілу, необов'язково заміщеного групою, вибраною з групи, яка складається із CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, F і метокси;
- 30 R<sup>2</sup> вибраний з групи, яка складається із метокси або етокси;  
R<sup>3</sup> вибраний з групи, яка складається із Н, 2-гідроксиметилу, метоксиметилу, 1-гідроксіетилу;  
R<sup>4</sup> являє собою Н;  
R<sup>5</sup> являє собою Н;
- 35 або  
R<sup>3</sup> являє собою етил, і R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> об'єднуються з утворенням спіроциклічного кільця;  
або  
R<sup>3</sup> являє собою етил або метоксиметил, і R<sup>3</sup> і R<sup>5</sup> об'єднуються з утворенням біциклічного кільця;
- 40 R<sup>6</sup> вибраний з групи, яка складається із Н, метилу, метокси, етокси, пропокси і циклілпропілокси;  
R<sup>7</sup> вибраний з групи, яка складається із Н і метокси;  
або її фармацевтично прийнятної солі.
- 45 У іншому варіанті здійснення (варіант здійснення 6) винахід стосується сполуки відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1-5, описаних вище, де  
R<sup>1</sup> разом з L являють собою групу, вибрану з групи, яка складається із фенілу, 4-хлорфенілу, 4-фторфенілу, 4-метоксифенілу, 4-ізопропоксифенілу, 4-трифторметилфенілу, 4-дифторметоксифенілу 4-циклопропілоксифенілу, циклопропілу, циклопентилу, циклогексилу, бензилу, 2-фторбензилу і фенілетилу;
- 50 R<sup>2</sup> являє собою метокси або етокси;  
або її фармацевтично прийнятної солі.
- У іншому варіанті здійснення (варіант здійснення 7), винахід стосується сполуки відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1-6, описаних вище, де  
Y являє собою СН і А являє собою N;
- 55 R<sup>1</sup> разом з L являють собою групу, вибрану з групи, яка складається із фенілу, 4-хлорфенілу, 4-фторфенілу, 4-метоксифенілу, 4-ізопропоксифенілу, 4-трифторметилфенілу, 4-дифторметоксифенілу 4-циклопропілоксифенілу, бензилу, 2-фторбензилу і фенілетилу;  
R<sup>2</sup> являє собою метокси або етокси;  
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> кожний являє собою Н;
- 60 R<sup>6</sup> являє собою Н, метил, метокси або етокси;

R<sup>7</sup> являє собою H;  
або її фармацевтично прийнятної солі.

У іншому варіанті здійснення (варіант здійснення 8) винахід стосується сполуки відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1-6, описаних вище, де

5 Y являє собою CH і A являє собою CH;

R<sup>1</sup> разом з L являють собою групу, вибрану з групи, яка складається із фенілу, 4-хлорфенілу, 4-фторфенілу, 4-метоксифенілу, 4-трифторметилфенілу, циклопентилу, циклогексилу, бензилу, 2-фторбензилу, фенілетилу;

R<sup>2</sup> являє собою метокси або етокси;

10 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> кожний являє собою H;

R<sup>6</sup> являє собою H, метил, метокси або етокси;

R<sup>7</sup> являє собою H;

або її фармацевтично прийнятної солі.

У іншому варіанті здійснення (варіант здійснення 9), винахід стосується сполуки відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1-5, описаних вище, де

15 Y являє собою N і A являє собою CH;

R<sup>1</sup> разом з L являють собою групу, вибрану з групи, яка складається із фенілу і 4-фторфенілу;

R<sup>2</sup> являє собою метокси;

20 R<sup>3</sup> вибраний з групи, яка складається із H, 2-гідроксиметилу і гідроксіетилу,

R<sup>4</sup> являє собою H;

R<sup>5</sup> являє собою H;

R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> можуть об'єднуватися з утворенням спіроциклічного кільця;

або

25 R<sup>3</sup> і R<sup>5</sup> можуть об'єднуватися з утворенням біциклічного кільця;

R<sup>6</sup> вибраний з групи, яка складається із H і метокси;

R<sup>7</sup> являє собою H;

або її фармацевтично прийнятної солі.

У іншому варіанті здійснення (варіант здійснення 10) винахід стосується сполуки відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1-4, описаних вище, де

30 R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3 групами, незалежно вибраними з групи, яка складається із галогену і C<sub>3-6</sub>циклоалкілу;

R<sup>2</sup> являє собою OC<sub>1-6</sub>алкіл;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> кожний являє собою H;

35 R<sup>6</sup> вибраний з групи, яка складається із H, C<sub>1-6</sub>алкілу і OC<sub>1-6</sub>алкілу;

R<sup>7</sup> являє собою H;

або її фармацевтично прийнятної солі.

В іншому варіанті здійснення (варіант здійснення 11) винахід стосується сполуки відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1-4 і 10, описаних вище, де

40 R<sup>1</sup> разом з L являють собою групу, вибрану з групи, яка складається із етилу, пропілу, ізопропілу, ізобутилу, циклопропілметилу, циклобутилметилу, 2,2-диметилпропілу, 1-метилциклопропілметилу, 1-фторметилциклопропілметилу, 1-циклопропілетилу, 2-циклопропілетилу, циклопентилу, циклогексилу, 2,2-дифторциклобутилметилу, 3,3-дифторциклобутилметилу, 3-(трифторметил)циклобутилметилу і 3,3,3-трифтор-2-метилпропілу;

R<sup>2</sup> являє собою метокси;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> кожний являє собою H;

R<sup>6</sup> вибраний з групи, яка складається із H, метилу і метокси;

R<sup>7</sup> являє собою H;

50 або її фармацевтично прийнятної солі.

У іншому варіанті здійснення (варіант здійснення 12) винахід стосується сполуки відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1-4, 10 і 11, описаних вище, де

Y являє собою CH і A являє собою N;

55 R<sup>1</sup> разом з L являють собою групу, вибрану з групи, яка складається із пропілу, ізопропілу, ізобутилу, циклопропілметилу, циклобутилметилу, 2,2-диметилпропілу, 1-циклопропілетилу, 2-циклопропілетилу і циклогексилу;

R<sup>2</sup> являє собою метокси;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> кожний являє собою H;

R<sup>6</sup> вибраний з групи, яка складається із H, метилу і метокси;

60 R<sup>7</sup> являє собою H;

або її фармацевтично прийнятної солі.

У іншому варіанті здійснення (варіант здійснення 13) винахід стосується сполуки відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1-4, 10 і 11, описаних вище, де

Y являє собою CH і A являє собою CH;

5 R<sup>1</sup> разом з L являють собою групу, вибрану з групи, яка складається із етилу, пропілу, ізопропілу, ізобутилу, циклопропілметилу, циклобутилметилу, 2,2-диметилпропілу, 1-метилциклопропілметилу, 1-фторметилциклопропілметилу, 1-циклопропілетилу, 2-циклопропілетилу, циклопентилу, циклогексилу, 2,2-дифторциклобутилметилу, 3,3-дифторциклобутилметилу, 3-(трифторметил)циклобутилметилу і 3,3,3-трифтор-2-метил-  
10 пропілу;

R<sup>2</sup> являє собою метокси;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> кожний являє собою H;

R<sup>6</sup> вибраний з групи, яка складається із H, метилу і метокси;

R<sup>7</sup> являє собою H;

15 або її фармацевтично прийнятної солі.

У іншому варіанті здійснення (варіант здійснення 14) винахід стосується сполуки відповідно до варіанта здійснення 1, описаного вище, де

R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> разом з атомом, до якого вони приєднані, об'єднуються з утворенням 3-членного карбоциклільного кільця;

20 або її фармацевтично прийнятної солі.

У іншому варіанті здійснення (варіант здійснення 15) винахід стосується сполуки відповідно до варіанта здійснення 1, описаного вище, де

R<sup>3</sup> і R<sup>5</sup> разом утворюють 3-9-членне біциклічне кільце, яке необов'язково може містити один-два гетероатоми, незалежно вибрані з групи, яка складається із N і O, і

25 або її фармацевтично прийнятної солі.

У іншому варіанті здійснення (варіант здійснення 16) винахід стосується сполуки відповідно до варіанта здійснення 1, описаного вище, де

Y являє собою C;

A являє собою N;

30 R<sup>2</sup> являє собою OCH<sub>3</sub>; і

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> і R<sup>7</sup> кожний являє собою H;

або її фармацевтично прийнятної солі.

У іншому варіанті здійснення (варіант здійснення 17) винахід стосується сполуки відповідно до варіанта здійснення 1 або 16, описаних вище, де

35 L відсутній;

R<sup>1</sup> являє собою феніл, необов'язково заміщений 1-3 групами, незалежно вибраними з групи, яка складається із CF<sub>3</sub>, галогену, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, OC<sub>3-6</sub>циклоалкілу, OC<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним-трьома атомами галогену; і

R<sup>6</sup> являє собою H; або OCH<sub>3</sub>;

40 або її фармацевтично прийнятної солі.

У іншому варіанті здійснення (варіант здійснення 18) винахід стосується сполуки відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1 або 16, описаних вище, де

R<sup>1</sup> вибраний з групи, яка складається із фенілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з групи, яка складається із CF<sub>3</sub>, галогену, OC<sub>3-6</sub>циклоалкілу і OC<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним-трьома атомами галогену;

45 R<sup>2</sup> являє собою OCH<sub>3</sub> або OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup> кожний являє собою H; і

або її фармацевтично прийнятної солі.

У іншому варіанті здійснення (варіант здійснення 19) винахід стосується сполуки відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1 або 16, описаних вище, де

R<sup>1</sup> вибраний з групи, яка складається із фенілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з групи, яка складається із CF<sub>3</sub>, галогену, OC<sub>3-6</sub>циклоалкілу і OC<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним-трьома атомами галогену;

R<sup>2</sup> являє собою OCH<sub>3</sub> або OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

55 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> і R<sup>7</sup> кожний являє собою H;

R<sup>6</sup> являє собою CH<sub>3</sub> або OCH<sub>3</sub>;

Y являє собою CH; і

A являє собою N;

або її фармацевтично прийнятної солі.

60 У іншому варіанті здійснення (варіант здійснення 20) винахід стосується будь-якого з

варіантів здійснення 1 або 16-19, де L відсутній;  
або її фармацевтично прийнятної солі.

5 У іншому варіанті здійснення (варіант здійснення 21) винахід стосується сполуки відповідно до варіанта здійснення 1, описаного вище, де сполука вибрана з групи, яка складається з будь-якої зі сполук 1-95 в Таблиці 1 або її фармацевтично прийнятної солі.

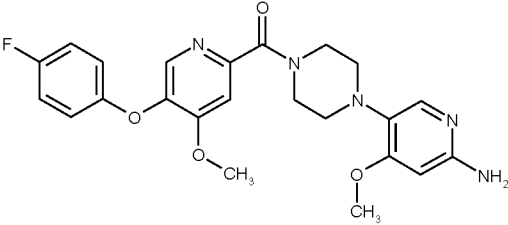
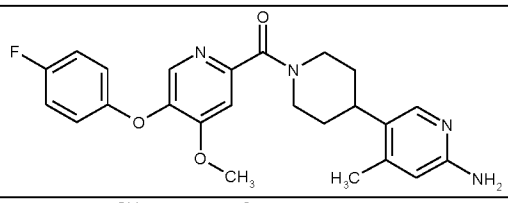
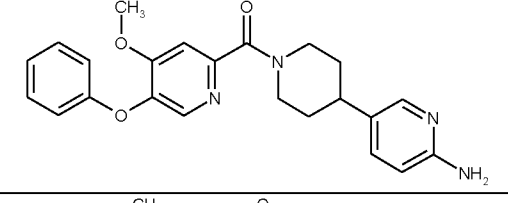
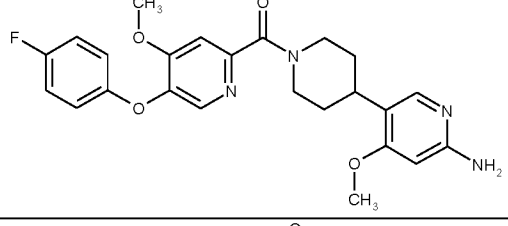
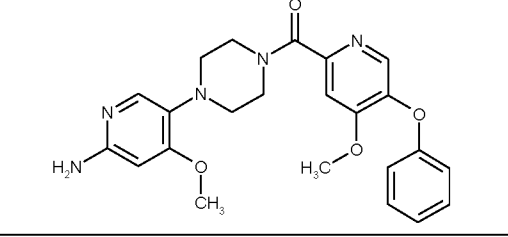
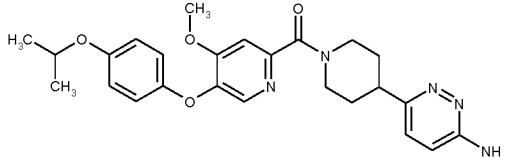
У іншому варіанті здійснення (варіант здійснення 22) винахід стосується фармацевтичної композиції, яка включає будь-яку зі сполук відповідно до варіантів здійснення 1-21, описаних вище, або її фармацевтично прийнятну сіль і необов'язково фармацевтично прийнятний екципієнт.

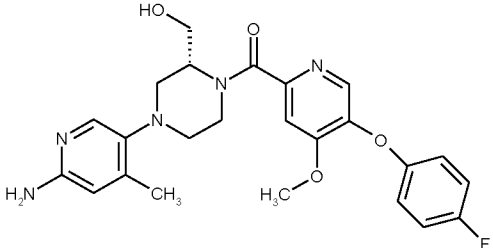
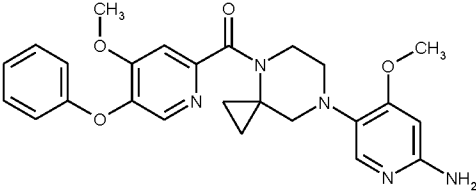
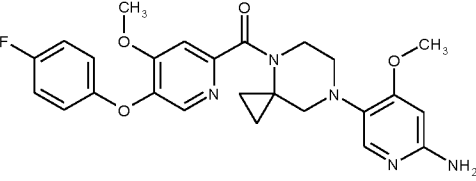
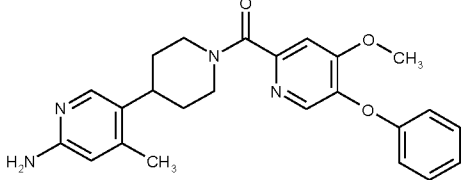
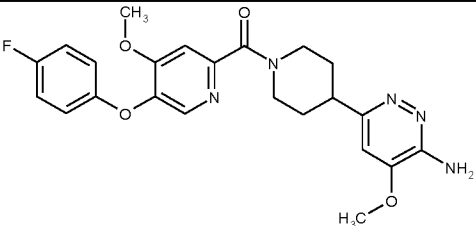
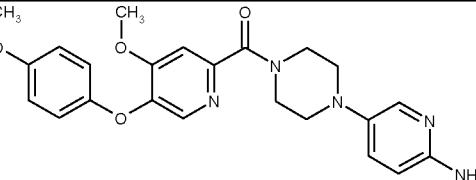
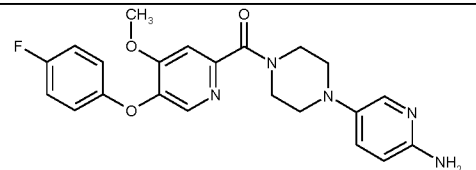
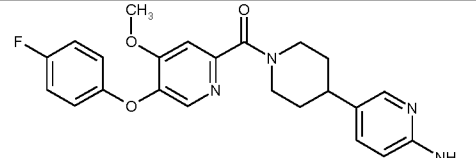
10 У іншому варіанті здійснення (варіант здійснення 23) винахід стосується способу лікування захворювання або розладу, який можна полегшити шляхом інгібування TRPC6, що включає введення терапевтично ефективної кількості будь-якої зі сполук відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1-21, описаного вище, або її фармацевтично прийнятної солі пацієнту, який потребує цього.

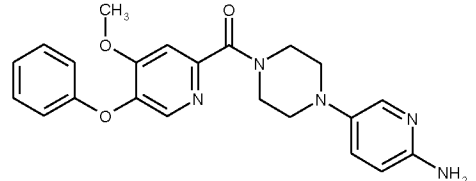
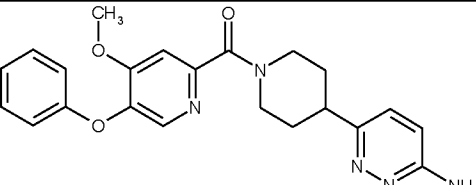
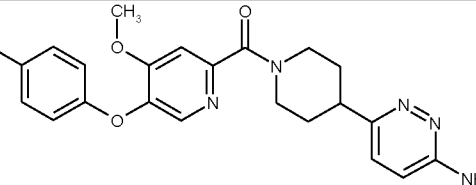
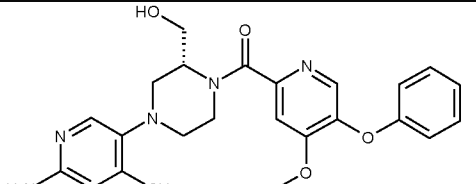
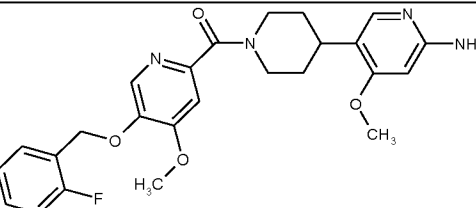
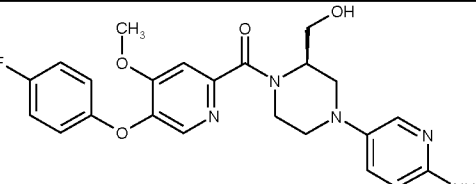
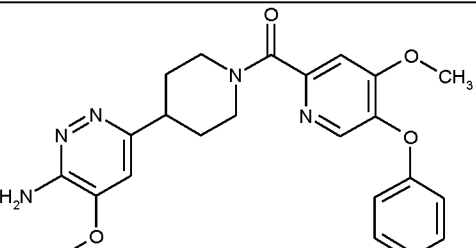
15 У іншому варіанті здійснення (варіант здійснення 24) винахід стосується способу відповідно до варіанта здійснення 23, де захворювання або розлад вибране з групи, яка складається з гіпертрофії серця, ішемії, ішемічного реперфузійного пошкодження, гіпертензії, легеневої артеріальної гіпертензії, ідіопатичної легеневої артеріальної гіпертензії, рестенозу, хронічного обструктивного захворювання легень, кістозного фіброзу, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, хвороби Гентингтона, аміотрофічного бічного склерозу (ALS), індукованих травмами мозкових порушень, астми, хронічного обструктивного захворювання легень, ревматоїдного артриту, остеоартриту, запального захворювання кишечника, розсіяного склерозу, м'язової дистрофії, м'язової дистрофії Дюшенна, прееклампсії і індукованої вагітністю гіпертензії, неалкогольного стеатогепатиту, ліпоїдного нефрозу, фокально-сегментарного  
20 гломерулосклерозу (FSGS), нефротичного синдрому, діабетичної нефропатії або діабетичного ниркового захворювання (DKD), ниркової недостатності, термінальної хронічної ниркової недостатності, ішемії або ішемічного реперфузійного пошкодження, раку, IPF (ідіопатичний фіброз легень), ARDS (гострий респіраторний дистрес-синдром), емфіземи і діабету.

30 Детальний опис винаходу Таблиця 1 показує сполуки за винаходом, які можна отримати згідно зі схемами синтезу і прикладами, показаними в розділі "Приклади синтезу" нижче, і способами, відомими з рівня техніки.

Таблиця 1

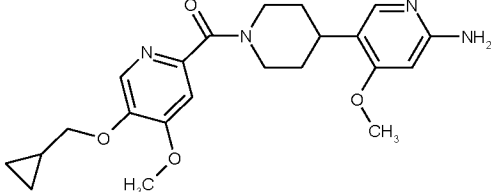
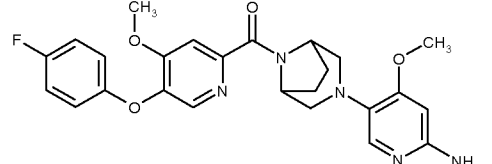
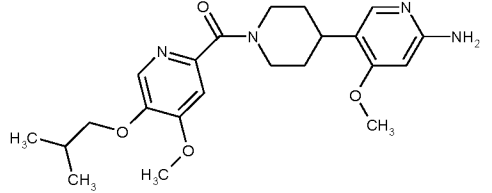
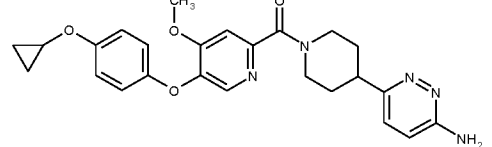
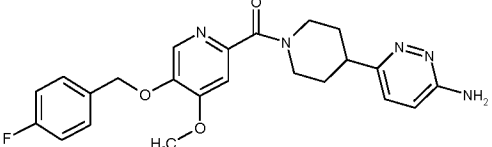
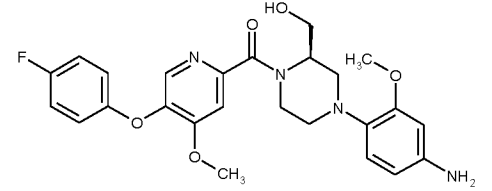
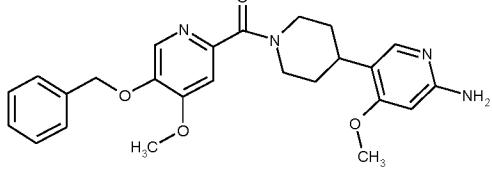
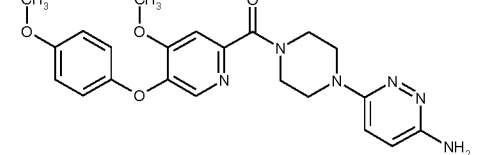
Спол. №	Структура	Назва сполуки
1		[4-(6-Аміно-4-метокси-піридин-3-іл)-піперазин-1-іл]-[5-(4-фторфенокси)-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
2		(6-Аміно-4-метил-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[3,4'']біпіридиніл-1'-іл)-[5-(4-фторфенокси)-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
3		(6-Аміно-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[3,4'']біпіридиніл-1'-іл)-(4-метокси-5-фенокси-піридин-2-іл)-метанон
4		(6-Аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[3,4'']біпіридиніл-1'-іл)-[5-(4-фторфенокси)-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
5		[4-(6-Аміно-4-метокси-піридин-3-іл)-піперазин-1-іл)-(4-метокси-5-фенокси-піридин-2-іл)-метанон
6		[4-(6-Аміно-піридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(4-ізопропокси-фенокси)-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон

7		[(R)-4-(6-Аміно-4-метил-піридин-3-іл)-2-гідроксиметил-піперазин-1-іл]-[5-(4-фторфенокси)-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
8		[7-(6-Аміно-4-метокси-піридин-3-іл)-4,7-діаза-спіро[2.5]окт-4-іл]-[4-метокси-5-фенокси-піридин-2-іл]-метанон
9		[7-(6-Аміно-4-метокси-піридин-3-іл)-4,7-діаза-спіро[2.5]окт-4-іл]-[5-(4-фторфенокси)-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
10		(6-Аміно-4-метил-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[3,4']біпіридиніл-1'-іл)-(4-метокси-5-фенокси-піридин-2-іл)-метанон
11		[4-(6-Аміно-5-метокси-піридазин-3-іл)-піперазин-1-іл]-[5-(4-фторфенокси)-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
12		[4-(6-Аміно-піридин-3-іл)-піперазин-1-іл]-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-піридин-2-іл]-метанон
13		[4-(6-Аміно-піридин-3-іл)-піперазин-1-іл]-[5-(4-фторфенокси)-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
14		(6-Аміно-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[3,4']біпіридиніл-1'-іл)-[5-(4-фторфенокси)-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон

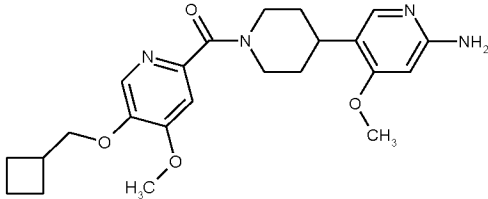
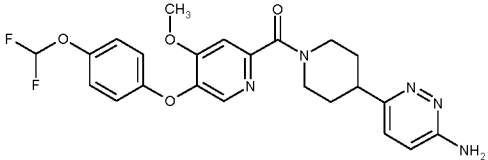
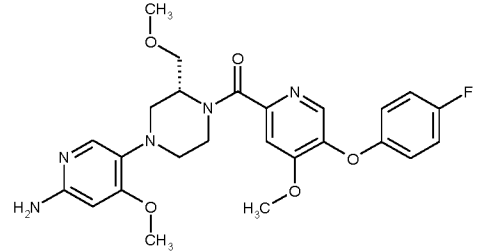
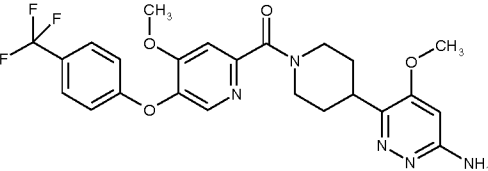
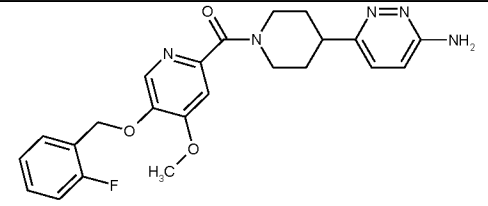
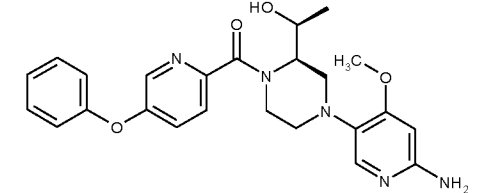
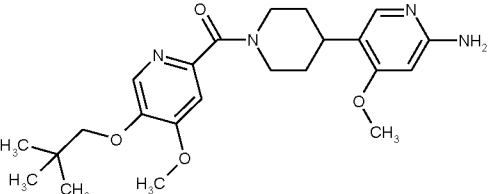
15		[4-(6-Аміно-піридин-3-іл)-піперазин-1-іл]-(4-метокси-5-фенокси-піридин-2-іл)-метанон
16		[4-(6-Аміно-піридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-(4-метокси-5-фенокси-піридин-2-іл)-метанон
17		[4-(6-Аміно-піридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(4-фторфенокси)-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
18		[(R)-4-(6-Аміно-4-метил-піридин-3-іл)-2-гідроксиметил-піперазин-1-іл]-(4-метокси-5-фенокси-піридин-2-іл)-метанон
19		(6-Аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-[5-(2-фторбензилокси)-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
20		[(R)-4-(6-Аміно-піридин-3-іл)-2-гідроксиметил-піперазин-1-іл]-[5-(4-фторфенокси)-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
21		[4-(6-Аміно-5-метокси-піридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-(4-метокси-5-фенокси-піридин-2-іл)-метанон

22		(6-Аміно-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-піридин-2-іл]-метанон
23		(6-Аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-(4-метокси-5-фенокси-піридин-2-іл)-метанон
24		(6-Аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-[4-метокси-5-(4-трифторметил-фенокси)-піридин-2-іл]-метанон
25		[4-(6-Аміно-піридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-циклобутилметокси-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
26		(6-Аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-[4-метокси-5-(1-метил-циклопропілметокси)-піридин-2-іл]-метанон
27		[(R)-4-(6-Аміно-4-метокси-піридин-3-іл)-2-метоксиметил-піперазин-1-іл]-[4-метокси-5-фенокси-піридин-2-іл]-метанон
28		(6-Аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-піридин-2-іл]-метанон

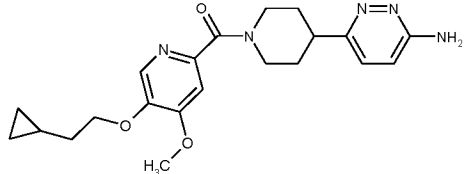
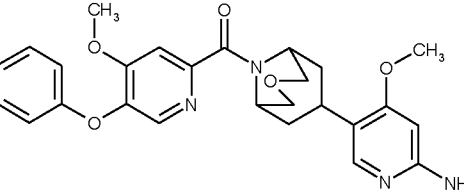
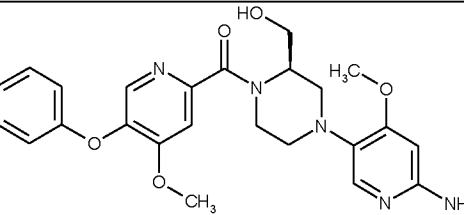
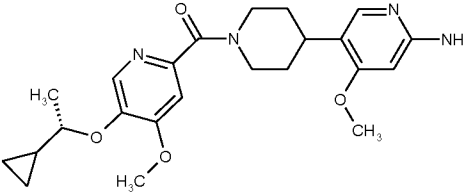
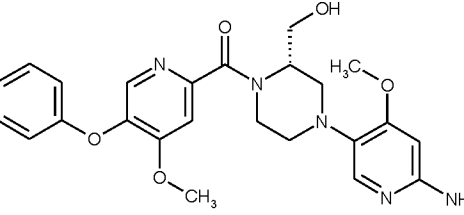
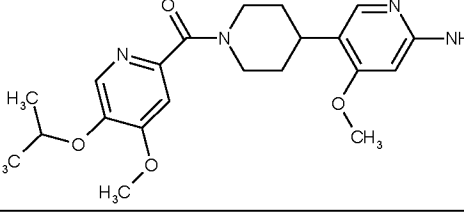
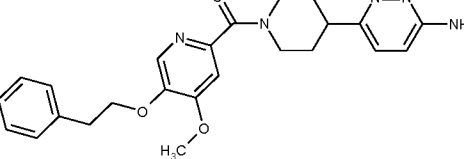
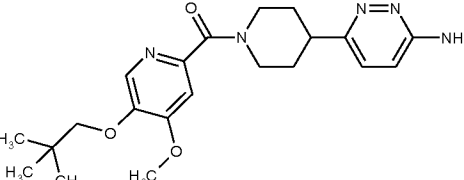
29		[4-(6-Аміно-4-метил-піридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(4-фторфенокси)-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
30		(6-Аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-(5-циклогексилокси-4-метокси-піридин-2-іл)-метанон
31		[4-(6-Аміно-4-метил-піридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[4-метокси-5-фенокси-піридин-2-іл]-метанон
32		(6-Аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-[5-(4-фторбензилокси)-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
33		[4-(6-Аміно-піридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[4-метокси-5-(4-трифторметил-фенокси)-піридин-2-іл]-метанон
34		[4-(6-Аміно-піридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(4-хлор-фенокси)-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
35		(6-Аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-(5-циклопентилокси-4-метокси-піридин-2-іл)-метанон
36		[4-(6-Аміно-піридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-ізобутокси-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон

37		(6-Аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-(5-циклопропілметокси-4-метокси-піридин-2-іл)-метанон
38		[3-(6-Аміно-4-метокси-піридин-3-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-8-іл]-[5-(4-фторфенокси)-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
39		(6-Аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-(5-ізобутокси-4-метокси-піридин-2-іл)-метанон
40		[4-(6-Аміно-піридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(4-циклопропокси-фенокси)-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
41		[4-(6-Аміно-піридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(4-фтор-бензилокси)-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
42		[(R)-4-(6-Аміно-4-метокси-піридин-3-іл)-2-гідроксиметил-піперазин-1-іл]-[5-(4-фторфенокси)-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
43		(6-Аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-(5-бензилокси-4-метокси-піридин-2-іл)-метанон
44		[4-(6-Аміно-піридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-піридин-2-іл]-метанон

45		(6-Аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-[5-(3,3-дифторциклобутилметокси)-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
46		(6-Аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-(4-метокси-5-пропокси-піридин-2-іл)-метанон
47		[4-(6-Аміно-4-метокси-піридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-(4-метокси-5-феноксі-піридин-2-іл)-метанон
48		(6-Аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-[5-(2-циклопропіл-етокси)-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
49		[4-(6-Аміно-4-метокси-піридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(4-фторфеноксі)-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
50		(1R)-1-[(2R)-4-(6-аміно-4-метоксіпіридин-3-іл)-1-(5-феноксіпіридин-2-карбоніл)піперазин-2-іл]етан-1-ол
51		[3-(6-Аміно-4-метокси-піридин-3-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-8-іл]-(4-метокси-5-феноксі-піридин-2-іл)-метанон
52		(6-Аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-(4-метокси-5-фенетилокси-піридин-2-іл)-метанон

53		(6-Аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-(5-циклобутилметокси-4-метокси-піридин-2-іл)-метанон
54		[4-(6-Аміно-піридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(4-дифторметокси-фенокси)-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
55		[(R)-4-(6-Аміно-4-метокси-піридин-3-іл)-2-метоксиметил-піперазин-1-іл]-[5-(4-фторфенокси)-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
56		[4-(6-Аміно-4-метокси-піридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[4-метокси-5-(4-трифторметил-фенокси)-піридин-2-іл]-метанон
57		[4-(6-Аміно-піридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(2-фтор-бензилокси)-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
58		(1S)-1-[(2R)-4-(6-аміно-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(5-феноксипіридин-2-карбоніл)піперазин-2-іл]етан-1-ол
59		(6-Аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-[5-(2,2-диметилпроокси)-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон

60		[4-(6-Аміно-5-метокси-піридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-піридин-2-іл]-метанон
61		[4-(6-Аміно-4-метокси-піридин-3-іл)-піперазин-1-іл]-[5-циклопропілметокси-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
62		[4-(6-Аміно-піридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-циклогексилокси-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
63		[(S)-4-(6-Аміно-4-метокси-піридин-3-іл)-2-гідроксиметил-піперазин-1-іл]-[5-(4-фторфенокси)-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
64		(6-Аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-[5-(1-фформетил-циклопропілметокси)-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
65		(6-Аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-[5-етокси-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
66		[4-(6-Аміно-4-метокси-піридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-піридин-2-іл]-метанон

67		[4-(6-Аміно-піридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(2-циклопропіл-етокси)-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
68		[7-(6-Аміно-4-метокси-піридин-3-іл)-3-окса-9-аза-біцикло[3.3.1]нон-9-іл]-[4-метокси-5-фенокси-піридин-2-іл]-метанон
69		[(R)-4-(6-Аміно-4-метокси-піридин-3-іл)-2-гідроксиметил-піперазин-1-іл]-[4-метокси-5-фенокси-піридин-2-іл]-метанон
70		(6-Аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-[5-((S)-1-циклопропіл-етокси)-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
71		[(S)-4-(6-Аміно-4-метокси-піридин-3-іл)-2-гідроксиметил-піперазин-1-іл]-[4-метокси-5-фенокси-піридин-2-іл]-метанон
72		(6-Аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-[5-ізопропокси-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
73		[4-(6-Аміно-піридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[4-метокси-5-фенетилокси-піридин-2-іл]-метанон
74		[4-(6-Аміно-піридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(2,2-диметил-пропокси)-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон

75		[4-(6-Аміно-піридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[4-метокси-5-(1-метил-циклопропілметокси)-піридин-2-іл]-метанон
76		[4-(6-Аміно-піридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[4-метокси-5-пропокси-піридин-2-іл]-метанон
77		(6-Аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-[5-((R)-1-циклопропіл-етокси)-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
78		[4-(6-Аміно-4-метил-піридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-циклопропілметокси-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
79		[4-(6-Аміно-піридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-((S)-1-циклопропіл-етокси)-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
80		[4-(6-Аміно-піридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[4-метокси-5-(4-трифторметокси-фенокси)-піридин-2-іл]-метанон
81		[(R)-4-(6-Аміно-піридин-3-іл)-2-гідроксиметил-піперазин-1-іл]-[4-метокси-5-фенокси-піридин-2-іл]-метанон
82		[(R)-4-(6-Аміно-піридин-3-іл)-2-гідроксиметил-піперазин-1-іл]-[4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-піридин-2-іл]-метанон

83		[4-(6-Аміно-піридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(фенокси)-4-етокси-піридин-2-іл]-метанон
84		(6-Аміно-4-циклопропокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-[5-(фенокси)-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
85		[4-(6-Аміно-4-етокси-піридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[4-метокси-5-(фенокси)-піридин-2-іл]-метанон
86		(6-Аміно-4-пропокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-[5-(фенокси)-4-метокси-піридин-2-іл]-метанон
87		5-Етокси-6-(1-{4-метокси-5-[4-(трифторметил)фенокси]піридин-2-карбоніл}піперидин-4-іл)піридазин-3-амін
88		[4-(6-Аміно-піридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(4-фторфенокси)-4-етокси-піридин-2-іл]-метанон
89		[3-(6-Аміно-піридазин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-іл]-[4-етокси-5-(4-фторфенокси)-піридин-2-іл]-метанон
90		6-(1-{4-Метокси-5-[4-(трифторметил)фенокси]піридин-2-карбоніл}піперидин-4-іл)-5-метилпіридазин-3-амін

91		5-Метокси-6-(1-{5-[4-(трифторметил)-фенокси]-піридин-2-карбоніл}піперидин-4-іл)-піридазин-3-амін
92		4-Метокси-5-[1-(4-метокси-5-{[транс-3-(трифторметил)циклобутил]-метокси}-піридин-2-карбоніл)-піперидин-4-іл]піридин-2-амін
93		4-Метокси-5-[1-(4-метокси-5-{[(цис-3-(трифторметил)-циклобутил]метокси}-піридин-2-карбоніл)піперидин-4-іл]піридин-2-амін
94		4-Метокси-5-(1-{4-метокси-5-[(2)-3,3,3-трифтор-2-метилпропокси]-піридин-2-карбоніл}піперидин-4-іл)піридин-2-амін
95		5-(1-{5-[(2,2-Дифторциклобутил)-метокси]-4-метокси-піридин-2-карбоніл}-піперидин-4-іл)-4-метоксипіридин-2-амін

У одному варіанті здійснення винахід стосується будь-якої зі сполук 1-95, представлених в Таблиці 1 вище, і їх фармацевтично прийнятних солей.

5 У іншому варіанті здійснення винахід стосується будь-якої зі сполук 6, 16, 17, 33, 34, 40, 41, 44, 54, 57, 80, 83 і 88, представлених в Таблиці 1; і їх фармацевтично прийнятних солей.

У іншому варіанті здійснення винахід стосується будь-якої зі сполук 29, 31, 49, 56, 66, 85, 87 і 90, представлених в Таблиці 1; і їх фармацевтично прийнятних солей.

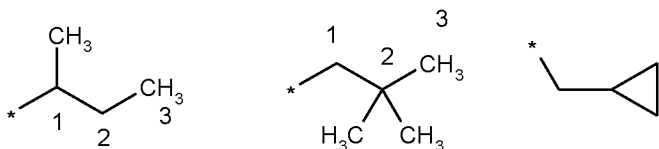
Загальні визначення

10 Терміни, які конкретно не визначені в даній заявці, повинні мати значення, які могли би бути дані їм фахівцями в даній галузі в контексті даного розкриття і контексту. У контексті даного опису, однак, якщо не визначено інше, наступні терміни мають вказане значення, і до них застосовні наступні умовні позначення.

15 У групах, радикалах або фрагментах, визначених нижче, кількість атомів вуглецю часто вказується перед групою, наприклад, C<sub>1-6</sub>-алкіл означає алкільну групу або радикал, які містять 1-6 атомів вуглецю. Як правило, в групах, таких як HO, H<sub>2</sub>N, (O)S, (O)<sub>2</sub>S, NC (ціано), HOOC, F<sub>3</sub>C або т. п., фахівець може бачити точку(точки) приєднання радикала до молекули з вільних валентностей самої цієї групи. Що стосується об'єднаних груп, які включають дві або більше підгрупи, остання названа підгрупа являє собою точку приєднання радикала, наприклад, замінник "арил-C<sub>1-3</sub>-алкіл" означає арильну групу, яка зв'язана з C<sub>1-3</sub>-алкіл-групою, остання з яких зв'язана з ядром або з групою, до якої приєднаний цей замінник.

Якщо сполука за даним винаходом представлена як хімічна назва і у вигляді формули, у випадку якої-небудь невідповідності перевагу має формула.

25 Зірочка може використовуватися у підформулах для вказівки зв'язку, який з'єднаний з ядром молекули, як визначено.



Термін "заміщений" в контексті даної заявки, означає, що будь-який один або кілька атомів водню на вказаному атомі замінений вибором з вказаної групи, за умови, що нормальна валентність вказаного атома не перевищена, і що заміщення приводить до стабільної сполуки.

Якщо спеціально не вказано, у всіх розділах опису і прикладеній формулі винаходу дана хімічна формула або назва повинні охоплювати таутомери і всі стерео-, оптичні і геометричні ізомери (наприклад, енантіомери, діастереомери, E/Z-ізомери і т. д.) і їх рацемати, а також суміші при різних пропорціях окремих енантіомерів, суміші діастереомерів або суміші будь-якої з вищезгаданих форм, де існують такі ізомери і енантіомери, а також солі, включаючи їх фармацевтично прийнятні солі, і їх сольвати, такі як, наприклад, гідрати, включаючи сольвати вільних сполук або сольвати солі сполуки.

Енантіомерно чисті сполуки за даним винаходом або проміжні сполуки можуть бути отримані шляхом асиметричного синтезу, наприклад, шляхом отримання і подальшого розділення придатних діастереомерних сполук або проміжних сполук, які можуть бути розділені відомими способами (наприклад, хроматографічним розділенням або кристалізацією) і/або з використанням хіральних реагентів, таких як хіральні вихідні речовини, хіральні каталізатори або хіральні допоміжні речовини.

Крім того, фахівцям в даній галузі відомо, як можна отримати енантіомерно чисті сполуки з відповідних рацемічних сумішей, наприклад хроматографічним розділенням відповідних рацемічних сумішей на хіральних стаціонарних фазах; або шляхом розділення рацемічної суміші з використанням придатного розділяючого агента, наприклад шляхом утворення діастереомерної солі рацемічної сполуки з оптично активними кислотами або основами з подальшим розділенням солей і виділенням бажаної сполуки з солі; або шляхом дериватизації відповідних рацемічних сполук з використанням оптично активних хіральних допоміжних реагентів з подальшим розділенням діастереомерів і видаленням хіральної допоміжної групи; або шляхом кінетичного розділення рацемату (наприклад, ферментативного розділення); шляхом енантіоселективної кристалізації з конгломерату енантіоморфних кристалів у придатних умовах; або шляхом (фракційної) кристалізації з придатного розчинника в присутності оптично активної хіральної допоміжної речовини.

Фраза "фармацевтично прийнятний" використовується в даній заявці для позначення тих сполук, речовин, композицій і/або лікарських форм, які в рамках зваженого медичного висновку підходять для використання в контакт з тканинами людей і тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції або інших проблем або ускладнень, пропорційно з розумним співвідношенням користь/ризик. У контексті даної заявки термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується похідних розкритих сполук, де вихідна сполука модифікована шляхом утворення її кислотних або лужних солей. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, але не обмежуються цим, солі лужних залишків, таких як аміни, утворені з мінеральними або органічними кислотами; лужні або органічні солі кислотних залишків, таких як карбонові кислоти; і т. п.

Наприклад, такі солі включають солі бензолсульфонової кислоти, бензойної кислоти, лимонної кислоти, етансульфонової кислоти, мурашиної кислоти, фумарової кислоти, гентизинової кислоти, бромістоводневої кислоти, хлористоводневої кислоти, малеїнової кислоти, яблучної кислоти, малонової кислоти, мигдалевої кислоти, метансульфонової кислоти, 4-метил-бензолсульфонової кислоти, фосфорної кислоти, саліцилової кислоти, бурштинової кислоти, сірчаної кислоти, винної кислоти і трифтороцтової кислоти.

Інші фармацевтично прийнятні солі можуть бути утворені з катіонами з аміаку, L-аргініну, кальцію, 2,2'-імінобісетанолу, L-лізину, магнію, N-метил-D-глюкаміну, калію, натрію і трис(гідроксиметил)амінометану.

Фармацевтично прийнятні солі за даним винаходом можуть бути синтезовані з вихідної сполуки, яка містить лужну або кислотну групу, звичайними хімічними способами. Як правило, такі солі можна отримати шляхом взаємодії вільних кислотних або основних форм цих сполук з достатньою кількістю відповідної основи або кислоти у воді або в органічному розріджувачі, такому як простий ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил, або їх суміш.

Солі інших кислот, крім вказаних вище, які, наприклад, корисні для очищення або виділення сполук за даним винаходом (наприклад, трифторацетатні солі, формиати), також становлять

частину винаходу.

Термін галоген, як правило, означає фтор, хлор, бром і йод.

Термін "C<sub>1-n</sub>-алкіл", де n являє собою ціле число, вибране з групи, яка складається з 2, 3, 4, 5 або 6, переважно 4 або 6, або окремо, або в комбінації з іншим радикалом, означає ациклічний насичений розгалужений або лінійний вуглеводневий радикал з 1-n кількістю С атомів. Наприклад термін C<sub>1-5</sub>-алкіл охоплює радикали H<sub>3</sub>C-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)- і H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-.

Термін "C<sub>3-n</sub>-циклоалкіл", де n являє собою ціле число від 4 до n, або окремо, або в комбінації з іншим радикалом, означає циклічний насичений нерозгалужений вуглеводневий радикал з 3-n кількістю С атомів. Наприклад, термін C<sub>3-7</sub>-циклоалкіл включає циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил.

Термін "галоген", що додається до "алкільної", "алкіленової" або "циклоалкільної" групи (насиченої або ненасиченої), означає таку алкільну або циклоалкільну групу, де один або кілька атомів водню заміщені атомом галогену, вибраним з фтору, хлору або броду, переважно фтору і хлору, особливо переважним є фтор. Приклади включають: H<sub>2</sub>FC-, HF<sub>2</sub>C-, F<sub>3</sub>C-. Аналогічним чином, термін "галоген", що додається до арильної групи (наприклад, фенілу), означає, що один або кілька атомів водню заміщені атомом галогену, вибраним з фтору, хлору або броду, переважно фтору і хлору, особливо переважним є фтор.

Термін "карбоцикліл", що використовується або окремо, або в комбінації з іншим радикалом, означає моно-, бі- або трициклічну кільцеву структуру, що складається з 3-9 атомів вуглецю і необов'язково гетероатому, вибраного з групи, яка складається з N, O і S. Термін "карбоцикліл" стосується повністю насичених кільцевих систем і охоплює конденсовані, зв'язані місточковим зв'язком і спіроциклічні системи.

Багато з наведених вище термінів можуть використовуватися повторно у визначенні формули або групи і в кожному випадку мають одне зі значень, наведених вище, незалежно один від одного.

У даній заявці представлені сполуки, які можуть модулювати функцію TRPC6. Також представлені способи застосування цих сполук. Деякі варіанти здійснення забезпечують спосіб модуляції функції TRPC6 в клітині або в організмі тварини, що включає введення ефективної кількості сполуки, що інгібує функцію TRPC6, де сполука інгібує TRPC6-опосередкований потік іонів. Деякі варіанти здійснення забезпечують спосіб модуляції функції TRPC6 в клітині або в організмі тварини, що включає введення ефективної кількості сполуки, що інгібує функцію TRPC6, де сполука інгібує TRPC6-опосередкований притік кальцію. Деякі варіанти здійснення забезпечують спосіб модуляції функції TRPC6 в клітині або в організмі тварини, що включає введення ефективної кількості сполуки, що інгібує функцію TRPC6, де сполука інгібує TRPC6-опосередковану реорганізацію цитоскелету або зміну морфології клітин. Деякі варіанти здійснення забезпечують спосіб модуляції функції TRPC6 в клітині, що включає введення в клітину ефективної кількості сполуки, що інгібує функцію TRPC6, де сполука інгібує вихідний потік, опосередкований TRPC6. Деякі варіанти здійснення забезпечують спосіб модуляції функції TRPC6 в клітині, що включає введення в клітину ефективної кількості сполуки, що інгібує функцію TRPC6, де сполука інгібує вхідний потік, опосередкований TRPC6. Деякі варіанти здійснення забезпечують спосіб модуляції функції TRPC6 в клітині, що включає введення в клітину ефективної кількості сполуки, що інгібує функцію TRPC6, при цьому сполука інгібує як вхідний, так і що вихідний потоки, опосередковані TRPC6. Деякі варіанти здійснення забезпечують спосіб модуляції функції TRPC6 в клітині, що включає введення в клітину ефективної кількості сполуки, що інгібує функцію TRPC6, де сполука інгібує TRPC6-опосередковані збільшення концентрації внутрішньоклітинного кальцію. Деякі варіанти здійснення забезпечують спосіб модуляції функції TRPC6 в клітині, що включає введення в клітину ефективної кількості сполуки, що інгібує функцію TRPC6, де сполука інгібує зміни в морфології клітини. Деякі варіанти здійснення також забезпечують спосіб профілактики або лікування захворювання або стану, пов'язаного з функцією TRPC6, у суб'єкта, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки, що інгібує функцію TRPC6, де сполука інгібує вхідний потік, опосередкований TRPC6. Деякі варіанти здійснення забезпечують спосіб профілактики або лікування захворювання або стану, пов'язаного з функцією TRPC6, у суб'єкта, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки, що інгібує функцію TRPC6, де сполука інгібує вихідний потік, опосередкований TRPC6. Деякі варіанти здійснення також забезпечують спосіб профілактики або лікування захворювання або стану, пов'язаного з функцією TRPC6, у суб'єкта, що включає введення суб'єкту терапевтично

ефективної кількості сполуки, що інгібує функцію TRPC6, де сполука інгібує як вхідний, так і вихідний потік, опосередкований TRPC6. Деякі варіанти здійснення забезпечують спосіб профілактики або лікування захворювання або стану, пов'язаного з функцією TRPC6, у суб'єкта, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки, що інгібує функцію TRPC6, де сполука інгібує потік іонів, опосередкований TRPC6. Потрібно зазначити, що інгібування певного потоку стосується здатності сполуки інгібувати цей потік (наприклад, вхідний і/або вихідний) в аналізі *in vitro* або *in vivo*. Інгібування певного потоку в аналізі *in vivo* або *in vitro* слугуватиме як приблизне значення для певної функціональної активності конкретної сполуки.

Даний винахід стосується способів лікування TRPC6-опосередкованого розладу у суб'єкта, при цьому спосіб включає введення ефективної кількості сполуки за винаходом, де кожна з вказаних вище змінних описана в даній заявці, наприклад, в детальному описі, наведеному нижче.

Даний винахід також стосується способу лікування TRPC6-опосередкованого розладу у суб'єкта, де спосіб включає введення композиції, що включає сполуку за винаходом і фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач або носій.

Даний винахід також стосується способу лікування TRPC6-опосередкованого розладу у суб'єкта, де спосіб включає введення композиції, що включає сполуку за винаходом і фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач або носій, і TRPC6-опосередкований розлад вибраний з групи, яка складається з гіпертрофії серця, ішемії, ішемічного реперфузійного пошкодження, гіпертензії, легеневої артеріальної гіпертензії, ідіопатичної легеневої артеріальної гіпертензії, рестенозу, хронічного обструктивного захворювання легень, кістозного фіброзу, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, хвороби Гентингтона, аміотрофічного бічного склерозу (ALS), індукованих травмами мозкових порушень, астми, хронічного обструктивного захворювання легень, ревматоїдного артриту, остеоартриту, запального захворювання кишечника, розсіяного склерозу, м'язової дистрофії, прееклампсії і індукованої вагітністю гіпертензії, неалкогольного стеатогепатиту, фокально-сегментарного гломерулосклерозу, нефротичного синдрому, діабетичної нефропатії або діабетичного ниркового захворювання, ниркової недостатності, термінальної хронічної ниркової недостатності, ішемії або ішемічного реперфузійного пошкодження, раку, IPF (ідіопатичного фіброзу легень), ARDS (гострого респіраторного дистрес-синдрому), емфіземи і діабету.

Якщо не вказано інше, у всіх розділах опису і прикладеній формулі винаходу дана хімічна формула або назва повинні охоплювати таутомери і всі стерео-, оптичні і геометричні ізомери (наприклад, енантіомери, діастереомери, E/Z-ізомери і т. д.) і їх рацемати, а також суміші при різних пропорціях окремих енантіомерів, суміші діастереомерів або суміші будь-якої з вищезгаданих форм, де існують такі ізомери і енантіомери, а також солі, включаючи їх фармацевтично прийнятні солі, і їх сольвати, такі як, наприклад, гідрати, включаючи сольвати вільних сполук або сольвати солі сполуки.

Деякі зі сполук в таблиці 1 можуть існувати в більш ніж одній таутомерній формі. Винахід включає способи використання всіх таких таутомерів.

Винахід включає фармацевтично прийнятні похідні сполук за винаходом. "Фармацевтично прийнятне похідне" стосується будь-якої фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, або будь-якої іншої сполуки, що при введенні пацієнту здатно забезпечити (прямо або непрямо) сполуку, корисну для винаходу, або її фармакологічно активний метаболіт або фармакологічно активний залишок. Під фармакологічно активним метаболітом потрібно розуміти будь-яку сполуку за винаходом, здатну метаболізуватися ферментативно або хімічно. Це включає, наприклад, гідроксильовані або окислені похідні сполуки за винаходом.

У контексті даної заявки термін "фармацевтично прийнятні солі" стосується похідних розкритих сполук, де вихідна сполука модифікована шляхом утворення її кислотних або лужних солей. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, але не обмежуються цим, солі лужних залишків, таких як аміни, утворені з мінеральними або органічними кислотами; лужні або органічні солі кислотних залишків, таких як карбонові кислоти; і т.п. Наприклад, такі солі включають ацетати, аскорбати, бензолсульфонати, бензоати, бесилати, бікарбонати, бітартрати, броміди/гідроброміди, едетати, камсилати, карбонати, хлориди/гідрохлориди, цитрати, едисилати, етандисульфони, естолати, есилати, форміати, фумарати, глюцептати, глюконати, глутамати, гліколяти, гліколіларсенілати, гексилрезорцинати, гідрабаміни, гідроксималеати, гідроксинафтоати, йодиди, ізотіонати, лактати, лактобінати, малати, малеати, манделати, метансульфонати, метилброміди, метилнітрати, метилсульфати, муцинати, нітрати, оксалати, памоати, пантотенати, фенілацетати, фосфати/дифосфати, полігалактуронати, пропіонати, саліцилати, стеарати, субацетати, сукцинати, сульфаміди, сульфати, танати, тартрати, теоклати, толуолсульфонати, триетіодиди, трифторацетати,

амонієві солі, бензатини, хлорпрокаїни, холіни, діетаноламіни, етилендіаміни, меглуміни і прокаїни. Інші фармацевтично прийнятні солі можуть бути утворені з катіонами з металів, таких як алюміній, кальцій, літій, магній, калій, натрій, цинк і т. п. (Також див. Pharmaceutical salts, Birge S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19)

5 Фармацевтично прийнятні солі за даним винаходом можуть бути синтезовані з вихідної сполуки, яка містить лужну або кислотну групу, звичайними хімічними способами. Як правило, такі солі можна отримати шляхом взаємодії цих сполук у формі вільної кислоти або основи з достатньою кількістю відповідної основи або кислоти у воді або в органічному розріджувачі, такому як простий ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил, або їх суміш.

10 Солі інших кислот, відмінних від вказаних вище, які, наприклад, корисні для очищення або виділення сполук за даним винаходом (наприклад, трифторацетатні солі), також становлять частину винаходу.

Крім того, в обсяг винаходу входить застосування проліків сполук за винаходом. Проліки включають такі сполуки, які, внаслідок простого хімічного перетворення, модифікуються з утворенням сполук за винаходом. Прості хімічні перетворення включають гідроліз, окиснення і відновлення. Зокрема, коли проліки вводять пацієнту, проліки можуть перетворюватися в сполуку, розкрити вище, надаючи таким чином бажаний фармакологічний ефект.

Сполуки за винаходом також включають їх ізотопно-мічені форми. Ізотопно-мічена форма активної речовини комбінації за даним винаходом ідентична вказаній активній речовині, за винятком того, що один або кілька атомів вказаної активної речовини заміщені атомом або атомами, що має атомну масу або масове число, відмінні від атомної маси або масового числа вказаного атома, які звичайно зустрічаються в природі. Приклади ізотопів, які легко доступні комерційно і які можуть бути включені в активну речовину комбінації за даним винаходом відповідно до добре відомих процедур, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору і хлору, наприклад,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  і  $^{36}\text{Cl}$ , відповідно. Передбачається, що активна речовина комбінації за даним винаходом, її проліки або фармацевтично прийнятна сіль такої сполуки, що містить один або кілька з вищезгаданих ізотопів і/або інших ізотопів інших атомів, входить в обсяг даного винаходу.

Сполуками за винаходом є тільки такі сполуки, які вважаються "хімічно стабільними", як повинно бути зрозуміло фахівцям в даній галузі. Наприклад, сполука, яка може мати "вільну валентність" або "карбаніон", не є сполуками, що передбачаються способами винаходу, розкритими в даній заявці.

Для всіх сполук, описаних вище в даній заявці, у випадку, якщо номенклатура знаходиться в суперечності зі структурою, потрібно розуміти, що сполука визначається структурою.

35 Перелік аббревіатур

AA	Оцтова кислота
ACN/MeCN	Ацетонітрил
водн.	Водний
ВЕН	Колонка з гібридними частинками з етиленовим місточком
ВОС	Трет-бутилоксикарбоніл
°C	Градуси Цельсія
CDI	Ді(імідазол-1-іл)метанон
CPhos-3G-паладацикл метансульфонат	Метансульфонато(2-дициклогексилфосфіно-2',6'-біс(диметиламіно)-1,1'-біфеніл)(2'-аміно-1,1'-біфеніл-2-іл)паладій(II)
DCM	Дихлорметан
DIPEA	N,N-діізопропілетиламін
DMF	N,N-диметилформаїд
DMA	N,N-диметилацетамід
DMSO	Диметилсульфоксид
DTAD	Ди-трет-бутилазодикарбоксилат
EE	Діетиловий ефір
екв.	Еквівалент
ESI-МС	Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням
EtOH	Етанол
EtOAc/ EE	Етилацетат
Год.	Година
H <sub>2</sub>	Водень
H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Фосфорна кислота
HATU	N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-іл)уроній гексафторфосфат
HCl	Хлористоводнева кислота
ВЕРХ	Високо-ефективна рідинна хроматографія
MeOH	Метанол
хв.	Хвилина
MeI	Йодметан
мл	Мілілітр
МС	Мас-спектр
NaN	Гідрид натрію
NaOH	Гідроксид натрію
NMP	N-метил-2-піролідинон
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	Трис(добензиліденацетон)дипаладій(0)
Pd/C	Паладій на вуглі
PdCl <sub>2</sub> (dppf)CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	[1,1'-Біс(дифенілфосфіно)фероцен]-дихлорпаладій(II) дихлорметан
Pd(OH) <sub>2</sub>	Гідроксид паладію
PE	Петролейний ефір
RP	Обернена фаза
rt або RT	Кімнатна температура (близько 25 °C)
НФХ	Надкритична флюїдна хроматографія
TBTU	Бензотриазоліл тетраметилуроній тетрафторборат
TFA	Трифтороцтова кислота
THF	Тетрагідрофуран
ТШХ	Тонкошарова хроматографія на SiO <sub>2</sub>
Xantphos	4,5-Біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен
Xphos 2 <sup>го</sup> покоління	Хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладій(II)
TRP	Трифенілфосфін

Загальні способи: Якщо не вказано інше, всі реакції здійснюють при кімнатній температурі (близько 25 °C), в інертній атмосфері (наприклад, Аргон, N<sub>2</sub>) і у безводних умовах. Всі сполуки охарактеризовані щонайменше одним з наступних методів: <sup>1</sup>H ЯМР, ВЕРХ, МС, ВЕРХ-МС або температура плавлення.

5

Звичайно розвиток реакції контролюють тонкошаровою хроматографією (ТШХ) або ВЕРХ-

МС. Проміжні сполуки і продукти очищують з використанням щонайменше одного з наступних методів:

Флеш-хроматографія на силікагелі, Перекристалізація, Надкритична рідинна (SCF) Хіральна ВЕРХ з використанням колонки 3,0×25,0 см RegisPack, елюювання з використанням ізократичної суміші MeOH, ізопропіламіну (IPA) і надкритичного діоксиду вуглецю при 125 бар; 80 мл/хв., і/або Обернено-фазовою ВЕРХ з використанням C18 напівпрепаративної колонки, елюювання з градієнтом:

- MeCN+0,1 % TFA і H<sub>2</sub>O+0,1 % TFA,
- MeCN+0,1 % мурашиної кислоти і H<sub>2</sub>O+0,1 % мурашиної кислоти, або
- MeCN і H<sub>2</sub>O, що містить 2,5 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>
- MeCN і H<sub>2</sub>O+0,1 % TFA,
- MeCN і H<sub>2</sub>O+0,1 % NH<sub>3</sub>,
- MeCN і H<sub>2</sub>O і 0,1 % TFA
- MeCN і H<sub>2</sub>O і 0,1 % NH<sub>3</sub>

Аналітичні дані

Дані мас-спектрометричного аналізу (MS) представлені для маси, що спостерігається (наприклад, [M+H]<sup>+</sup>). Метод ВЕРХ, що використовується для того, щоб охарактеризувати сполуки за винаходом, описаний в Таблиці 2.

Таблиця 2

Методи ВЕРХ

Метод	Рухома фаза А	Рухома фаза В	Градієнт			Потік (мл/хв.)	Колонка
			Час (хв.)	% А	% В		
А	0,1 % мурашиної кислоти у воді	0,1 % мурашиної кислоти в MeCN	0	95,0	5,0	0,8	ВЕН 2,5×50мм C18, діаметр частинок 1,7 мкм
			1,0	5,0	95,0		
			1,3	5,0	95,0		
			1,4	95,0	5,0		
			1,7	95,0	5,0		

Цей метод використовують в інших таблицях в цьому розділі для даних ESI-МС і часі утримування.

Якщо використовують інший ВЕРХ-МС метод, це вказано в тексті

Метод 1

ESI+/- режим іонізації. Колонка: CSH C18 2,1×50мм, діаметр частинок 1,7 мкм. Градієнт: 90 %А до 100 %В протягом 1,19 хвилини утримування при 100 %В до 1,70 хвилин. Швидкість потоку 0,8 мл/хв. А= (95 % води+5 % ацетонітрилу+0,05 % мурашиної кислоти) В=(ацетонітрил+0,05 % мурашиної кислоти).

Метод 2

ESI+/- режим іонізації. Колонка: ВЕН 2,1×50мм C18, діаметр частинок 1,7 мкм. Градієнт: 90 %А до 100 %В протягом 4,45 хвилини утримування при 100 %В до 4,58 хвилин. Швидкість потоку 0,8 мл/хв. А= (95 % води+5 % ацетонітрилу+2,5мМ бікарбонату амоній) В=(ацетонітрил).

Метод 3

ESI+/- режим іонізації. Колонка: ВЕН 2,1×50мм C18, діаметр частинок 1,7 мкм. Градієнт: 90 %А до 95 %В протягом 1,19 хвилини утримування при 95 %В до 1,70 хвилин. Швидкість потоку 0,8 мл/хв. А= (95 % води+5 % ацетонітрилу+2,5мМ бікарбонату амоній) В=(ацетонітрил).

Метод 4

ESI+/- режим іонізації. Колонка HSS T3 2,1×100мм, діаметр частинок 1,8 мкм. Градієнт: 100 %А утримування протягом 1,00 хвилини, 100 %А до 95 %В протягом 4,50 хвилини утримування при 100 %В до 4,91 хвилини. Швидкість потоку 0,6 мл/хв. А= (95 % води+5 % ацетонітрилу+0,05 % мурашиної кислоти) В= (ацетонітрил+0,05 % мурашиної кислоти).

Метод 5

ESI+/- режим іонізації. Колонка: CSH C18 2,1×50мм, діаметр частинок 1,7 мкм: Градієнт:90 %А до 100 %В протягом 4,45 хвилини утримування при 100 %В до 4,58 хвилини. Швидкість потоку 0,8 мл/хв. А= (95 % води+5 % ацетонітрилу+0,05 % мурашиної кислоти) В=(ацетонітрил+0,05 % мурашиної кислоти).

Метод 6

ESI+/- режим іонізації. Колонка: HSS T3 2,1×100мм, діаметр частинок 1,8 мкм. Градієнт:

95 %A до 100 %B протягом 3,65 хвилини, утримування при 100 %B до 4,95 хвилини. Швидкість потоку 0,6 мл/хв. Температура колонки 60 градусів Цельсія. A= (95 % води+5 % ацетонітрилу+0,05 % мурашиної кислоти) B= (ацетонітрил+0,05 % мурашиної кислоти).

Метод 7 (температура колонки 60 °C)

5

Рухома фаза А	Рухома фаза В	Градiєнт			Потiк (мл/хв.)	Колонка
		Час (хв.)	%А	%В		
0,1 % TFA у водi	ACN	0	97,0	3,0	2,2	Sun fire C18_3,0×30 мм, дiаметр частинок 2,5 мкм,
		0,2	97,0	3,0		
		1,2	0,0	100,0		
		1,25	0,0	100,0		
		1,4	0,0	100,0		

Метод 8 (температура колонки 40 °C)

Рухома фаза А	Рухома фаза В	Градiєнт			Потiк (мл/хв.)	Колонка
		Час (хв.)	%А	%В		
Надкритичний дiоксид вуглецю	EtOH 20 мМ NH <sub>3</sub>	0	60	40	4,0	CHIRAL ART® Cellulose SC_4,6×250 мм, дiаметр частинок 5мкм
		10	60	40		

10

Метод 9

Рухома фаза А	Рухома фаза В	Градiєнт			Потiк (мл/хв.)	Колонка
		Час (хв.)	%А	%В		
0,1 % TFA у водi	ACN 0,08 % TFA	0	95,0	5,0	1,5	Sun fire C18_3,0×30 мм, дiаметр частинок 2,5 мкм
		1,3	0,0	100,0		
		1,5	0,0	100,0		
		1,6	95,0	5,0		

Метод 10 (температура колонки 60 °C)

Рухома фаза А	Рухома фаза В	Градiєнт			Потiк (мл/хв.)	Колонка
		Час (хв.)	%А	%В		
0,1 % TFA у водi	ACN	0	97,0	3,0	2,2	Zorbax Stable Bond C18_3,0×30 мм, дiаметр частинок 1,8мкм
		0,2	97,0	3,0		
		1,2	0,0	100,0		
		1,25	0,0	100,0		
		1,4	0,0	100,0		
		1,4	0,0	100,0		

15

Метод 11

Рухома фаза А	Рухома фаза В	Градiєнт			Потiк (мл/хв.)	Колонка	Т°
		Час (хв.)	%А	%В			
0,1 % NH <sub>3</sub> у водi	ACN	0	97,0	3,0	2,2	XBridge C18_3,0×30 мм, дiаметр частинок 2,5 мкм	60 °C
		0,2	97,0	3,0			
		1,2	0,0	100,0			
		1,25	0,0	100,0			
		1,4	0,0	100,0			

20

Метод 12

Рухома фаза А	Рухома фаза В	Гradient			Потік (мл/хв.)	Колонка	T°
		Час (хв.)	%А	%В			
0,1 % TFA у воді	ACN	0	99,0	1,0	1,5	Sun fire C18_2,1×30 мм, діаметр частинок 2,5 мкм	60 °C
		0,02	99,0	1,0			
		1,00	0,0	100,0			
		1,10	0,0	100,0			

## Метод 13

Рухома фаза А	Рухома фаза В	Гradient			Потік (мл/хв.)	Колонка	T°
		Час (хв.)	%А	%В			
0,1 % NH <sub>3</sub> у воді	ACN	0	95,0	5,0	1,5	XBridge C18_3,0×30 мм, діаметр частинок 2,5 мкм	60 °C
		1,3	0,0	100,0			
		1,5	0,0	100,0			
		1,6	95	5,0			

## 5 Метод 14

Рухома фаза А	Рухома фаза В	Гradient			Потік (мл/хв.)	Колонка	T°
		Час (хв.)	%А	%В			
0,5 % H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> у воді	0,5 % H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> в ACN	0	95,0	5,0	1,2	Halo C18_4,6 мм ×15 см, діаметр частинок 2,7 мкм	15 °C
		1	95,0	5,0			
		4	70,0	30,0			
		5	62,5	37,5			
		7,5	61	39			
		10	2	98			
		12	2	98			

## ПРИКЛАДИ СИНТЕЗУ

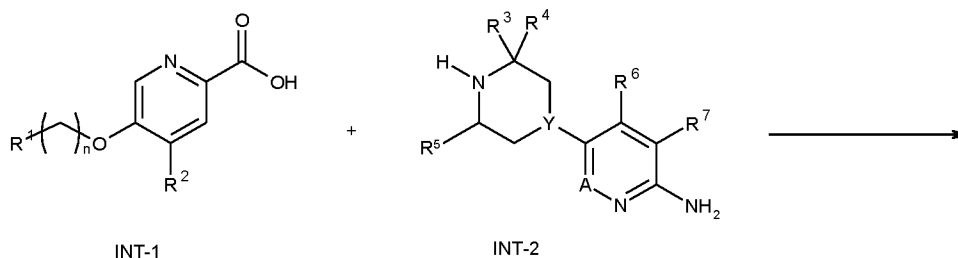
10 Наступні приклади є ілюстративними, і, як повинно бути зрозуміло фахівцям в даній галузі, конкретні реагенти або умови можна змінити в міру необхідності для окремих сполук без зайвого експериментування.

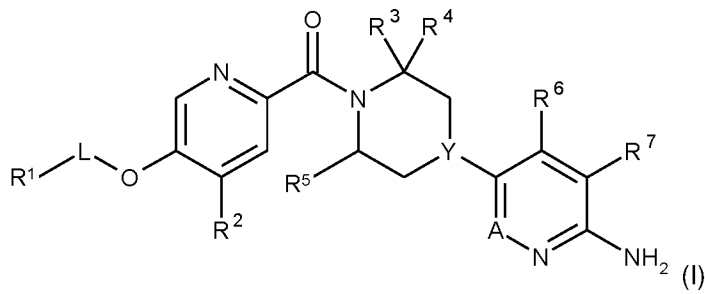
15 Сполуки за винаходом можна отримати з використанням загальних способів і прикладів, представлених нижче, і способів, відомих фахівцям у даній галузі. Оптимальні реакційні умови і час реакції можуть варіюватися залежно від конкретних реагентів, що використовуються. Якщо не вказано інше, фахівець в даній галузі може легко вибрати розчинники, температуру, тиск і інші умови реакції. Конкретні процедури представлені в розділі "Приклади синтезу". Проміжні сполуки, що використовуються в способах синтезу нижче, або комерційно доступні, або їх легко можна отримати способами, відомими фахівцям в даній галузі. Хід реакції можна контролювати звичайними методами, такими як тонкошарова хроматографія (ТШХ) або високоефективна рідинна хроматографія з мас-спектрометрією (ВЕРХ-МС). Проміжні сполуки і продукти можна очистити способами, відомими в даній галузі, включаючи колонкову хроматографію, ВЕРХ, препаративну ТШХ або перекристалізацію.

## Загальна процедура синтезу

25 Сполуки за винаходом, як правило, отримують шляхом взаємодії карбоксикислотної проміжної сполуки формули INT-1 з аміною проміжною сполукою формули INT-2 в придатних умовах, як показано нижче на Схемі 1.

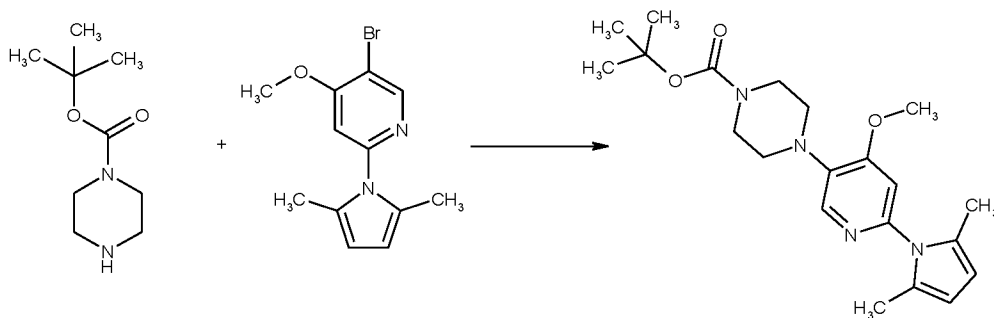
## Схема 1





Проміжні сполуки INT-1 і INT-2 відомі з рівня техніки або можуть бути отримані способами, описаними нижче. Групи/терміни R<sup>1</sup>-R<sup>7</sup>, A, Y і L мають значення, визначене вище для сполуки формули (I).

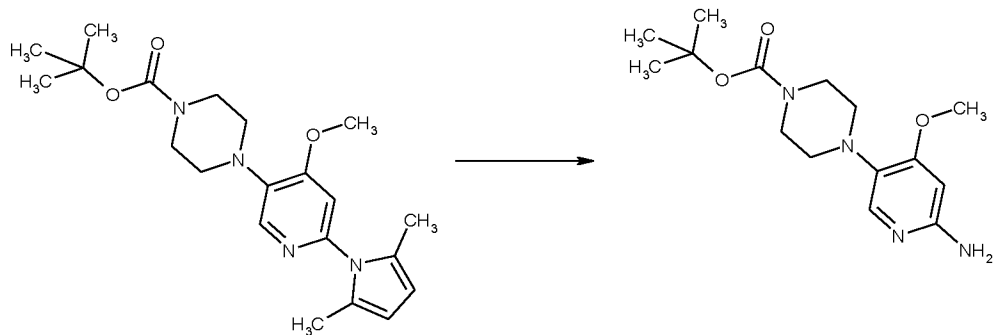
Синтез проміжних сполук  
 трет-бутиловий ефір 4-[6-(2,5-диметил-пірол-1-іл)-4-метокси-піридин-3-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти



До трет-бутилового ефіру піперазин-1-карбонової кислоти (1,0 г, 5,37 ммоль) і 5-бром-2-(2,5-диметил-пірол-1-іл)-4-метокси-піридину (1,5 г, 5,37 ммоль) в 1,4-діоксані (15 мл) додають CPhos-G3-паладацікл метансульфонат і трет-бутоксид натрію (216 мг, 16,1 ммоль) і дегазують азотом протягом 5 хв. Отриману суміш перемішують при 100 °С протягом 10 год. Реакційну суміш фільтрують через шар діоксиду кремнію, елюючи з допомогою EtOAc, і концентрують. Неочищений продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Вихід: 2,1 г (88 %) R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 1,15 хв. (Метод 1)

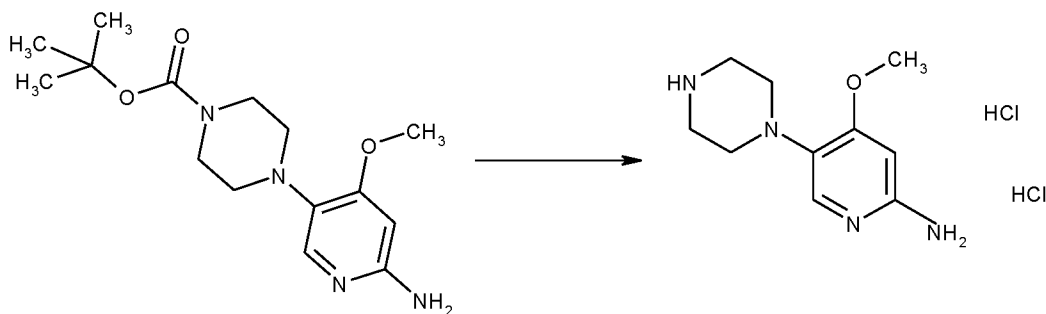
трет-бутиловий ефір 4-(6-аміно-4-метокси-піридин-3-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти



До трет-бутилового ефіру 4-[6-(2,5-диметил-пірол-1-іл)-4-метокси-піридин-3-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти (2,1 г, 4,73 ммоль) в EtOH (10 мл) і воді (5 мл) додають гідроксиламін гідрохлорид (1,64 г, 23,6 ммоль) і триметиламін (659 мкл, 4,73 ммоль) і перемішують при 80 °С протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок суспендують в DCM і фільтрують для видалення солей. Фільтрат очищують колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Вихід: 1,07 г (73 %)

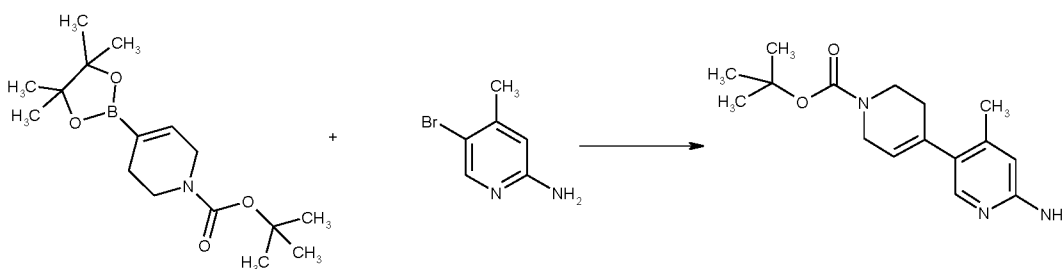
4-Метокси-5-піперазин-1-іл-піридин-2-іламін дигідрохлорид



5 До трет-бутилового ефіру 4-(6-аміно-4-метокси-піридин-3-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти (1,07 г, 3,47 ммоль) в DCM (12 мл) додають 4M HCl в 1,4-діоксані (4,34 мл, 17,35 ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску.

Вихід: 976 мг (кількісний)

трет-бутиловий ефір 6-аміно-4-метил-3',6'-дигідро-2'H-[3,4]біпіридиніл-1'-карбонової кислоти

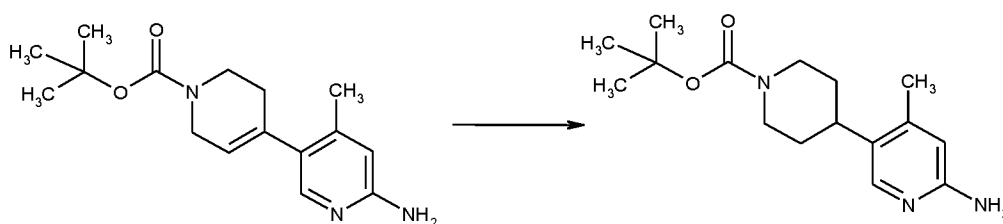


10

15 До трет-бутилового ефіру 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбонової кислоти (1,24 г, 4,01 ммоль) і 5-бром-4-метил-піридин-2-іламіну (750 мг, 4,01 ммоль) в 1,4-діоксані додають розчин  $2M Na_2CO_3$  (4,01 мл, 8,02 ммоль) і  $PdCl_2(dppf)$  (328 мг, 0,40 ммоль). Реакційну суміш дегазують азотом протягом 5 хвилин і перемішують в мікровильовій печі при  $150\text{ }^\circ\text{C}$  протягом 30 хв. Реакційну суміш розбавляють EtOAc і водою і шари розділяють. Водний шар екстрагують знову з допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають насиченим сольовим розчином, сушать над  $MgSO_4$  і концентрують у вакуумі. Залишок очищують хроматографією на силікагелі з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

20 Вихід: 1,1 г (95 %) ESI-MS:  $m/z=290 (M+H)^+$   $R_t(ВЕРХ)$ : 1,82 хв. (Метод 2)

трет-бутиловий ефір 6-аміно-4-метил-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[3,4]біпіридиніл-1'-карбонової кислоти

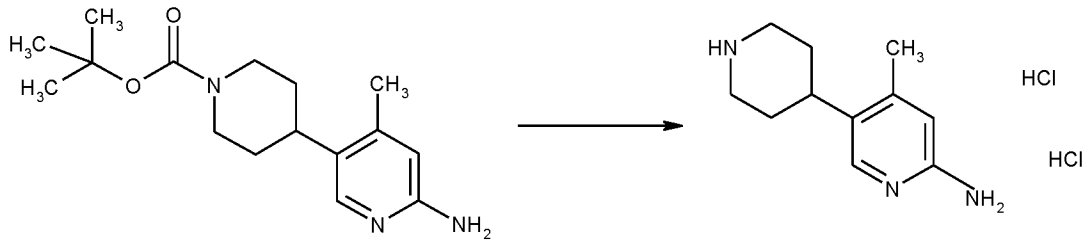


25

30 До трет-бутилового ефіру 6-аміно-4-метил-3',6'-дигідро-2'H-[3,4]біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (1,10 г, 3,80 ммоль) в MeOH (10 мл) додають Pd/C (405 мг, 0,38 ммоль) в атмосфері азоту. Реакційну суміш дегазують і піддають дії  $H_2$ (балон). Реакційну суміш фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Неочищений продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Вихід: 511 мг (46 %) ESI-MS:  $m/z=292 (M+H)^+$   $R_t(ВЕРХ)$ : 1,80 хв. (Метод 2)

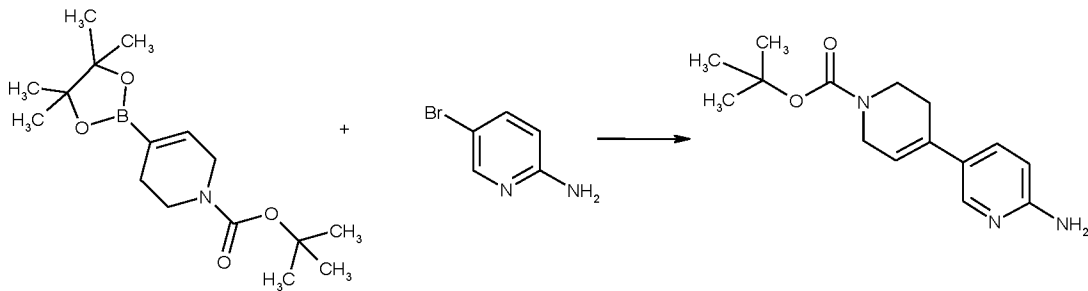
4-Метил-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[3,4]біпіридиніл-6-іламін дигідрохлорид



5 Вказану в заголовку сполуку синтезують з трет-бутилового ефіру 6-аміно-4-метил-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[3,4]біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (511 мг, 1,75 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 4-метокси-5-піперазин-1-іл-піридин-2-іламіну дигідрохлориду.

Вихід: 347 мг (75 %) ESI-MS:  $m/z=192$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 0,36 хв. (Метод 2)

трет-бутиловий ефір 6-аміно-3',6'-дигідро-2'H-[3,4]біпіридиніл-1'-карбонової кислоти



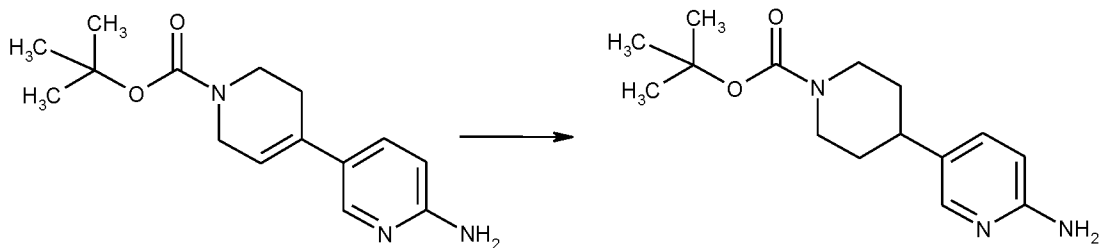
10

15 До трет-бутилового ефіру 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбонової кислоти (1,70 г, 5,50 ммоль) і 5-бром-піридин-2-іламіну (1,00 мг, 5,78 ммоль) в 1,4-діоксані додають розчин 2MNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 мл, 4,00 ммоль) і PdCl<sub>2</sub>(dppe)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (449 мг, 0,55 ммоль). Реакційну суміш дегазують азотом протягом 5 хвилин і перемішують при 120 °C протягом 16 годин. Всі леткі речовини випарюють при зниженому тиску. Неочищену речовину очищують хроматографією з нормальною фазою з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Вихід: 1,2 г (79 %)

трет-бутиловий ефір 6-аміно-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[3,4]біпіридиніл-1'-карбонової кислоти

20

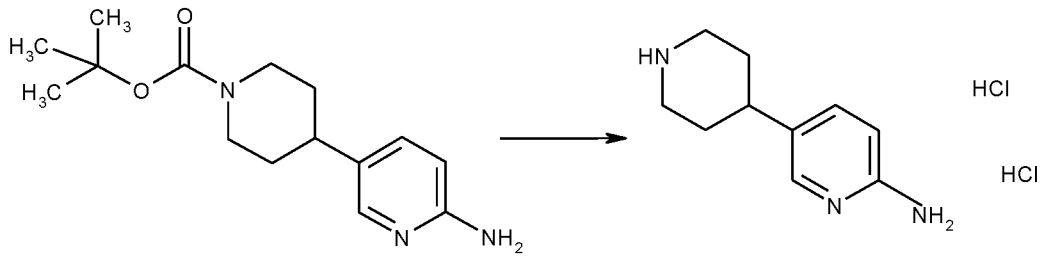


25 До трет-бутилового ефіру 6-аміно-3',6'-дигідро-2'H-[3,4]біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (45,0 г, 163,4 ммоль) в EtOH (1000 мл) додають Pd(OH)<sub>2</sub> на вуглеці (4,5 г, 32,4 ммоль) в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішують при 30 ф/дюйм<sup>2</sup>(2,109 кг/см<sup>2</sup>) у струшувальному апараті Парра протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрують через Целіт®. Фільтрат упарюють при зниженому тиску і залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Вихід: 23,7 г (79 %)

1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[3,4]біпіридиніл-6-іламін дигідрохлорид

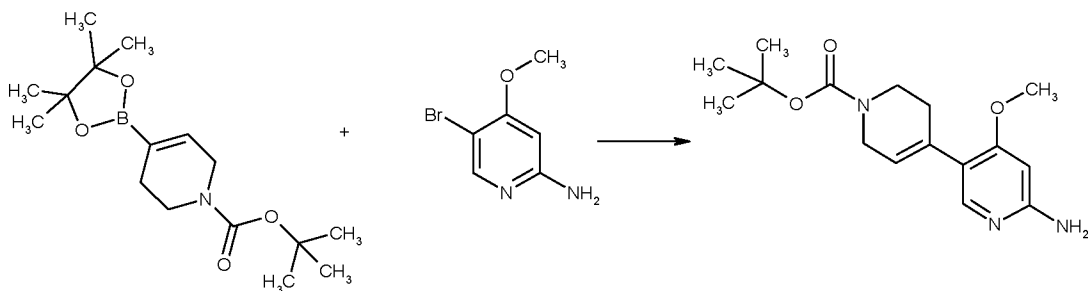
30



Вказану в заголовку сполуку синтезують з трет-бутилового ефіру 6-аміно-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[3,4]біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (800 мг, 2,88 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 4-метокси-5-піперазин-1-іл-піридин-2-іламіну дигідрохлориду.

Вихід: 694 мг (96 %)

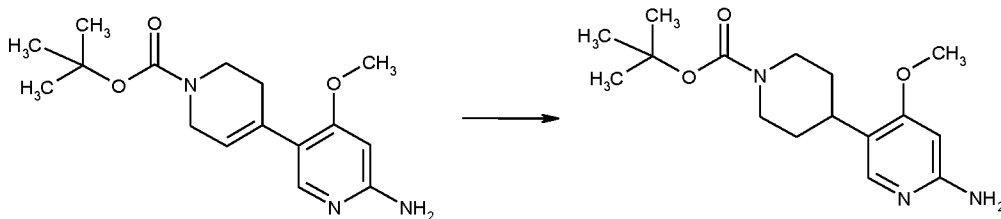
трет-бутиловий ефір 6-аміно-4-метокси-3',6'-дигідро-2'H-[3,4]біпіридиніл-1'-карбонової кислоти



До трет-бутилового ефіру 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбонової кислоти (10,0 г, 49,3 ммоль) і 5-бром-4-метокси-піридин-2-іламіну (15,2 г, 49,3 ммоль) в 1,4-діоксані (100 мл) додають розчин  $2MNa_2CO_3$  (2 мл, 148 ммоль) і  $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$  (3,93 г, 4,93 ммоль). Реакційну суміш дегазують азотом протягом 5 хвилин і перемішують при 120 °C протягом 16 годин. Всі леткі речовини випарюють при зниженому тиску. Залишок розбавляють водою і екстрагують три рази з допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають насиченим сольовим розчином, сушать над  $Na_2SO_4$  і концентрують при зниженому тиску. Неочищену речовину очищують хроматографією з нормальною фазою з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Вихід: 2,50 г (55 %)

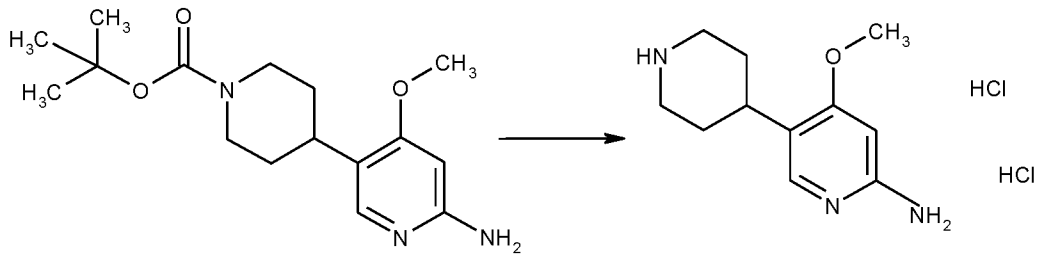
трет-бутиловий ефір 6-аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[3,4]біпіридиніл-1'-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку синтезують з трет-бутилового ефіру 6-аміно-4-метокси-3',6'-дигідро-2'H-[3,4]біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (750 мг, 2,46 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки трет-бутилового ефіру 6-аміно-4-метил-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[3,4]біпіридиніл-1'-карбонової кислоти

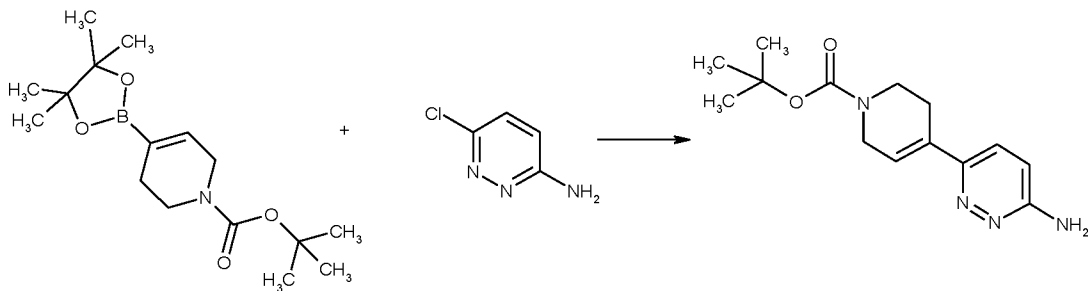
Вихід: 715 мг (95 %) ESI-МС:  $m/z=308$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $R_t$ (ВЕРХ): 0,88 хв. (Метод 5)

4-Метокси-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[3,4]біпіридиніл-6-іламін дигідрохлорид



5 Вказану в заголовку сполуку синтезують з трет-бутилового ефіру 6-аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2H-[3,4]біпіридиніл-1'-карбонної кислоти (715 мг, 2,33 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 4-метокси-5-піперазин-1-іл-піридин-2-іламіну дигідрохлориду.

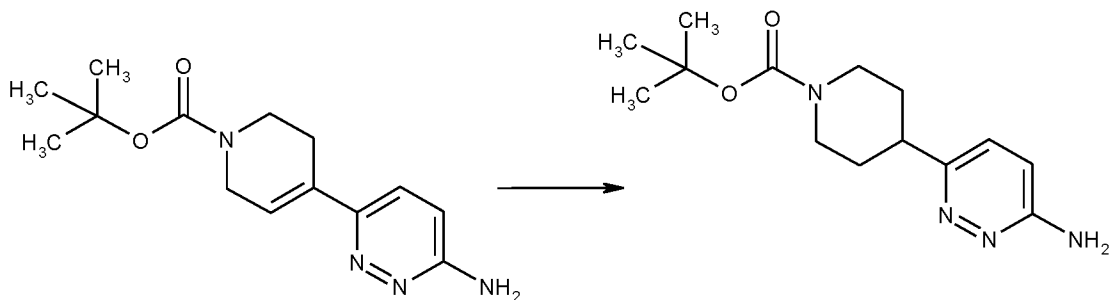
Вихід: 745 мг (кількісний) ESI-МС:  $m/z=208$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 0,56 хв. (Метод 6)  
трет-бутиловий ефір 4-(6-аміно-піридазин-3-іл)-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбонної кислоти



10

15 Вказану в заголовку сполуку синтезують з трет-бутилового ефіру 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбонної кислоти (977 мг, 3,16 ммоль) і 6-хлор-піридазин-3-іламіну (500 мг, 2,87 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки трет-бутилового ефіру 6-аміно-4-метокси-3',6'-дигідро-2H-[3,4]біпіридиніл-1'-карбонної кислоти.

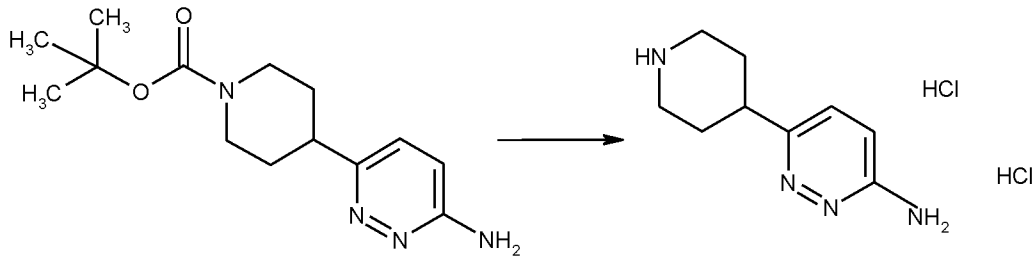
Вихід: 590 мг (74,3 %) ESI-МС:  $m/z=276$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 0,44 хв. (Метод 1)  
трет-бутиловий ефір 4-(6-аміно-піридазин-3-іл)-піперидин-1-карбонної кислоти



20

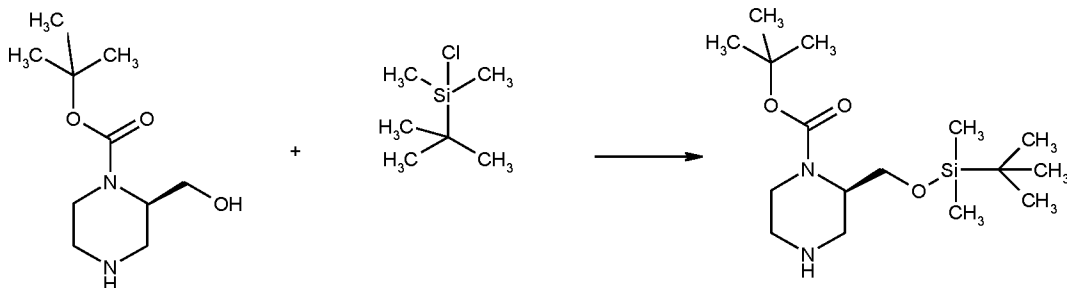
25 Вказану в заголовку сполуку синтезують з трет-бутилового ефіру 4-(6-аміно-піридазин-3-іл)-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбонної кислоти (5,40 г, 19,5 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки трет-бутилового ефіру 6-аміно-4-метил-3',4',5',6'-тетрагідро-2H-[3,4]біпіридиніл-1'-карбонної кислоти.

Вихід: 3,93 г (72 %) ESI-МС:  $m/z=279$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 0,38 хв. (Метод 1)  
6-Піперидин-4-іл-піридазин-3-іламін дигідрохлорид



Вказану в заголовку сполуку синтезують з трет-бутилового ефіру 4-(6-аміно-піридазин-3-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти (3,60 г, 12,9 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 4-метокси-5-піперазин-1-іл-піридин-2-іламіну дигідрохлориду.

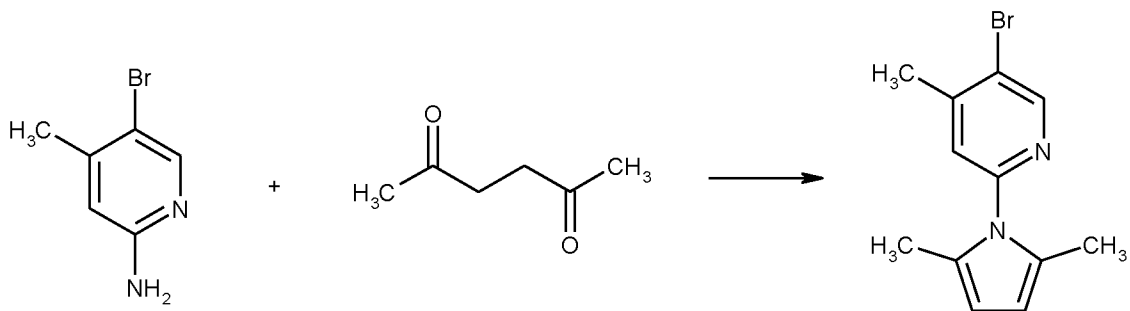
Вихід: 2,30 г (кількісний) ESI-МС:  $m/z=179$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $R_t$ (ВЕРХ): 0,32 хв. (Метод 1)  
 трет-бутиловий ефір (R)-2-(трет-бутил-диметил-силанілоксиметил)-піперазин-1-карбонової кислоти



До трет-бутилового ефіру (R)-2-гідроксиметил-піперазин-1-карбонової кислоти (1,00 г, 4,62 ммоль) в DMA (10 мл) додають трет-бутил-хлордиметилсилан (1,05 г, 6,94 ммоль) і імідазол (944 мг, 13,9 ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 14 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляють EtOAc і промивають водою і насиченим сольовим розчином, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Вихід: 1,45 г (95 %)

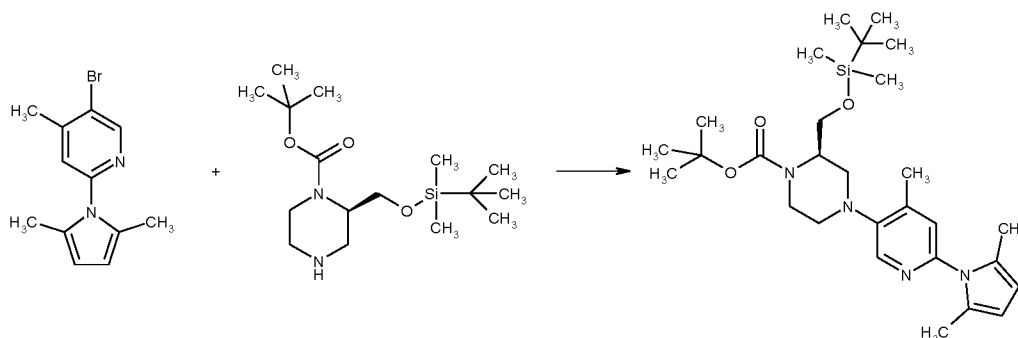
5-Бром-2-(2,5-диметил-пірол-1-іл)-4-метил-піридин



До 5-бром-4-метил-піридин-2-іламіну (2,00 г, 10,7 ммоль) і гексан-2,5-діону (1,47 г, 12,8 ммоль) в толуолі (50 мл) додають пара-толуолсульфонову кислоту (61,0 мг, 0,32 ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 18 год. при 140 °С. Реакційну суміш виливають у воду і розбавляють в EtOAc. Відділений органічний шар промивають насиченим сольовим розчином і сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

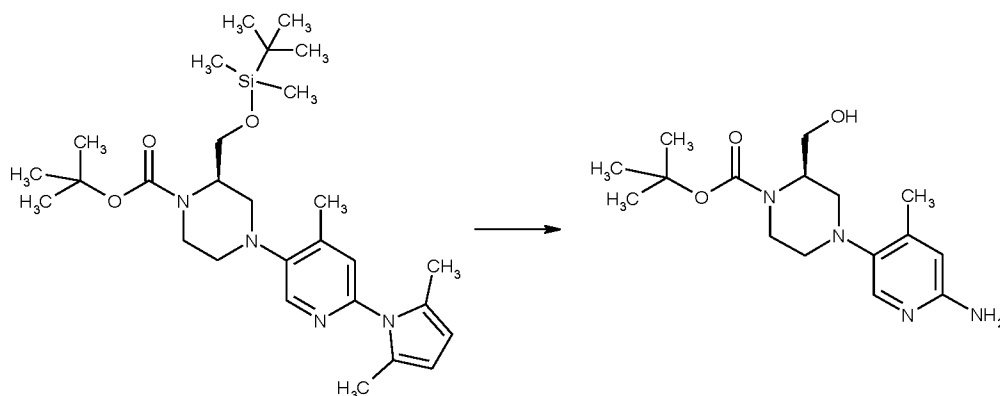
Вихід: 2,68 г (95 %)

трет-бутиловий ефір (R)-2-(трет-бутил-диметил-силанілоксиметил)-4-[6-(2,5-диметил-пірол-1-іл)-4-метил-піридин-3-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти



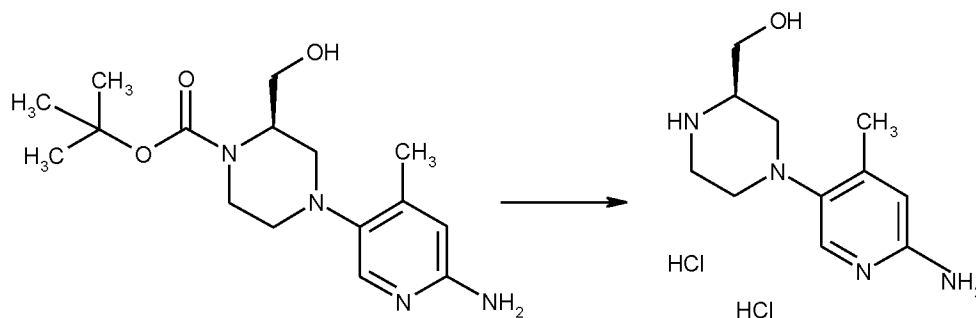
До 5-бром-2-(2,5-диметил-пірол-1-іл)-4-метил-піридину (1,00 г, 3,77 ммоль) і трет-бутилового ефіру (R)-2-(трет-бутил-диметил-силанілоксиметил)-піперазин-1-карбонової кислоти (1,25 г, 3,77 ммоль) в 1,4-діоксані (13 мл) додають трет-бутоксид натрію (1,09 г, 11,3 ммоль) і CPPhos-G3-паладацикл метансульфонат (152 мг, 0,19 ммоль). Суміш дегазують азотом протягом 5 хвилин і перемішують протягом 18 год. при 100 °С. Реакційну суміш фільтрують через шар силікагелю і елюють з допомогою EtOAc. Фільтрат концентрують при зниженому тиску з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Вихід: 1,67 г (86 %) ESI-MS:  $m/z=515$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 1,56 хв. (Метод 1)  
 трет-бутиловий ефір (R)-4-(6-аміно-4-метил-піридин-3-іл)-2-гідроксиметил-піперазин-1-карбонової кислоти



Суміш трет-бутилового ефіру (R)-2-(трет-Бутил-диметил-силанілоксиметил)-4-[6-(2,5-диметил-пірол-1-іл)-4-метил-піридин-3-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти (1,67 г, 3,24 ммоль), гідроксиамін гідрохлориду (1,13 г, 16,2 ммоль) і триметиламіну (452 мкл, 3,24 ммоль) в етанолі (10 мл) і воді (5 мл) перемішують протягом 18 годин при 80 °С. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску і залишок очищують обернено-фазовою хроматографією з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Вихід: 1,67 г (86 %) R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 0,66 хв. (Метод 3)  
 [(R)-4-(6-Аміно-4-метил-піридин-3-іл)-піперазин-2-іл]-метанол дигідрохлорид

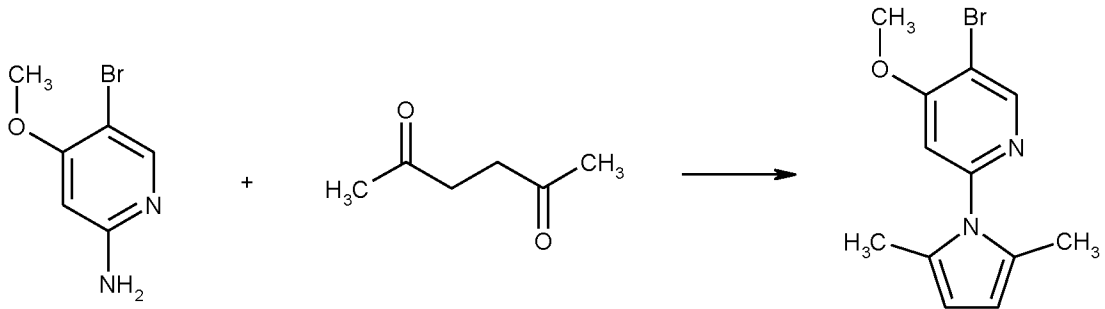


Вказану в заголовку сполуку синтезують з трет-бутилового ефіру (R)-4-(6-аміно-4-метил-піридин-3-іл)-2-гідроксиметил-піперазин-1-карбонової кислоти (450 мг, 1,40 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 4-метокси-5-піперазин-1-іл-піридин-2-

іламіну дигідрохлориду.

Вихід: 412 мг (кількісний)

5-Бром-2-(2,5-диметил-пірол-1-іл)-4-метокси-піридин

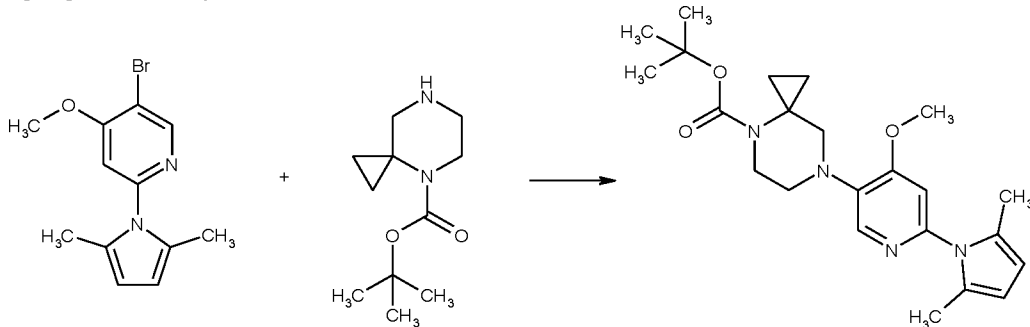


5

Вказану в заголовку сполуку синтезують з 5-бром-4-метокси-піридин-2-іламіну (2,00 г, 9,85 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 5-бром-2-(2,5-диметил-пірол-1-іл)-4-метилпіридину.

10 Вихід: 2,48 г, (90 %) ESI-МС:  $m/z=283$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 2,13 хв. (Метод 5)

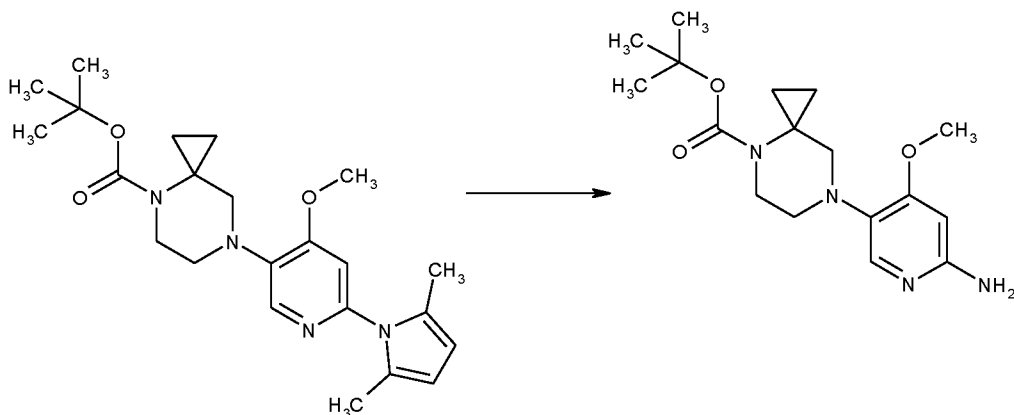
трет-бутиловий ефір 7-[6-(2,5-диметил-пірол-1-іл)-4-метокси-піридин-3-іл]-4,7-діазаспіро[2.5]октан-4-карбонової кислоти



15 До 5-бром-2-(2,5-диметил-пірол-1-іл)-4-метокси-піридину (1,25 г, 4,45 ммоль) і трет-бутилового ефіру 4,7-діазаспіро[2.5]октан-4-карбонової кислоти (1,13 г, 5,34 ммоль) в 1,4-діоксані (13 мл) додають Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,35 г, 13,3 ммоль) і CPhos-G3-паладацікл метансульфонат (359 мг, 0,45 ммоль). Суміш дегазують азотом протягом 5 хвилин і перемішують протягом 18 год. при 100 °С. Реакційну суміш екстрагують з допомогою EtOAc, промивають насиченим сольовим розчином, сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

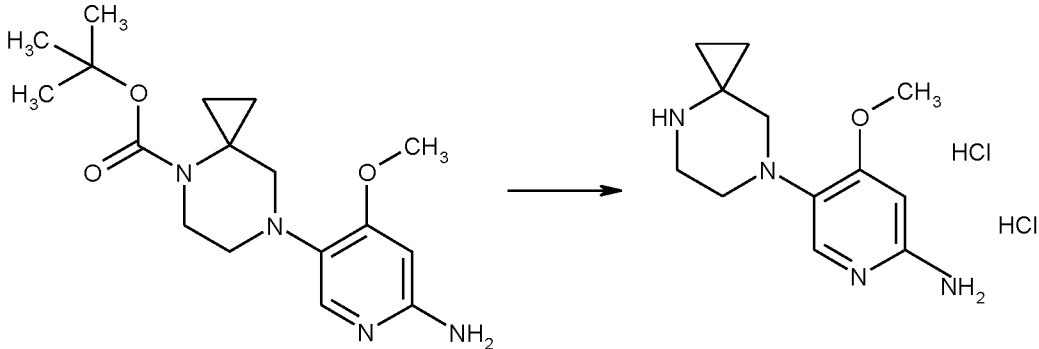
20 Вихід: 1,51 г (82 %) ESI-МС:  $m/z=413$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 2,69 хв. (Метод 5)

25 трет-бутиловий ефір 7-(6-аміно-4-метокси-піридин-3-іл)-4,7-діазаспіро[2.5]октан-4-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку синтезують з трет-бутилового ефіру 7-[6-(2,5-диметил-пірол-1-іл)-4-метокси-піридин-3-іл]-4,7-діаза-спіро[2.5]октан-4-карбонової кислоти (1,51 г, 3,66 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки трет-бутилового ефіру (R)-4-(6-аміно-4-метил-піридин-3-іл)-2-гідроксиметил-піперазин-1-карбонової кислоти

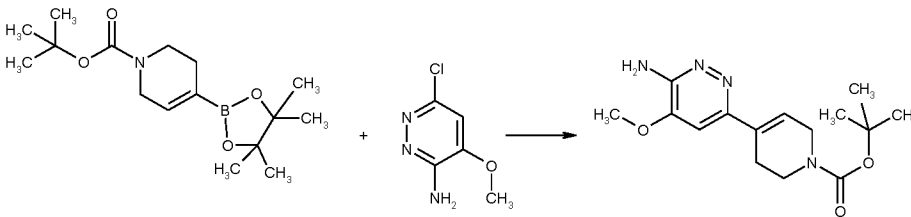
5 Вихід: 1,07 г (87 %) ESI-МС:  $m/z=335$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 0,74 хв. (Метод 5)  
5-(4,7-Діазаспіро[2.5]окт-7-іл)-4-метоксипіридин-2-іламін дигідрохлорид



10 Вказану в заголовку сполуку синтезують з трет-бутилового ефіру 7-(6-аміно-4-метоксипіридин-3-іл)-4,7-діаза-спіро[2.5]октан-4-карбонової кислоти (1,07 г, 3,19 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 4-метокси-5-піперазин-1-іл-піридин-2-іламіну дигідрохлориду.

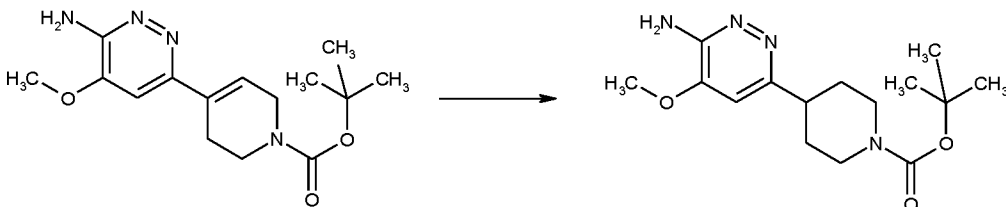
Вихід: 1,10 г (кількісний) ESI-МС:  $m/z=235$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 0,17 хв. (Метод 5)

15 трет-бутиловий ефір 4-(6-аміно-5-метокси-піридазин-3-іл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбонової кислоти



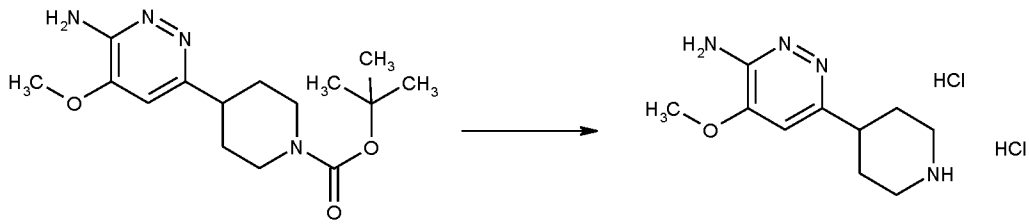
20 Вказану в заголовку сполуку синтезують з трет-бутилового ефіру 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбонової кислоти (1,74 г, 5,64 ммоль) і 6-хлор-4-метокси-піридазин-3-іламіну (900 мг, 5,64 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки трет-бутилового ефіру 6-аміно-4-метокси-3',6'-дигідро-2'Н-[3,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти

25 Вихід: 787 мг (46 %) ESI-МС:  $m/z=307$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 0,59 хв. (Метод 5)  
трет-бутиловий ефір 4-(6-аміно-5-метокси-піридазин-3-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти



30 До трет-бутилового ефіру 4-(6-аміно-5-метокси-піридазин-3-іл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбонової кислоти (785 мг, 2,56 ммоль) в MeOH (10 мл) і оцтової кислоти (1 мл) додають Pd/C (273 мг, 0,26 ммоль) в атмосфері азоту. Реакційну суміш дегазують і піддають дії H<sub>2</sub>(балон). Реакційну суміш фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Неочищений продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

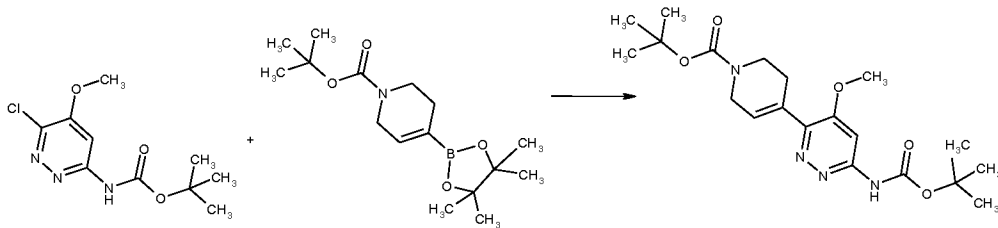
35 Вихід: 513 мг (65 %) ESI-МС:  $m/z=309$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 0,54 хв. (Метод 5)  
4-Метокси-6-піперидин-4-іл-піридазин-3-іламін дигідрохлорид



Вказану в заголовку сполуку синтезують з трет-бутилового ефіру 4-(6-аміно-5-метокси-піридазин-3-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти (510 мг, 1,65 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 4-метокси-5-піперазин-1-іл-піридин-2-іламіну дигідрохлориду.

Вихід: 514 мг (кількісний) ESI-МС:  $m/z=209$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 0,14 хв. (Метод 5)

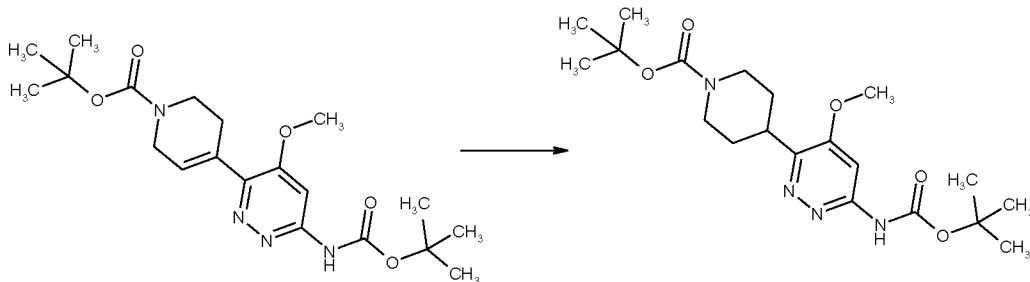
трет-Бутил 4-(6-{{(трет-бутоксикарбоніл)аміно}}-4-метоксипіридазин-3-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-карбоксилат



Вказану в заголовку сполуку синтезують з трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-карбоксилату (4,76 г, 20 ммоль) і трет-бутил N-(6-хлор-5-метоксипіридазин-3-іл)карбамату (4,00 г, 20 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки трет-бутилового ефіру 6-аміно-4-метокси-3',6'-дигідро-2'H-[3,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти.

Вихід: 4,56 г (59 %)

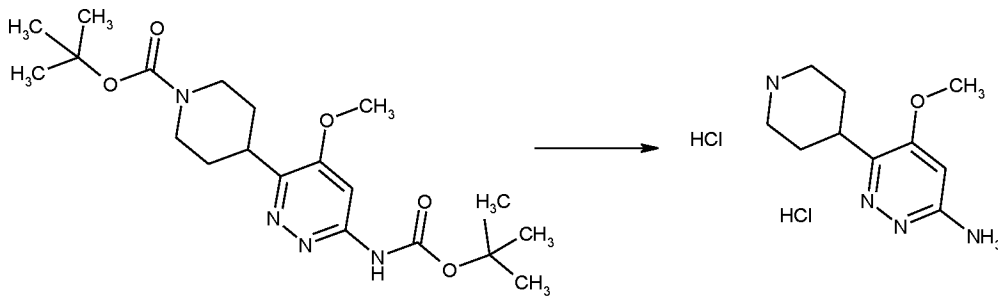
трет-Бутил 4-(6-{{(трет-бутоксикарбоніл)аміно}}-4-метоксипіридазин-3-іл)піперидин-1-карбоксилат



До трет-бутил 4-(6-{{(трет-бутоксикарбоніл)аміно}}-4-метоксипіридазин-3-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-карбоксилату (1,50 г, 3,69 ммоль) в MeOH (15 мл) додають Pd/C (1,18 г, 1,11 ммоль) в атмосфері азоту. Реакційну суміш дегазують і піддають дії H<sub>2</sub>(балон) при 30 °C протягом ночі. Суміш обробляють Pd/C (0,3 г) і перемішують при 30 °C протягом 3 год. Реакційну суміш фільтрують і концентрують при зниженому тиску.

Вихід: 1,42 г (94 %)

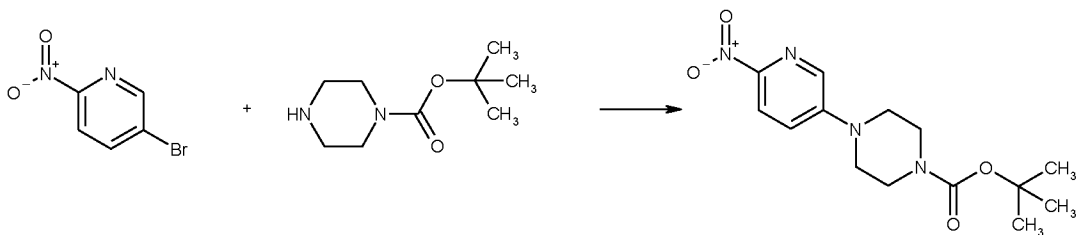
5-Метокси-6-(піперидин-4-іл)піридазин-3-амін дигідрохлорид



5 Вказану в заголовку сполуку синтезують з трет-бутил 4-(6-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]-4-метоксипіридазин-3-іл)піперидин-1-карбоксилату (1,42 г, 3,48 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу 4-метокси-5-піперазин-1-іл-піридин-2-іламіну дигідрохлориду.

Вихід: 0,99 г (кількісний)

трет-бутиловий ефір 4-(6-нітропіридин-3-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти



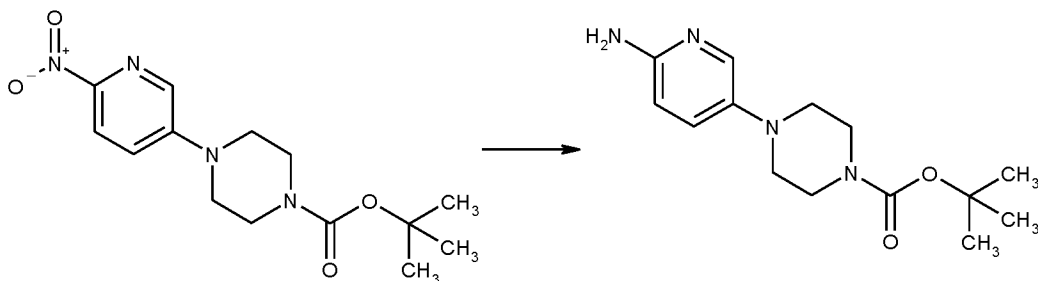
10

5-Бром-2-нітропіридин (5,00 г, 24,63 ммоль) і трет-бутиловий ефір піперазин-1-карбонової кислоти (13,7 г, 73,9 ммоль) в NMP (50 мл) перемішують протягом 3 годин при 120 °С. Реакційну суміш виливають в воду. Осад фільтрують, промивають водою і сушать з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

15

Вихід: 6,80 г (90 %)

трет-бутиловий ефір 4-(6-амінопіридин-3-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти



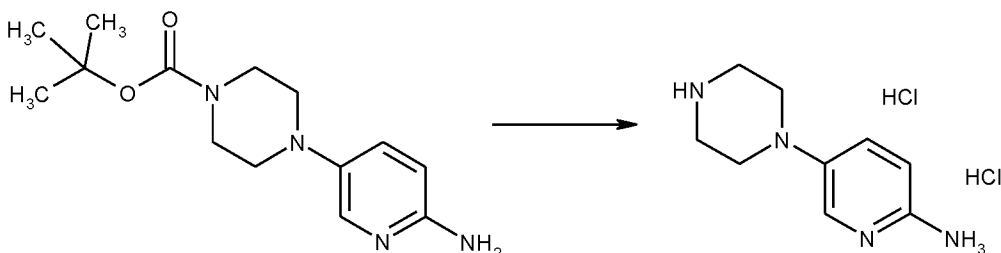
20

Трет-бутиловий ефір 4-(6-нітропіридин-3-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти (2,00 г, 65,9 ммоль) і Pd/C (200 мг) в етанолі перемішують із використанням балона H<sub>2</sub> протягом 3 годин. Реакційну суміш фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску.

Вихід: 1,90 г (кількісний)

5-Піперазин-1-іл-піридин-2-іламін дигідрохлорид

25

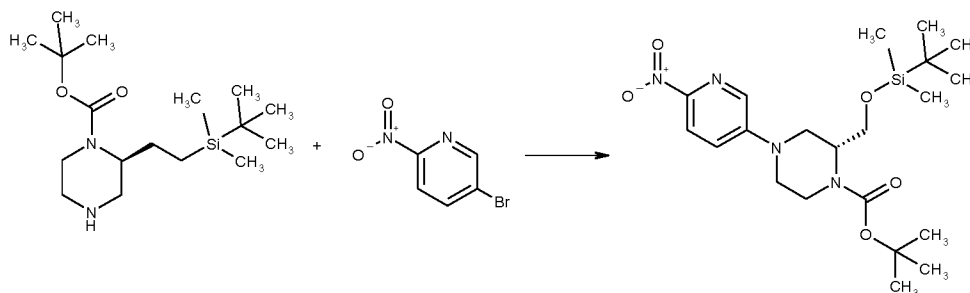


Трет-бутиловий ефір 4-(6-амінопіридин-3-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти (2,50 г, 8,98 ммоль) в DCM (30 мл) і 4M HCl в 1,4-діоксані (11,2 мл, 44,9 ммоль) перемішують протягом 16

годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрують і промивають простим ефіром з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Вихід: 2,23 г (99 %)

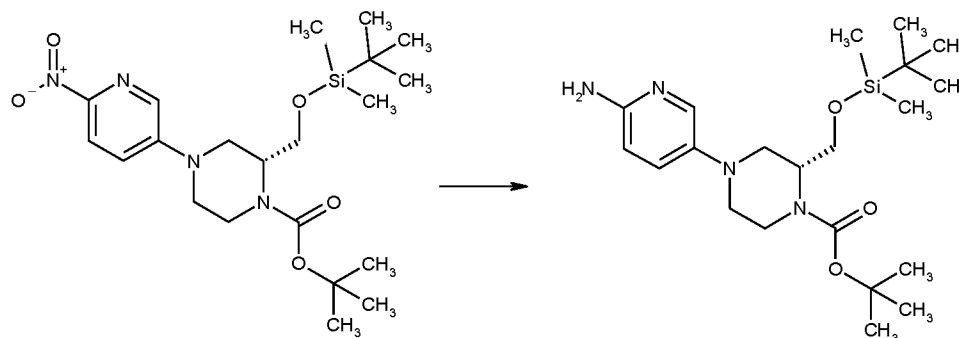
5 трет-бутиловий ефір (R)-2-(трет-бутил-диметил-силанілоксиметил)-4-(6-нітропіридин-3-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти



10 До трет-бутилового ефіру (R)-2-(трет-бутил-диметил-силанілоксиметил)-піперазин-1-карбонової кислоти (1,50 г, 4,54 ммоль) і 5-бром-2-нітропіридину (1,00 г, 4,93 ммоль) в 1,4-діоксані (12 мл) додають Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,44 г, 13,6 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (208 мг, 0,23 ммоль) і Xantphos (263 мг, 0,45 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 100 °С протягом 24 год., фільтрують через Целіт® і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

15 Вихід: 1,35 г (66 %) ESI-МС: m/z=453 (M+H)<sup>+</sup> R<sub>f</sub>(ВЕРХ): 1,31 хв. (Метод 1)

трет-бутиловий ефір (R)-4-(6-амінопіридин-3-іл)-2-(трет-бутил-диметил-силанілоксиметил)-піперазин-1-карбонової кислоти



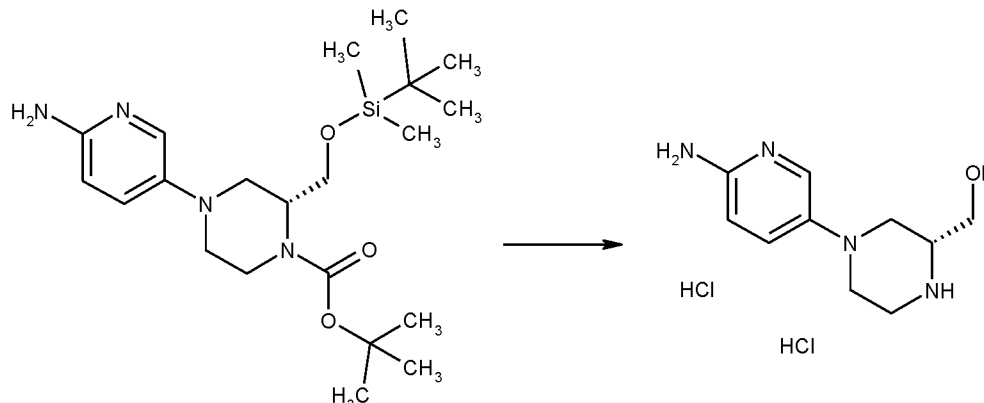
20

(R)-2-(трет-Бутил-диметил-силанілоксиметил)-4-(6-нітро-піридин-3-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (1,35 г, 2,98 ммоль) і Pd/C (317 мг, 0,15 ммоль) в метанолі (20 мл) перемішують із використанням балона H<sub>2</sub> протягом 24 годин. Реакційну суміш фільтрують через Целіт®, промивають метанолом і фільтрат концентрують при зниженому тиску.

25

Вихід: 1,26 г (кількісний)

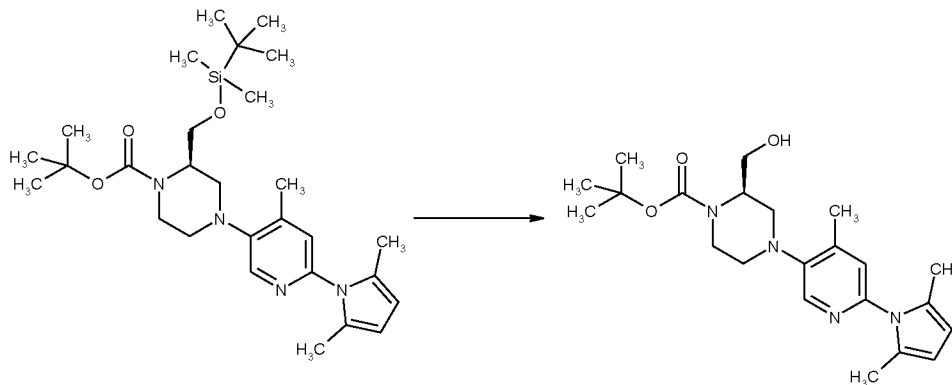
[(R)-4-(6-Аміно-піридин-3-іл)-піперазин-2-іл]-метанол дигідрохлорид



Трет-бутиловий ефір (R)-4-(6-аміно-піридин-3-іл)-2-(трет-бутил-диметил-силанілоксиметил)-піперазин-1-карбонової кислоти (1,26 г, 2,98 ммоль) в DCM (10 мл) і 4MHCІ в 1,4-діоксані (7,5 мл, 30,0 ммоль) перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску, суспендують у простому ефірі, фільтрують і промивають простим ефіром з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Вихід: 838 мг (кількісний)

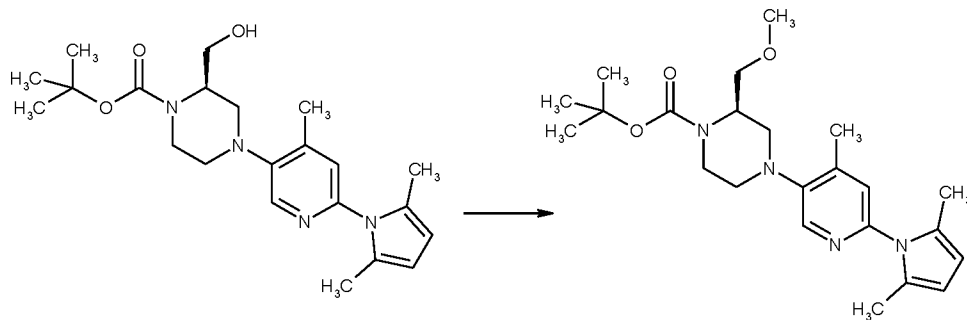
трет-бутиловий ефір (R)-4-[6-(2,5-диметил-пірол-1-іл)-4-метилпіридин-3-іл]-2-гідроксиметил-піперазин-1-карбонової кислоти



До трет-бутилового ефіру (R)-2-(трет-бутил-диметил-силанілоксиметил)-4-[6-(2,5-диметил-пірол-1-іл)-4-метил-піридин-3-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти (8,56 г, 16,1 ммоль) в THF (100 мл) додають тетрабутиламонійфторид (16,1 мл, 16,1 ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску і залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Вихід: 6,10 г (91 %) ESI-МС:  $m/z=417$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 0,98 хв. (Метод 1)

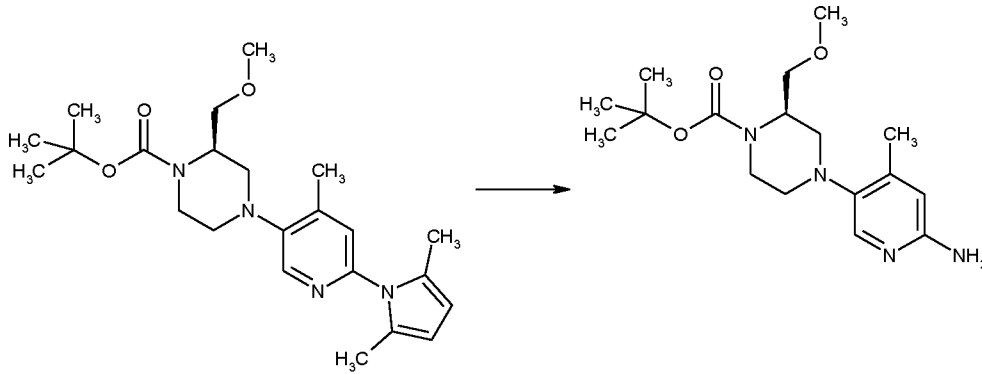
трет-бутиловий ефір (R)-4-[6-(2,5-диметил-4-пірол-1-іл)-4-метил-піридин-3-іл]-2-метоксиметил-піперазин-1-карбонової кислоти



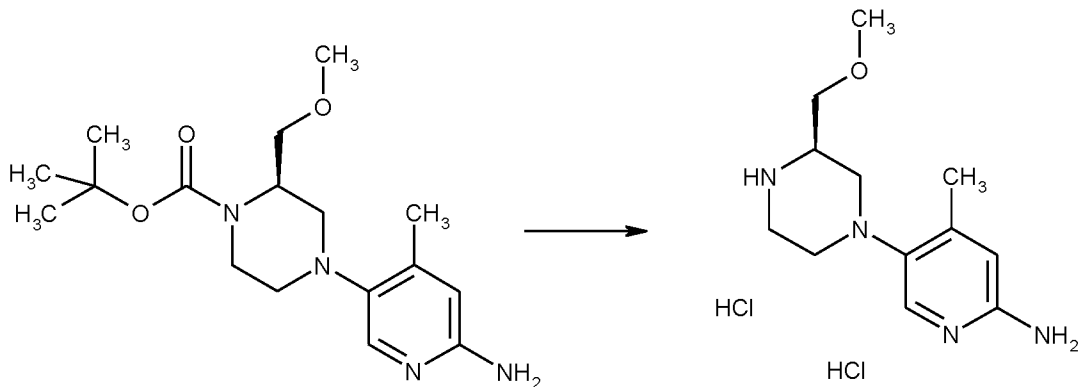
До трет-бутилового ефіру (R)-4-[6-(2,5-диметил-пірол-1-іл)-4-метил-піридин-3-іл]-2-гідроксиметил-піперазин-1-карбонової кислоти (2,00 г, 4,80 ммоль) і метилйодиду (915 мг, 7,20 ммоль) в DMA (15 мл) додають 60 % NaH (230 мг, 5,76 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі і гасять водою. Суміш екстрагують три рази з допомогою EtOAc, об'єднані органічні шари промивають насиченим сольовим розчином, сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Вихід: 1,80 г (87 %) ESI-МС:  $m/z=431$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 1,12 хв. (Метод 1)

трет-бутиловий ефір (R)-4-(6-аміно-4-метилпіридин-3-іл)-2-метоксиметил-піперазин-1-карбонової кислоти



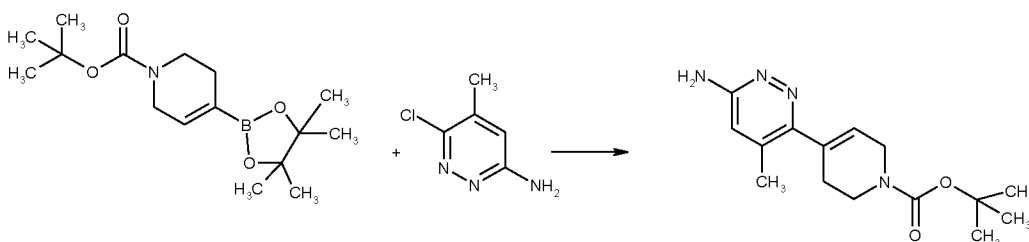
- 5 Вказану в заголовку сполуку синтезують з трет-бутилового ефіру (R)-4-[6-(2,5-диметил-пірол-1-іл)-4-метилпіридин-3-іл]-2-метоксиметил-піперазин-1-карбонової кислоти (1,80 г, 4,18 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки трет-бутилового ефіру (R)-4-(6-аміно-4-метилпіридин-3-іл)-2-гідроксиметил-піперазин-1-карбонової кислоти  
 Вихід: 1,07 г (87 %) ESI-МС:  $m/z=353$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 0,44 хв. (Метод 1)  
 5-((R)-3-Метоксиметил-піперазин-1-іл)-4-метилпіридин-2-іламін дигідрохлорид



10

15 Вказану в заголовку сполуку синтезують з трет-бутилового ефіру (R)-4-(6-аміно-4-метил-піридин-3-іл)-2-метоксиметил-піперазин-1-карбонової кислоти (440 мг, 1,25 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 4-метокси-5-піперазин-1-іл-піридин-2-іламіну дигідрохлориду.

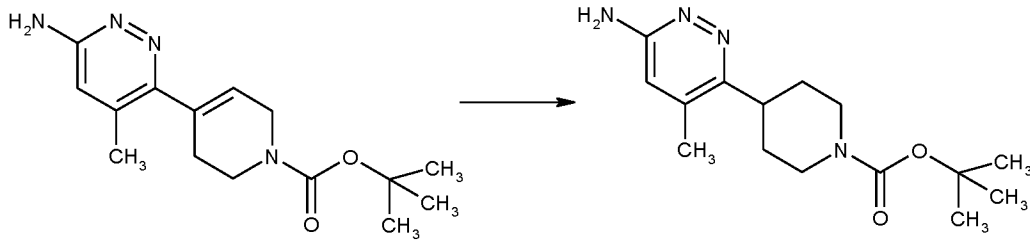
Вихід: 406 мг (кількісний)  
 трет-бутиловий ефір 4-(6-аміно-4-метил-піридазин-3-іл)-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбонової кислоти



20

25 Вказану в заголовку сполуку синтезують з трет-бутилового ефіру 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбонової кислоти (538 мг, 1,74 ммоль) і 6-хлор-5-метил-піридазин-3-іламіну (250 мг, 1,74 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки трет-бутилового ефіру 6-аміно-4-метил-3',6'-дигідро-2'H-[3,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти.

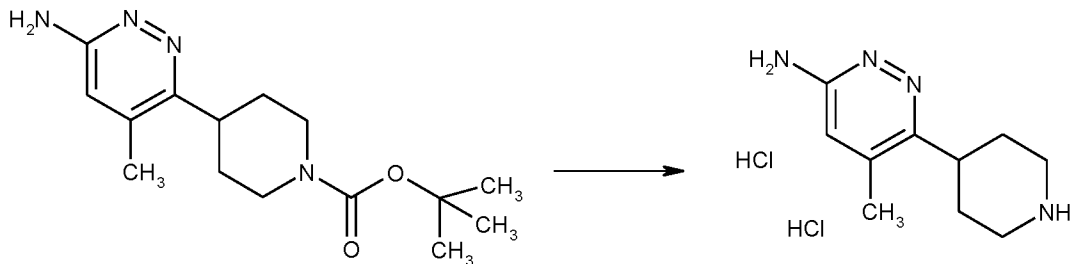
Вихід: 326 мг (65 %) ESI-МС:  $m/z=292$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 0,51 хв. (Метод 5)  
 трет-бутиловий ефір 4-(6-аміно-4-метил-піридазин-3-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти



5 Вказану в заголовку сполуку синтезують з трет-бутилового ефіру 4-(6-аміно-4-метил-піридазин-3-іл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбонової кислоти (326 мг, 1,12 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки трет-бутилового ефіру 6-аміно-4-метил-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[3,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти.

Вихід: 289 мг (88 %) ESI-МС:  $m/z=293$  (M+H)<sup>+</sup>R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 0,60 хв. (Метод 5)

5-Метил-6-піперидин-4-іл-піридазин-3-іламін дигідрохлорид

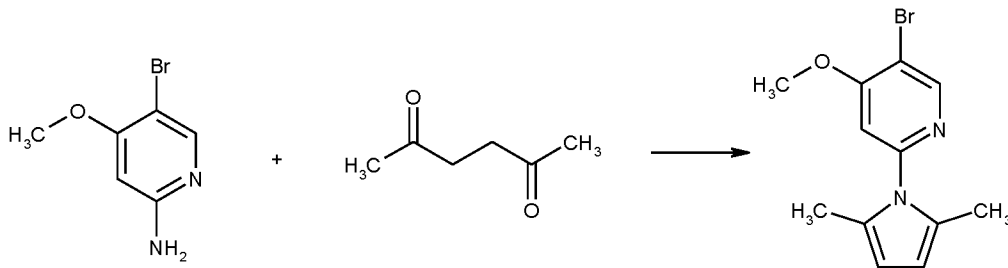


10

15 Вказану в заголовку сполуку синтезують з трет-бутилового ефіру 4-(6-аміно-4-метил-піридазин-3-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти (175 мг, 0,60 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 5-піперазин-1-іл-піридин-2-іламіну дигідрохлориду.

Вихід: 154 мг (97 %) ESI-МС:  $m/z=193$  (M+H)<sup>+</sup>R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 0,46 хв. (Метод 2)

5-Бром-2-(2,5-диметил-пірол-1-іл)-4-метоксипіридин

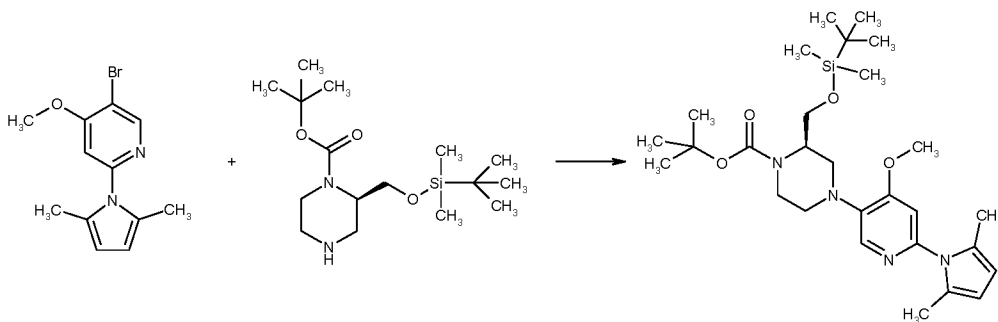


20

Вказану в заголовку сполуку синтезують з 5-бром-4-метокси-піридин-2-іламіну (10,6 г, 52,1 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 5-бром-2-(2,5-диметилпірол-1-іл)-4-метилпіридину.

Вихід: 14,0 г (96 %) ESI-МС:  $m/z=283$  (M+H)<sup>+</sup>R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 0,93 хв. (Метод 3)

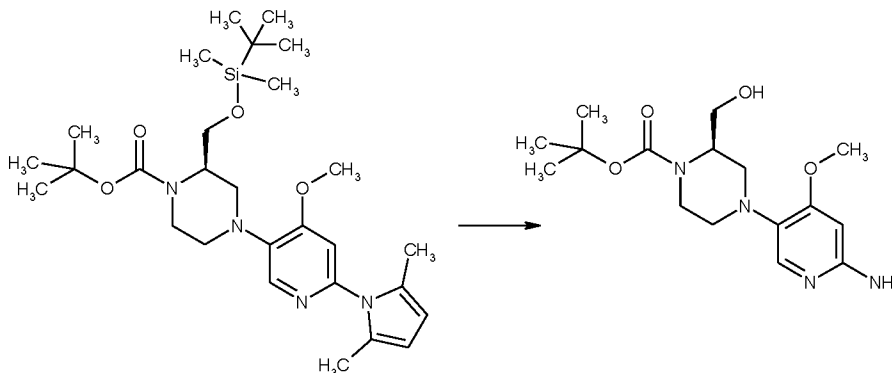
25 трет-бутиловий ефір (R)-2-(трет-бутил-диметил-силанілоксиметил)-4-[6-(2,5-диметилпірол-1-іл)-4-метокси-піридин-3-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти



До 5-бром-2-(2,5-диметил-пірол-1-іл)-4-метокси-піридину (1,24 г, 4,41 ммоль) і трет-бутилового ефіру (R)-2-(трет-бутил-диметил-силанілоксиметил)-піперазин-1-карбонової кислоти (1,46 г, 4,41 ммоль) в 1,4-діоксані (13 мл) додають трет-бутоксид натрію (1,27 г, 13,2 ммоль) і CPhos-G3-паладацикл метансульфонат (178 мг, 0,22 ммоль). Суміш дегазують азотом протягом 5 хвилин і перемішують протягом 4 годин при 100 °С. Реакційну суміш фільтрують через шар силікагелю і елюють з допомогою EtOAc. Фільтрат концентрують при зниженому тиску і залишок очищують обернено-фазовою колонковою хроматографією з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Вихід: 1,68 г (72 %) ESI-МС:  $m/z=531$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 1,43 хвилин

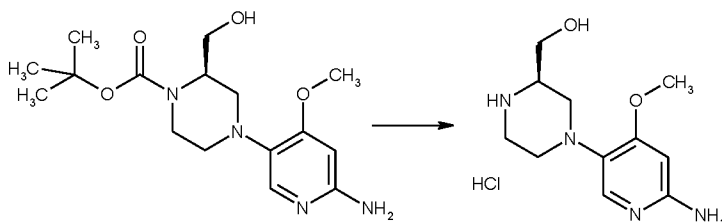
трет-бутиловий ефір (R)-4-(6-аміно-4-метокси-піридин-3-іл)-2-гідроксиметил-піперазин-1-карбонової кислоти



Трет-бутиловий ефір (R)-2-(трет-бутил-диметил-силанілоксиметил)-4-[6-(2,5-диметил-пірол-1-іл)-4-метокси-піридин-3-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти (1,68 г, 3,17 ммоль), гідроксиламін гідрохлорид (1,10 г, 15,8 ммоль) і триметиламін (320 мкл, 3,24 ммоль) в етанолі (6 мл) і воді (3 мл) перемішують протягом 18 годин при 80 °С. Знову додають гідроксиламін гідрохлорид (440 мг, 6,33 ммоль) і перемішують при 80 °С. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску і залишок очищують обернено-фазовою колонковою хроматографією (з отриманням вказаної в заголовку сполуки).

Вихід: 620 мг (58 %)

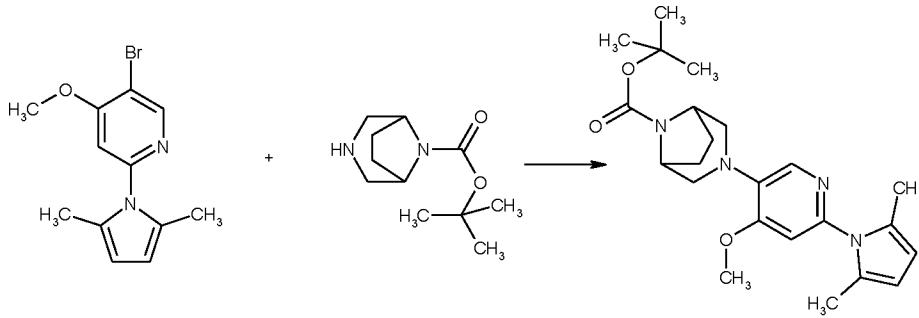
[(R)-4-(6-Аміно-4-метокси-піридин-3-іл)-піперазин-2-іл]-метанол гідро хлорид



Вказану в заголовку сполуку синтезують з трет-бутилового ефіру (R)-4-(6-аміно-4-метокси-піридин-3-іл)-2-гідроксиметил-піперазин-1-карбонової кислоти (620 мг, 1,83 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 4-метокси-5-піперазин-1-іл-піридин-2-іламіну дигідрохлориду.

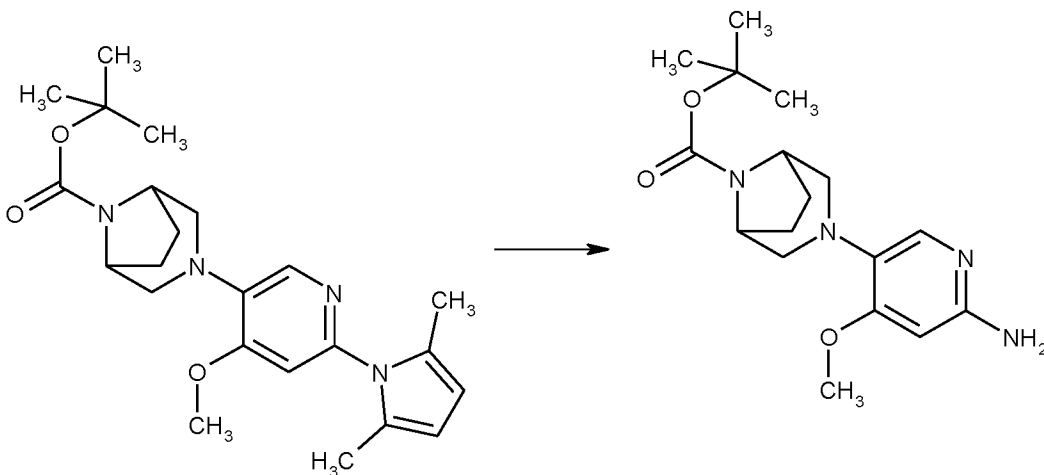
Вихід: 503 мг (кількісний)

трет-бутиловий ефір 3-[6-(2,5-диметил-пірол-1-іл)-4-метокси-піридин-3-іл]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбонової кислоти



До 5-бром-2-(2,5-диметил-пірол-1-іл)-4-метокси-піридину (1,00 г, 3,56 ммоль) і трет-бутилового ефіру 3,8-діаза-біцикло[3.2.1]октан-8-карбонової кислоти (830 мг, 3,91 ммоль) в 1,4-діоксані (13 мл) додають трет-бутоксид натрію (3,48 г, 10,7 ммоль) і CPhos-G3-паладацікл метансульфонат (287 мг, 0,36 ммоль). Суміш дегазують азотом протягом 5 хвилин і перемішують протягом 18 год. при 80 °С. Реакційну суміш екстрагують з допомогою EtOAc, промивають насиченим сольовим розчином, сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Вихід: 760 мг (52 %) ESI-МС: m/z=412 (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 1,23 хв. (Метод 1)  
 трет-бутиловий ефір 3-(6-аміно-4-метокси-піридин-3-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]октан-8-карбонової кислоти

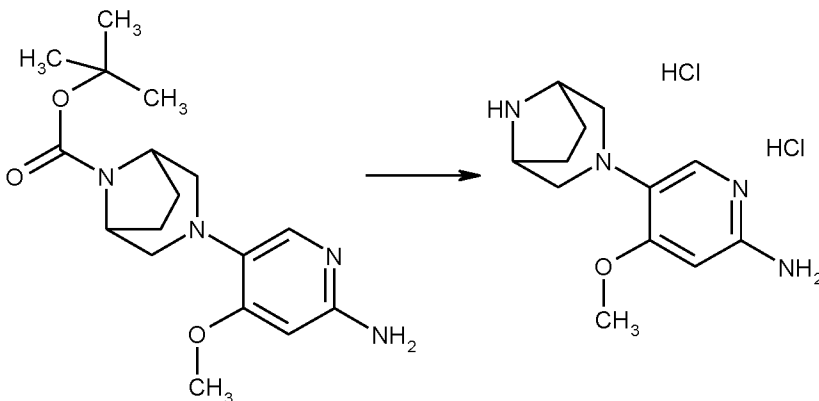


15

Вказану в заголовку сполуку синтезують з трет-бутилового ефіру 3-[6-(2,5-диметил-пірол-1-іл)-4-метокси-піридин-3-іл]-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]октан-8-карбонової кислоти (760 мг, 1,84 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки трет-бутилового ефіру 4-(6-аміно-4-метокси-піридин-3-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти.

20

Вихід: 330 мг (54 %) ESI-МС: m/z=335 (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 1,75 хв. (Метод 6)  
 5-(3,8-Діазабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)-4-метоксипіридин-2-іламін дигідрохлорид

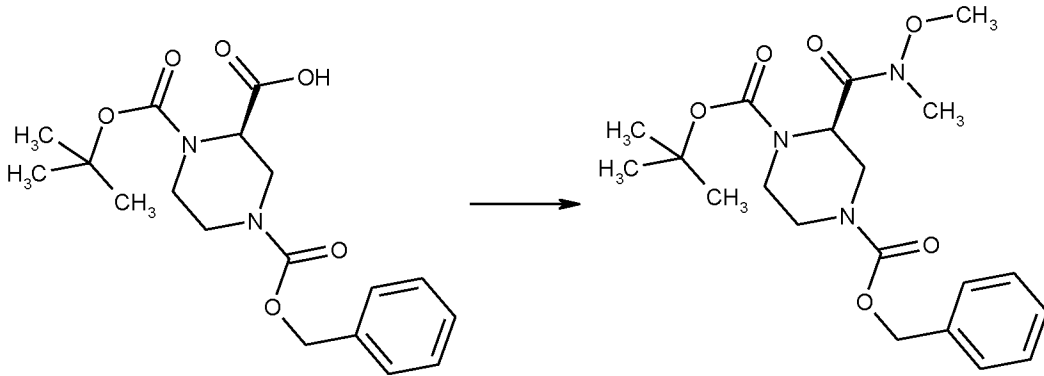


Вказану в заголовку сполуку синтезують з трет-бутилового ефіру 3-(6-аміно-4-метокси-піридин-3-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]октан-8-карбонової кислоти (330 мг, 0,99 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 4-метокси-5-піперазин-1-іл-піридин-2-іламіну дигідрохлориду.

5

Вихід: 330 мг (кількісний) ESI-МС:  $m/z=235$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 0,15 хв. (Метод 5)

4-Бензил 1-трет-бутил (2R)-2-[метокси(метил)карбамоїл]піперазин-1,4-дикарбоксилат



10

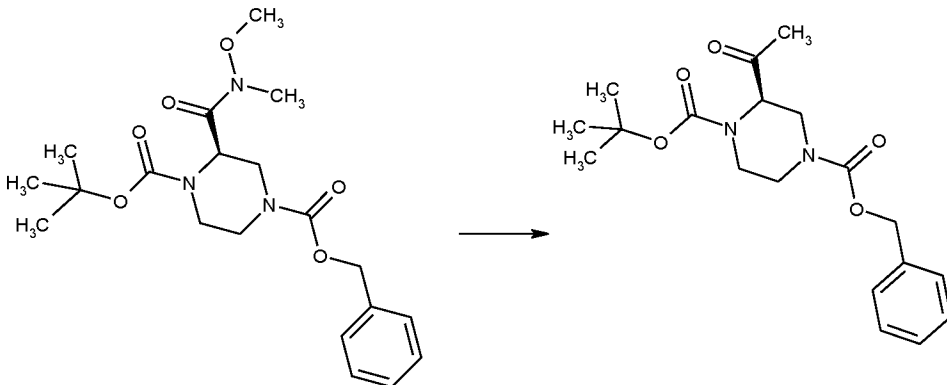
(2R)-4-[(бензилокси)карбоніл]-1-[(трет-бутокси)карбоніл]піперазин-2-карбонову кислоту (4,00 г, 11,0 ммоль), DIPEA (5,1 мл, 27,4 ммоль), HATU (5,01 г, 13,2 ммоль) і N, O-диметилгідроксиламін гідрохлорид (1,29 г, 13,2 ммоль) в DMA (40 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 3 днів. Реакційну суміш розбавляють EtOAc, промивають водою і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

15

Вихід: 4,44 г (99 %) ESI-МС:  $m/z=408$  (M+H)<sup>+</sup>

4-Бензил 1-трет-бутил (2R)-2-ацетилпіперазин-1,4-дикарбоксилат

20



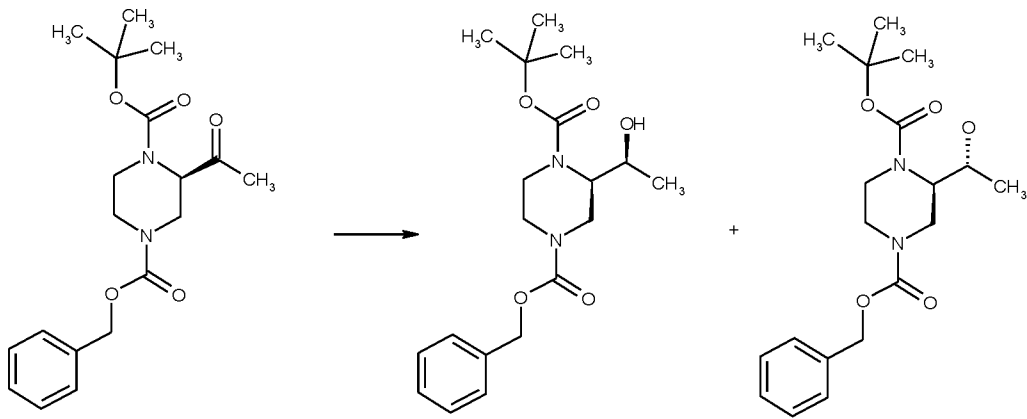
25

До охолодженої до -20 °С суміші 4-бензил 1-трет-бутил (2R)-2-[метокси(метил)карбамоїл]піперазин-1,4-дикарбоксилату (4,40 г, 10,80 ммоль) в THF (25 мл) додають по краплях метилмагнійбромід (5,40 мл, 16,20 ммоль) і перемішують при -20 °С протягом 30 хв. Реакційну суміш гасять насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl, розбавляють з допомогою EtOAc і промивають водою+1NHCl і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують хроматографією з отриманням бажаного продукту. Додаткове очищення здійснюють шляхом розділення хіральною хроматографією з отриманням чистого R енантіомеру.

30

Вихід: 2,38 г (61 %)

4-Бензил 1-трет-бутил (2R)-2-(1-гідроксіетил)піперазин-1,4-дикарбоксилат



5 Борогідрид натрію (0,36 г, 9,52 ммоль) додають до (4-бензил 1-трет-бутил (2R)-2-ацетилпіперазин-1,4-дикарбоксилату (2,30 г, 6,35 ммоль) в метанолі (100 мл). Після перемішування реакційної суміші протягом 30 хвилин розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищують хроматографією на діоксиді кремнію.

Вихід: 2,10 г (91 %)

4-Бензил 1-трет-бутил (2R)-2-{1-[(трет-бутилдиметилсиліл)оксі]етил}піперазин-1,4-дикарбоксилат

10

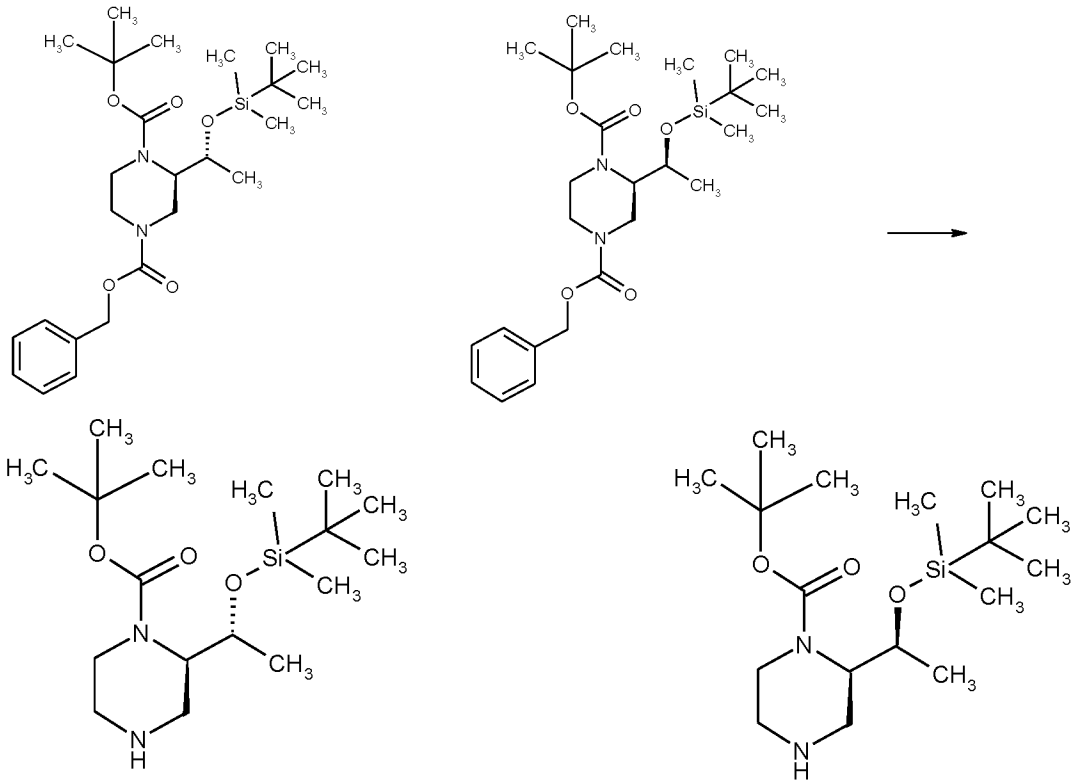


15 трет-Бутил(хлор)диметилсилан (1,30 г, 8,64 ммоль) додають до 4-бензил 1-трет-бутил (2R)-2-(1-гідроксіетил)піперазин-1,4-дикарбоксилату (2,10 г, 5,76 ммоль) і імідазолу (1,18 г, 17,29 ммоль) в дихлорметані (15 мл). Реакційну суміш перемішують протягом ночі. Після додавання

води (10 мл) водний шар екстрагують дихлорметаном (2×25 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують хроматографією на діоксиді кремнію.

Вихід: 2,75 г (99,7 %)

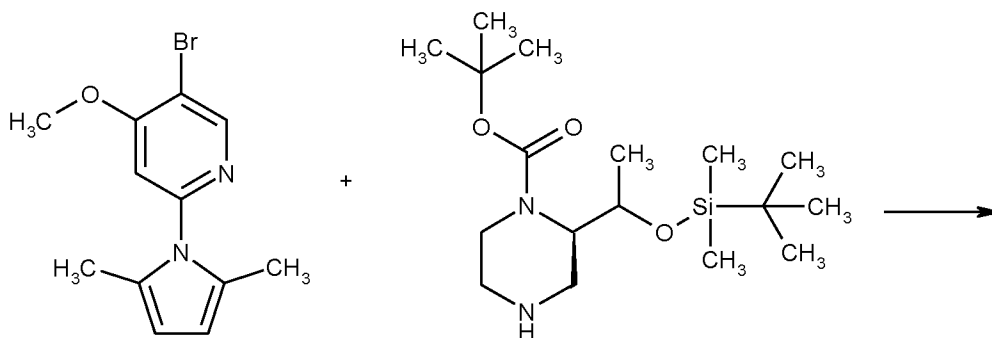
5 трет-Бутил (2R)-2-{1-[(трет-бутилдиметилсиліл)оксі]етил}піперазин-1-карбоксилат

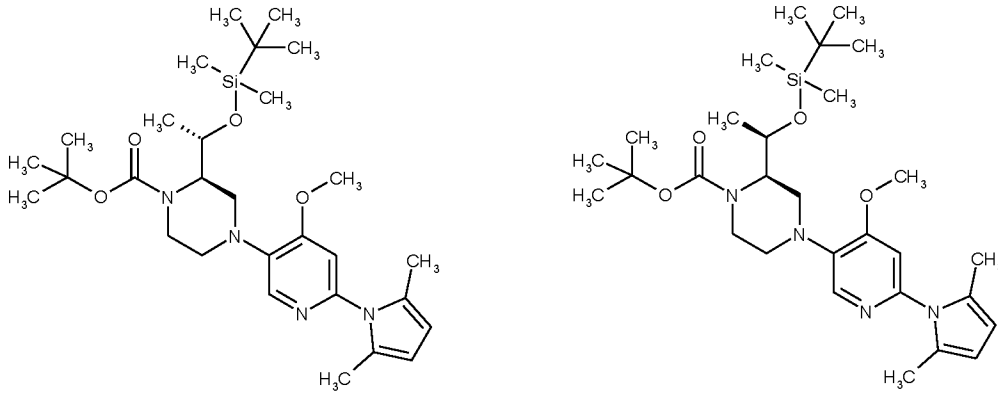


10 В атмосфері водню (балон) 4-бензил 1-трет-бутил (2R)-2-{1-[(трет-бутилдиметилсиліл)-оксі]етил}піперазин-1,4-дикарбоксилат (2,75 г, 5,75 ммоль) і Pd/C (0,20 г) перемішують при кімнатній температурі в етанолі (50 мл) протягом 2 годин. Після видалення каталізатора фільтруванням через Целіт® розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок фільтрують через діоксид кремнію, елюючи сумішю 10 % MeOH/дихлорметан.

15 Вихід: 1,89 г (96 %)

(трет-Бутил (2R)-2-{1-[(трет-бутилдиметилсиліл)оксі]етил}-4-[6-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-4-метоксипіридин-3-іл]піперазин-1-карбоксилат



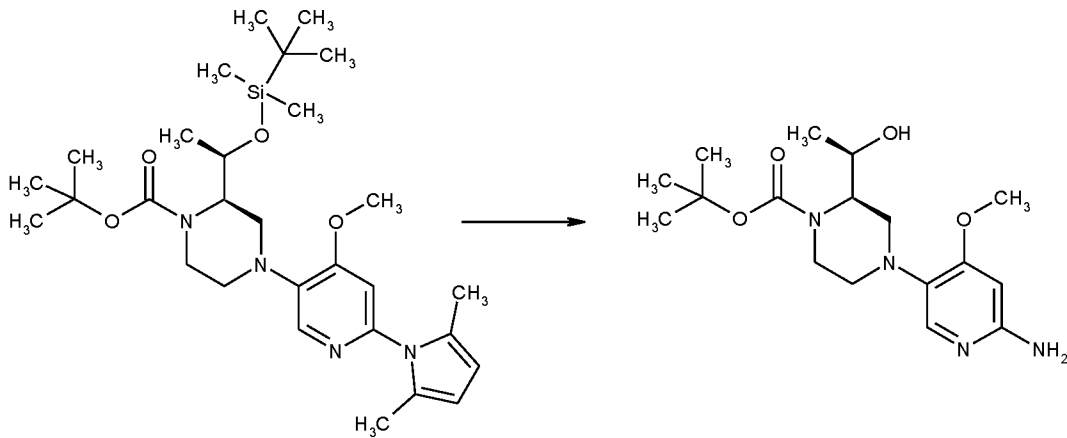


До трет-бутил (2R)-2-{1-[(трет-бутилдиметилсиліл)оксі]етил}піперазин-1-карбоксилату (1,89 г, 5,49 ммоль) і 5-бром-2-(2,5-диметил-пірол-1-іл)-4-метокси-піридину (1,54 г, 5,49 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) додають CPhos-G3-паладацикл метансульфонат (0,22 г) і трет-бутоксид натрію (1,58 г, 16,5 ммоль) і реакційну суміш продувають азотом. Реакційну суміш перемішують при 100 °С протягом 10 годин. Реакційну суміш фільтрують через шар діоксиду кремнію, елюючи з допомогою EtOAc, і концентрують. Залишок очищують два рази хроматографією на діоксиді кремнію з отриманням вказаних в заголовку сполук.

Вихід:

трет-бутил (2R)-2-[(1S)-1-[(трет-бутилдиметилсиліл)оксі]етил]-4-[6-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-4-метоксипіридин-3-іл]піперазин-1-карбоксилат: 0,57 г (19 %), і трет-бутил (2R)-2-[(1R)-1-[(трет-бутилдиметилсиліл)оксі]етил]-4-[6-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-4-метоксипіридин-3-іл]піперазин-1-карбоксилат: 0,78 г (26 %)

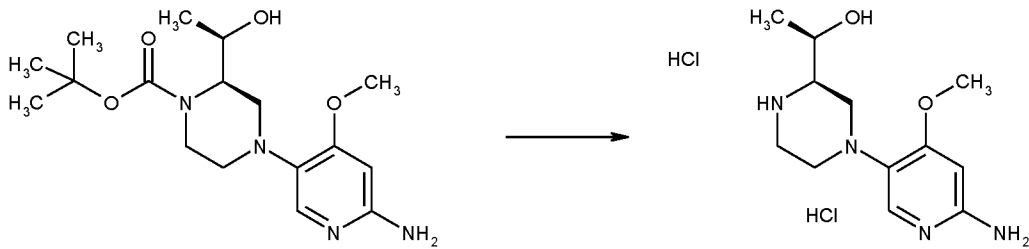
трет-Бутил (2R)-4-(6-аміно-4-метоксипіридин-3-іл)-2-[(1R)-1-гідроксіетил]піперазин-1-карбоксилат



трет-Бутил (2R)-2-[(1R)-1-[(трет-бутилдиметилсиліл)оксі]етил]-4-[6-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-4-метоксипіридин-3-іл]піперазин-1-карбоксилат (0,87 г, 1,60 ммоль), гідроксиламін гідрохлорид (0,56 г, 7,99 ммоль) і триметиламін (0,22 мл, 1,60 ммоль) в 8 мл етанолу і 4 мл води нагрівають при 80 °С протягом 42 годин. Додають додаткову кількість гідроксиламіну гідрохлориду (0,22 г, 3,19 ммоль) і реакційну суміш перемішують при 80 °С протягом ночі. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску, поглинають у дихлорметан і фільтрують. Бажану сполуку очищують хроматографією на діоксиді кремнію

Вихід: 0,20 г (36 %),

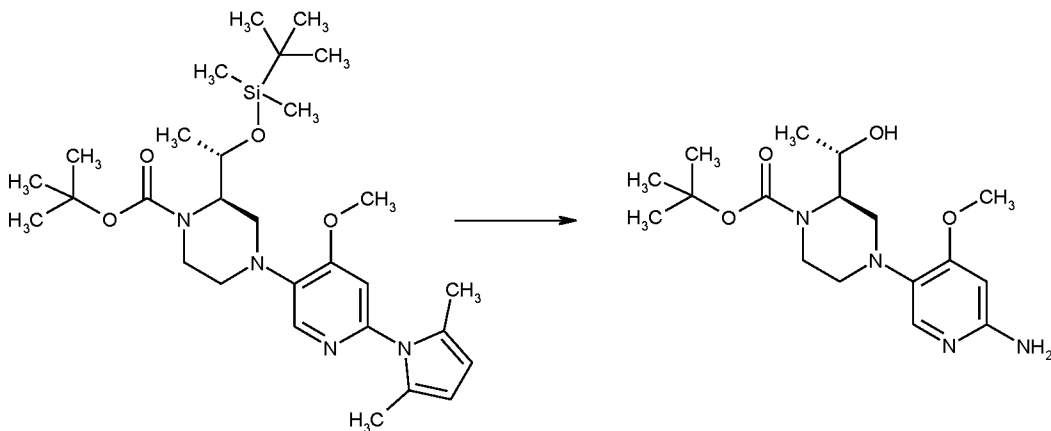
(1R)-1-[(2R)-4-(6-Аміно-4-метоксипіридин-3-іл)піперазин-2-іл]етан-1-ол дигідрохлорид



Розчин 4NHCl в діоксані (0,71 мл, 2,84 ммоль) додають до трет-бутил (2R)-4-(6-аміно-4-метоксипіридин-3-іл)-2-[(1R)-1-гідроксіетил]піперазин-1-карбоксилату (0,20 г, 0,57 ммоль) в 5 мл дихлорметану і перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додають додатково 1 мл розчину 4NHCl в діоксані і перемішують протягом 1 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок використовують без додаткового очищення.

Вихід: 0,18 г (кількісний)

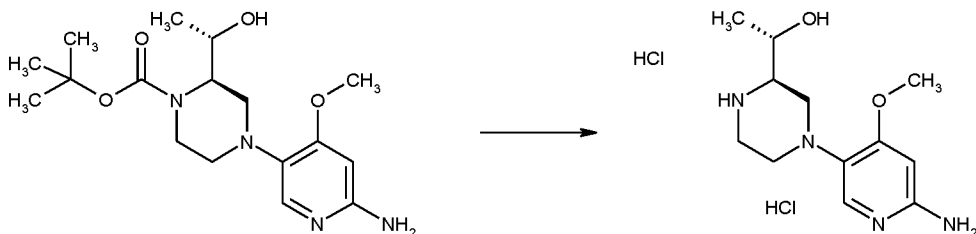
трет-Бутил (2R)-4-(6-аміно-4-метоксипіридин-3-іл)-2-[(1S)-1-гідроксіетил]піперазин-1-карбоксилат



трет-Бутил (2R)-2-[(1S)-1-[(трет-бутилдиметилсиліл)оксі]етил]-4-[6-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-4-метоксипіридин-3-іл]піперазин-1-карбоксилат (0,57 г, 1,04 ммоль), гідроксиламін гідрохлорид (0,36 г, 5,21 ммоль) і триметиламін (0,15 мл, 1,04 ммоль) в 4 мл етанолу і 2 мл води нагрівають при 80 °С протягом 42 годин. Додають додаткову кількість гідроксиламіну гідрохлориду (0,15 г, 2,09 ммоль) і реакційну суміш перемішують при 80 °С протягом ночі. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску, поглинають у дихлорметан і фільтрують. Бажану сполуку очищують хроматографією на діоксиді кремнію і знову очищують з допомогою ВЕРХ

Вихід: 0,12 г (33 %),

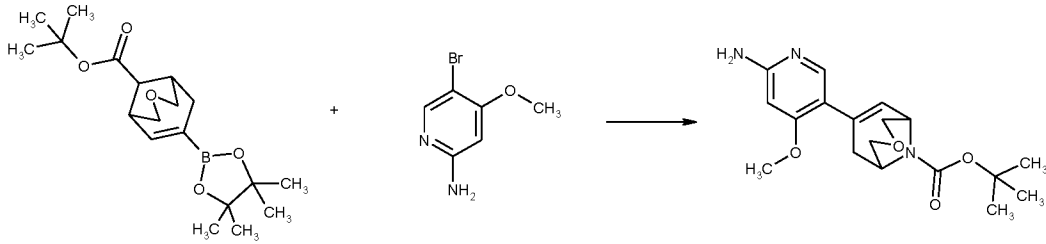
(1S)-1-[(2R)-4-(6-Аміно-4-метоксипіридин-3-іл)піперазин-2-іл]етан-1-ол дигідрохлорид



Розчин 4N HCl в діоксані (0,50 мл, 2,00 ммоль) додають до трет-бутил (2R)-4-(6-аміно-4-метоксипіридин-3-іл)-2-[(1S)-1-гідроксіетил]піперазин-1-карбоксилату (0,12 г, 0,34 ммоль) в 1 мл дихлорметану і перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок використовують без додаткового очищення.

Вихід: кількісний

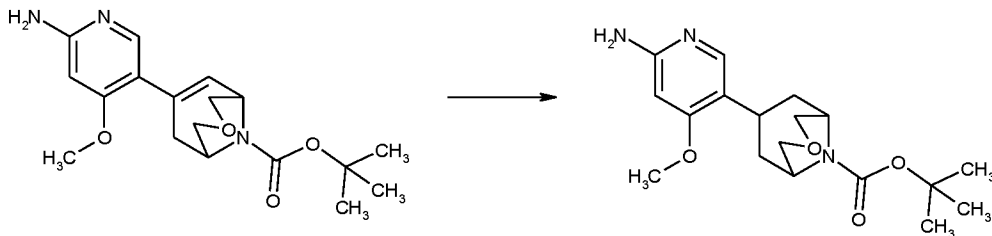
трет-бутиловий ефір 7-(6-аміно-4-метокси-піридин-3-іл)-3-окса-9-аза-біцикло[3.3.1]нон-6-ен-9-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку синтезують з 5-бром-4-метокси-піридин-2-іламіну (202 мг, 1,00 ммоль) і трет-бутилового ефіру 7-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-3-окса-9-аза-біцикло[3.3.1]нон-6-ен-9-карбонової кислоти (350 мг, 1,00 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки трет-бутилового ефіру 6-аміно-4-метил-3',6'-дигідро-2'H-[3,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти.

Вихід: 220 мг (64 %) ESI-МС:  $m/z=348$  (M+H)<sup>+</sup>R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 1,52 хв. (Метод 2)

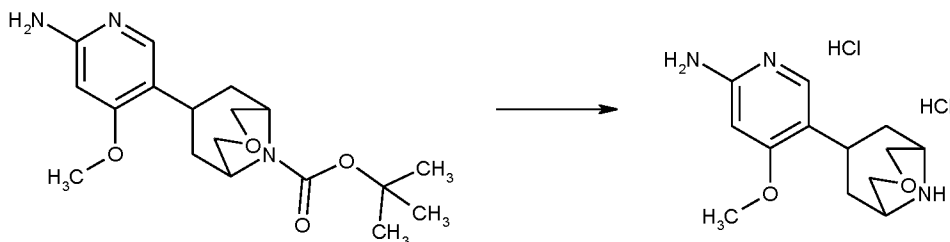
трет-бутиловий ефір 7-(6-аміно-4-метокси-піридин-3-іл)-3-окса-9-аза-біцикло[3.3.1]нон-9-карбонової кислоти



До трет-бутилового ефіру 7-(6-аміно-4-метокси-піридин-3-іл)-3-окса-9-аза-біцикло[3.3.1]нон-6-ен-9-карбонової кислоти (220 мг, 0,63 ммоль) в EtOAc (10 мл) додають Pd/C (67,0 мг, 0,06 ммоль) в атмосфері азоту. Реакційну суміш дегазують, вміщують під балон H<sub>2</sub> і перемішують протягом 18 годин при 50 °С. Реакційну суміш фільтрують через Целіт®, концентрують при зниженому тиску і очищують колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Вихід: 145 мг (66 %) ESI-МС:  $m/z=350$  (M+H)<sup>+</sup>R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 1,60 хв. (Метод 2)

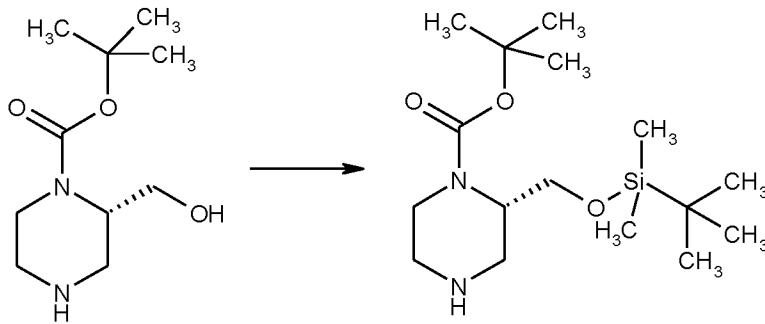
4-Метоксі-5-(3-окса-9-аза-біцикло[3.3.1]нон-7-іл)-піридин-2-іламін дигідрохлорид



Вказану в заголовку сполуку синтезують з трет-бутилового ефіру 7-(6-аміно-4-метокси-піридин-3-іл)-3-окса-9-аза-біцикло[3.3.1]нон-9-карбонової кислоти (145 мг, 0,41 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 4-метоксі-5-піперазин-1-іл-піридин-2-іламіну дигідрохлориду.

Вихід: 133 мг (кількісний) ESI-МС:  $m/z=250$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 0,15 хв. (Метод 5)

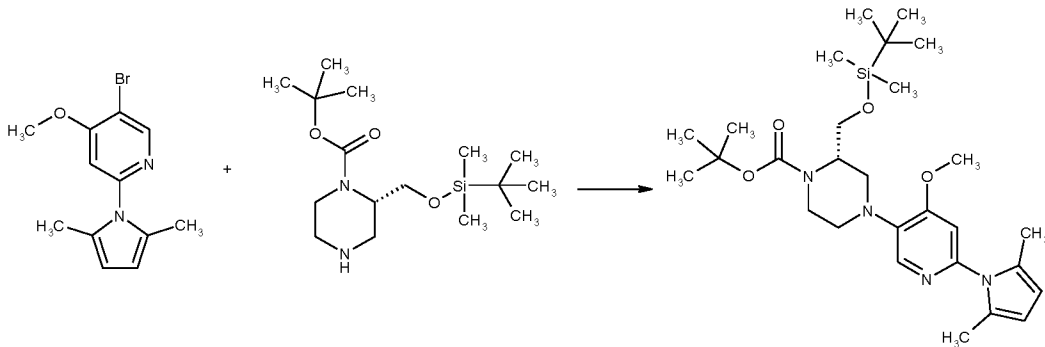
трет-бутиловий ефір (S)-2-(трет-бутил-диметил-силанілоксиметил)-піперазин-1-карбонової кислоти



До трет-бутилового ефіру (S)-2-гідроксиметил-піперазин-1-карбонової кислоти (2,00 г, 9,25 ммоль) в DMA (10 мл) додають трет-бутилхлордиметилсилан (2,09 г, 13,9 ммоль) і імідазол (1,89 г, 27,7 ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляють  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -розчином і екстрагують з допомогою EtOAc. Органічний шар промивають водою і насиченим сольовим розчином, сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Вихід: 2,80 г (92 %)

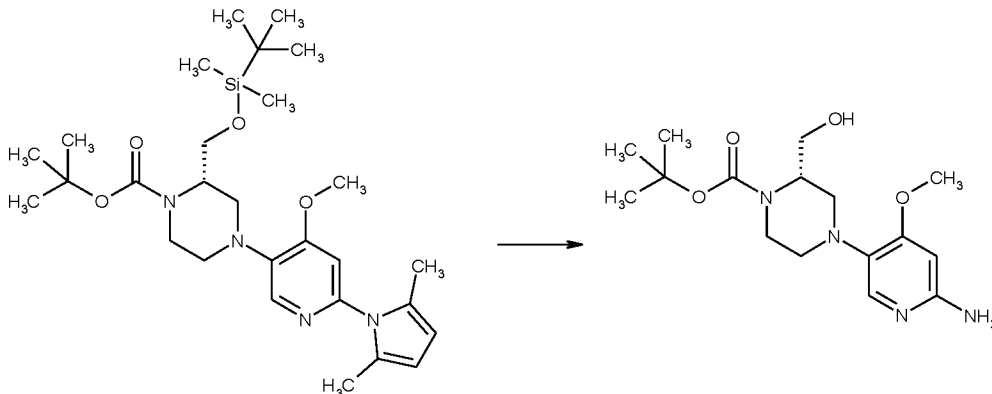
трет-бутиловий ефір (S)-2-(трет-бутил-диметил-силанілоксиметил)-4-[6-(2,5-диметил-пірол-1-іл)-4-метокси-піридин-3-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку синтезують із 5-бром-2-(2,5-диметил-пірол-1-іл)-4-метокси-піридину (3,25 г, 11,6 ммоль) і трет-бутилового ефіру (S)-2-(трет-бутил-диметил-силанілоксиметил)-піперазин-1-карбонової кислоти (3,82 г, 11,6 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки трет-бутилового ефіру 3-[6-(2,5-диметил-пірол-1-іл)-4-метокси-піридин-3-іл]-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]октан-8-карбонової кислоти.

Вихід: 4,94 г (73 %) ESI-МС:  $m/z=531$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>  $R_t$ (ВЕРХ): 1,49 хв. (Метод 3)

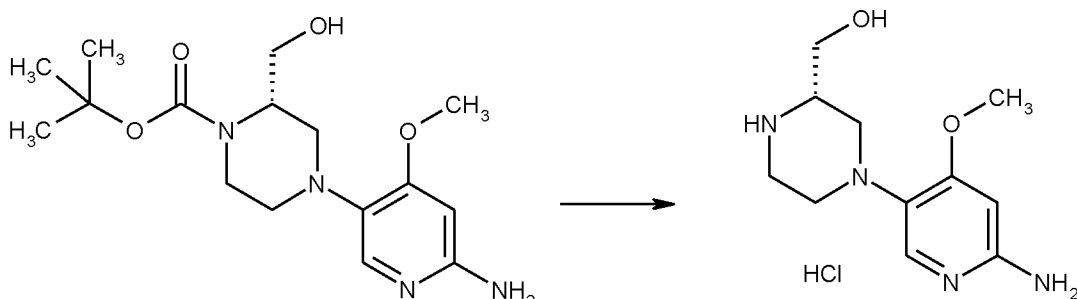
трет-бутиловий ефір (S)-4-(6-аміно-4-метокси-піридин-3-іл)-2-гідроксиметил-піперазин-1-карбонової кислоти



трет-Бутиловий ефір (S)-2-(трет-бутил-диметил-силанілоксиметил)-4-[6-(2,5-диметил-пірол-1-іл)-4-метокси-піридин-3-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти (11,9 г, 22,4 ммоль), гідроксиамін

гідрохлорид (3,89 г, 56,0 ммоль) і триметиламін (7,8 мл, 56,0 ммоль) в етанолі (30 мл) і воді (15 мл) перемішують протягом 18 годин при 80 °С. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску і залишок очищують хроматографією на силікагелі з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

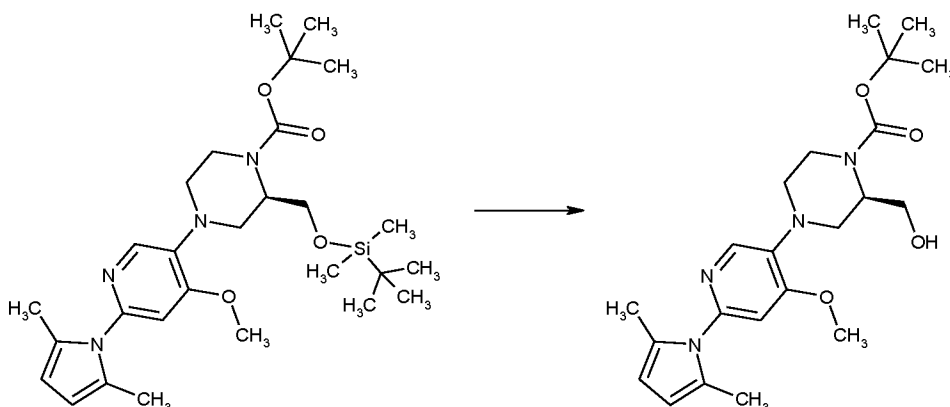
- 5 Вихід: 2,57 г (68 %) (S)-4-(6-Аміно-4-метокси-піридин-3-іл)-піперазин-2-іл]-метанол гідрохлорид



- 10 Вказану в заголовку сполуку синтезують з трет-бутилового ефіру (S)-4-(6-аміно-4-метокси-піридин-3-іл)-2-гідроксиметил-піперазин-1-карбонової кислоти (264 мг, 0,58 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 4-метокси-5-піперазин-1-іл-піридин-2-іламіну дигідрохлориду.

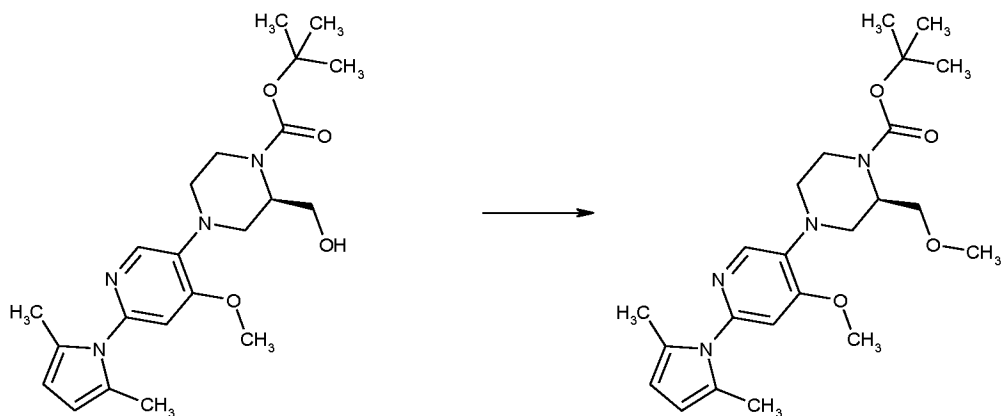
Вихід: 160 мг (кількісний)

- 15 трет-бутиловий ефір (R)-4-[6-(2,5-диметил-пірол-1-іл)-4-метокси-піридин-3-іл]-2-гідроксиметил-піперазин-1-карбонової кислоти



- 20 До трет-бутилового ефіру (R)-2-(трет-бутил-диметил-силанілоксиметил)-4-[6-(2,5-диметил-пірол-1-іл)-4-метокси-піридин-3-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти (8,56 г, 16,1 ммоль) в THF (100 мл) додають TBAF (1M в THF, 16,1 мл, 16,1 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 2,5 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску і залишок очищують хроматографією з отриманням вказаного в заголовку продукту.

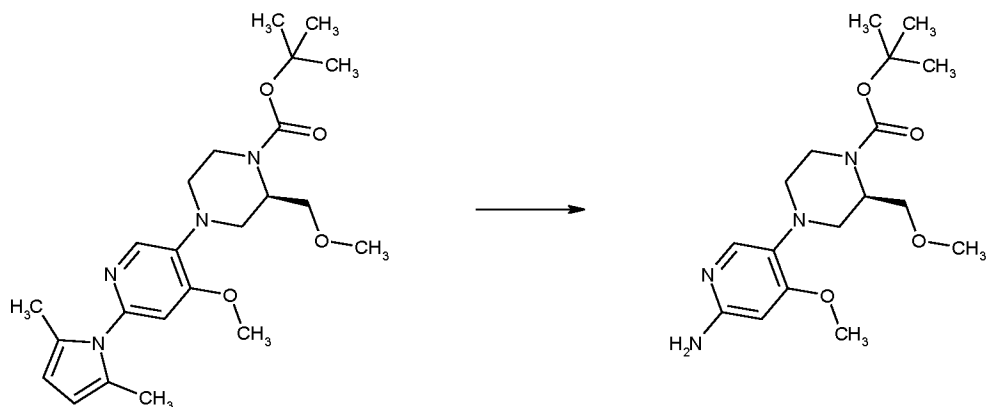
- 25 Вихід: 180 мг (87 %) трет-бутиловий ефір (R)-4-[6-(2,5-диметил-пірол-1-іл)-4-метокси-піридин-3-іл]-2-метоксиметил-піперазин-1-карбонової кислоти



NaH (60 %, 230 мг, 9,58 ммоль) додають до трет-бутилового ефіру (R)-4-[6-(2,5-диметил-пірол-1-іл)-4-метокси-піридин-3-іл]-2-гідроксиметил-піперазин-1-карбонової кислоти (2,0 г, 4,80 ммоль) і MeI (401 мкл, 7,20 ммоль) в DMA (20 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі. Додають воду і реакційну суміш екстрагують з допомогою EtOAc (3 рази). Об'єднані органічні шари промивають насиченим сольовим розчином, сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують хроматографією з нормальною фазою.

Вихід: 1,8 г (87 %) ESI-МС: m/z=431 (M+H)<sup>+</sup>R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 1,11 хв. (Метод 1)

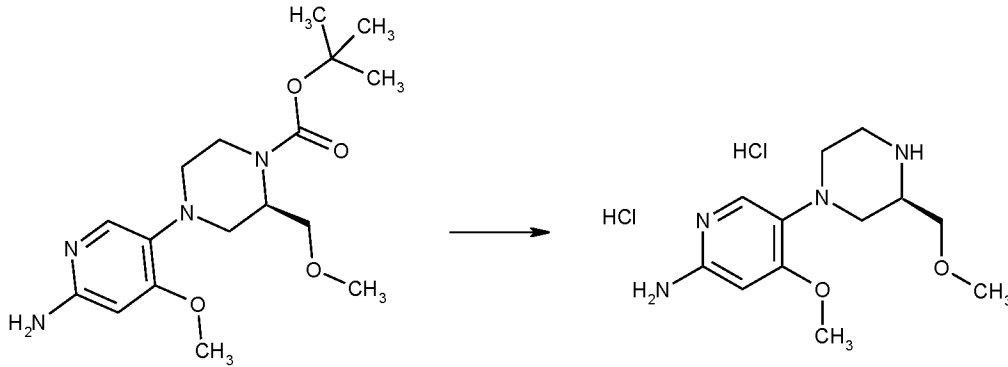
трет-бутиловий ефір (R)-4-(6-аміно-4-метокси-піридин-3-іл)-2-метоксиметил-піперазин-1-карбонової кислоти



трет-Бутиловий ефір (R)-4-[6-(2,5-диметил-пірол-1-іл)-4-метокси-піридин-3-іл]-2-метоксиметил-піперазин-1-карбонової кислоти (1,8 г, 4,18 ммоль), гідроксиламін гідрохлорид (1,45 г, 20,9 ммоль) і триметиламін (0,58 мл, 4,18 ммоль) в етанолі (10 мл) і воді (5 мл) перемішують при 80 °С протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску, суспендують в DCM, фільтрують для видалення солей і концентрують знову при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою хроматографією з нормальною фазою з отриманням вказаного в заголовку продукту.

Вихід: 440 мг (30%) ESI-МС: m/z=353 (M+H)<sup>+</sup>R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 0,44 хв. (Метод 1)

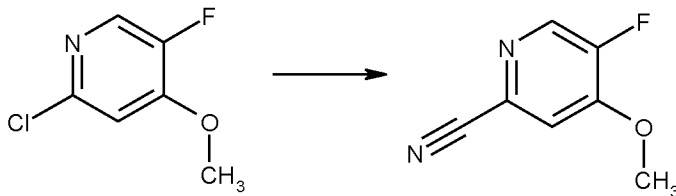
4-Метокси-5-((R)-3-метоксиметил-піперазин-1-іл)-піридин-2-іламін дигідрохлорид



Вказану в заголовку сполуку синтезують з трет-бутилового ефіру (R)-4-(6-аміно-4-метокси-піридин-3-іл)-2-метоксиметил-піперазин-1-карбонової кислоти (440 мг, 1,25 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки [(R)-4-(6-аміно-4-метокси-піридин-3-іл)-піперазин-2-іл]-метанолу гідрохлориду.

Вихід: 406 мг (кількісний)

5-Фтор-4-метокси-піридин-2-карбонітрил



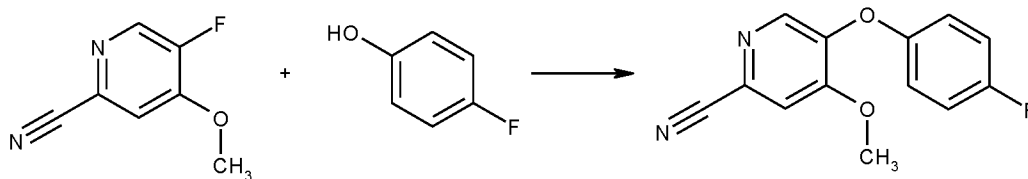
10

2-Хлор-5-фтор-4-метокси-піридин (1,00 г, 6,19 ммоль) вміщують в герметично закритій пробірці. Додають ціанід цинку (799 мг, 6,81 ммоль) і цинк (40,5 мг, 0,31 ммоль) і продувають аргон. Потім додають  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (253 мг, 0,62 ммоль) і NMP і суміш нагрівають протягом 45 хвилин при  $150^\circ\text{C}$  в мікрохвильовій печі. До реакційної суміші додають воду і EtOAc і фільтрують через Целіт®. Органічний шар промивають розчином бікарбонату натрію, водою, насиченим сольовим розчином і сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

15

Вихід: 689 мг (73%) ESI-МС:  $m/z=153$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 0,61 хв. (Метод 1)

5-(4-Фторфенокси)-4-метоксипіридин-2-карбонітрил



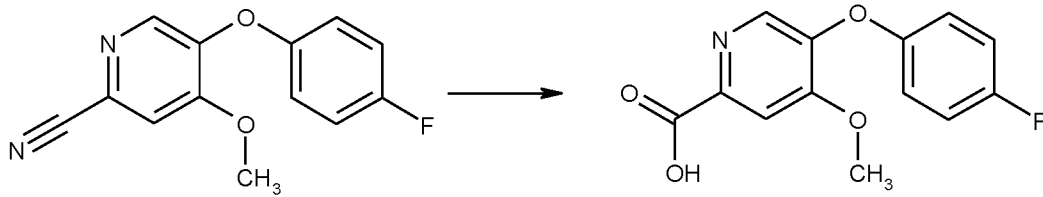
25

5-Фтор-4-метоксипіридин-2-карбонітрил (6,00 г, 39,4 ммоль), 4-фторфенол (5,31 г, 47,3 ммоль) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (12,0 г, 86,8 ммоль) в NMP (12 мл) нагрівають при  $100^\circ\text{C}$  протягом 3 год. в герметично закритій пробірці. Реакційну суміш розбавляють водою і екстрагують з допомогою EtOAc. Органічний шар промивають насиченим сольовим розчином і сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок розтирають в порошок з простим ефіром і гептаном з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

30

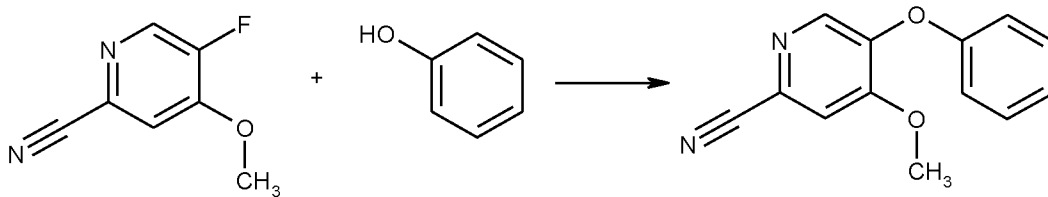
Вихід: 8,99 г (93%) ESI-МС:  $m/z=245$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 0,91 хв. (Метод 1)

5-(4-Фторфенокси)-4-метоксипіридин-2-карбонова кислота



5 5-(4-Фторфенокси)-4-метокси-піридин-2-карбонітрил (8,50 г, 34,8 ммоль) у водному розчині 2N NaOH (90 мл) перемішують при 100°C протягом 6 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і рН розчину доводять до рН 4,5 розчином 4 NHCl. Осад збирають і сушать у сушильній печі з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Вихід: 8,80 г (96%) ESI-МС:  $m/z=264$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 1,58 хв. (Метод 4)  
4-Метокси-5-фенокси-піридин-2-карбонітрил

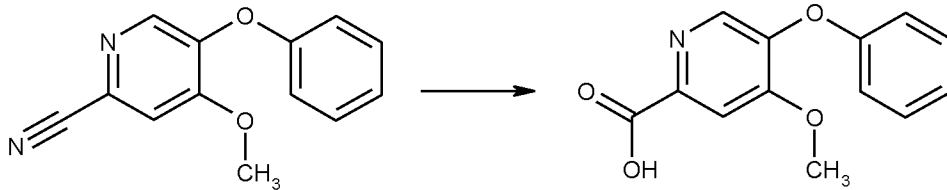


10

15 5-Фтор-4-метокси-піридин-2-карбонітрил (8,00 г, 52,6 ммоль), фенол (5,94 г, 63,1 ммоль) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16,0 г, 115 ммоль) в NMP (3 мл) нагрівають при 100°C протягом 3 год. у герметично закритій пробірці. Реакційну суміш розбавляють водою і екстрагують з допомогою EtOAc. Органічний шар промивають насиченим сольовим розчином і сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують хроматографією на силікагелі з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

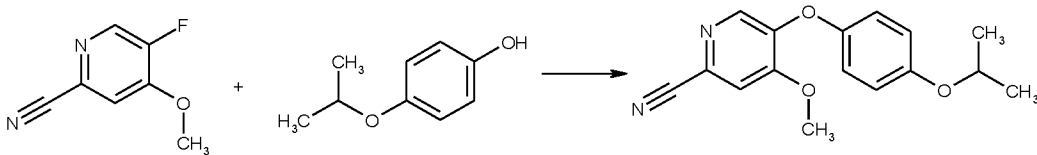
Вихід: 11,5 г (93%) ESI-МС:  $m/z=227$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 0,92 хв. (Метод 1)  
4-Метокси-5-фенокси-піридин-2-карбонова кислота

20



25 Вказану в заголовку сполуку синтезують з 4-метокси-5-фенокси-піридин-2-карбонітрилу (11,5 г, 50,8 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 5-(4-фторфенокси)-4-метокси-піридин-2-карбонової кислоти.

Вихід: 9,57 г (77%) ESI-МС:  $m/z=246$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 2,64 хв. (Метод 4)  
5-(4-ізопропокси-фенокси)-4-метоксипіридин-2-карбонітрил

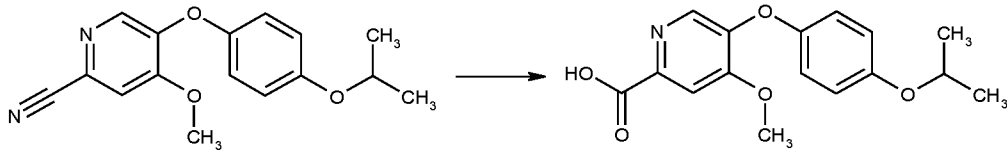


30

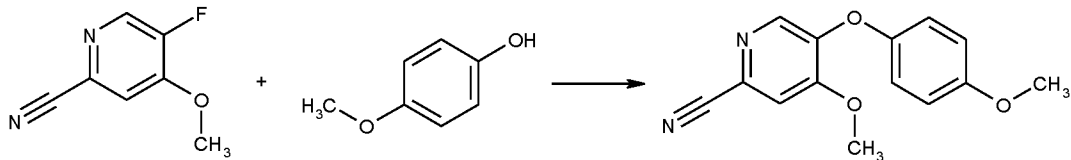
35 Вказану в заголовку сполуку синтезують з 5-фтор-4-метокси-піридин-2-карбонітрилу (500 мг, 3,29 ммоль) і 4-ізопропоксифенолу (600 мг, 3,94 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 4-метокси-5-фенокси-піридин-2-карбонітрилу.

Вихід: 850 мг (91%) ESI-МС:  $m/z=285$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 1,02 хв. (Метод 1)  
5-(4-ізопропокси-фенокси)-4-метоксипіридин-2-карбонова кислота

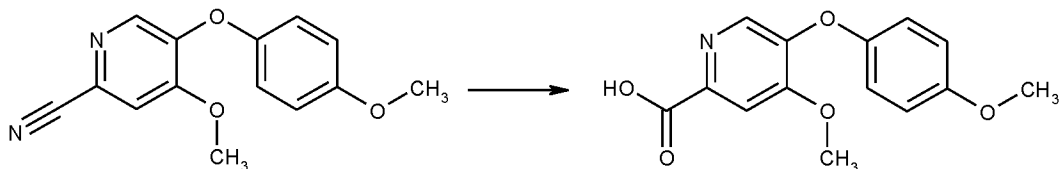
35



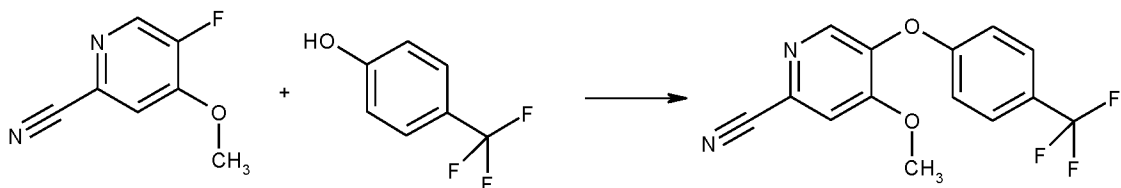
- 5 Вказану в заголовку сполуку синтезують з 5-(4-ізопропокси-фенокси)-4-метокси-піридин-2-карбонітрилу (200 мг, 0,70 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 5-(4-фторфенокси)-4-метокси-піридин-2-карбонової кислоти.  
 Вихід: 190 мг (77%)  $R_t$ (ВЕРХ): 0,73 хв. (Метод 1)  
 4-Метокси-5-(4-метокси-фенокси)-піридин-2-карбонітрил



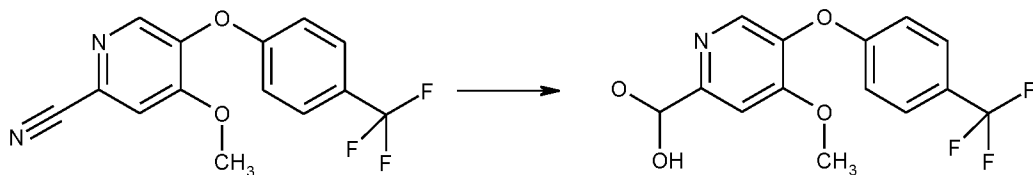
- 10 Вказану в заголовку сполуку синтезують з 5-фтор-4-метоксипіридин-2-карбонітрилу (500 мг, 3,29 ммоль) і 4-метоксифенолу (490 мг, 3,94 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 4-метокси-5-фенокси-піридин-2-карбонітрилу.  
 15 Вихід: 740 мг (88%)  
 4-Метокси-5-(4-метокси-фенокси)-піридин-2-карбонова кислота



- 20 Вказану в заголовку сполуку синтезують з 4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-піридин-2-карбонітрилу (740 мг, 2,89 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 5-(4-фторфенокси)-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти.  
 Вихід: 610 мг (77%)  
 4-Метокси-5-(4-трифторметил-фенокси)-піридин-2-карбонітрил

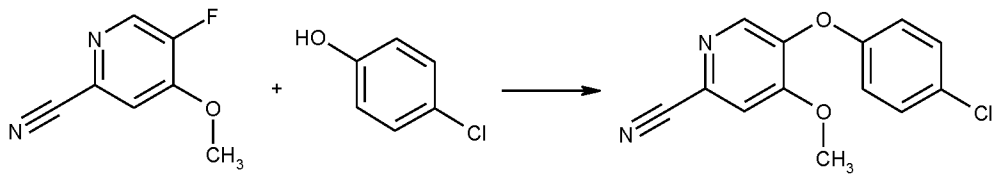


- 25 Вказану в заголовку сполуку синтезують з 5-фтор-4-метокси-піридин-2-карбонітрилу (500 мг, 3,29 ммоль) і 4-трифторметилфенолу (639 мг, 3,94 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 4-метокси-5-феноксипіридин-2-карбонітрилу.  
 30 Вихід: 320 мг (33%) ESI-МС:  $m/z=294$  (M+H)<sup>+</sup>  $R_t$ (ВЕРХ): 1,06 хв. (Метод 1)  
 4-Метокси-5-(4-трифторметил-фенокси)-піридин-2-карбонова кислота



- 35 Вказану в заголовку сполуку синтезують з 4-метокси-5-(4-трифторметил-фенокси)-піридин-2-карбонітрилу (151 мг, 0,51 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 5-(4-фторфенокси)-4-метокси-піридин-2-карбонової кислоти.  
 Вихід: 150 мг (93%)

## 5-(4-Хлор-фенокси)-4-метокси-піридин-2-карбонітрил

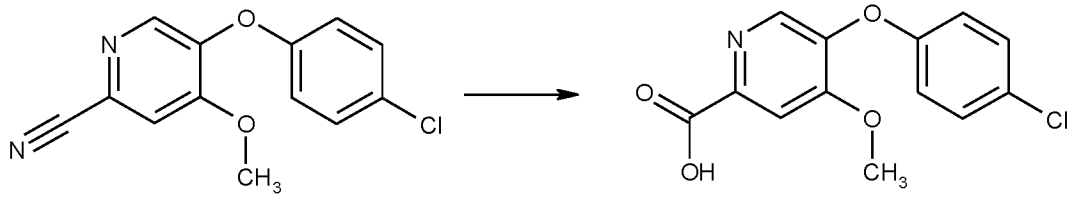


5 Вказану в заголовку сполуку синтезують з 5-фтор-4-метоксипіридин-2-карбонітрилу (500 мг, 3,29 ммоль) і 4-хлорфенолу (507 мг, 3,94 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 4-метокси-5-феноксипіридин-2-карбонітрилу.

Вихід: 695 мг (81%)

## 5-(4-Хлор-фенокси)-4-метоксипіридин-2-карбонова кислота

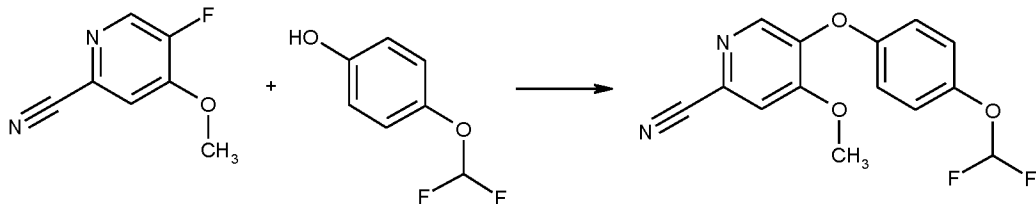
10



15 Вказану в заголовку сполуку синтезують з 5-(4-хлор-фенокси)-4-метоксипіридин-2-карбонітрилу (645 мг, 2,47 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 5-(4-фторфенокси)-4-метокси-піридин-2-карбонової кислоти.

Вихід: 622 мг (90%) ESI-MC: m/z=280 (M+H)<sup>+</sup>

## 5-(4-Дифторметокси-фенокси)-4-метоксипіридин-2-карбонітрил



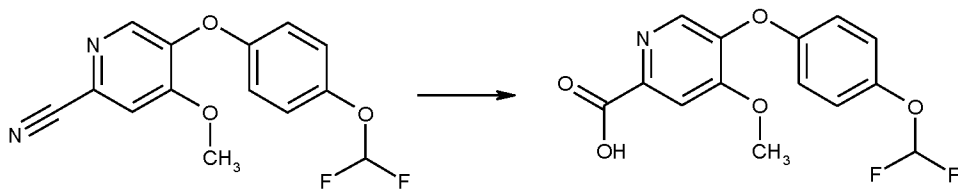
20

Вказану в заголовку сполуку синтезують з 5-фтор-4-метоксипіридин-2-карбонітрилу (75,0 мг, 0,49 ммоль) і 4-дифторметоксифенолу (101 мг, 0,63 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 4-метокси-5-феноксипіридин-2-карбонітрилу.

Вихід: 98,0 мг (68%) R<sub>f</sub>(ВЕРХ): 0,93 хв. (Метод 1)

25

## 5-(4-Дифторметокси-фенокси)-4-метоксипіридин-2-карбонова кислота

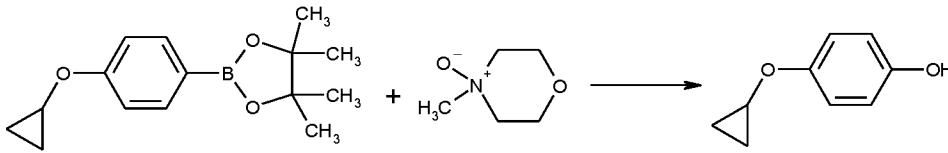


30

Вказану в заголовку сполуку синтезують з 5-(4-дифторметокси-фенокси)-4-метоксипіридин-2-карбонітрилу (98,0 мг, 0,34 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 5-(4-фторфенокси)-4-метокси-піридин-2-карбонової кислоти.

Вихід: 94,0 мг (90%) R<sub>f</sub>(ВЕРХ): 0,60 хв. (Метод 1)

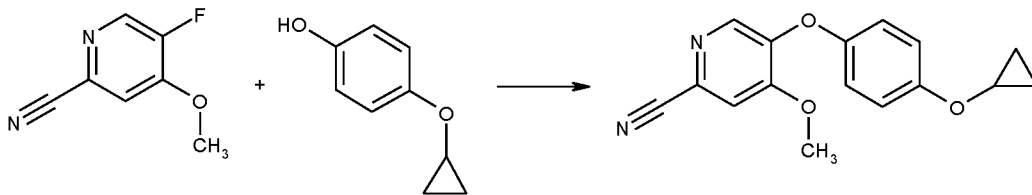
## 4-Циклопропоксифенол



2-(4-Циклопропокси-феніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан (800 мг, 3,08 ммоль) і 4-метил-морфолін 4-оксид (1,03 г, 8,83 ммоль) в THF (100 мл) перемішують при 75°C протягом 1,5 години і потім протягом 18 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі і залишок очищують хроматографією на силікагелі з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Вихід: 389 мг (84%)

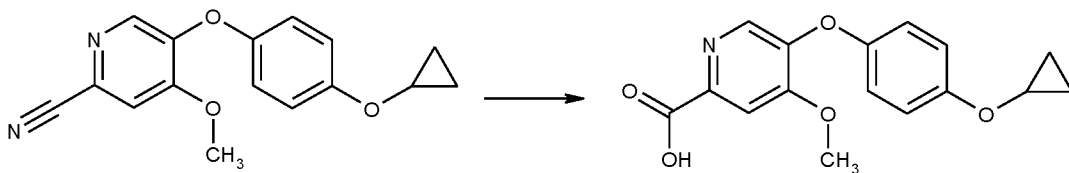
5-(4-Циклопропокси-фенокси)-4-метоксипіридин-2-карбонітрил



Вказану в заголовку сполуку синтезують з 5-фтор-4-метоксипіридин-2-карбонітрилу (350 мг, 2,30 ммоль) і 4-циклопропоксифенолу (389 мг, 2,59 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 4-метокси-5-феноксипіридин-2-карбонітрилу.

Вихід: 342 мг (53%) R<sub>f</sub>(ВЕРХ): 1,00 хв. (Метод 1)

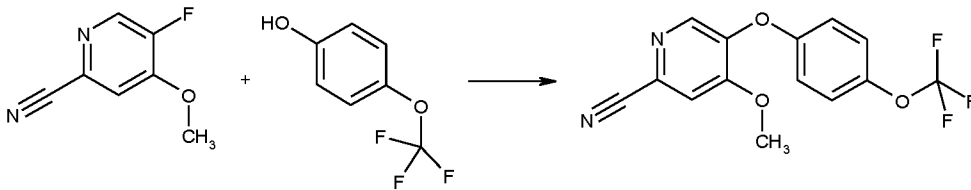
5-(4-Циклопропокси-фенокси)-4-метоксипіридин-2-карбонова кислота



Вказану в заголовку сполуку синтезують з 5-(4-циклопропокси-фенокси)-4-метокси-піридин-2-карбонітрилу (100 мг, 0,35 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 5-(4-фторфенокси)-4-метокси-піридин-2-карбонової кислоти.

Вихід: 622 мг (90%) R<sub>f</sub>(ВЕРХ): 0,63 хв. (Метод 1)

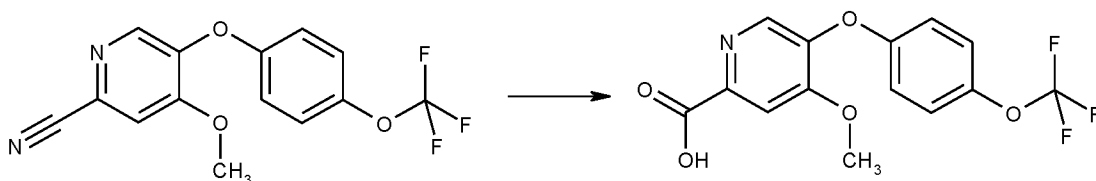
4-Метокси-5-(4-трифторметокси-фенокси)-піридин-2-карбонітрил



Вказану в заголовку сполуку синтезують з 5-фтор-4-метоксипіридин-2-карбонітрилу (115 мг, 0,76 ммоль) і 4-трифторметоксифенолу (162 мг, 0,91 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 4-метокси-5-феноксипіридин-2-карбонітрилу.

Вихід: 140 мг (60%)

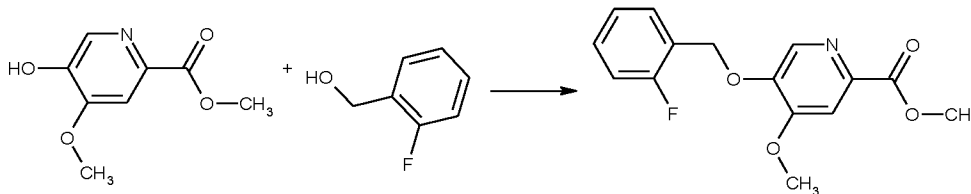
4-Метокси-5-(4-трифторметокси-фенокси)-піридин-2-карбонова кислота



Вказану в заголовку сполуку синтезують з 4-метокси-5-(4-трифторметокси-фенокси)-піридин-2-карбонітрилу (150 мг, 0,48 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 5-(4-Фторфенокси)-4-метокси-піридин-2-карбонової кислоти.

5 Вихід: 120 мг (75%)

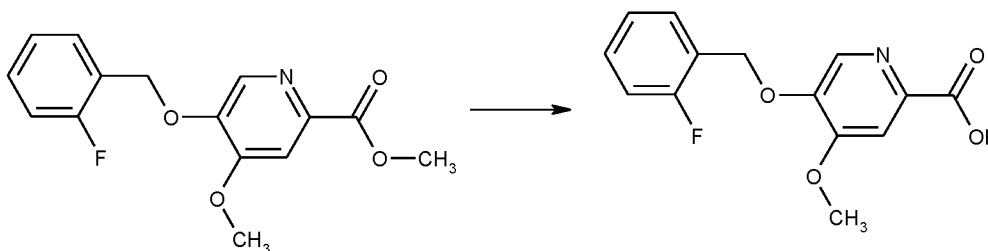
метиловий ефір 5-(2-фтор-бензилокси)-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти



10 До метилового ефіру 5-гідрокси-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (130 мг, 0,71 ммоль), трифенілфосфіну (372 мг, 1,42 ммоль) і 2-фторбензиловому спирту (114 мкл, 1,065 ммоль) в THF (2 мл) додають діетилазодикарбоксилат (646 мкл, 1,42 ммоль) при 0°C. Реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури і перемішують протягом 16 годин. Отриману суміш концентрують у вакуумі і залишок очищують хроматографією на силікагелі з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

15 Вихід: 66,0 мг (32%)  $R_f$ (ВЕРХ): 0,77 хв. (Метод 1)

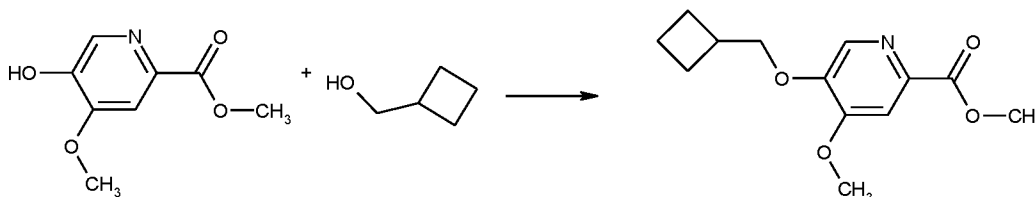
5-(2-Фторбензилокси)-4-метоксипіридин-2-карбонова кислота



20 До метилового ефіру 5-(2-фтор-бензилокси)-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (66,0 мг, 0,23 ммоль) в THF/воді/MeOH (3 мл/1 мл/1 мл) додають LiOH (38,0 мг, 0,91 ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі. Реакційну суміш підкислюють до pH 4,5 розчином 4 NHCl і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в DCM і толуолі і концентрують знову при зниженому тиску. Продукт використовують без додаткового очищення.

25 Вихід: 62,0 мг (99%)  $R_f$ (ВЕРХ): 0,48 хв. (Метод 1)

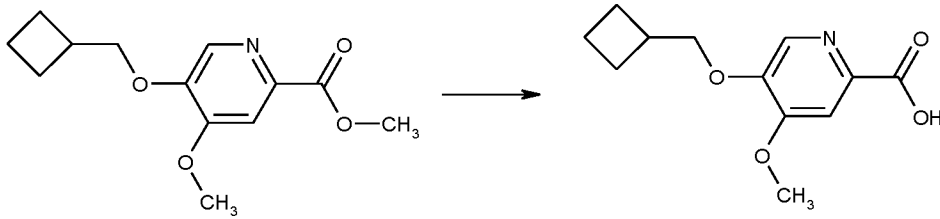
метиловий ефір 5-циклобутилметокси-4-метокси-піридин-2-карбонової кислоти



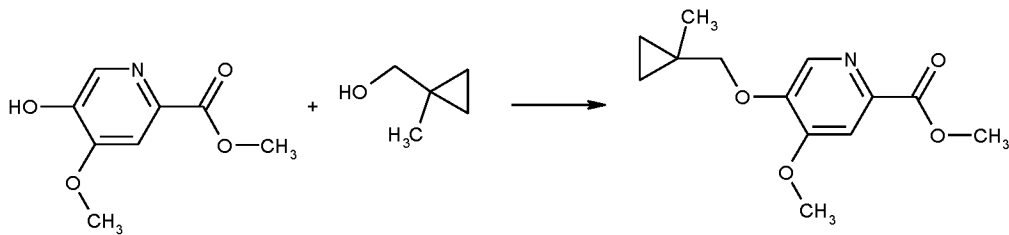
30 Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 5-гідрокси-4-метокси-піридин-2-карбонової кислоти (130 мг, 0,71 ммоль) і циклобутилметанолу (91,7 мг, 1,07 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки метилового ефіру 5-(2-фтор-бензилокси)-4-метокси-піридин-2-карбонової кислоти.

35 Вихід: 132 мг (74%)  $R_f$ (ВЕРХ): 0,80 хв. (Метод 1)

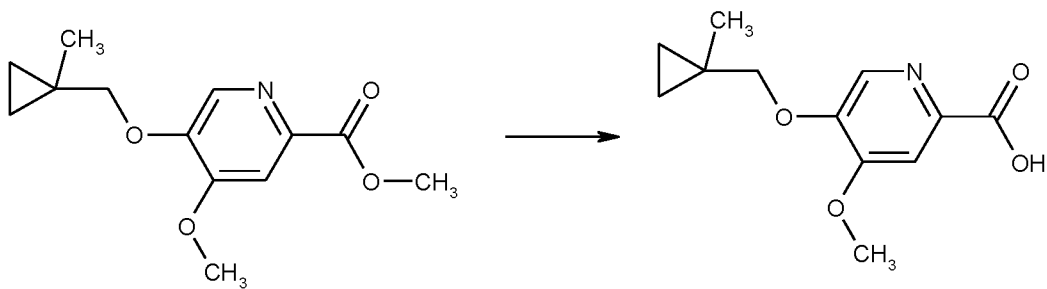
5-Циклобутилметокси-4-метокси-піридин-2-карбонова кислота



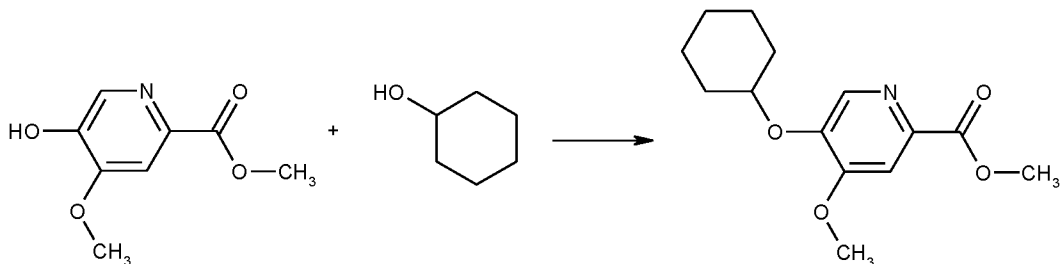
5 Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 5-циклобутилметокси-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (132 мг, 0,53 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 5-(2-фтор-бензилокси)-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти.  
 Вихід: 124 мг (кількісний)  $R_f$ (ВЕРХ): 0,53 хв. (Метод 1)  
 метиловий ефір 4-метокси-5-(1-метил-циклопропілметокси)-піридин-2-карбонової кислоти



10 Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 5-гідрокси-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (130 мг, 0,71 ммоль) і (1-метил-циклопропіл)-метанолу (103 мг, 1,07 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки метилового ефіру 5-(2-фтор-бензилокси)-4-метокси-піридин-2-карбонової кислоти.  
 15 Вихід: 115 мг (65%)  $R_f$ (ВЕРХ): 0,81 хв. (Метод 1)  
 4-Метокси-5-(1-метилциклопропілметокси)-піридин-2-карбонова кислота



20 Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 5-циклобутилметокси-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (115 мг, 0,46 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 5-(2-фтор-бензилокси)-4-метокси-піридин-2-карбонової кислоти.  
 Вихід: 108 мг (кількісний)  $R_f$ (ВЕРХ): 0,52 хв. (Метод 1)  
 25 метиловий ефір 5-циклогексилокси-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти

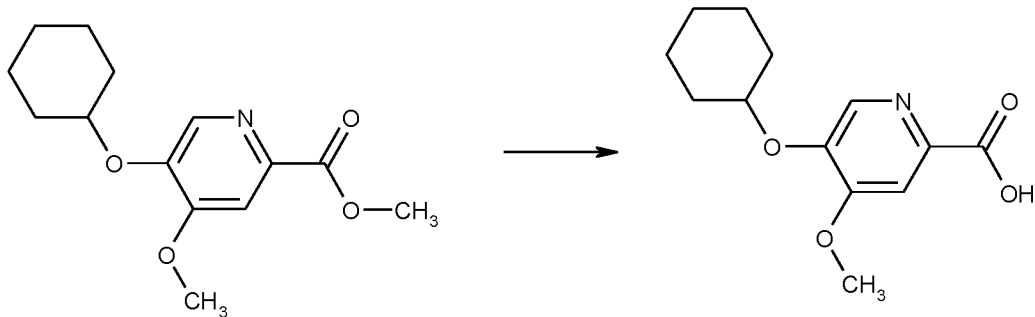


30 Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 5-гідрокси-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (130 мг, 0,71 ммоль) і циклогексанолу (111 мкл, 1,07 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки метилового ефіру 5-(2-фтор-

бензилокси)-4-метокси-піридин-2-карбонової кислоти.

Вихід: 171 мг (91%)  $R_f$ (ВЕРХ): 0,87 хв. (Метод 1)

5-Циклогексилокси-4-метокси-піридин-2-карбонова кислота



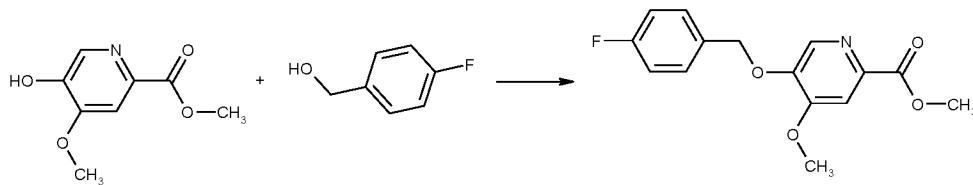
5

Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 5-циклогексилокси-4-метокси-піридин-2-карбонової кислоти (131 мг, 0,49 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 5-(2-фтор-бензилокси)-4-метокси-піридин-2-карбонової кислоти.

10

Вихід: 124 мг (кількісний)  $R_f$ (ВЕРХ): 0,57 хв. (Метод 1)

метиловий ефір 5-(4-фторбензилокси)-4-метокси-піридин-2-карбонової кислоти



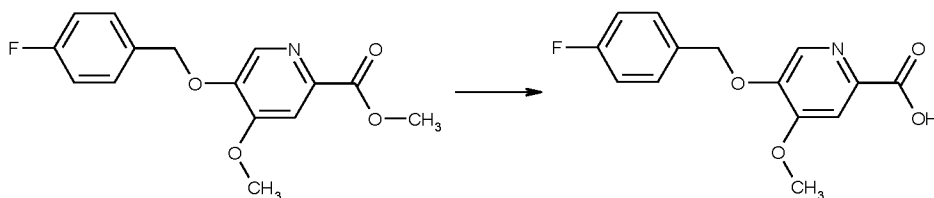
15

Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 5-гідрокси-4-метокси-піридин-2-карбонової кислоти (130 мг, 0,71 ммоль) і (4-фторфеніл)-метанолу (115 мкл, 1,07 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки метилового ефіру 5-(2-фтор-бензилокси)-4-метокси-піридин-2-карбонової кислоти.

20

Вихід: 150 мг (62%)  $R_f$ (ВЕРХ): 0,82 хв. (Метод 1)

5-(4-Фторбензилокси)-4-метокси-піридин-2-карбонова кислота

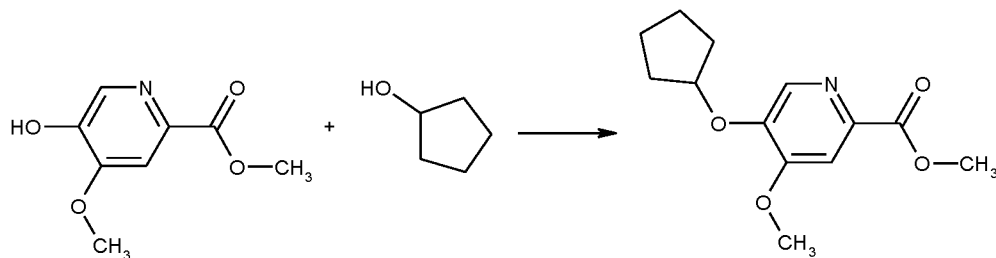


25

Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 5-(4-фторбензилокси)-4-метокси-піридин-2-карбонової кислоти (150 мг, 0,44 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 5-(2-фторбензилокси)-4-метокси-піридин-2-карбонової кислоти.

Вихід: 177 мг (кількісний)  $R_f$ (ВЕРХ): 0,82 хв. (Метод 1)

метиловий ефір 5-циклопентилокси-4-метокси-піридин-2-карбонової кислоти



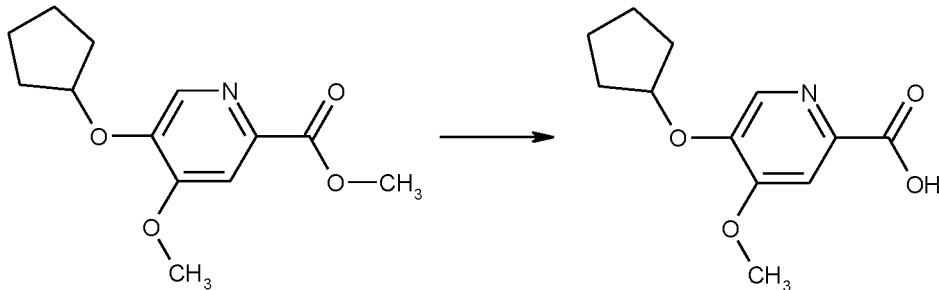
30

Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 5-гідрокси-4-метокси-піридин-2-

карбонової кислоти (130 мг, 0,71 ммоль) і циклопентанолу (96,7 мкл, 1,07 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки метилового ефіру 5-(2-фторбензилокси)-4-метокси-піридин-2-карбонової кислоти.

Вихід: 170 мг (95%)  $R_f$ (ВЕРХ): 0,87 хв. (Метод 1)

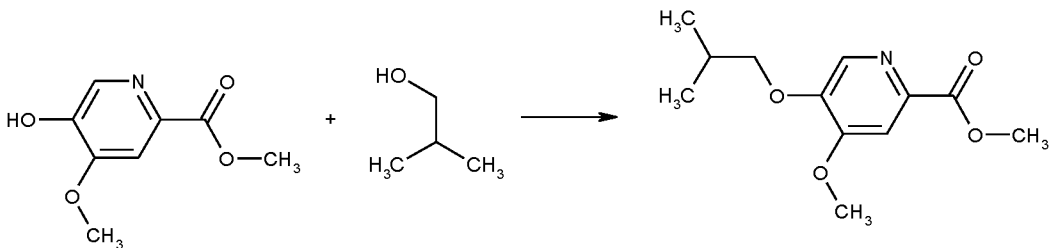
5 5-Циклопентилокси-4-метоксипіридин-2-карбонова кислота



Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 5-циклопентилокси-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (130 мг, 0,52 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти.

Вихід: 122 мг (99%)  $R_f$ (ВЕРХ): 0,49 хв. (Метод 1)

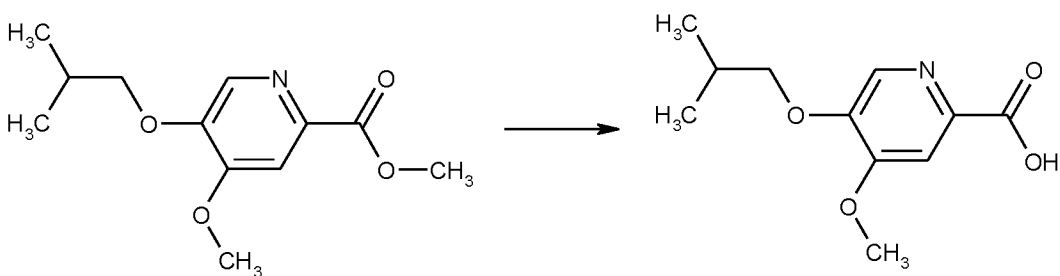
метильовий ефір 5-ізобутокси-4-метокси-піридин-2-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 5-гідрокси-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (118 мг, 0,64 ммоль) і ізобутилового спирту (71,6 мг, 0,97 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки метилового ефіру 5-(2-фторбензилокси)-4-метокси-піридин-2-карбонової кислоти.

Вихід: 141 мг (92%)  $R_f$ (ВЕРХ): 0,78 хв. (Метод 1)

5-ізобутокси-4-метокси-піридин-2-карбонова кислота

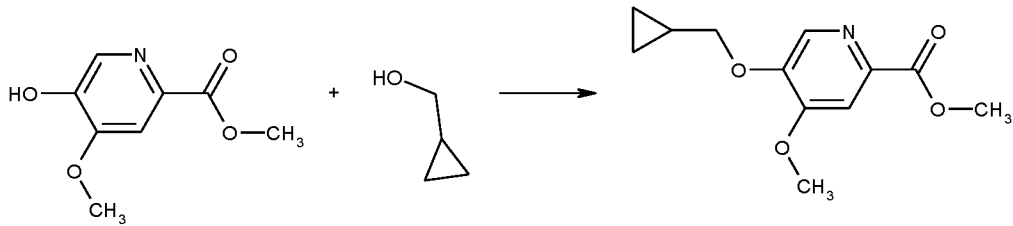


Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 5-ізобутокси-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (141 мг, 0,59 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти.

Вихід: 133 мг (кількісний)  $R_f$ (ВЕРХ): 0,51 хв. (Метод 1)

метильовий ефір 5-циклопропілметокси-4-метокси-піридин-2-карбонової кислоти

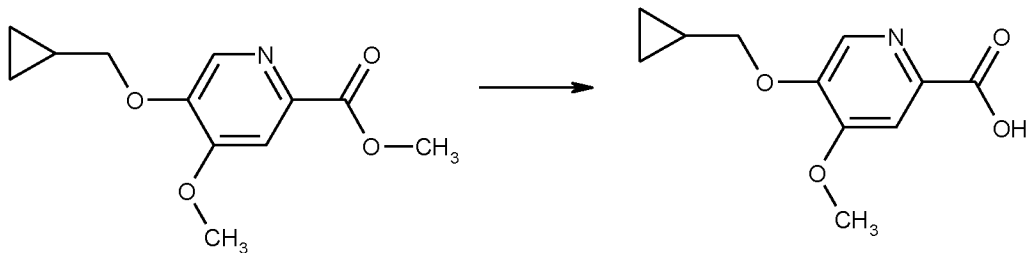
30



5 Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 5-гідрокси-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (130 мг, 0,71 ммоль) і циклопропілметанолу (84,2 мкл, 1,07 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки метилового ефіру 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти.

Вихід: 146 мг (87%)  $R_f$ (ВЕРХ): 0,74 хв. (Метод 1)

5-Циклопропілметокси-4-метоксипіридин-2-карбонова кислота

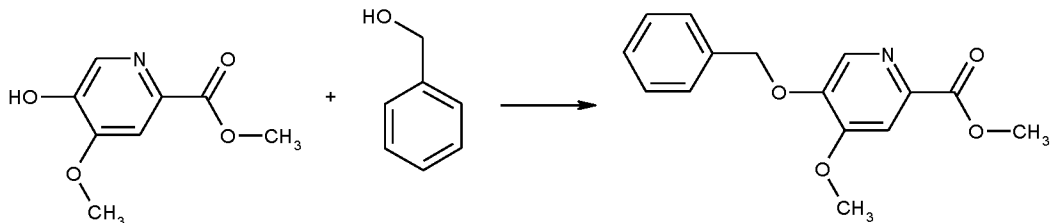


10

15 Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 5-циклопропілметокси-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (325 мг, 1,37 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 5-(2-фтор-бензилокси)-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти.

Вихід: 358 мг (кількісний) ESI-МС:  $m/z=224$  (M+H)<sup>+</sup>  $R_f$ (ВЕРХ): 0,40 хв. (Метод 5)

метиловий ефір 5-бензилокси-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти



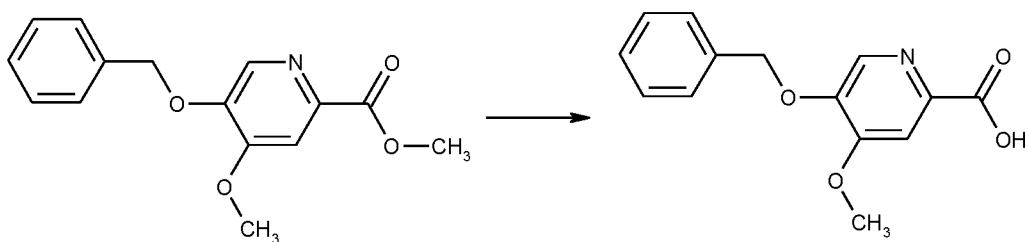
20

Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 5-гідрокси-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (118 мг, 0,64 ммоль) і бензилового спирту (100 мкл, 0,97 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки метилового ефіру 5-(2-фтор-бензилокси)-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти.

Вихід: 140 мг (80%)  $R_f$ (ВЕРХ): 0,79 хв. (Метод 1)

25

5-Бензилокси-4-метоксипіридин-2-карбонова кислота

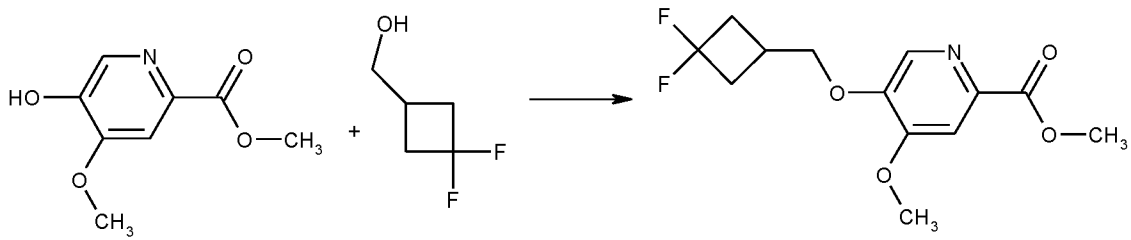


30

Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 5-бензилокси-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (140 мг, 0,51 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 5-(2-фтор-бензилокси)-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти.

Вихід: 358 мг (99%)  $R_f$ (ВЕРХ): 0,54 хв. (Метод 1)

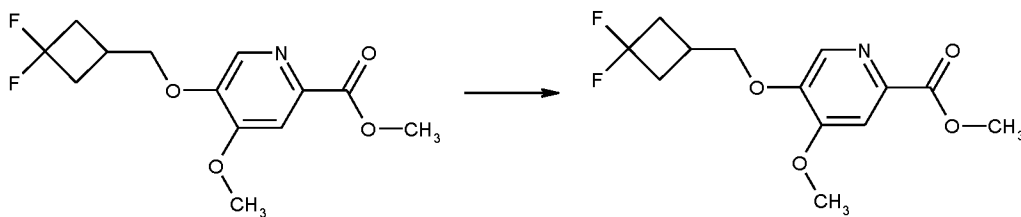
метилловий ефір 5-(3,3-дифторциклобутилметокси)-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти



5 Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 5-гідрокси-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (118 мг, 0,64 ммоль) і (3,3-дифторциклобутил)-метанолу (150 мг, 0,82 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки метилового ефіру 5-(2-фторбензилокси)-4-метокси-піридин-2-карбонової кислоти.

Вихід: 111 мг (47%) ESI-МС:  $m/z=288$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 1,20 хв. (Метод 5)

10 5-(3,3-Дифторциклобутилметокси)-4-метоксипіридин-2-карбонова кислота

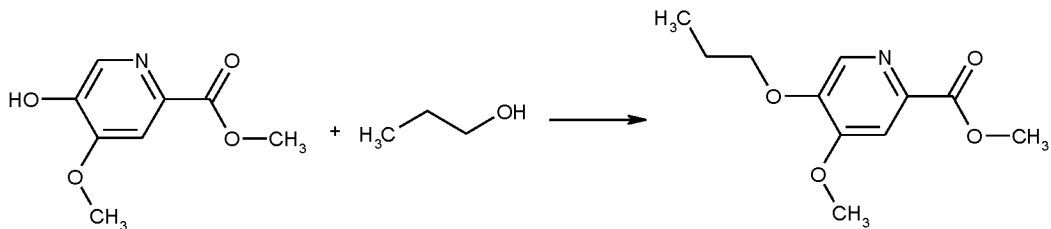


15 Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 5-(3,3-дифторциклобутилметокси)-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (110 мг, 0,38 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти.

Вихід: 73,4 мг (70%) ESI-МС:  $m/z=274$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 0,56 хв. (Метод 5)

метилловий ефір 4-метокси-5-пропоксипіридин-2-карбонової кислоти

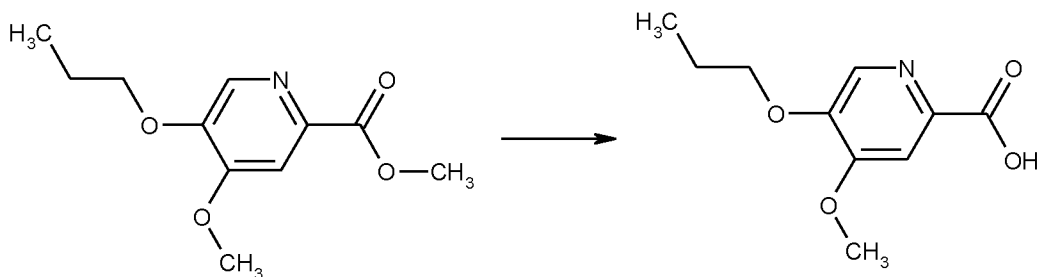
20



25 Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 5-гідрокси-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (130 мг, 0,71 ммоль) і 1-пропанолу (80,0 мкл, 1,07 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки метилового ефіру 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти.

Вихід: 114 мг (71%) R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 0,69 хв. (Метод 1)

4-Метокси-5-пропоксипіридин-2-карбонова кислота



30

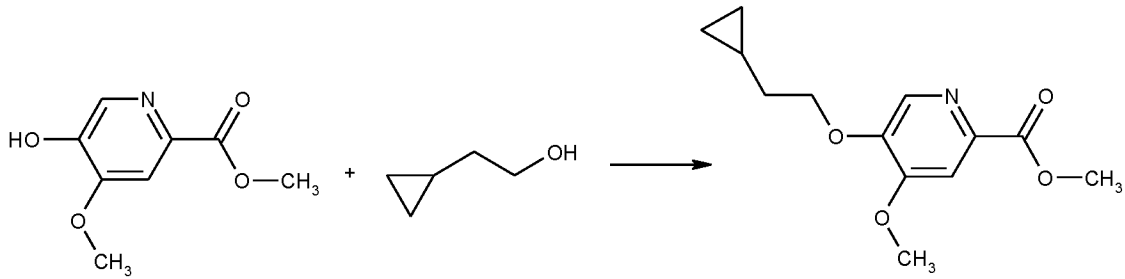
Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 4-метокси-5-пропоксипіридин-2-карбонової кислоти (114 мг, 0,51 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної

сполуки 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти.

Вихід: 106 мг (99%)  $R_f$ (ВЕРХ): 0,41 хв. (Метод 1)

метиловий ефір 5-(2-циклопропілетокси)-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти

5

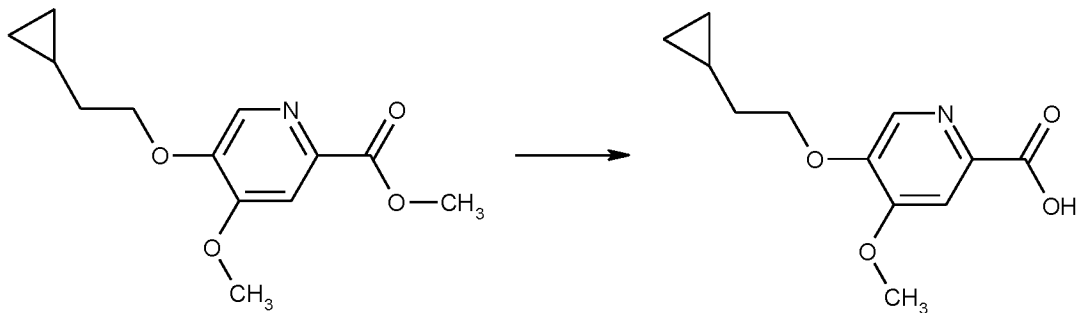


Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 5-гідрокси-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (130 мг, 0,71 ммоль) і 2-циклопропілетанолу (91,7 мг, 1,07 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки метилового ефіру 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти.

10

Вихід: 130 мг (73%)  $R_f$ (ВЕРХ): 0,82 хв. (Метод 1)

5-(2-Циклопропілетокси)-4-метоксипіридин-2-карбонова кислота



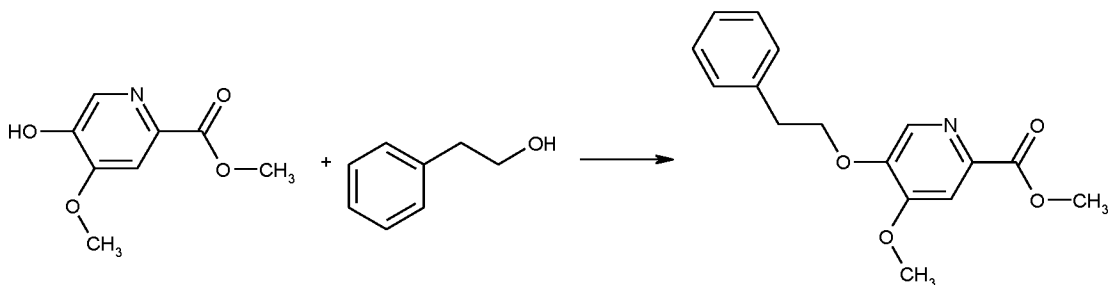
15

Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 5-(2-циклопропілетокси)-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (130 мг, 0,52 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти.

20

Вихід: 122 мг (99%)  $R_f$ (ВЕРХ): 0,53 хв. (Метод 1)

метиловий ефір 4-метокси-5-фенетилокси-піридин-2-карбонової кислоти



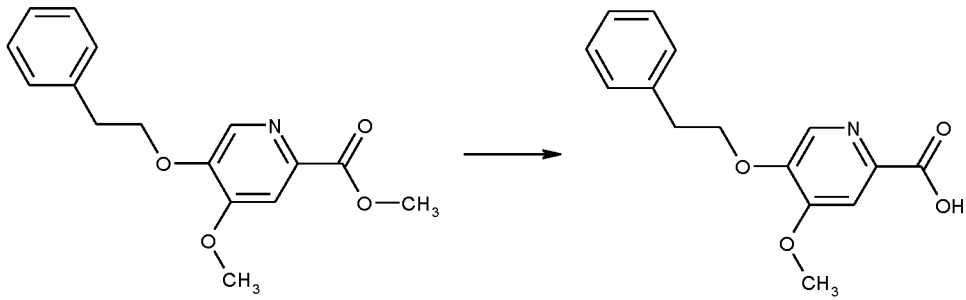
25

Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 5-гідрокси-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (130 мг, 0,71 ммоль) і 2-фенілетанолу (128 мкл, 1,07 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки метилового ефіру 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти.

Вихід: 177 мг (87%)  $R_f$ (ВЕРХ): 0,90 хв. (Метод 1)

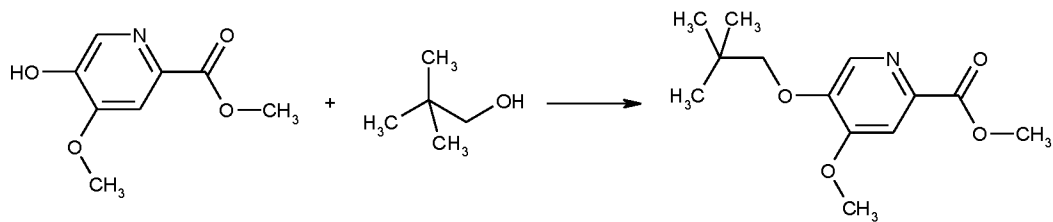
4-Метокси-5-фенетилокси-піридин-2-карбонова кислота

30



5 Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 4-метокси-5-фенетилокси-піридин-2-карбонової кислоти (177 мг, 0,62 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти.

Вихід: 168 мг (кількісний)  $R_t$ (ВЕРХ): 0,63 хв. (Метод 1)  
метиловий ефір 5-(2,2-диметилпропокси)-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти

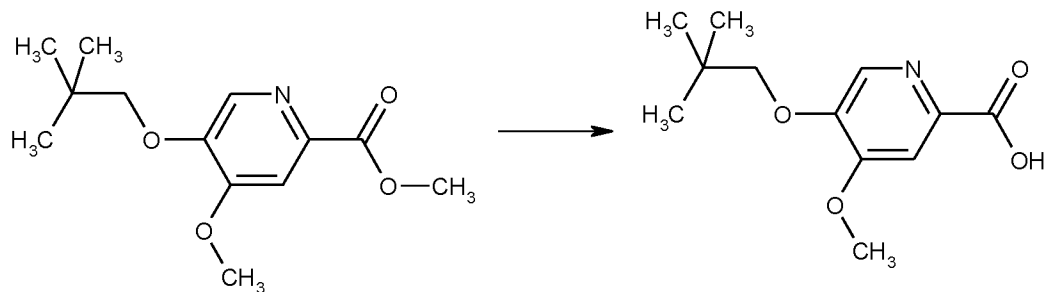


10

Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 5-гідрокси-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (130 мг, 0,71 ммоль) і 2,2-диметил-пропан-1-олу (93,8 мг, 1,07 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки метилового ефіру 5-(2-фторбензилокси)-4-метокси-піридин-2-карбонової кислоти.

15

Вихід: 160 мг (89%)  $R_t$ (ВЕРХ): 0,92 хв. (Метод 1)  
5-(2,2-Диметилпропокси)-4-метокси-піридин-2-карбонова кислота



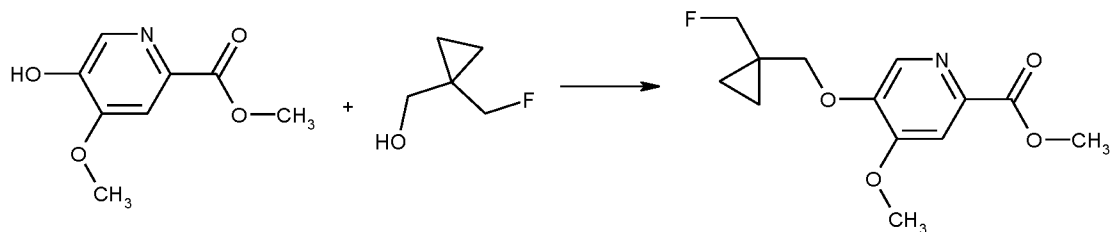
20

Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 5-(2,2-диметилпропокси)-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (160 мг, 0,63 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти.

Вихід: 150 мг (99%)  $R_t$ (ВЕРХ): 0,61 хв. (Метод 1)  
метиловий ефір 5-(1-фторметил-циклопропілметокси)-4-метоксипіридин-2-карбонової

25

кислоти



30

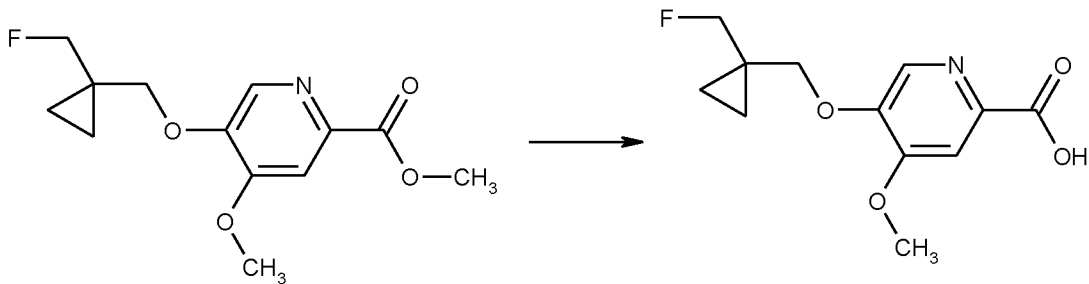
Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 5-гідрокси-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (118 мг, 0,64 ммоль) і (1-фторметилциклопропіл)-метанолу (101 мг, 0,97

ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки метилового ефіру 5-(2-фторбензилокси)-4-метокси-піридин-2-карбонової кислоти.

Вихід: 159 мг (92%)  $R_f$ (ВЕРХ): 0,69 хв. (Метод 1)

5-(1-Фторметилциклопропілметокси)-4-метоксипіридин-2-карбонова кислота

5

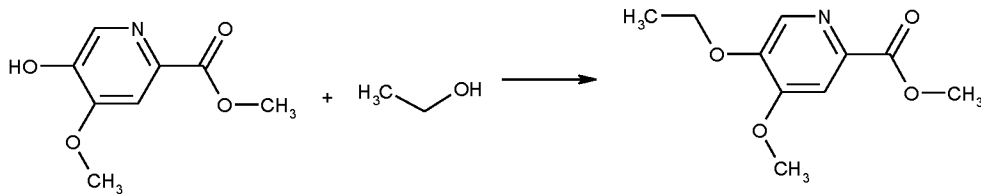


Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 5-(1-фторметилциклопропілметокси)-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (159 мг, 0,59 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти.

10

Вихід: 150 мг (кількісний)  $R_f$ (ВЕРХ): 0,43 хв. (Метод 1)

метилівий ефір 5-етокси-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти



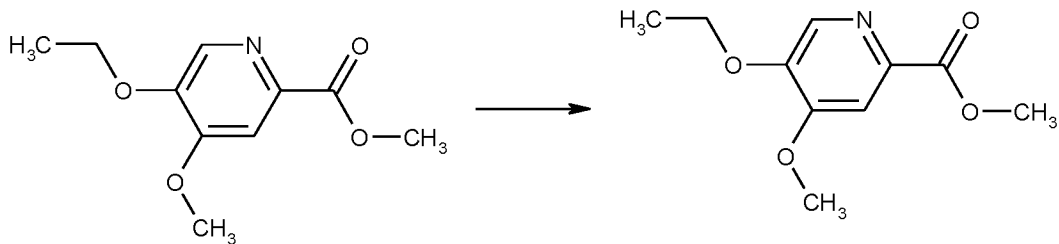
15

Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 5-гідрокси-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (130 мг, 0,71 ммоль) і етанолу (62,1 мкл, 1,07 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки метилового ефіру 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти.

20

Вихід: 151 мг (100%)  $R_f$ (ВЕРХ): 0,92 хв. (Метод 1)

5-Етокси-4-метокси-піридин-2-карбонова кислота



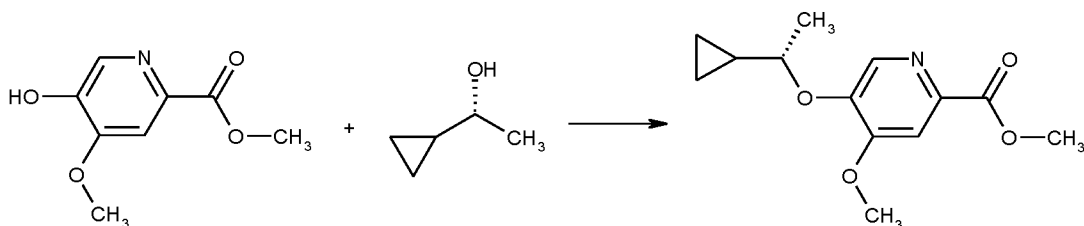
25

Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 5-етокси-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (151 мг, 0,71 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти.

Вихід: 140 мг (99%)  $R_f$ (ВЕРХ): 0,83 хв. (Метод 1)

30

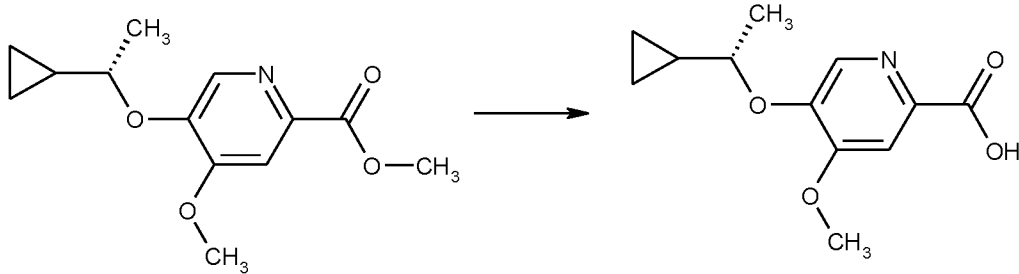
метилівий ефір 5-((S)-1-йклопропілетокси)-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 5-гідрокси-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (118 мг, 0,64 ммоль) і (R)-1-циклопропілетанолу (83,2 мг, 0,97 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки метилового ефіру 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти.

5 Вихід: 102 мг (63%)

5-((S)-1-Циклопропілетокси)-4-метоксипіридин-2-карбонова кислота

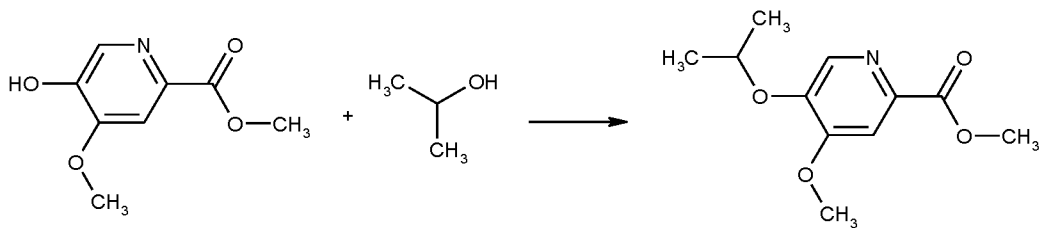


10 Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 5-((S)-1-циклопропілетокси)-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (102 мг, 0,41 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти.

Вихід: 96,0 мг (100%)  $R_f$ (ВЕРХ): 0,51 хв. (Метод 1)

метиловий ефір 5-ізопропокси-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти

15

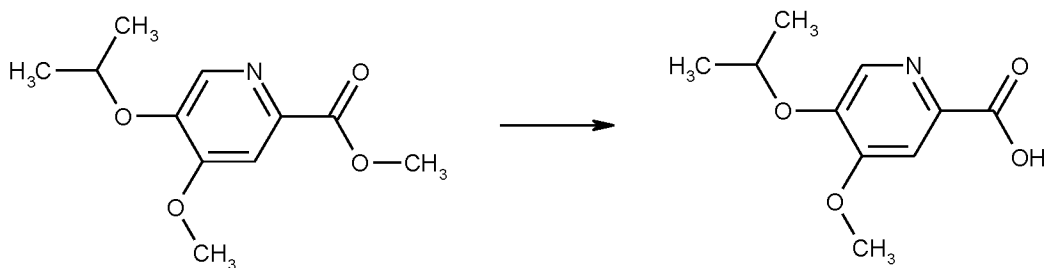


Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 5-гідрокси-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (130 мг, 0,71 ммоль) і пропан-2-олу (81,5 мкл, 0,97 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки метилового ефіру 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти.

20

Вихід: 154 мг (96%)  $R_f$ (ВЕРХ): 0,62 хв. (Метод 1)

5-ізопропокси-4-метокси-піридин-2-карбонова кислота



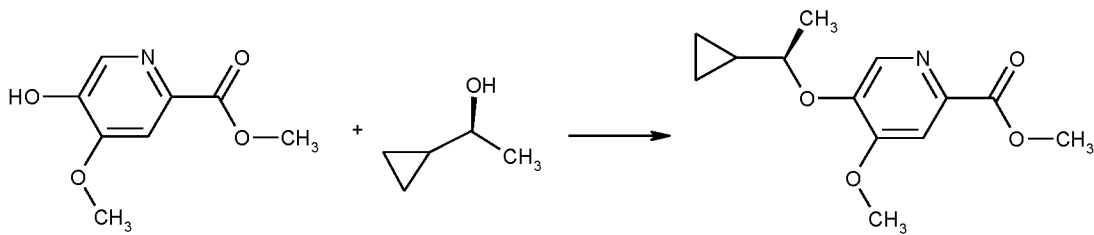
25

Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 5-ізопропокси-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (154 мг, 0,68 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 5-(2-фторбензилокси)-4-метокси-піридин-2-карбонової кислоти.

30

Вихід: 144 мг (кількісний)

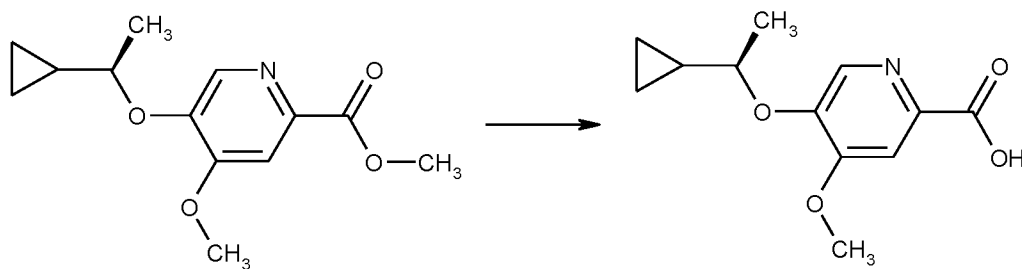
метиловий ефір 5-((R)-1-циклопропілетокси)-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти



5 Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 5-гідрокси-4-метоксипіридин-2-карбонної кислоти (118 мг, 0,64 ммоль) і (S)-1-циклопропілетанолу (83,2 мг, 0,97 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки метилового ефіру 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипіридин-2-карбонної кислоти.

Вихід: 101 мг (63%)

5-((R)-1-Циклопропіл-етокси)-4-метокси-піридин-2-карбонова кислота



10

Вказану в заголовку сполуку синтезують з метилового ефіру 5-((R)-1-циклопропілетокси)-4-метоксипіридин-2-карбонної кислоти (101 мг, 0,40 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипіридин-2-карбонної кислоти.

15 Вихід: 94,0 мг (99%) R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 0,51 хв. (Метод 1)

3-(Трифторметил)циклобутил]метанол



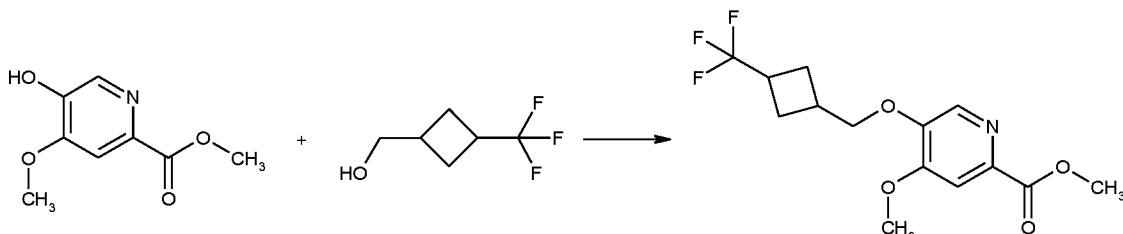
20

До 3-(трифторметил)циклобутан-1-карбонної кислоти (50 мг, 0,29 ммоль) в THF (2 мл) додають CDI (57 мг, 0,36 ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год. Додають борогідрид натрію (12 мг, 0,31 ммоль) у воді (0,5 мл) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хв. Реакційну суміш підкислюють розчином 1M HCl і екстрагують з допомогою DCM. Об'єднані органічні фази відділяють і сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують.

25

Вихід: 45 мг (кількісний)

Метил 4-метокси-5-[[3-(трифторметил)циклобутил]метокси]піридин-2-карбоксилат



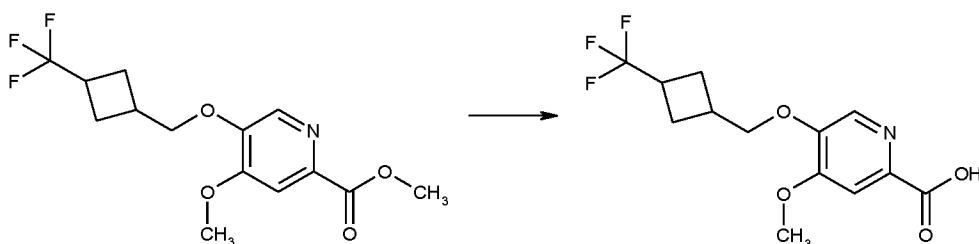
30

Вказану в заголовку сполуку синтезують з метил 5-гідрокси-4-метоксипіридин-2-карбоксилату (53 мг, 0,29 ммоль) і [3-(трифторметил)циклобутил]метанолу (45 мг, 0,29 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки метилового ефіру 5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипіридин-2-карбонної кислоти.

35

Вихід: 90 мг (97%)

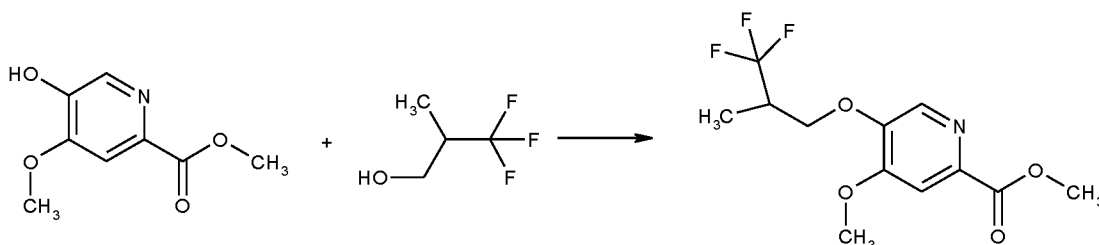
4-Метокси-5-[[3-(трифторметил)циклобутил]метокси]піридин-2-карбонова кислота



5 Водний розчин 4MNaOH (0,55 мл, 2,2 ммоль) додають до метил 4-метокси-5-[[3-(трифторметил)-циклобутил]метокси]-піридин-2-карбоксилату (350 мг, 1,10 ммоль) в 5 мл метанолу. Реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Додають водний розчин 4MНCl (0,5 мл) і реакційну суміш перемішують протягом 30 хв. Реакційну суміш упарюють при зниженому тиску. До залишку додають DMF і бажану сполуку очищують з

10 Вихід: 150 мг (45%)

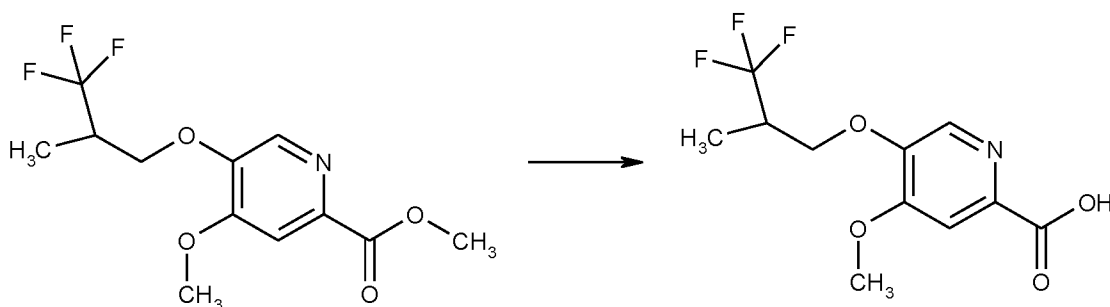
Метил 4-метокси-5-(3,3,3-трифтор-2-метилпропокси)піридин-2-карбоксилат



15 До метил 5-гідрокси-4-метоксипіридин-2-карбоксилату (100 мг, 0,55 ммоль) в THF додають 3,3,3-трифтор-2-метилпропан-1-ол (105 мг, 0,82 ммоль) і трифенілфосфін (286 мг, 1,10 ммоль), а потім діізопропілазодикарбоксилат (221 мг, 1,10 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційну суміш упарюють при зниженому тиску і залишок очищують з допомогою ВЕРХ. Фракції, які містять продукт, об'єднують і ліофілізують.

20 Вихід: 160 мг (кількісний)

4-Метокси-5-(3,3,3-трифтор-2-метилпропокси)піридин-2-карбонова кислота



25 Водний розчин 4MNaOH (0,52 мл, 2,08 ммоль) додають до метил 4-метокси-5-(3,3,3-трифтор-2-метилпропокси)піридин-2-карбоксилату (160 мг, 0,55 ммоль) в метанолі. Реакційну суміш перемішують протягом 2 год при кімнатній температурі. Реакційну суміш нейтралізують водним розчином 4MНCl і упарюють при зниженому тиску. Залишок використовують без додаткового очищення.

30 Вихід: 150 мг (98%)

Загальна процедура:

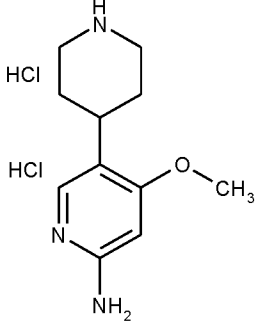
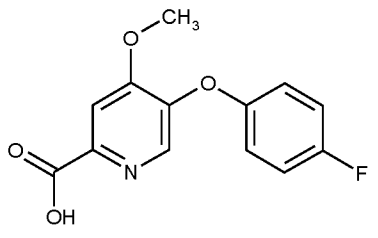
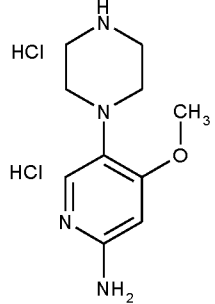
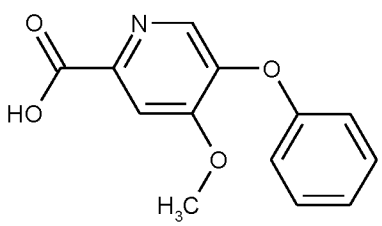
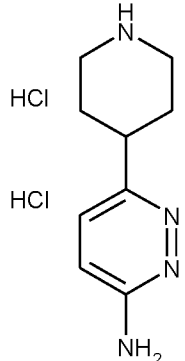
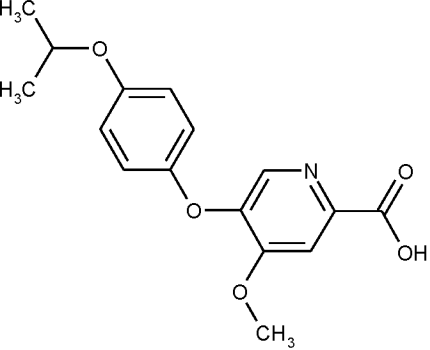
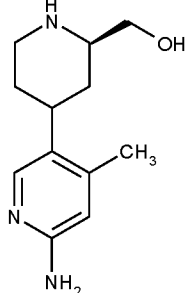
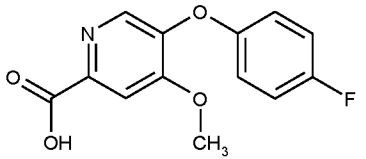
Процедури для отримання сполук за винаходом 1-80 узагальнено представлені в Таблиці 3А. Аналіз сполук за винаходом 1-80 узагальнено представлений в Таблиці 3В.

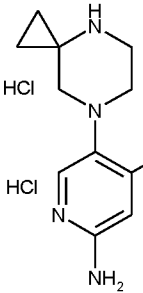
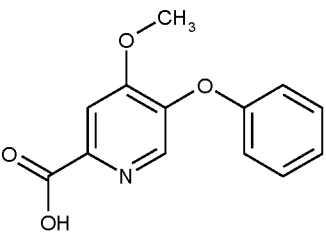
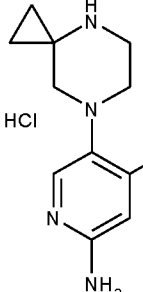
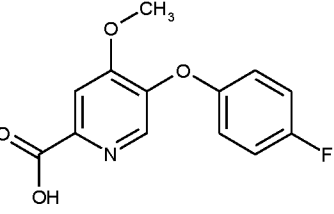
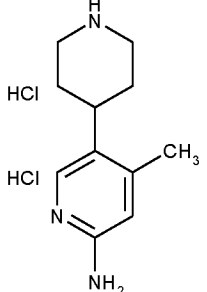
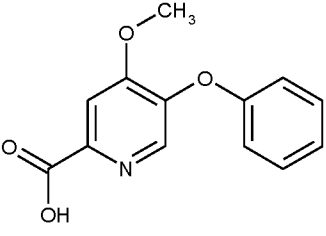
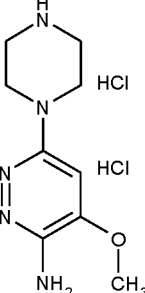
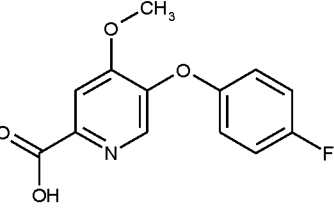
35 І: До карбонової кислоти (1 екв.) в DMA додають НАТУ (1,2 екв.) і перемішують. Додають амін (1 екв.) і DIPEA (4,0 екв.) і перемішують протягом 18 годин при кімнатній температурі. Очищення на ОФ-колонці (ACN/вода, кислотні або лужні умови) або хроматографією на силікагелі.

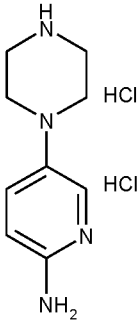
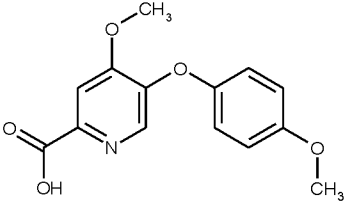
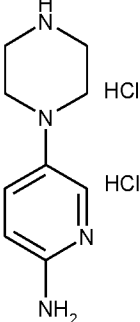
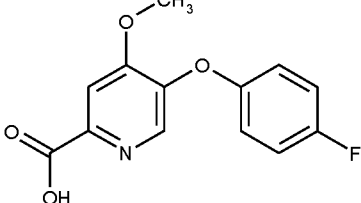
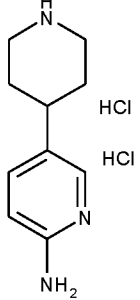
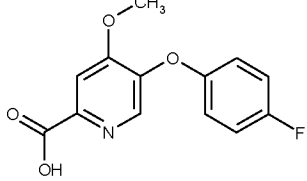
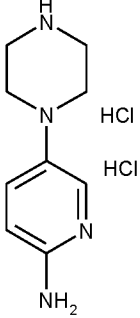
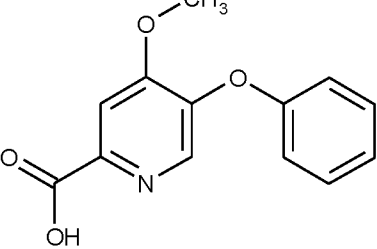
II: Карбонову кислоту (1 екв.) і CDI (1,5 екв.) перемішують у DMA протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Додають амін (1 екв.) і DIPEA (2,0 екв.) і перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі. Очищення на ОФ-колонці (ACN/вода, кислотні або лужні умови) або хроматографією на силікагелі.

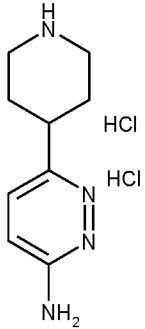
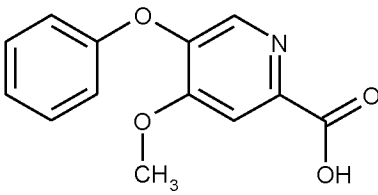
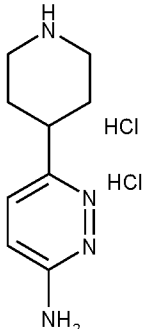
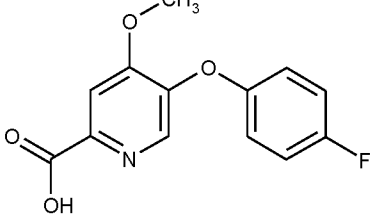
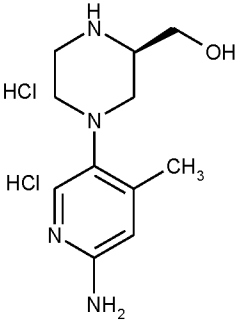
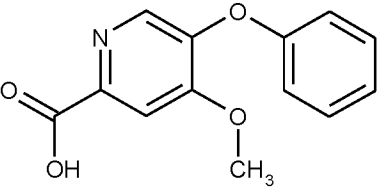
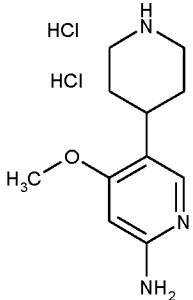
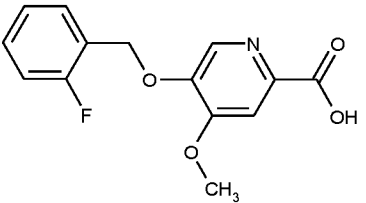
- 5 III: Амін (1,0 екв.), карбонову кислоту (0,9 екв.), TBTU (1,0 екв.) і DIPEA (4,0 екв.) в NMP перемішують протягом 18 годин при кімнатній температурі. Відфільтровану реакційну суміш очищують на ОФ-колонці (ACN/вода, кислотні або лужні умови) або хроматографією на силікагелі.

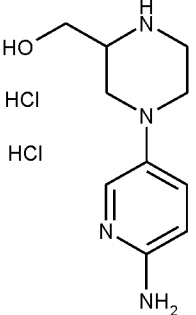
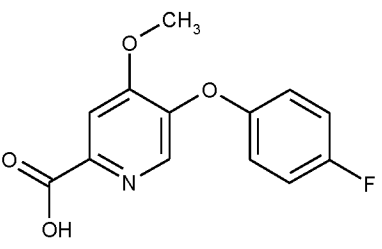
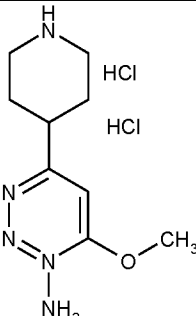
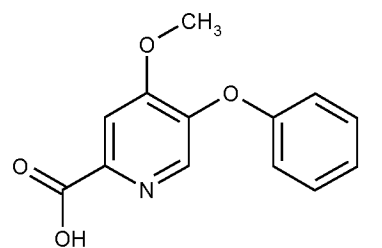
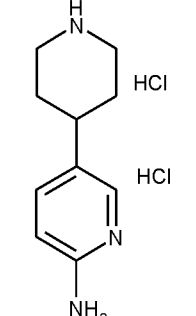
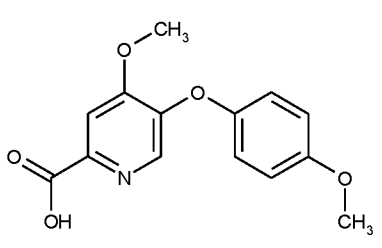
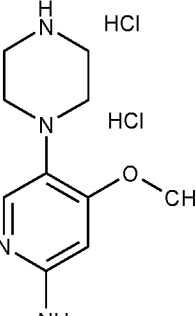
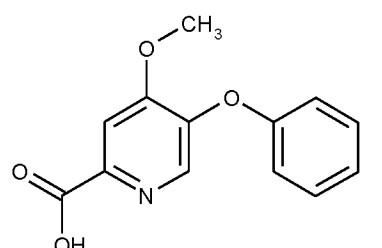


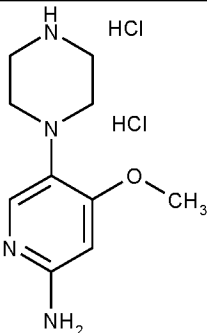
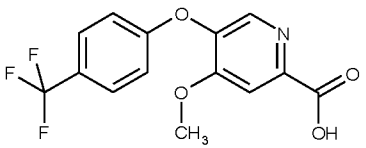
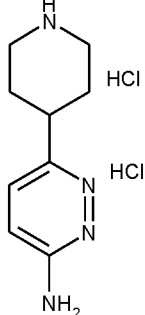
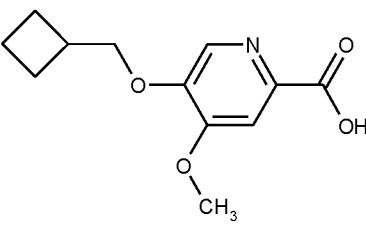
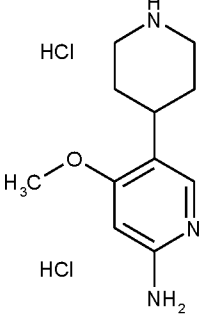
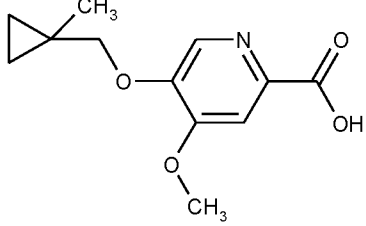
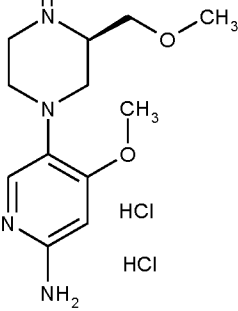
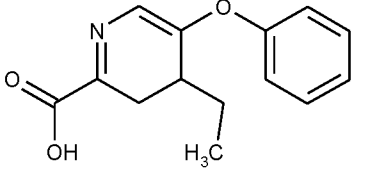
<p>4</p>			<p>III</p>	<p>13</p>
<p>5</p>			<p>I</p>	<p>80</p>
<p>6</p>			<p>III</p>	<p>49</p>
<p>7</p>			<p>I</p>	<p>69</p>

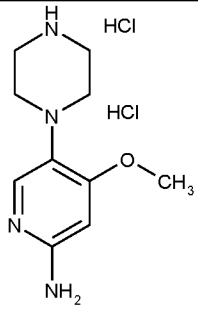
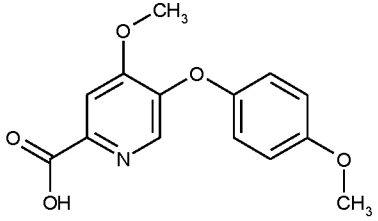
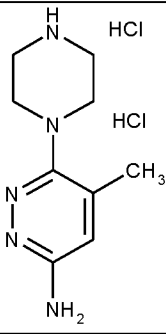
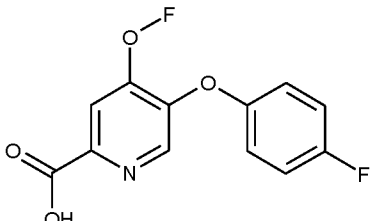
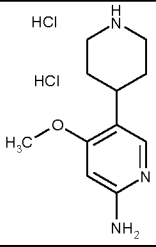
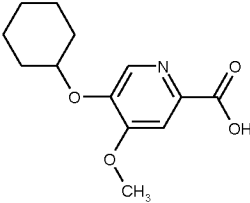
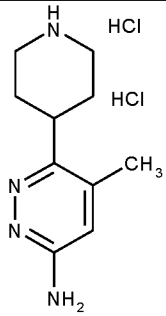
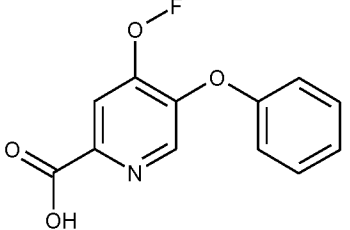
8	 <chem>CN1CCN(C1)C2=CC=C(N)C=C2</chem>	 <chem>COc1cc(O)c(O)cc1Oc2ccccc2</chem>	I	33
9	 <chem>CN1CCN(C1)C2=CC=C(N)C=C2</chem>	 <chem>COc1cc(O)c(O)cc1Oc2ccc(F)cc2</chem>	I	11
10	 <chem>CN1CCN(C1)C2=CC=C(N)C=C2</chem>	 <chem>COc1cc(O)c(O)cc1Oc2ccccc2</chem>	II	82
11	 <chem>CN1CCN(C1)C2=CC=C(N)C=C2</chem>	 <chem>COc1cc(O)c(O)cc1Oc2ccc(F)cc2</chem>	III	72

12			III	63
13			III	74
14			III	72
15			III	11

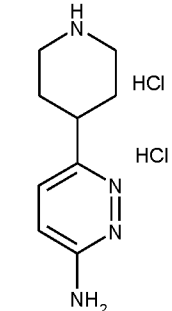
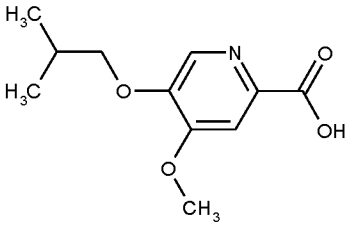
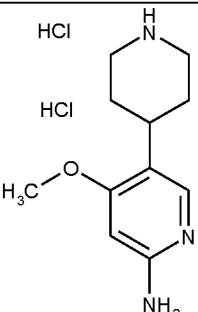
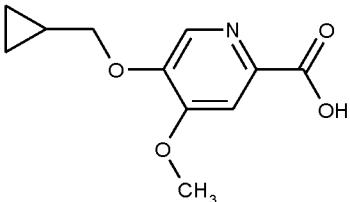
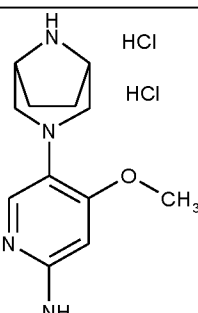
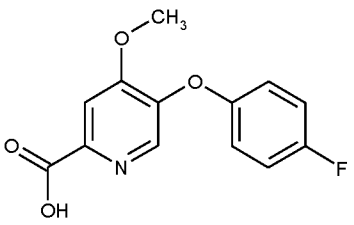
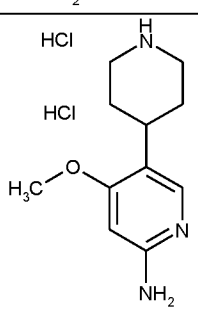
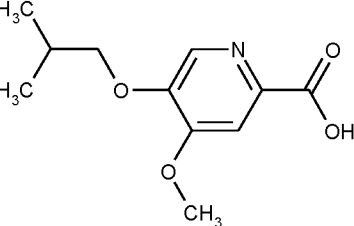
16			II	52
17			III	74
18			I	69
19			III	75

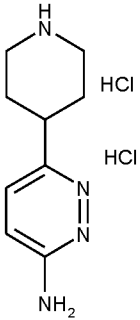
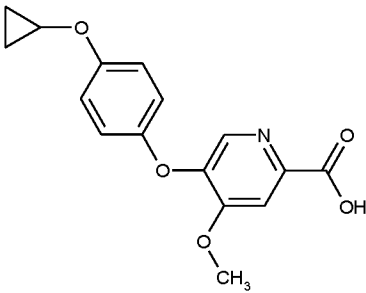
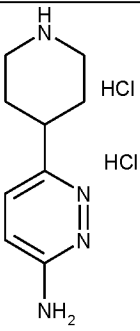
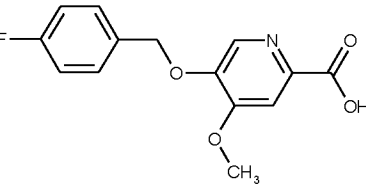
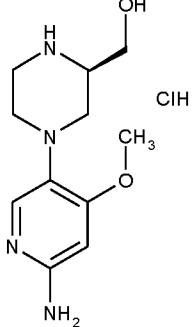
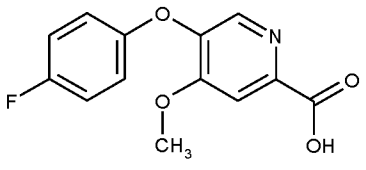
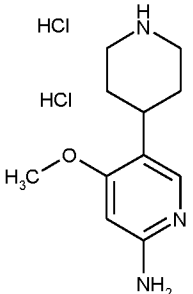
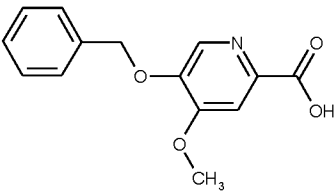
<p>20</p>			<p>III</p>	<p>24</p>
<p>21</p>			<p>II</p>	<p>6,9</p>
<p>22</p>			<p>III</p>	<p>67</p>
<p>23</p>			<p>III</p>	<p>44</p>

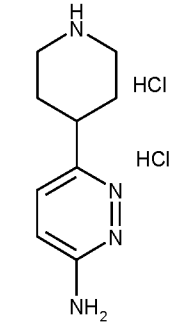
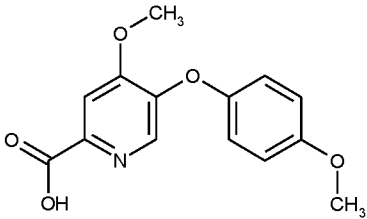
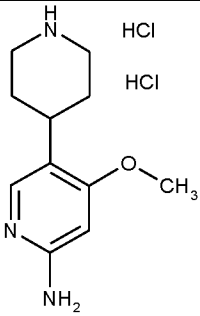
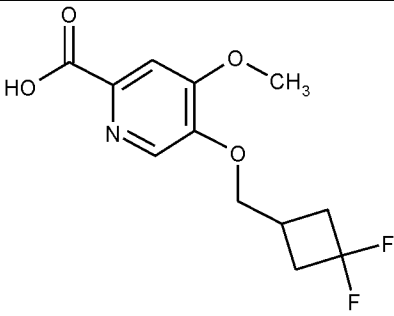
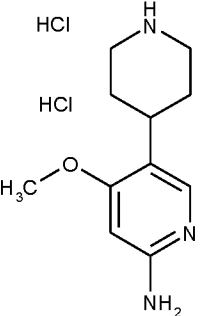
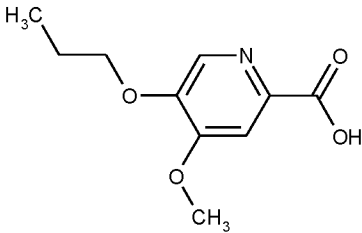
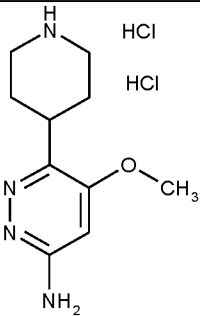
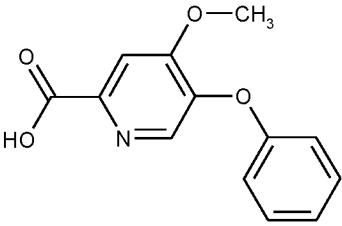
24			II	41
25			III	44
26			III	58
27			I	58

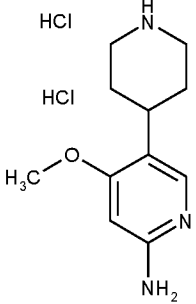
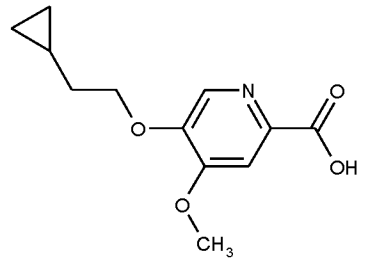
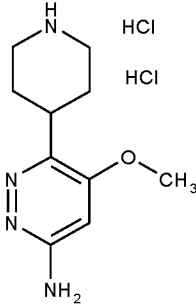
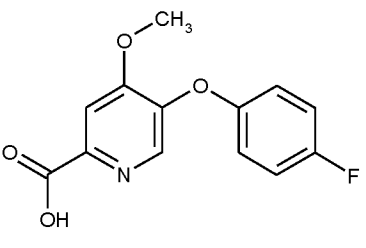
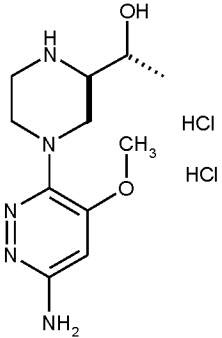
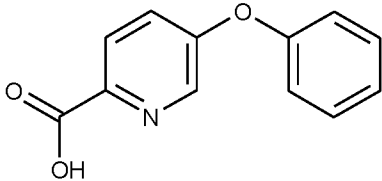
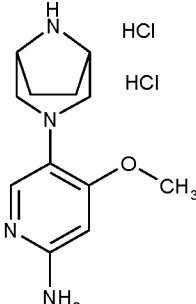
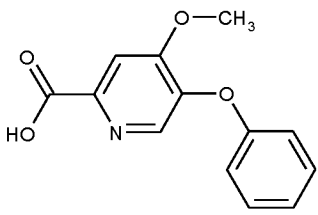
28			III	76
29			II	48
30			III	39
31			II	62

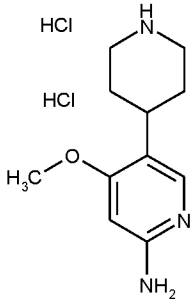
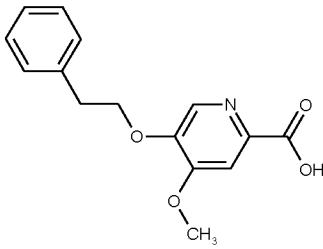
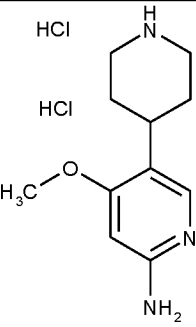
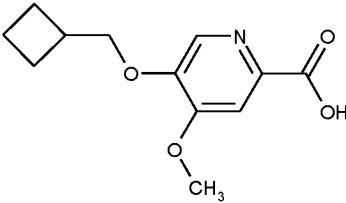
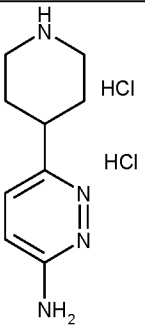
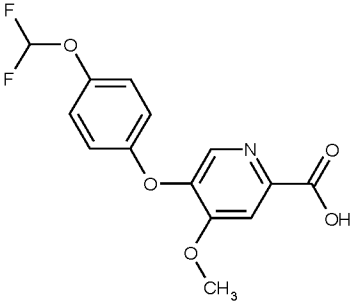
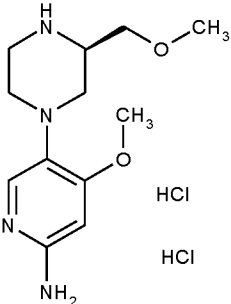
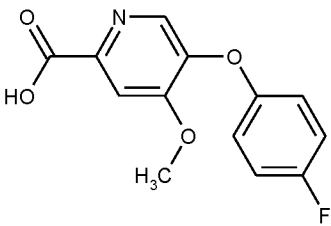


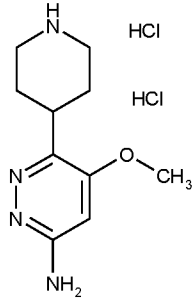
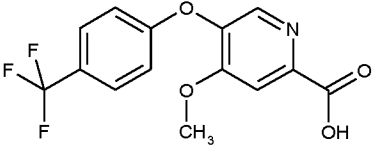
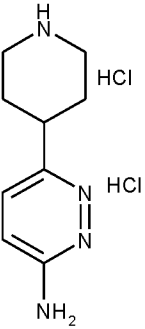
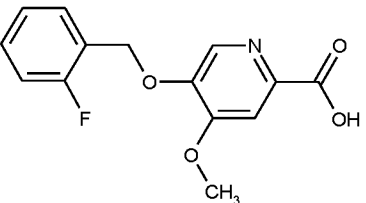
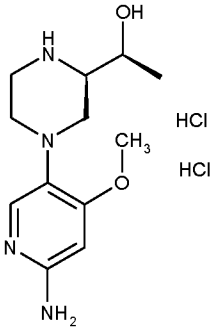
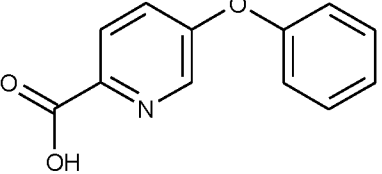
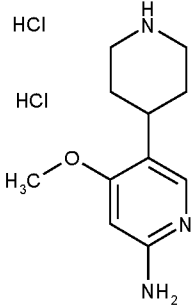
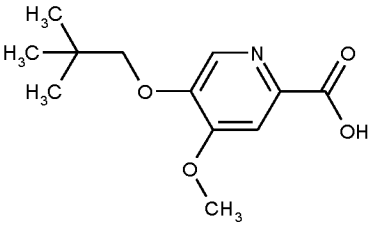
36			III	53
37			III	37
38			I	31
39			III	51

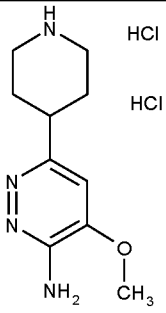
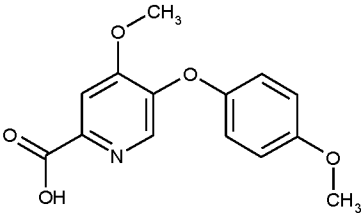
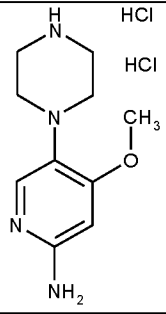
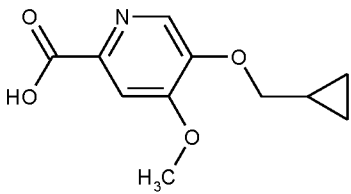
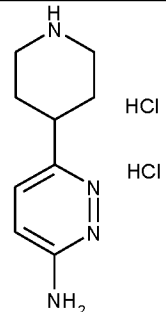
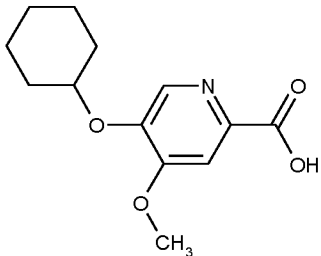
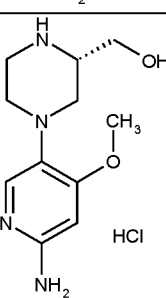
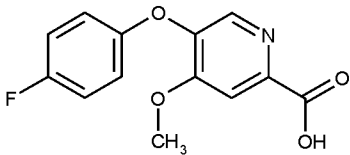
40			III	13
41			III	29
42			I	42
43			III	49

44			III	61
45			I	50
46			III	60
47			II	61

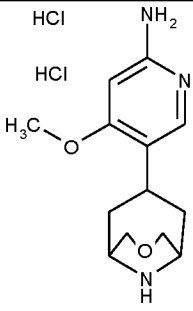
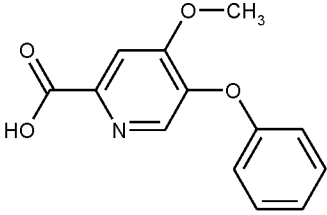
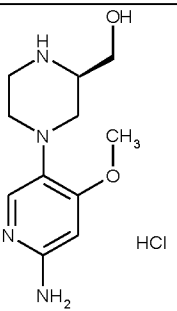
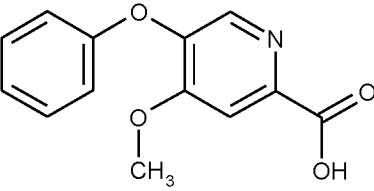
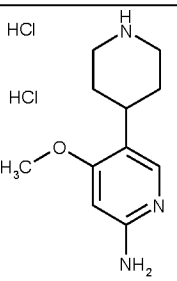
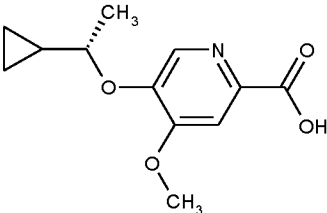
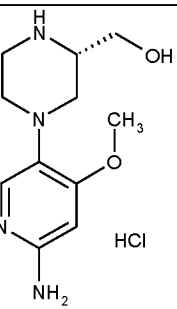
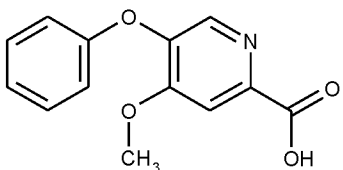
48			III	48
49			III	54
50			I	51
51			I	36

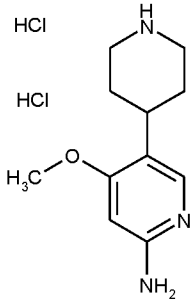
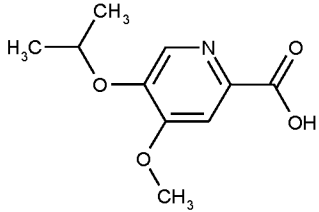
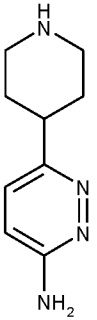
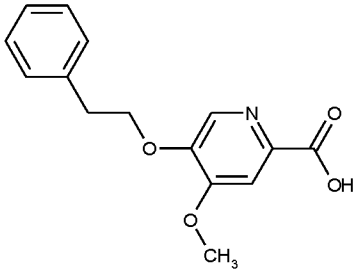
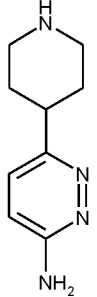
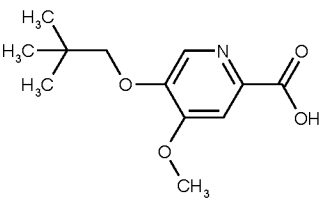
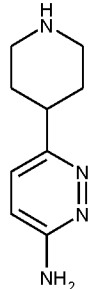
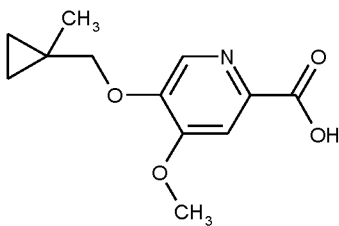
52			III	66
53			III	54
54			III	39
55			I	64

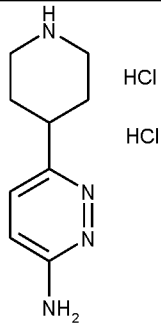
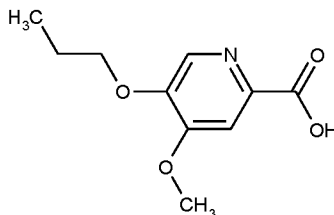
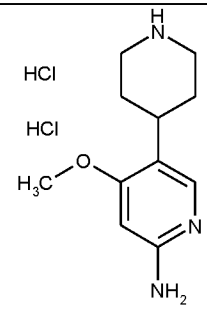
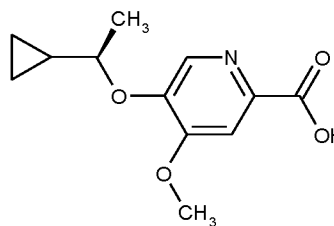
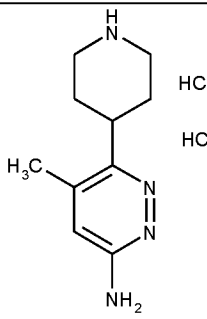
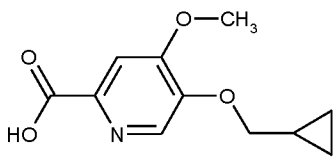
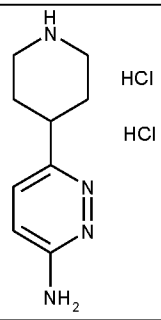
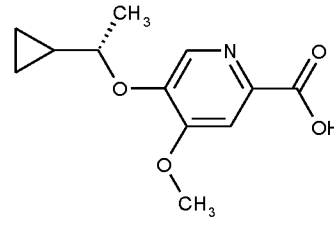
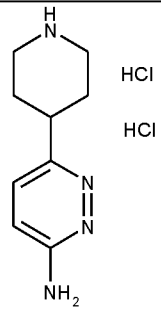
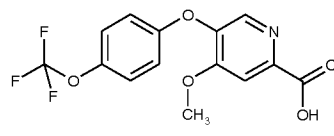
56			II	35
57			III	67
58			I	56
59			III	42

60			III	76
61			I	26
62			III	19
63			I	29



68	<p>HCl</p>  <p>HCl</p>		I	62
69	 <p>HCl</p>		I	17
70	<p>HCl</p>  <p>HCl</p>		III	47
71	 <p>HCl</p>		I	27

72	<p>HCl</p>  <p>HCl</p> <p>H<sub>3</sub>C-O</p> <p>NH<sub>2</sub></p>	 <p>H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-O</p> <p>O-CH<sub>3</sub></p> <p>O-CH<sub>3</sub></p> <p>O</p> <p>OH</p>	III	38
73	 <p>HCl</p> <p>HCl</p> <p>NH<sub>2</sub></p>	 <p>O-CH<sub>3</sub></p> <p>O</p> <p>OH</p>	III	60
74	 <p>HCl</p> <p>HCl</p> <p>NH<sub>2</sub></p>	 <p>H<sub>3</sub>C</p> <p>H<sub>3</sub>C</p> <p>H<sub>3</sub>C</p> <p>O-CH<sub>3</sub></p> <p>O</p> <p>OH</p>	III	35
75	 <p>HCl</p> <p>HCl</p> <p>NH<sub>2</sub></p>	 <p>CH<sub>3</sub></p> <p>O-CH<sub>3</sub></p> <p>O</p> <p>OH</p>	III	57

76	 <p>HCl HCl</p>		III	62
77	 <p>HCl HCl HCl</p>		III	38
78	 <p>HCl HCl HCl</p>		I	17
79	 <p>HCl HCl</p>		III	43
80	 <p>HCl HCl</p>		I	20

## Аналітичні дані для сполук за винаходом 1-80

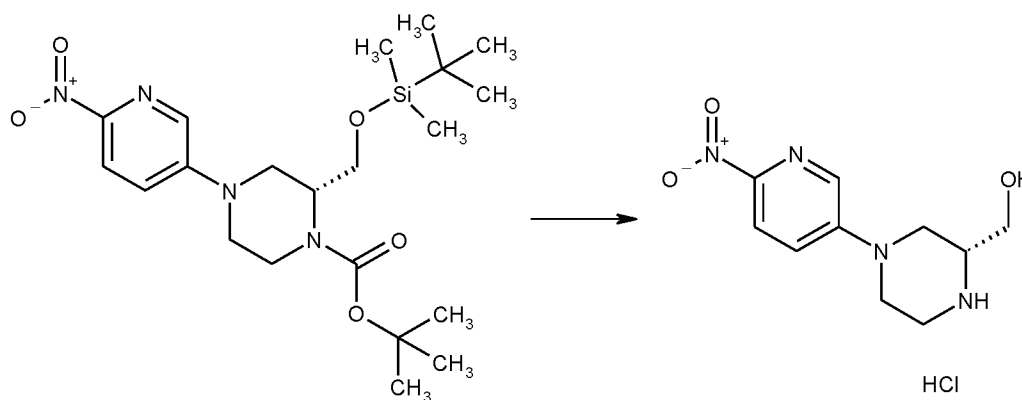
Спол. №	ESI-MS m/z, M+H <sup>+</sup>	ВЕРХ R <sub>t</sub> (хв.)	Метод ВЕРХ
1	454	0,47	1
2	437	1,07	5
3	405	0,83	1
4	453	0,86	1
5	436	0,44	1
6	464	0,80	3
7	468	0,44	1
8	462	1,02	5
9	480	1,08	5
10	419	1,02	5
11	454	0,79	1
12	436	0,78	1
13	424	0,80	1
14	423	0,87	1
15	406	0,79	1
16	406	1,52	6
17	424	1,38	2
18	450	0,43	1
19	467	0,90	3
20	454	0,77	1
21	436	0,78	1
22	435	0,83	1
23	435	0,83	1
24	503	1,93	6
25	398	0,75	3
26	427	0,80	3
27	480	0,50	1
28	465	1,02	1
29	438	1,58	2
30	441	0,86	3
31	420	1,48	2
32	467	0,91	3
33	474	1,91	6
34	440	0,83	1
35	427	0,80	3
36	386	0,73	3
37	413	0,71	3
38	480	0,94	5
39	415	0,79	3
40	462	0,80	1
41	438	0,78	3
42	484	0,68	3
43	449	0,81	3
44	436	0,76	1
45	463	0,73	5
46	401	0,73	3
47	436	1,36	2
48	427	0,80	3
49	454	0,84	1
50	450	0,46	1

51	462	0,89	5
52	463	0,85	3
53	427	0,81	3
54	472	0,77	1
55	498	0,51	1
56	504	1,84	6
57	438	0,77	3
58	450	0,49	1
59	429	0,87	3
60	466	0,77	1
61	414	0,70	3
62	412	0,76	1
63	484	0,70	3
64	445	0,74	3
65	387	0,65	3
66	466	0,82	1
67	398	0,74	3
68	477	0,73	5
69	466	0,67	3
70	427	0,78	3
71	466	0,68	1
72	401	0,69	3
73	434	0,79	3
74	400	0,81	3
75	398	0,75	3
76	372	0,66	3
77	427	0,77	3
78	398	1,24	2
79	398	0,71	3
80	490	2,60	

## Синтез проміжних нітросполук

[(R)-4-(6-Нітропіридин-3-іл)-піперазин-2-іл]-метанол гідрохлорид

5

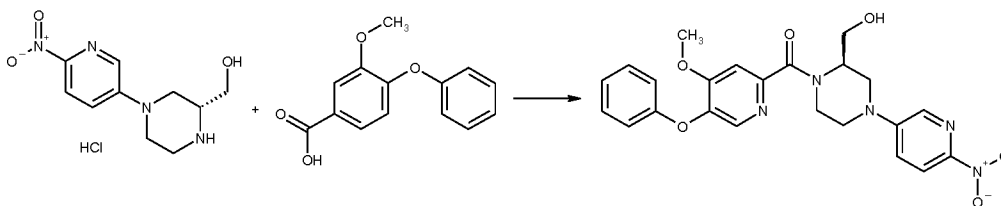


трет-Бутиловий ефір (R)-2-(трет-бутил-диметил-силанілоксиметил)-4-(6-нітропіридин-3-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти (1,73 г, 3,82 ммоль) в DCM (10 мл) і 4M HCl (9,55 мл, 38,2 ммоль) перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску.

Вихід: 950 мг (91%)

[(R)-2-Гідроксиметил-4-(6-нітропіридин-3-іл)-піперазин-1-іл]-(4-метокси-5-феноксипіридин-2-іл)-метанон

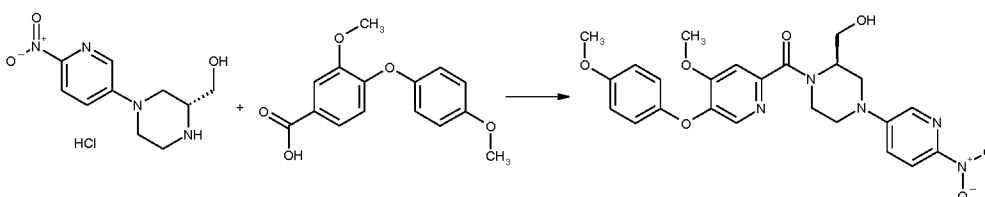
15



5 [(R)-4-(6-Нітропіридин-3-іл)-піперазин-2-іл]-метанол гідрохлорид (60,0 мг, 0,21 ммоль) і 4-метокси-5-феноксипіридин-2-карбонову кислоту (42,8 мг, 0,18 ммоль) в NMP (500 мкл) с ТВТУ(70,1 мг, 0,22 ммоль) і DIPEA (151 мкл, 0,87 ммоль) перемішують протягом 18 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш очищують обернено-фазовою колонковою хроматографією (ACN/вода/ $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ). Залишок очищують знову колонковою хроматографією з нормальною фазою (MeOH/DCM) з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Вихід: 95 мг (93%)

10 [(R)-2-Гідроксиметил-4-(6-нітропіридин-3-іл)-піперазин-1-іл]-[4-метокси-5-(4-метоксифенокси)-піридин-2-іл]-метанол



15 Вказану в заголовку сполуку синтезують з [(R)-4-(6-нітропіридин-3-іл)-піперазин-2-іл]-метанолу гідрохлориду (60,0 мг, 0,22 ммоль) і 4-метокси-5-(4-метокси-фенокси)-піридин-2-карбонової кислоти (48,1 мг, 0,18 ммоль) згідно з процедурою, описаною для синтезу проміжної сполуки [(R)-2-гідроксиметил-4-(6-нітропіридин-3-іл)-піперазин-1-іл]-[4-метокси-5-феноксипіридин-2-іл]-метанолу.

20 Вихід: 102 мг (кількісний) ESI-МС:  $m/z=496$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ )  $R_t$ (ВЕРХ): 0,78 хв. (Метод 1)

Процедура:

IV: Проміжну нітросполуку (1 екв.) і Pd/C (10%) в MeOH перемішують протягом 20 годин при кімнатній температурі в атмосфері водню. Реакційну суміш концентрують у вакуумі і продувають аргонем. Залишок фільтрують через Целіт® і промивають з допомогою MeOH. Фільтрат концентрують при зниженому тиску і неочищений продукт очищують обернено-фазовою хроматографією (ACN/вода, лужні або кислотні умови).

Таблиця 4

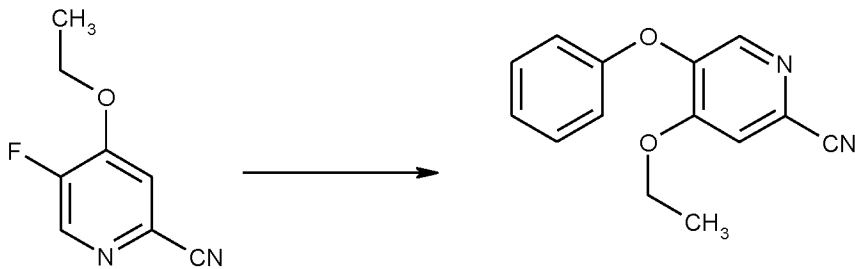
Процедури для отримання сполук за винаходом 81 і 82

Спол. №	Проміжна нітросполука	Загальна процедура	Вихід %	ESI-МС $m/z$ $\text{M}+\text{H}^+$	ВЕРХ $R_t$ (хв.)	Метод ВЕРХ
81		IV	47	436	0,75	1
82		IV	36	466	0,74	1

30 Сполуки за винаходом 83-89, як правило, отримують шляхом взаємодії карбоксикислотної проміжної сполуки з аміною проміжною сполукою в умовах, подібних тим, які описані для Загальної процедури (I) в Таблиці 3А. Аналіз сполук за винаходом 83-89 узагальнено представлений в Таблиці 5В.

Синтез проміжних сполук

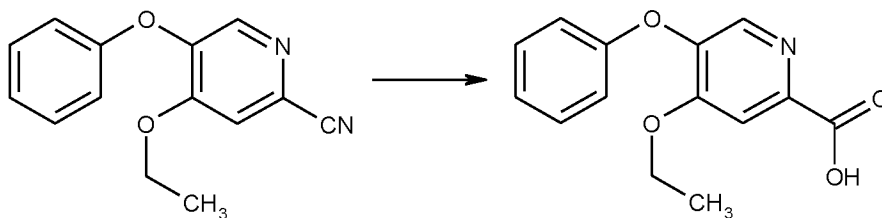
## 4-Етокси-5-феноксипіколінонітрил



- 5 До розчину 5-фтор-4-ізопропоксипіколінонітрилу (500 мг, 3,01 ммоль) в DMF (10 мл), перемішваному при кімнатній температурі в атмосфері N<sub>2</sub>, додають фенол (339,85 мг, 3,61 ммоль) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,25 г, 9,03 ммоль), отриману суміш нагрівають до 100°C протягом 3 год. Реакційну суміш потім розбавляють етилацетатом (50 мл), промивають водою і насиченим сольовим розчином, сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують. Залишок
- 10 очищують колонковою хроматографією на силікагелі.

Вихід: 530 мг (73%) m/z=241 (M+H)<sup>+</sup>.

4-Етокси-5-феноксипіколінова кислота



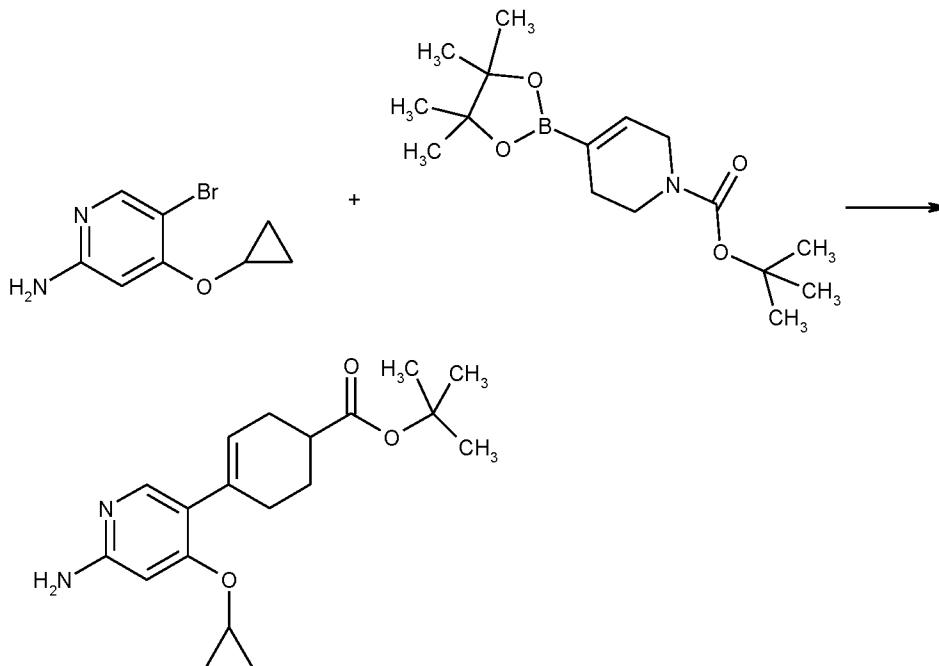
15

Суміш 4-етокси-5-феноксипіколінонітрилу (530 мг, 2,21 ммоль) в 2N розчині гідроксиду натрію (10 мл) перемішують при 100°C протягом ночі. Реакційну суміш потім підкислюють 1N розчином HCl для доведення до pH=4 і екстрагують з допомогою DCM (20 мл ×2). Об'єднані органічні фази відділяють і сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують з отриманням

20 бажаного продукту, який можна використовувати без додаткового очищення.

Вихід: 420 мг (73%) m/z=260 (M+H)<sup>+</sup>

трет-Бутил 6-аміно-4-циклопропокси-1',2',3',6'-тетрагідро-[3,4'-біпіридин]-1'-карбоксилат



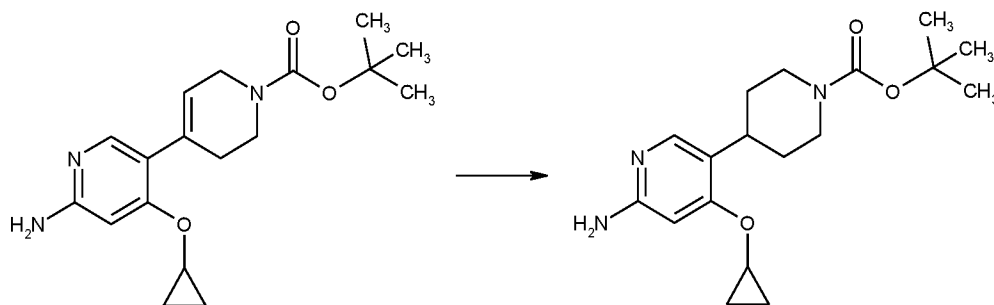
25

До перемішуваної суміші 5-бром-4-циклопропоксипіридин-2-аміну (2,1 г, 9,17 ммоль), трет-бутилового ефіру 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбонової кислоти (4,25 г, 13,75 ммоль) і Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,0 г, 27,50 ммоль) в діоксані (60 мл) і воді (12 мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту додають Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (200 мг, 0,27 ммоль).

Отриману суміш перемішують при 90°C протягом 4 годин. Реакційну суміш потім виливають в крижану воду і екстрагують з допомогою DCM (50 мл×3). Об'єднані органічні фази промивають насиченим сольовим розчином, сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують. Залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням бажаного продукту.

Вихід: 3 г (98%) m/z=332 (M+H)<sup>+</sup>.

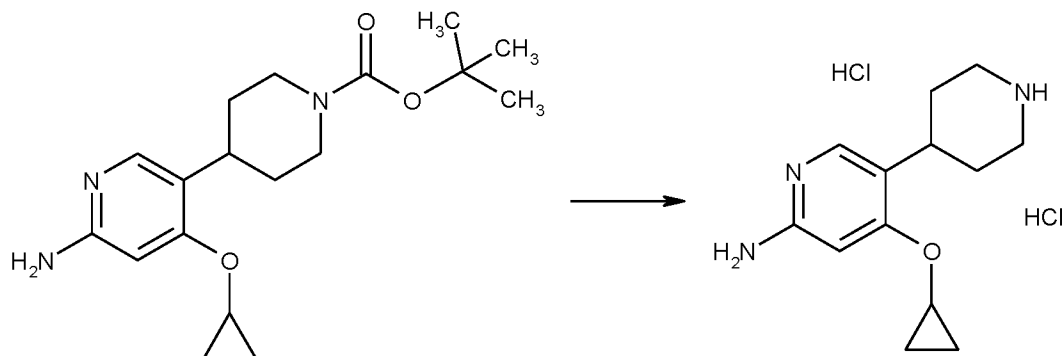
трет-Бутил 4-(6-аміно-4-циклопропоксипіридин-3-іл)піперидин-1-карбоксилат



До розчину трет-бутил 6-аміно-4-циклопропокси-1',2',3',6'-тетрагідро-[3,4'-біпіридин]-1'-карбоксилату (3 г, 9,05 ммоль) в EtOH (40 мл) додають Pd(OH)<sub>2</sub>/C (2 г). Отриману реакційну суміш перемішують при 25°C в атмосфері водню протягом 16 годин. Каталізатор відфільтровують через Целіт® і фільтрат упарюють досуха при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням бажаного продукту.

Вихід: 1,8 г (60%) m/z=334 (M+H)<sup>+</sup>.

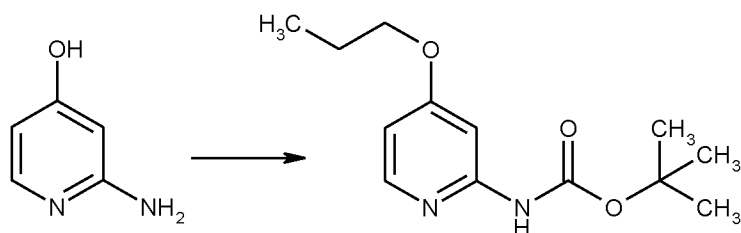
4-Циклопропокси-5-(піперидин-4-іл)піридин-2-амін дигідрохлорид



трет-Бутил 4-(6-аміно-4-циклопропоксипіридин-3-іл)піперидин-1-карбоксилат (1,6 г, 4,8 ммоль) розчиняють у розчині HCl(g) в EtOH (10 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після завершення реакції розчинник видаляють при зниженому тиску. Неочищений продукт потім розтирають у порошок з Et<sub>2</sub>O з отриманням бажаного продукту, який можна використовувати без додаткового очищення.

Вихід: 1 г (90%) m/z=234 (M+H)<sup>+</sup>.

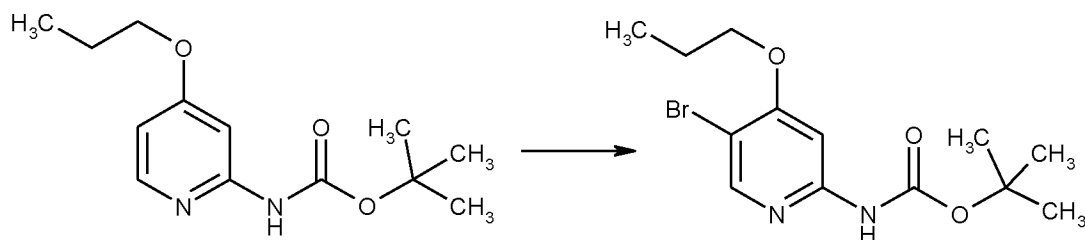
трет-Бутил (4-пропоксипіридин-2-іл)карбамат



До перемішаного розчину 2-амінопіридин-4-олу (1,25 г, 11,4 ммоль) в N, N-диметилацетаміді (15 мл) додають карбонат цезію (7,42 г, 22,8 ммоль), пропілбромід (1,24 мл, 13,6 ммоль) і йодид цезію (2,95 г, 11,4 ммоль). Отриману суміш перемішують при 100°C протягом 1 дня. До реакційної суміші додають ди-трет-бутилдикарбонат (2,74 г, 12,6 ммоль) і перемішують при 100°C протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляють водою (20 мл) і екстрагують з допомогою EtOAc (50 мл). Фази розділяють і органічний шар концентрують. Неочищену суміш очищують колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням бажаного продукту

Вихід: 787 мг (27%)  $m/z=253$  (M+H)<sup>+</sup>.

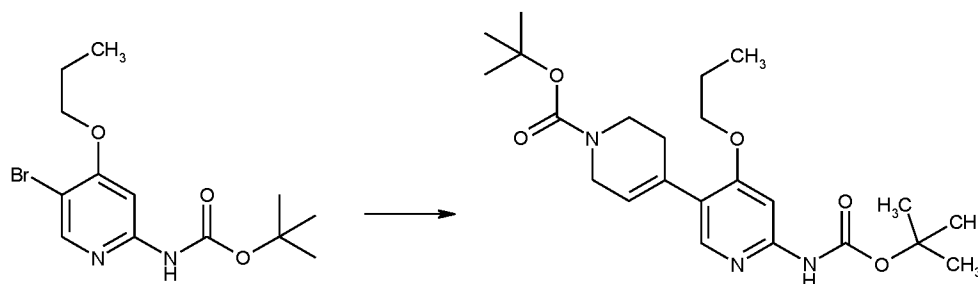
трет-Бутил (5-бром-4-пропоксипіридин-2-іл)карбамат



До перемішаного розчину трет-бутил (4-пропоксипіридин-2-іл)карбамату (0,79 г, 3,11 ммоль) в оцтовій кислоті (5 мл) додають бром (0,40 г, 2,49 ммоль, в 1 мл оцтової кислоті) по краплях при 0°C. Через 0,5 год. додають додаткову кількість оцтової кислоті (8 мл) і реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури. Через 1 год. суміш концентрують і очищують колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням бажаного продукту.

Вихід: 255 мг (31%)  $m/z=331$  (M+H)<sup>+</sup>.

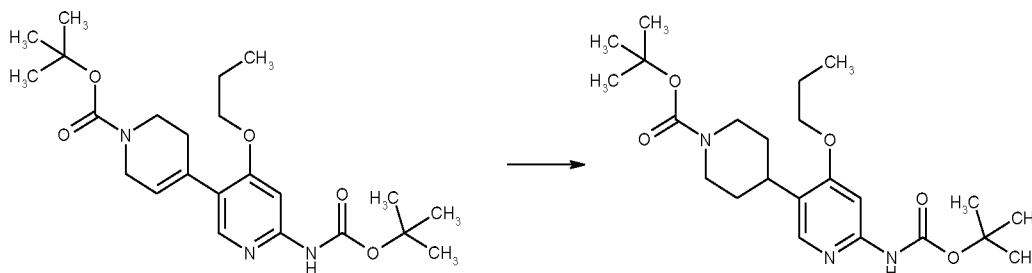
трет-Бутил 6-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]-4-пропокси-1',2',3',6'-тетрагідро-[3,4'-біпіридин]-1'-карбоксилат



До розчину трет-бутил (5-бром-4-пропоксипіридин-2-іл)карбамату (254 мг, 0,77 ммоль) в діоксані (4 мл) додають трет-бутиловий ефір 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбонової кислоти (596 мг, 1,93 ммоль), карбонат натрію (2М водний розчин, 0,77 мл) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]-дихлорпаладій(II) (56 мг, 0,077 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 100°C протягом 24 год. Реакційну суміш розбавляють EtOAc (10 мл) і фільтрують через шар фільтруючого агента SuperCell. Фільтрат концентрують і очищують колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням бажаного продукту.

Вихід: 333 мг (кількісний)  $m/z=434$  (M+H)<sup>+</sup>.

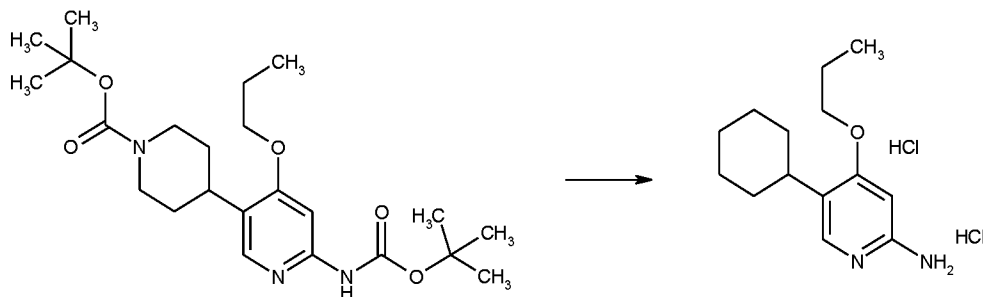
трет-Бутил 4-(6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-4-пропоксипіридин-3-іл)піперидин-1-карбоксилат



До трет-бутил 6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-4-пропокси-1',2',3',6'-тетрагідро-[3,4'-біпіридин]-1'-карбоксилату (333 мг, 0,77 ммоль) в EtOH (18 мл) і EtOAc (3 мл) додають гідроксид паладію на вуглеці (20% вологи, 27 мг). Реакційну суміш перемішують в атмосфері водню (43 ф/дюйм<sup>2</sup>(3,023 кг/см<sup>2</sup>)) протягом 3 днів і фільтрують через фільтруючий агент SuperCell. Фільтрат концентрують при зниженому тиску з отриманням бажаного продукту.

Вихід: 330 мг (98%)  $m/z=436$  (M+H)<sup>+</sup>.

5-(Піперидин-4-іл)-4-пропоксипіридин-2-амін дигідрохлорид

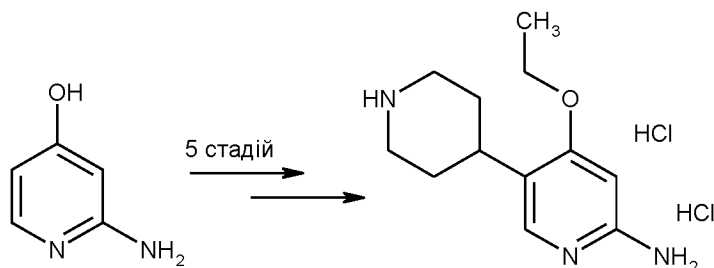


10

До трет-бутил 4-(6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-4-пропоксипіридин-3-іл)піперидин-1-карбоксилату (330 мг, 0,76 ммоль) в дихлорметані (2 мл) додають розчин HCl в діоксані (2,00 мл, 4М, 8,0 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 16 год. і концентрують. Залишок розтирають у порошок з DCM і сушать у вакуумі з отриманням бажаного продукту.

Вихід: 233 мг кількісний.

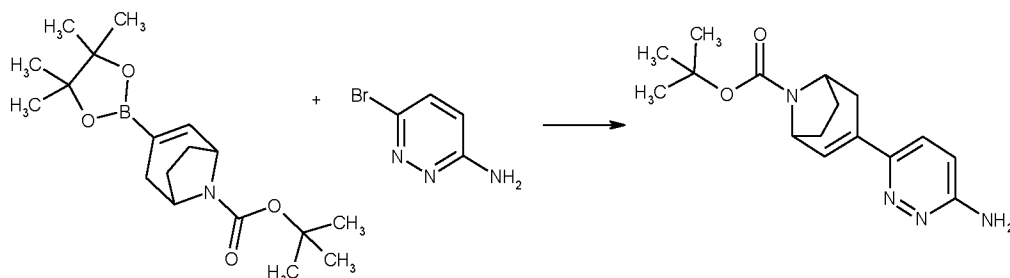
4-Етоксипіридин-2-амін дигідрохлорид



20

4-Етоксипіридин-2-амін дигідрохлорид можна синтезувати аналогічно протоколу для синтезу 5-(піперидин-4-іл)-4-пропоксипіридин-2-аміну дигідрохлориду. Алкілування 2-амінопіридин-4-олу етилбромідом і подальший Вос-захист приводить до утворення трет-бутил N-(4-етоксипіридин-2-іл)карбамату. Бромовання трет-бутил N-(4-етоксипіридин-2-іл)карбамату приводить до синтезу трет-бутил (5-бром-4-етоксипіридин-2-іл)карбамату. Подальша взаємодія з трет-бутиловим ефіром 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбонової кислоти приводить до утворення трет-бутил 6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-4-етокси-1',2',3',6'-тетрагідро-[3,4'-біпіридин]-1'-карбоксилату. На наступній стадії трет-бутил 4-(6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-4-етоксипіридин-3-іл)піперидин-1-карбоксилат отримують шляхом гідрування. Відщеплення захисної групи Вос приводить до синтезу 4-етокси-5-(піперидин-4-іл)піридин-2-аміну дигідрохлориду.

трет-Бутил 3-(6-амінопіридазин-3-іл)-8-азабіцкло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилат

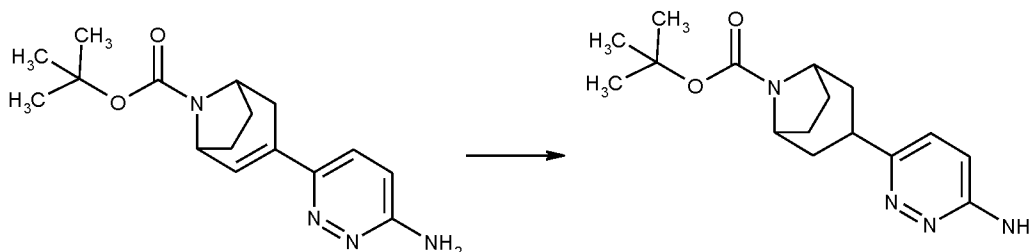


35

До трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]-окт-2-ен-8-карбоксилату (1,93 г, 5,75 ммоль) і 6-бромпіридазин-3-аміну (1,00 г, 5,75 ммоль) в 1,4-діоксані (25 мл) додають водний розчин 2М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(11,5 мл, 23,0 ммоль) і каталізатор Xphos 2<sup>го</sup> покоління (136 мг, 0,17 ммоль). Реакційну суміш дегазують аргоном і перемішують при 100°C протягом 2 годин. Всі леткі речовини випарюють при зниженому тиску. Неочищену речовину очищують хроматографією з нормальною фазою з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Вихід: 0,80 г (46%) ESI-МС: m/z=303 (M+H)<sup>+</sup>

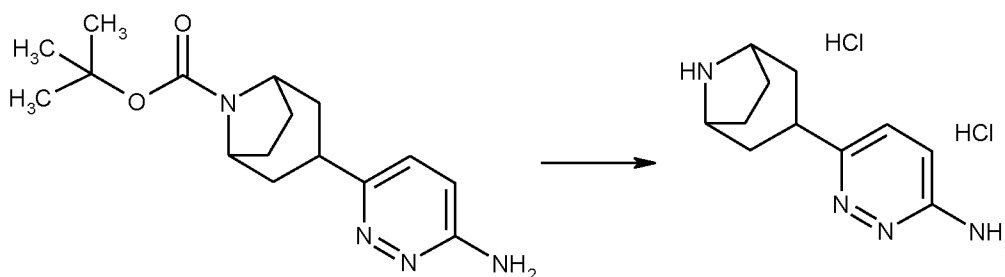
трет-Бутил-3-(6-амінопіридазин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



До трет-бутил 3-(6-амінопіридазин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилату (0,80 г, 2,65 ммоль) в MeOH (30 мл) додають Pd/C (250 мг) в атмосфері азоту. Реакційну суміш дегазують і гідрують в атмосфері водню при 3 бар при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш фільтрують і концентрують при зниженому тиску.

Вихід: 800 мг (кількісний) ESI-МС: m/z=305 (M+H)<sup>+</sup>

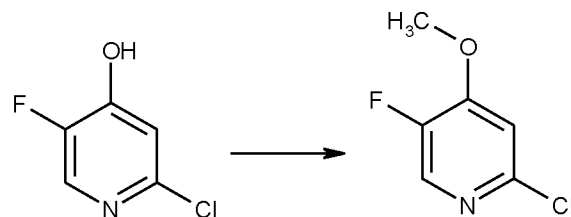
6-{8-Азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл}піридазин-3-амін дигідрохлорид



До трет-бутил 3-(6-амінопіридазин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (800 мг, 2,63 ммоль) у відповідному об'ємі DCM додають 4M HCl в 1,4 діоксані і перемішують при кімнатній температурі до завершення реакції. Всі леткі речовини випарюють при зниженому тиску.

Вихід: 700 мг (96%) ESI-МС: m/z=205 (M+H)<sup>+</sup>

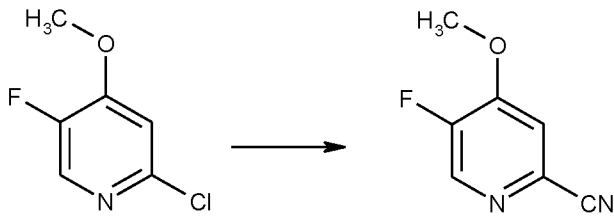
2-Хлор-5-фтор-4-метоксипіридин



До 2-хлор-5-фторпіридин-4-олу (1 г, 7,05 ммоль) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,27 г, 9,16 ммоль) в DMF (10 мл) додають йодметан (1,15 г, 8,13 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляють водою (20 мл) і екстрагують з допомогою EtOAc (30 мл x2). Об'єднані органічні фази промивають водою і насиченим сольовим розчином, сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням бажаного продукту.

Вихід: 1 г (91%) m/z=162 (M+H)<sup>+</sup>

## 5-Фтор-4-метоксипіколінонітрил

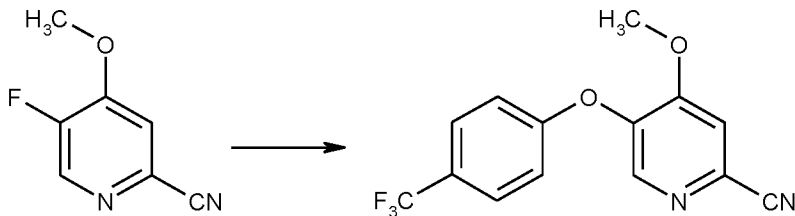


5 До 2-хлор-5-фтор-4-метоксипіридину (1,0 г, 6,2 ммоль), ціаніду цинку (800 мг, 6,8 ммоль) і dppf (34 мг, 0,62 ммоль) в DMF (10 мл), перемішуваних при кімнатній температурі в атмосфері азоту, додають Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (56 мг, 0,62 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 150°C в атмосфері азоту протягом 3 годин. Реакційну суміш потім розбавляють водою (30 мл) і екстрагують з допомогою EtOAc (30 мл ×2). Об'єднані органічні фази промивають водою і насиченим сольовим розчином, сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням бажаного продукту.

Вихід: 700 мг (74%) m/z=153 (M+H)<sup>+</sup>.

## 4-Метокси-5-(4-(трифторметил)феноксипіколінонітрил

15

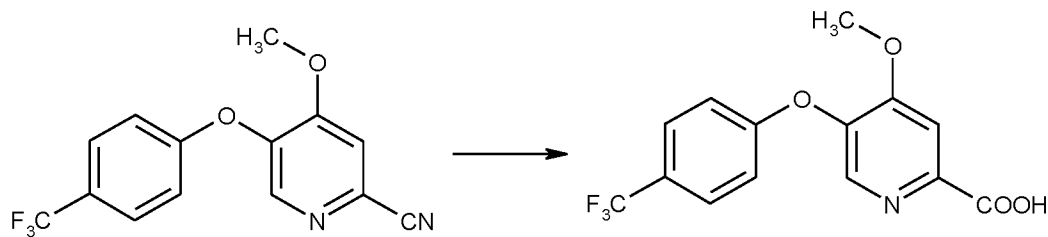


20 До 5-фтор-4-метоксипіколінонітрилу (700 мг, 4,6 ммоль) в DMF (10 мл) додають 4-(трифторметил)фенол (746 мг, 4,6 ммоль) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (636 мг, 4,6 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 100°C протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляють водою (20 мл) і екстрагують з допомогою EtOAc (20 мл ×2). Об'єднані органічні фази об'єднують, промивають водою і насиченим сольовим розчином, сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням бажаного продукту.

25

Вихід: 1 г (80%) m/z=295 (M+H)<sup>+</sup>.

## 4-Метокси-5-(4-(трифторметил)феноксипіколінонова кислота

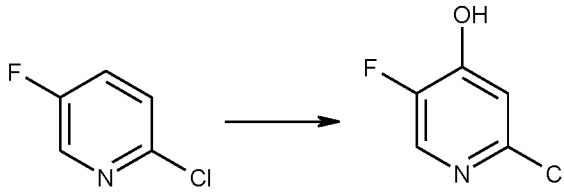


30 До розчину NaOH (1,6 г, 40 ммоль) у воді (20 мл) додають 4-метокси-5-(4-(трифторметил)феноксипіколінонітрил (700 мг, 2,4 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 100°C протягом ночі. Реакційну суміш підкислюють розчином 6M HCl для доведення до pH=2, екстрагують з допомогою EtOAc (30 мл ×2). Об'єднані органічні фази промивають водою і насиченим сольовим розчином, сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують при зниженому тиску з отриманням неочищеного продукту, який можна використовувати безпосередньо без додаткового очищення;

35

Вихід: 700 мг (94%) m/z=314 (M+H)<sup>+</sup>.

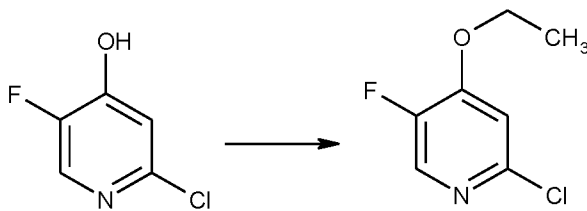
## 2-Хлор-5-фторпіридин-4-ол



В атмосфері азоту при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  до перемішаного розчину 2-хлор-5-фторпіридину (5,0 г, 38 ммоль) в тетрагідрофурані (50 мл) додають діізопропіламід літію (24,7 мл, 49,4 ммоль, 2М в тетрагідрофурані) по краплях протягом 30 хв. Реакційну суміш перемішують при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  протягом 2 годин. Потім додають по краплях розчин триметилборату (7,9 г, 76,03 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) протягом 20 хв. Після додавання реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі ще протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджують до  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  і додають оцтову кислоту (6,5 мл). Реакційну суміш перемішують при  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  протягом 30 хв. Додають по краплях перексид водню (11,5 мл, 30% розчин) при  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш гасять насиченим водним розчином  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ . До реакційної суміші додають 5N розчин  $\text{HCl}$ . Після екстрагування з допомогою  $\text{EtOAc}$  (50 мл  $\times 3$ ) об'єднані органічні фази промивають водою і насиченим сольовим розчином, сушать над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують хроматографією на силікагелі з отриманням бажаного продукту.

Вихід: 3,8 г (68%) .  $m/z=149\text{ (M+H)}^+$ .

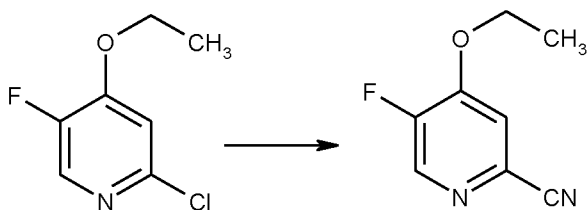
2-Хлор-4-етокси-5-фторпіридин



До 2-хлор-5-фторпіридин-4-олу (2, 3,0 г, 20,33 ммоль) і карбонату срібла(I) (8,4 г, 30,50 ммоль) в DMF (50 мл) додають йодетан (9,51 г, 61,00 ммоль) при  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш потім розбавляють етилацетатом (100 мл) і промивають водою і насиченим сольовим розчином, сушать над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням бажаного продукту.

Вихід: 3,0 г (84%)  $m/z=177\text{ (M+H)}^+$ .

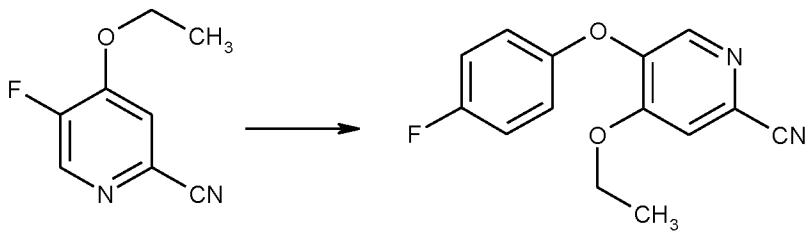
4-Етоксипіколінонітрил



До 2-хлор-4-етокси-5-фторпіридину (300 мг, 1,71 ммоль) в DMF (10 мл) додають диціаноцинк (141 мг, 1,2 ммоль), цинк (22,3 мг, 0,34 ммоль) і  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (50 мг) в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішують при  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$  протягом 3 год. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом (50 мл), промивають водою і насиченим сольовим розчином, сушать над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням бажаного продукту.

Вихід: 220 мг (78%) РХ-МС:  $m/z\ 167\text{ [M+H]}^+$ .

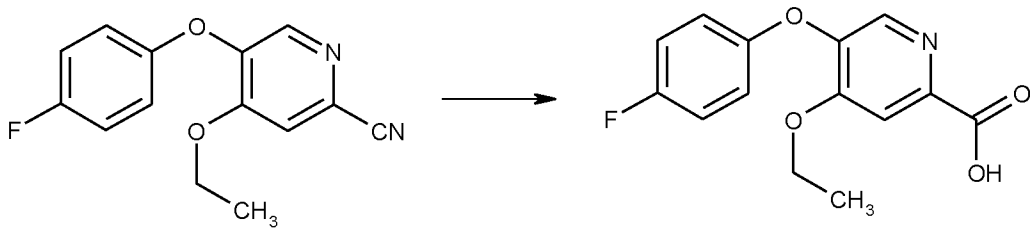
4-Етоксипіколінонітрил



До 4-фторфенолу (202 мг, 1,81 ммоль) і  $K_2CO_3$  (249 мг, 1,81 ммоль) в DMF (5 мл) додають 4-етокси-5-фторпіколінонітрил (200 мг, 1,2 ммоль) однією порцією. Реакційну суміш перемішують при  $100^\circ C$  протягом 3 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляють етилацетатом (20 мл), промивають водою і насиченим сольовим розчином, сушать над безводним  $Na_2SO_4$ , фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням бажаного продукту.

Вихід: 220 мг (71%)  $m/z=259$  (M+H)<sup>+</sup>.

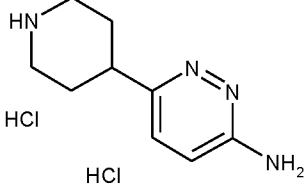
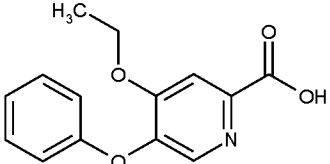
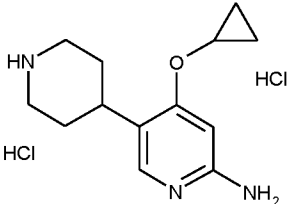
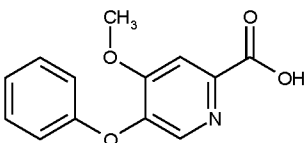
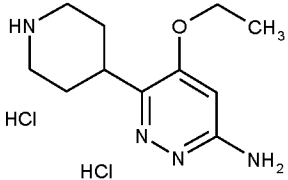
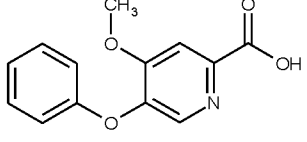
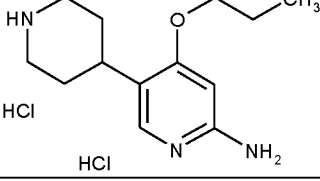
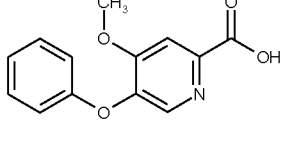
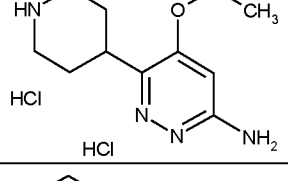
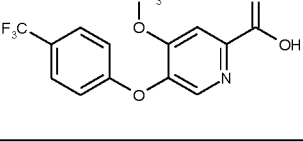
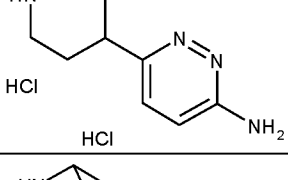
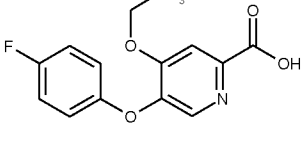
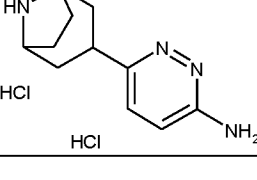
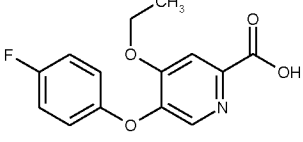
4-Етоксид-5-(4-фторфеноксид)піколінової кислоти



Суміш 4-етоксид-5-(4-фторфеноксид)піколінонітрилу (500 мг, 1,94 ммоль) у водному розчині 2N гідроксиду натрію (10 мл) перемішують при  $100^\circ C$  протягом ночі. Після охолодження реакційну суміш підкислюють 1N водним розчином HCl для доведення до pH=4 і екстрагують з допомогою DCM (20 мл ×2). Об'єднані органічні фази промивають водою і насиченим сольовим розчином, сушать над безводним  $Na_2SO_4$ , фільтрують і концентрують при зниженому тиску з отриманням неочищеного бажаного продукту.

Вихід: 490 мг (91%)  $m/z=278$  (M+H)<sup>+</sup>.

## Процедури для отримання сполук за винаходом 83-89

Спол. №	Амінова проміжна сполука	Карбоксикислотна проміжна сполука	Загальна процедура	Вихід %
83			I	32
84			I	33
85			I	66
86			I	20
87			I	18
88			I	21
89			I	15

## Аналітичні дані для сполук за винаходом 83-89

Спол. №	ESI-МС m/z, M+H <sup>+</sup>	ВЕРХ R <sub>t</sub> (хв.)
83	420	0,79
84	461	0,84
85	450	0,83
86	463	0,84
87	518	0,97
88	438	0,80
89	465	0,82

## Загальні процедури:

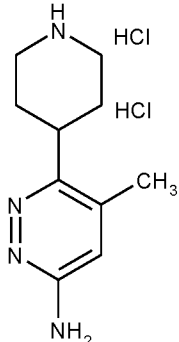
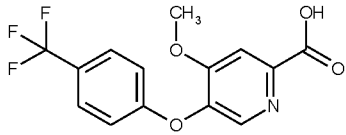
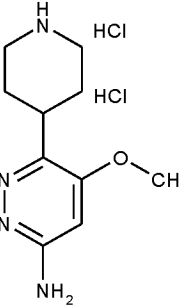
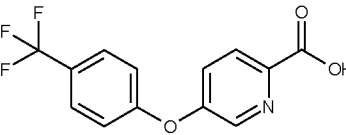
Процедури для отримання сполук за винаходом 90 і 91 узагальнено представлені в Таблиці 6А. Аналіз сполук за винаходом 90 і 91 узагальнено представлений в Таблиці 6В.

5 V: До карбонової кислоти (1,0 екв.) (проміжна сполука 2 в наступній Таблиці 6А) в DMF додають DIPEA (3,0 екв.) і НАТУ (1,0 екв.) і реакційну суміш перемішують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Додають амін (1,0 екв.) (проміжна сполука 1 в наступній Таблиці 6А) і реакційну суміш перемішують протягом ночі. Відфільтровану реакційну суміш очищують обернено-фазовою колонковою хроматографією (ACN/вода+TFA або лужні умови).

10

Таблиця 6А

## Загальні процедури для отримання сполук за винаходом 90 і 91

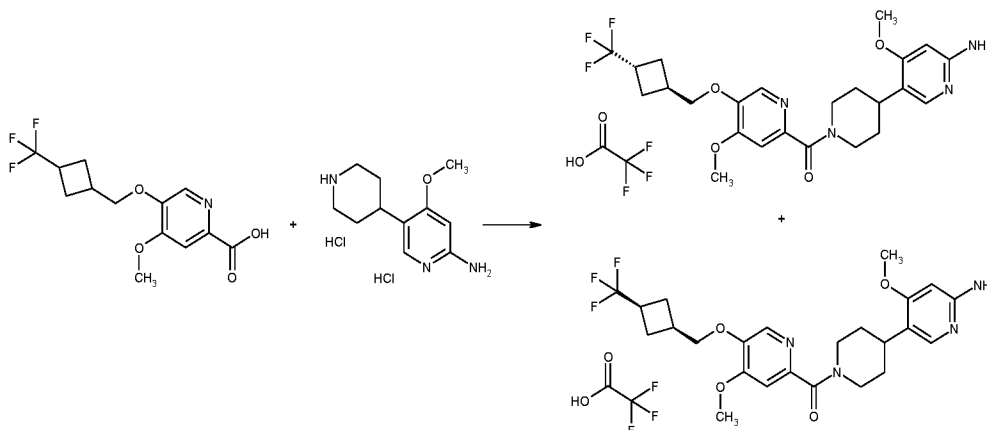
Спол. №	Амін (проміжна сполука 1)	Карбонова кислота (проміжна сполука 2)	Загальна процедура	Вихід %
90			V	55
91			V	31

## Аналітичні дані для сполук за винаходом 90 і 91

Спол. №	ESI-MC m/z, M+H <sup>+</sup>	ВЕРХ R <sub>t</sub> , (хв.)
90	488	0,86 (Метод 7)
91	474	0,87 (Метод 7)

Сполуки 92 і 93:

5 TFA сіль 4-метокси-5-[1-(4-метокси-5-{[3-(трифторметил)-циклобутил]метокси}-піридин-2-карбоніл)піперидин-4-іл]піридин-2-аміну

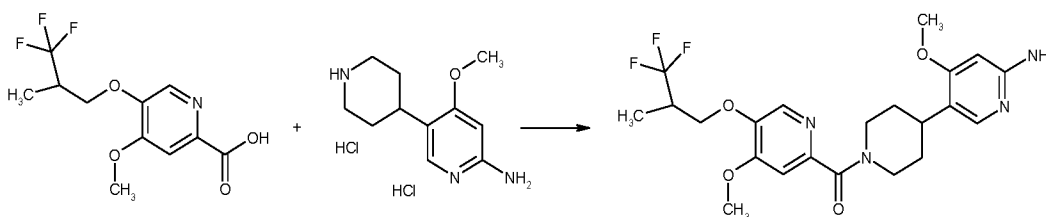


10 4-Метокси-5-(3-трифторметил-циклобутилметокси)-піридин-2-карбонову кислоту (40 мг, 0,13 ммоль), DIPEA (113 мкл, 0,66 ммоль), HATU (54 мг, 0,144 ммоль) і 4-метокси-5-(піперидин-4-іл)піридин-2-амін дигідрохлорид (37 мг, 0,13 ммоль) в DMF (2 мл) перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш очищують обернено-фазовою колонковою хроматографією (ACN/вода+TFA) з отриманням обох стереоізомерів.

15 Вихід: сполука 92 (транс-ізомер): 5 мг (6%) ВЕРХ R<sub>t</sub>: 0,50 хв. (Метод 12) і сполука 93 (цис-ізомер): 8 мг (10%) ВЕРХ R<sub>t</sub>: 0,48 хв. (Метод 12), ESI-MC: m/z=495 (M+H)<sup>+</sup>

Сполука 94:

4-Метокси-5-(1-[4-метокси-5-(3,3,3-трифтор-2-метилпропокси)піридин-2-карбоніл]піперидин-4-іл)піридин-2-амін



20

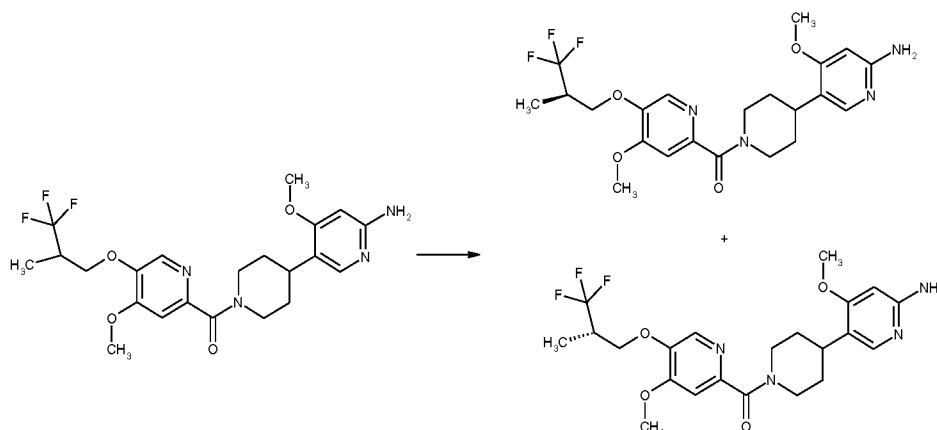
25 4-Метокси-5-(3,3,3-трифтор-2-метилпропокси)піридин-2-карбонову кислоту (110 мг, 0,39 ммоль), DIPEA (271 мкл, 1,58 ммоль), HATU (150 мг, 0,39 ммоль) і 4-метокси-5-(піперидин-4-іл)піридин-2-амін дигідрохлорид (121 мг, 0,43 ммоль) в DMF (2 мл) перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш очищують обернено-фазовою колонковою хроматографією.

Вихід: 110 мг (60%) ESI-MC: m/z=469 (M+H)<sup>+</sup> ВЕРХ R<sub>t</sub>: 0,71 хв. (Метод 13)

Енантіомери 4-метокси-5-(1-{4-метокси-5-[3,3,3-трифтор-2-метилпропокси]піридин-2-карбоніл}піперидин-4-іл)-піридин-2-аміну (94):

30

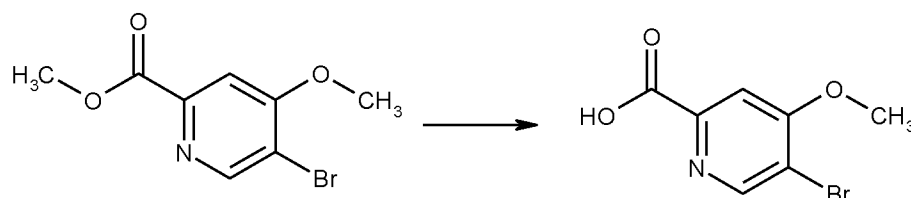
4-Метокси-5-(1-{4-метокси-5-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-метилпропокси]піридин-2-карбоніл}піперидин-4-іл)-піридин-2-амін і 4-Метокси-5-(1-{4-метокси-5-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-метилпропокси]піридин-2-карбоніл}піперидин-4-іл)піридин-2-амін



4-Метокси-5-{1-[4-метокси-5-(3,3,3-трифтор-2-метилпропокси)піридин-2-карбоніл]піперидин-4-іл}піридин-2-амін (292 мг, 0,62 ммоль) потім розділяли хіральною надкритичною флюїдною хроматографією (НФХ, надкритичний діоксид вуглецю/20 мМ NH<sub>3</sub> в EtOH, Chiral ART,<sup>®</sup> Amylose-SC 20×250 мм, 5 мкМ) з отриманням обох енантіомерів 94a (перша елюйована фракція) і 94b (друга елюйована фракція). Стереохімія присвоєна випадковим чином.

Вихід: 70 мг (48%, сполука 94a; R<sub>t</sub>: 5,69 хв.) і 74 мг (50%, сполука 94b; R<sub>t</sub>: 6,23 хв.)

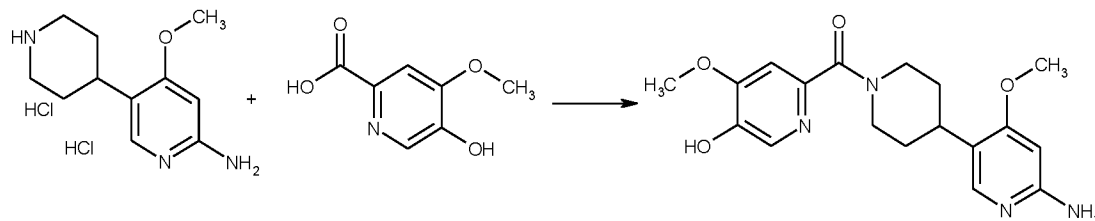
5-Гідрокси-4-метоксипіридин-2-карбонова кислота



Гідроксид калію (6,28 г, 111,98 ммоль) в 50 мл води додають до метил 5-бром-4-метоксипіридин-2-карбоксилату (5,00 г, 20,32 ммоль) в 1,4-діоксані (50 мл). Додають ди-трет-бутил-(2',4',6'-триізопропіл-3,4,5,6-тетраметил-біфеніл-2-іл)-фосфан (1,57 г, 3,27 ммоль) і трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (949 мг, 1,04 ммоль) в атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішують при 100°C протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок підкислюють розчином 4МHCl і тверду речовину фільтрують. Рідку фазу концентрують і осад збирають, промивають і сушать.

Вихід: 2,61 г (76%) ESI-МС: m/z=170 (M+H)<sup>+</sup>

6-[4-(6-Аміно-4-метоксипіридин-3-іл)піперидин-1-карбоніл]-4-метоксипіридин-3-ол



До 5-гідрокси-4-метоксипіридин-2-карбонової кислоти (100 мг, 0,59 ммоль) в DMF (5 мл) додають DIPEA (407 мкл, 2,36 ммоль) і 4-метокси-5-(піперидин-4-іл)піридин-2-амін дигідрохлорид (331 мг, 1,18 ммоль). Потім додають HATU (225 мг, 0,59 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі і очищують обернено-фазовою колонковою хроматографією з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Вихід: 140 мг (66%) ESI-МС: m/z=359 (M+H)<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 0,61 хв. (Метод 10)

Загальні процедури:

Процедура для отримання сполуки 95 за винаходом узагальнено представлена в Таблиці 7A. Аналіз сполуки 95 за винаходом узагальнено представлений в Таблиці 7B.

VI:

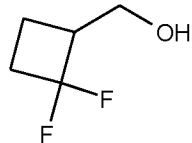
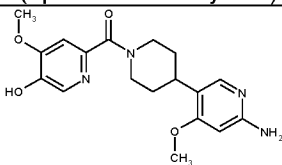
До 6-[4-(6-аміно-4-метоксипіридин-3-іл)піперидин-1-карбоніл]-4-метоксипіридин-3-олу (1,0

екв.) (проміжна сполука 2 в наступній Таблиці 7A) в діоксані додають спирт (2,4 екв.) (проміжна сполука 1 в наступній Таблиці 7A), TPP (2,7 екв.) і DTAD (2,5 екв.). Реакційну суміш перемішують при 60°C протягом 1 год. Якщо реакція показує повну конверсію, реакційну суміш очищують обернено-фазовою колонковою хроматографією (ACN/вода+TFA).

5 Якщо реакція не показує завершення, додають додаткову кількість TPP (2,7 екв.) і DTAD (2,5 екв.) доти, поки не відбудеться конверсія. Після кожного додавання реакційну суміш перемішують при 60°C протягом 1 год. Реакційну суміш очищують обернено-фазовою колонковою хроматографією (ACN/вода+TFA).

Таблиця 7A

Загальні процедури для отримання сполуки за винаходом 95

Спол. №	спирт (проміжна сполука 1)	ядро (проміжна сполука 2)	Загальна процедура	Вихід %
95			VI	кільк.

10

Таблиця 7B

Аналітичні дані для сполуки за винаходом 95

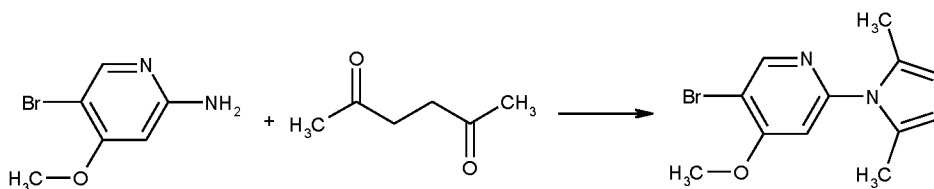
Спол. №	ESI-MS m/z, M+H <sup>+</sup>	ВЕРХ R <sub>t</sub> (хв.)
95	463	0,65 (Спосіб 13)

Альтернативне отримання Сполуки 1

5-{4-[5-(4-Фторфенокси)-4-метоксипіридин-2-карбоніл]піперазин-1-іл}-4-метоксипіридин-2-амін

15

5-Бром-2-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-4-метоксипіридин

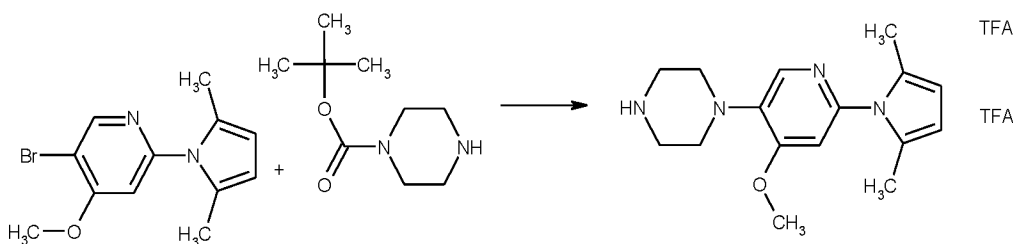


20 5-Бром-4-метокси-піридин-2-іламін (9,50 г, 46,79 ммоль), гексан-2,5-діон (7,08 мл, 60,83 ммоль) і п-толуолсульфонову кислоту (0,81 г, 4,68 ммоль) в толуолі (80 мл) перемішують протягом ночі при 120°C із використанням апарата Діна-Старка. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску, поглинають в DCM і очищують хроматографією на силікагелі (DCM).

Вихід: 7,60 г (58%) ESI-MS: m/z=281 [M+H]<sup>+</sup>R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 1,13 хв. (Метод 7)

25

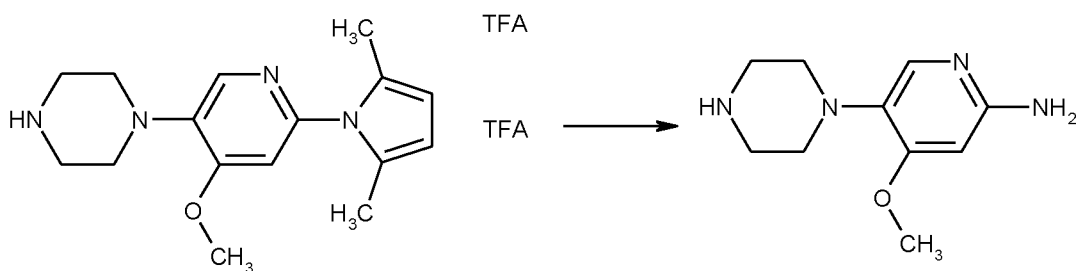
1-[6-(2,5-Диметил-1H-пірол-1-іл)-4-метоксипіридин-3-іл]піперазин біс(трифтороцтова кислота)



Реакцію здійснюють в атмосфері аргону. 5-Бром-2-(2,5-диметил-1Н-пірол-1-іл)-4-метоксипіридин (1,00 г, 3,56 ммоль), трет-бутилпіперазин-1-карбоксилат (0,73 г, 3,92 ммоль), CPhos-3G-метансульфонат (0,30 г, 0,36 ммоль) і карбонат цезію (3,48 г, 10,67 ммоль) в 1,4-діоксані (15 мл) перемішують протягом ночі при 80°C. Реакційну суміш фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок поглинають в DCM (20 мл) і додають TFA (1,37 мл; 17,76 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 3 днів при кімнатній температурі і після додавання такої ж кількості TFA реакційну суміш перемішують протягом ночі при 40°C. Реакційну суміш упарюють досуха і використовують без додаткового очищення.

Вихід: 1,80 г (98%) ESI-МС:  $m/z=287$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЕРХ): 0,67 хв. (Метод 7)

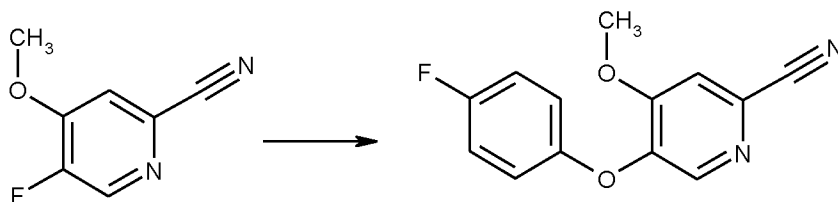
4-Метокси-5-(піперазин-1-іл)піридин-2-амін



1-[6-(2,5-Диметил-1Н-пірол-1-іл)-4-метоксипіридин-3-іл]піперазин біс(трифтороцтову кислоту) (1,20 г, 2,33 ммоль), гідроксиламін гідрохлорид (0,70 г, 10,03 ммоль) і триетиламін (1,00 мл, 7,11 ммоль) в EtOH/воді (1/1; 16 мл) перемішують протягом ночі при 80°C. Органічний розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищують з допомогою ОФ-ВЕРХ (ACN/вода+NH<sub>3</sub>).

Вихід: 290 мг (60%) ESI-МС:  $m/z=209$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЕРХ): 0,35 хв. (Метод 11)

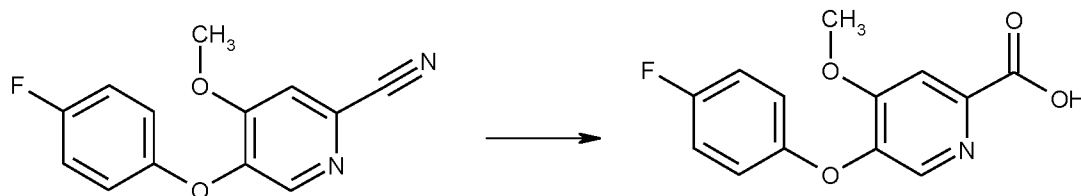
5-(4-Фторфенокси)-4-метоксипіридин-2-карбонітрил



5-Фтор-4-метокси-піридин-2-карбонітрил (1,00 г, 6,57 ммоль), 4-фторфенол (0,88 г, 7,89 ммоль) і карбонат калію (2,00 г, 14,46 ммоль) перемішують в NMP при 105°C протягом 1,5 години. Реакційній суміші дають охолотитися до кімнатної температури і екстрагують з допомогою EtOAc. Органічний шар промивають водою і насиченим сольовим розчином, відділяють, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок розтирають в порошок з PE, фільтрують і сушать у сушильній печі при 60°C.

Вихід: 1,54 г (96%) ESI-МС:  $m/z=245$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЕРХ): 1,03 хв. (Метод 7)

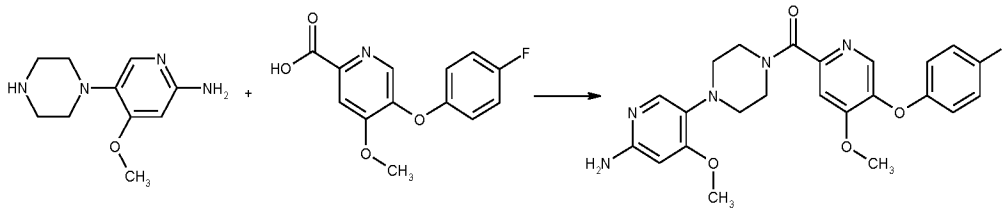
5-(4-Фторфенокси)-4-метоксипіридин-2-карбонова кислота



5-(4-Фторфенокси)-4-метоксипіридин-2-карбонітрил (1,54 г, 6,31 ммоль) і NaOH (2 моль/л, водний розчин; 15,40 мл, 30,80 ммоль) перемішують при 105°C протягом 10 годин. Реакційній суміші дають охолотитися до кімнатної температури і залишають вистоятися протягом 3 днів. Отриманий осад фільтрують і розтирають в порошок з водою. Реакційну суміш нагрівають до 50°C і рН доводять до рН 7 із використанням HCl (4 моль/л, водний розчин). Отриманий осад фільтрують, промивають з допомогою EE і сушать у сушильній печі при 60°C.

Вихід: 0,84 г (51%) ESI-МС:  $m/z=264$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЕРХ): 0,77 хв. (Метод 7)

5-{4-[5-(4-Фторфенокси)-4-метоксипіридин-2-карбоніл]піперазин-1-іл}-4-метоксипіридин-2-амін



5

5-(4-Фторфенокси)-4-метоксипіридин-2-карбонову кислоту (0,40 г; 1,92 ммоль), НАТУ (0,75 г; 1,97 ммоль) і DIPEA (1,16 мл; 6,72 ммоль) в DMF (10 мл) перемішують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Додають 4-метокси-5-(піперазин-1-іл)піридин-2-амін (0,52 г; 1,98 ммоль) і реакційну суміш залишають для перемішування при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш очищують з допомогою ОФ-ВЕРХ (АСН/вода+NH<sub>3</sub>).

10

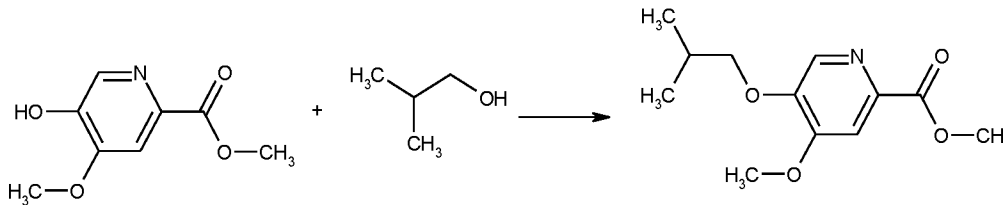
Вихід: 0,31 г (36%) ESI-МС: m/z=454 [M+H]<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 0,88 хв. (Метод 11)

Альтернативне отримання Сполуки 39

4-Метокси-5-{1-[4-метокси-5-(2-метилпропокси)піридин-2-карбоніл]піперазин-4-іл}-піридин-2-амін трифтороцтова кислота

15

Метил-4-метокси-5-(2-метилпропокси)піридин-2-карбоксилат



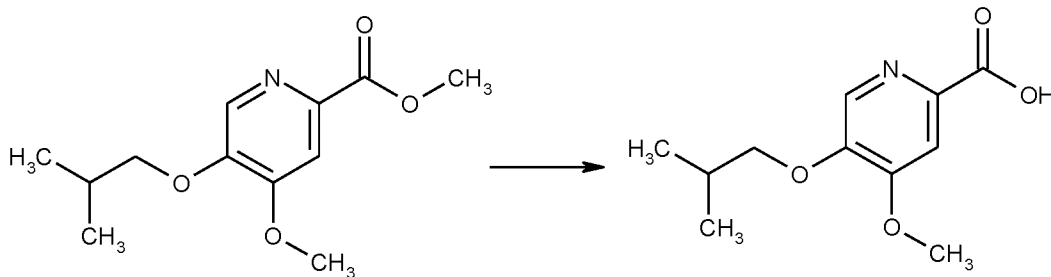
20

Метил-5-гідрокси-4-метоксипіридин-2-карбоксилат (0,40 г, 2,18 ммоль), 2-метилпропан-1-ол (0,40 мл, 4,37 ммоль) і TPP (1,72 г, 6,55 ммоль) в THF перемішують протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджують на крижаній бані і додають DTAD (1,51 г; 6,55 ммоль). Через 30 хвилин реакційну суміш очищують з допомогою ОФ-ВЕРХ (АСН/вода+TFA).

Вихід: 0,30 г (57%) ESI-МС: m/z=240 [M+H]<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 0,85 хв. (Метод 7)

25

4-Метокси-5-(2-метилпропокси)піридин-2-карбонова кислота



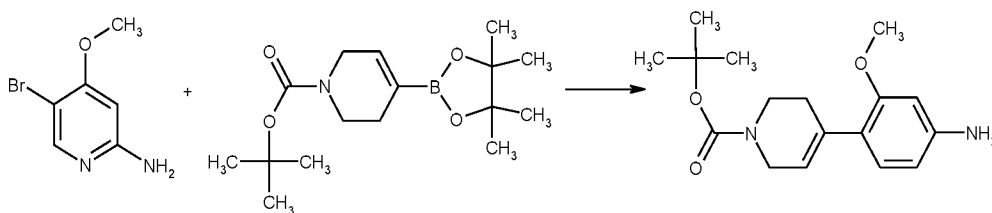
30

Метил-4-метокси-5-(2-метилпропокси)піридин-2-карбоксилат (0,30 г; 1,25 ммоль) і NaOH (4 моль/л, водн. розчин; 0,47 мл; 1,88 ммоль) в MeOH (8 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 3 днів. pH реакційної суміші нейтралізують із використанням HCl (4 моль/л; водн. розчин) і розчинники видаляють при зниженому тиску. До залишку додають DCM і невелику кількість MeOH. Нерозчинну речовину відфільтровують і маточну рідину видаляють при зниженому тиску. Залишок використовують без додаткового очищення.

35

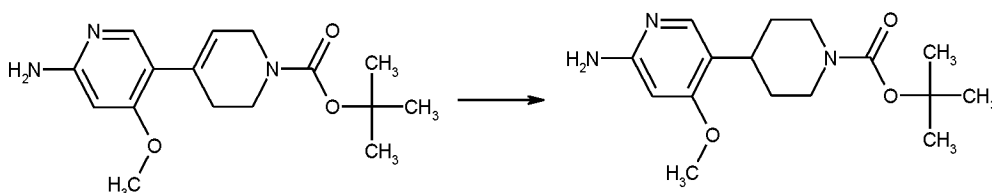
Вихід: 0,20 г (71%) ESI-МС: m/z=226 [M+H]<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 0,76 хв. (Метод 7)

трет-Бутил 6-аміно-4-метокси-1',2',3',6'-тетрагідро-[3,4'-біпіридин]-1'-карбоксилат



5 Реакцію здійснюють в атмосфері аргону. 5-Бром-4-метоксипіридин-2-амін (7,40 г; 32,80 ммоль), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-карбоксилат (11,16 г; 36,08 ммоль) і карбонат натрію (2 моль/л, водн. розчин; 65,60 мл; 131,21 ммоль) в 1,4-діоксані (300 мл) продувають аргонм. Через 5 хвилин додають Xrphos 2-го покоління (0,77 г; 0,98 ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом ночі в герметично закритій посудині при 100°C. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок поглинають у воду і екстрагують кілька разів з допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують хроматографією на силікагелі (DCM/MeOH).

10 Вихід: 9,69 г (97%) ESI-МС: m/z=306 [M+H]<sup>+</sup>R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 0,83 хв. (Метод 10)  
трет-Бутил 4-(6-аміно-4-метоксипіридин-3-іл)-піперидин-1-карбоксилат

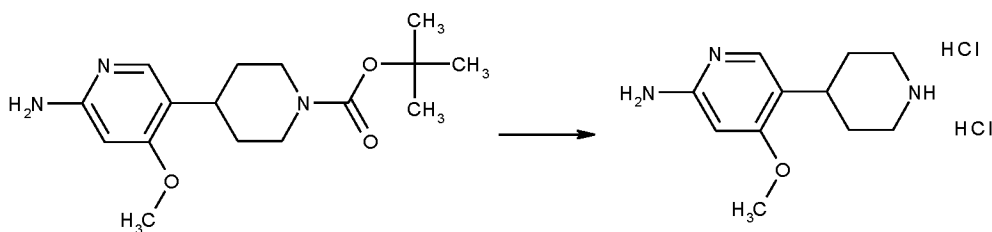


15

20 В атмосфері водню (апарат Парра; 50 ф/дюйм<sup>2</sup>(3,515 кг/см<sup>2</sup>)) трет-бутил 6-аміно-4-метокси-1',2',3',6'-тетрагідро-[3,4'-біпіридин]-1'-карбоксилат (5,11 г; 16,73 ммоль) і Pd/C (10%; 0,60 г) в MeOH (100 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 41,5 години. Додають два рази додаткову кількість каталізатора і реакційну суміш знову підрують. Після видалення каталізатора фільтруванням маточну рідину концентрують при зниженому тиску. Продукт використовують без додаткового очищення.

25 Вихід: 4,71 г (92%) ESI-МС: m/z=308 [M+H]<sup>+</sup>R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 0,82 хв. (Метод 10)  
4-Метокси-5-(піперидин-4-іл)піридин-2-амін дигідрохлорид

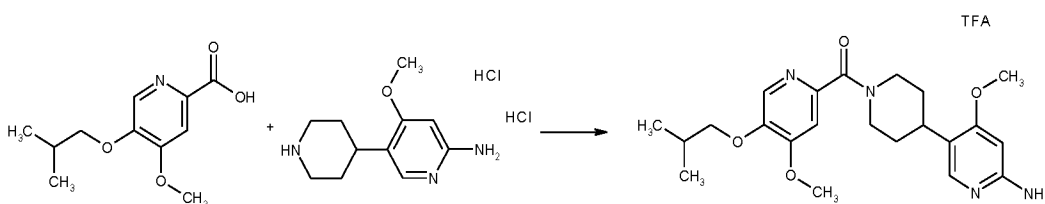
25



30 трет-Бутил 4-(6-аміно-4-метоксипіридин-3-іл)-піперидин-1-карбоксилат (6,90 г; 22,45 ммоль) і HCl (4 моль/л; розчин в 1,4-діоксані; 69,00 мл; 224,47 ммоль) в DCM (89,70 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок розтирають в порошок з EE і фільтрують. Продукт використовують без додаткового очищення.

35 Вихід: 5,30 г (84%) ESI-МС: m/z=208 [M+H]<sup>+</sup>R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 0,66 хв. (Метод 11)

4-Метокси-5-{1-[4-метокси-5-(2-метилпропокси)піридин-2-карбоніл]піперидин-4-іл}-піридин-2-амін трифтороцтова кислота



4-Метокси-5-(2-метилпропокси)піридин-2-карбонову кислоту (80 мг; 0,36 ммоль), 4-метокси-5-(піперидин-4-іл)піридин-2-амін дигідрохлорид (96 мг; 0,36 ммоль), DIPEA (0,24 мл; 1,42 ммоль) і HATU (149 мг; 0,39 ммоль) в DMF (3 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі.

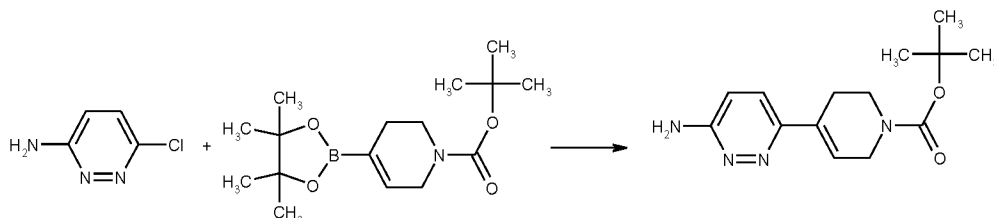
5 Реакційну суміш очищують з допомогою ОФ-ВЕРХ (АСN/вода+TFA).

Вихід: 0,11 г (72%) ESI-МС:  $m/z=415$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЕРХ): 0,80 хв. (Метод 7)

Альтернативне отримання Сполуки 17

6-{1-[5-(4-Фторфенокси)-4-метоксипіридин-2-карбоніл]-піперидин-4-іл}піридазин-3-амін трет-Бутил 4-(6-амінопіридазин-3-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-карбоксилат

10



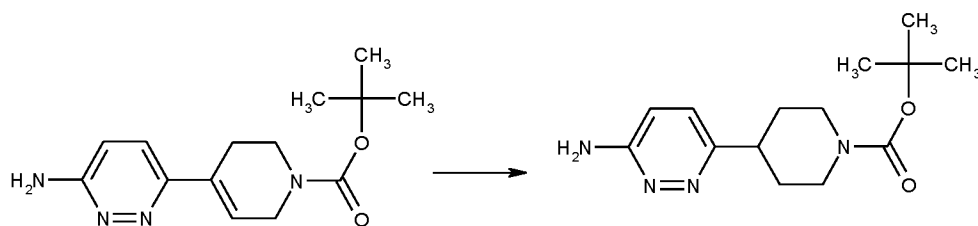
Реакцію здійснюють в атмосфері аргону. 6-Хлорпіридазин-3-амін (5,20 г; 40,14 ммоль), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-карбоксилат (13,65 г; 44,15 ммоль) і карбонат натрію (2 моль/л, водн. розчин; 80,28 мл; 160,56 ммоль) в 1,4-діоксані (350 мл) продувають аргонем. Через 5 хвилин додають Xphos 2-го покоління (0,95 г; 1,20 ммоль) і суміш перемішують протягом ночі в герметично закритій посудині при 100°C. Реакційну суміш фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок поглинають в MeOH, осаджують водою і фільтрують. Отриманий осад сушать в сушильній печі при 50°C. Продукт використовують без додаткового очищення.

15

20

Вихід: кількісний ESI-МС:  $m/z=277$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЕРХ): 0,78 хв. (Метод 10)

трет-Бутил 4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-карбоксилат



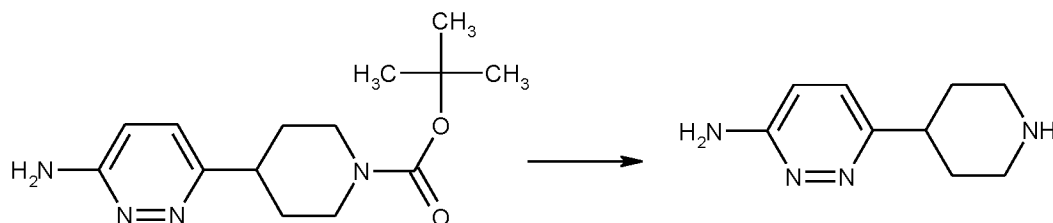
25

В атмосфері водню (апарат Парра; 4 бар) трет-бутил 4-(6-амінопіридазин-3-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-карбоксилат (4,85 г; 17,55 ммоль) і Pd/C (10%; 0,50 г) в MeOH (100 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після видалення каталізатора фільтруванням маточну рідину концентрують при зниженому тиску. Продукт використовують без додаткового очищення.

30

Вихід: кількісний ESI-МС:  $m/z=279$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЕРХ): 0,86 (спосіб 11)

6-(Піперидин-4-іл)піридазин-3-амін



35

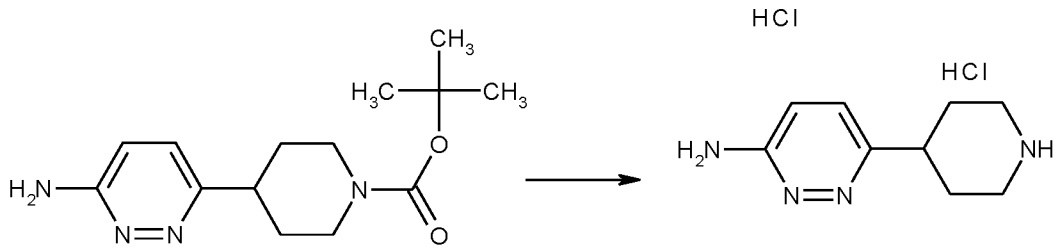
трет-Бутил 4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-карбоксилат (4,89 г; 17,55 ммоль) перемішують протягом 1 години в TFA (20 мл; 259,25 ммоль). Розчинник випарюють і залишок очищують хроматографією на силікагелі (DCM/MeOH+NH<sub>3</sub>).

Вихід: кількісний ESI-МС:  $m/z=179$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЕРХ): пік введеної проби (метод 11)

40

Альтернативно використовуваний амін:

6-(Піперидин-4-іл)піридазин-3-амін дигідрохлорид

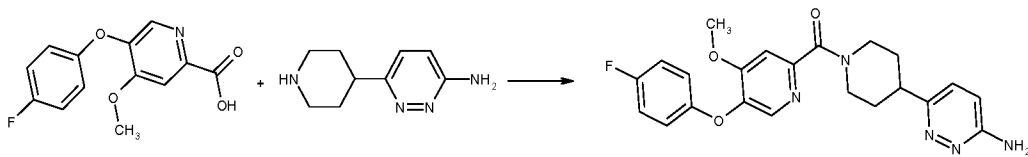


5 Реакцію здійснюють в атмосфері азоту. трет-Бутил 4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-карбоксилат (1,00 г; 3,59 ммоль) і HCl (4 моль/л, розчин в 1,4-діоксані; 2,96 мл; 11,84 ммоль) в ACN (6 мл) перемішують при 35°-40°С протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і розбавляють ізопропілацетатом. Після перемішування протягом 10

10 хвилин отриманий осад відфільтровують і сушать в сушильній печі при 45°С.

Вихід: кількісний ESI-МС:  $m/z=179$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЕРХ): 0,94 хв. (Метод 14)

6-{1-[5-(4-Фторфенокси)-4-метоксипіридин-2-карбоніл]піперидин-4-іл}піридазин-3-амін



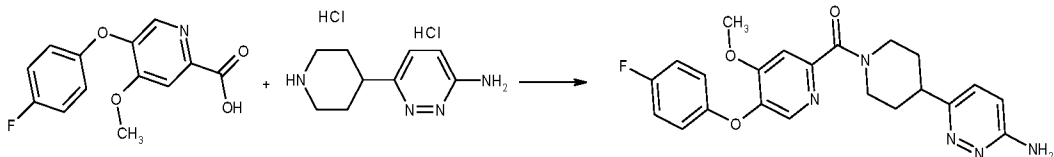
15 5-(4-Фторфенокси)-4-метоксипіридин-2-карбонову кислоту (0,70 г; 2,66 ммоль), НАТУ (1,52 г; 3,99 ммоль) і DIPEA (1,83 мл; 10,64 ммоль) в DMF (20 мл) перемішують протягом 30 хвилин. Додають 6-(піперидин-4-іл)піридазин-3-амін (0,71 г; 3,98 ммоль) і реакційну суміш залишають для перемішування при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш очищують з допомогою ОФ-ВЕРХ (ACN/вода+TFA). Для видалення трифторацетатної солі продукт поглинають в воду/EtOH (1,5/1) і розтирають в порошок з полімер-зв'язаним бікарбонатом. Після перемішування

20 протягом 30 хвилин суміш фільтрують і концентрують при зниженому тиску.

Вихід: 180 мг (16%) ESI-МС:  $m/z=424$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЕРХ): 0,77 хв. (Метод 7)

Альтернативно, вказану в заголовку сполуку можна отримати наступним чином:

6-{1-[5-(4-Фторфенокси)-4-метоксипіридин-2-карбоніл]піперидин-4-іл}піридазин-3-амін



25 5-(4-Фторфенокси)-4-метоксипіридин-2-карбонову кислоту (0,50 г; 1,90 ммоль) і CDI (0,46 г; 2,85 ммоль) в NMP (1 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Додають 6-(піперидин-4-іл)піридазин-3-амін дигідрохлорид (0,52 г; 2,09 ммоль) і DIPEA (0,99 мл; 5,70 ммоль). Після перемішування протягом 3 годин реакційну суміш розбавляють водою і екстрагують з допомогою EtOAc. Органічний шар відділяють, промивають водою і насиченим сольовим розчином, сушать над MgSO<sub>4</sub> і фільтрують. Маточну рідину концентрують при зниженому тиску і очищують хроматографією на силікагелі (DCM/MeOH). Цільові фракції концентрують при зниженому тиску і обробляють ACN/етиловим ефіром з отриманням

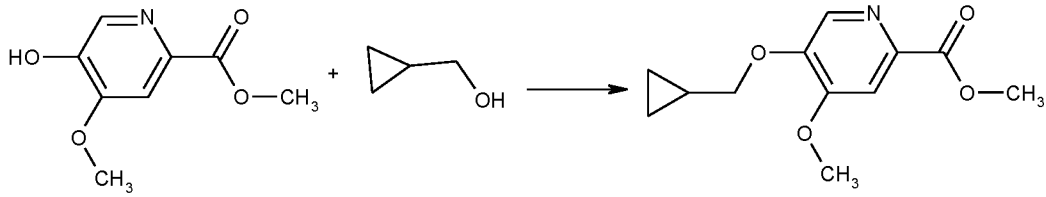
30 вказаного в заголовку продукту у твердій формі.

Вихід: 0,27 г (34%) ESI-МС:  $m/z=424$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЕРХ): 0,49 хв. (Метод 1)

Альтернативне отримання Сполуки 37

5-{1-[5-(Циклопропілметокси)-4-метоксипіридин-2-карбоніл]піперидин-4-іл}-4-метоксипіридин-2-амін

40 Метил 5-(циклопропілметокси)-4-метоксипіридин-2-карбоксилат

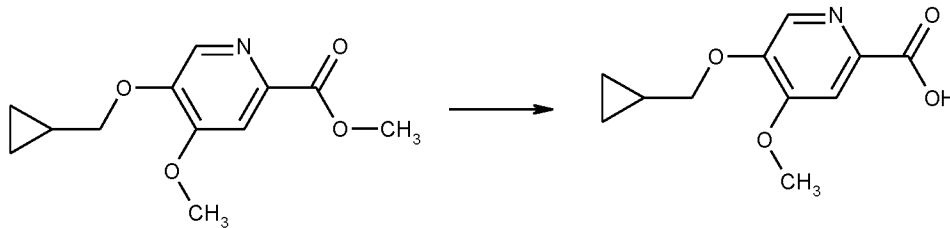


Метил 5-гідрокси-4-метоксипіридин-2-карбоксилат (0,20 г; 1,09 ммоль) і циклопропілметанол (88 мкл; 1,09 ммоль) в THF (3 мл) охолоджують на крижаній бані. Додають TPP (0,32 г; 1,20 ммоль) і DTAD (0,28 г; 1,20 ммоль). Реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску і очищують з допомогою ОФ-ВЕРХ (ACN/вода+TFA).

Вихід: 0,18 г (70%) ESI-МС:  $m/z=238$   $[M+H]^+R_t$ (ВЕРХ): 0,41 хв. (Метод 12)

5-(Циклопропілметокси)-4-метоксипіридин-2-карбонова кислота

10

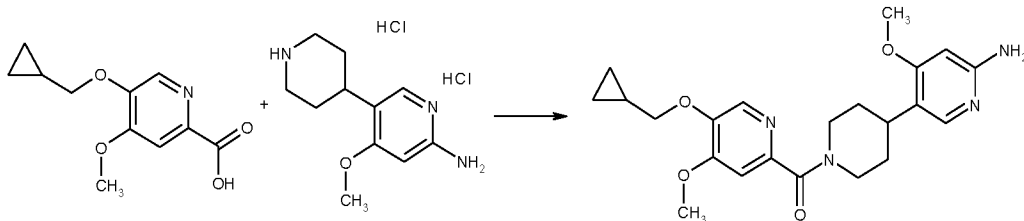


Метил 5-(циклопропілметокси)-4-метоксипіридин-2-карбоксилат (0,18 г; 0,76 ммоль) і NaOH (4 моль/л, водн. розчин; 0,50 мл; 2,00 ммоль) в MeOH (3 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок поглинають у воду і промивають з допомогою EtOAc. До водного шару додають HCl (4 моль/л, водн. розчин; 0,5 мл) і концентрують при зниженому тиску. Продукт використовують без додаткового очищення.

Вихід: 0,13 г (74%) ESI-МС:  $m/z=224$   $[M+H]^+R_t$ (ВЕРХ): 0,30 хв. (Метод 12)

5-{1-[5-(Циклопропілметокси)-4-метоксипіридин-2-карбоніл]піперидин-4-іл}-4-метоксипіридин-2-амін

20



5-(Циклопропілметокси)-4-метоксипіридин-2-карбонову кислоту (50 мг; 0,22 ммоль), 4-метокси-5-(піперидин-4-іл)піридин-2-амін дигідрохлорид (63 мг; 0,22 ммоль), DIPEA (193 мкл; 1,12 ммоль) і НАТУ (94 мг; 0,25 ммоль) в DMF (2 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Отриману суміш очищують з допомогою ОФ-ВЕРХ (ACN/вода+NH<sub>3</sub>).

Вихід: 45 мг (49%) ESI-МС:  $m/z=413$   $[M+H]^+R_t$ (ВЕРХ): 0,87 хв. (Метод 11)

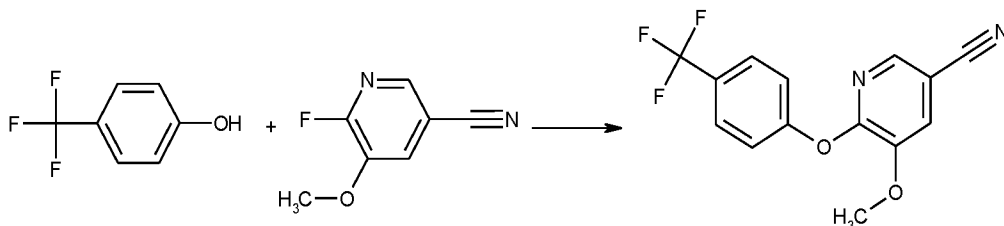
30

Альтернативне отримання Сполуки 90

6-(1-{4-Метокси-5-[4-(трифторметил)феноксипіридин-2-карбоніл]піперидин-4-іл}-5-метилпіридазин-3-амін трифтороцтова кислота

4-Метокси-5-[4-(трифторметил)феноксипіридин-2-карбоніл

35

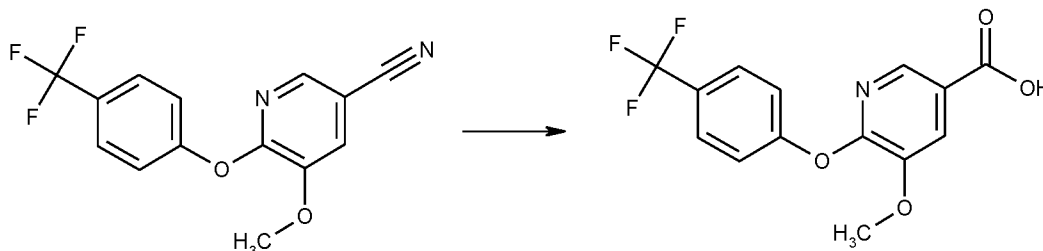


5-Фтор-4-метокси-піридин-2-карбонітрил (4,69 г; 30,84 ммоль), 4-трифторметилфенол (5,00 г; 30,84 ммоль) і карбонат калію (6,39 г; 46,27 ммоль) перемішують в DMSO при 110°C протягом 1 години. Реакційній суміші дають охолотитися до кімнатної температури і розбавляють водою.

5 Отриманий осад фільтрують, промивають водою і сушать у сушильній печі при 50°C.

Вихід: 7,40 г (82%) ESI-МС:  $m/z=295$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЕРХ): 1,08 хв. (Метод 10)

4-Метокси-5-[4-(трифторметил)фенокси]піридин-2-карбонова кислота



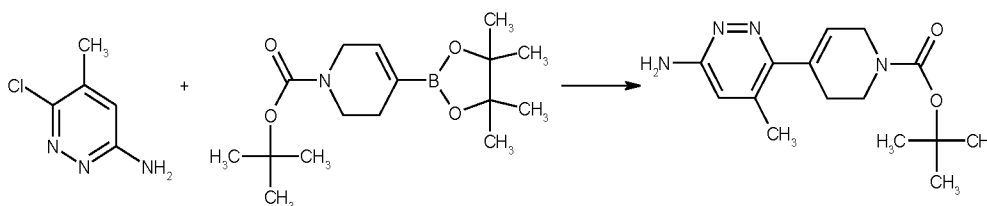
10

4-Метокси-5-[4-(трифторметил)фенокси]піридин-2-карбонітрил (7,40 г; 25,51 ммоль) і NaOH (4 моль/л, водн. розчин; 31,44 мл, 125,75 ммоль) в MeOH (100 мл) перемішують при 70°C протягом ночі. Реакційній суміші дають охолотитися до кімнатної температури і органічний розчинник випарюють. Розчинник, який залишився, розбавляють водою і доводять до pH 3 із використанням HCl (4 моль/л, водн. розчин). Отриманий осад фільтрують і сушать у сушильній печі при 50°C.

15

Вихід: 6,80 г (51%) ESI-МС:  $m/z=314$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЕРХ): 0,87 хв. (Метод 10)

трет-Бутил 4-(6-аміно-4-метилпіридазин-3-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-карбоксилат



20

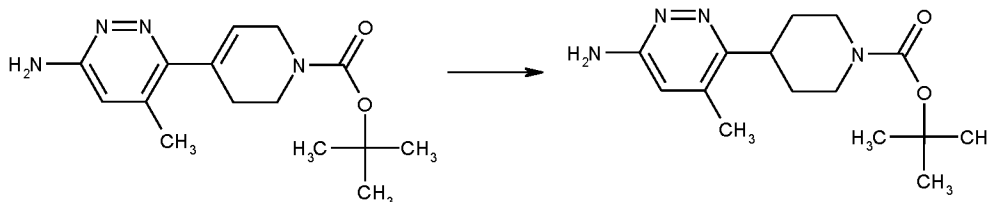
Реакцію здійснюють в атмосфері аргону. 6-Хлор-5-метилпіридазин-3-амін (3,00 г; 20,90 ммоль), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-карбоксилат (7,11 г; 22,98 ммоль) і карбонат натрію (2 моль/л, водн. розчин; 41,79 мл; 83,58 ммоль) в 1,4-діоксані (150 мл) продувають аргонном. Через 5 хвилин додають Xphos 2-го покоління (0,49 г; 0,63 ммоль) і суміш перемішують протягом ночі в герметично закритій посудині при 100°C. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок поглинають у воду і екстрагують кілька разів з допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають насиченим сольовим розчином, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують хроматографією на силікагелі (DCM/MeOH).

25

30

Вихід: 5,20 г (86%) ESI-МС:  $m/z=291$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЕРХ): 0,79 хв. (Метод 10)

трет-Бутил 4-(6-аміно-4-метилпіридазин-3-іл)піперидин-1-карбоксилат



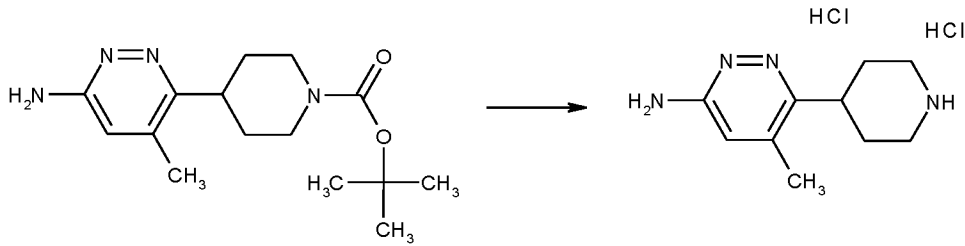
35

В атмосфері водню (апарат Парра; 50 ф/дюйм<sup>2</sup>(3,515 кг/см<sup>2</sup>)) трет-бутил 4-(6-аміно-4-метилпіридазин-3-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-карбоксилат (5,20 г; 17,91 ммоль) і Pd/C (10%; 0,75 г) в MeOH (100 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 17 годин. Після видалення каталізатора фільтруванням маточну рідину концентрують при зниженому тиску.

40

Вихід: 5,00 г (96%) ESI-МС:  $m/z=293$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЕРХ): 0,79 хв. (Метод 10)

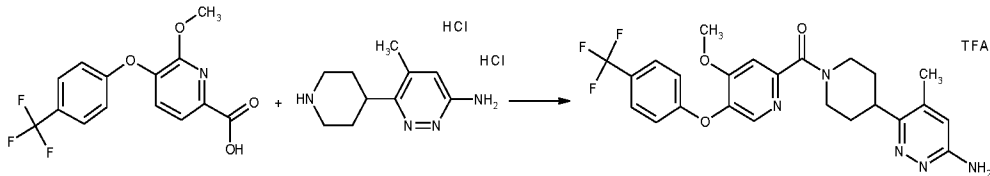
5-Метил-6-(піперидин-4-іл)піридазин-3-амін дигідрохлорид



5 трет-Бутил 4-(6-аміно-4-метилпіридазин-3-іл)піперидин-1-карбоксилат (4,91 г; 16,79 ммоль) і HCl (4 моль/л; розчин в 1,4-діоксані; 73,65 мл; 251,90 ммоль) в 1,4-діоксані (34,37 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок розтирають у порошок з EtOAc і фільтрують. Продукт використовують без додаткового очищення.

Вихід: кількісний ESI-МС:  $m/z=193$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЕРХ): 0,59 хв. (Метод 11)

10 6-(1-{4-Метокси-5-[4-(трифторметил)феноксипіридин-2-карбоніл]піперидин-4-іл}-5-метилпіридазин-3-амін трифтороцтова кислота

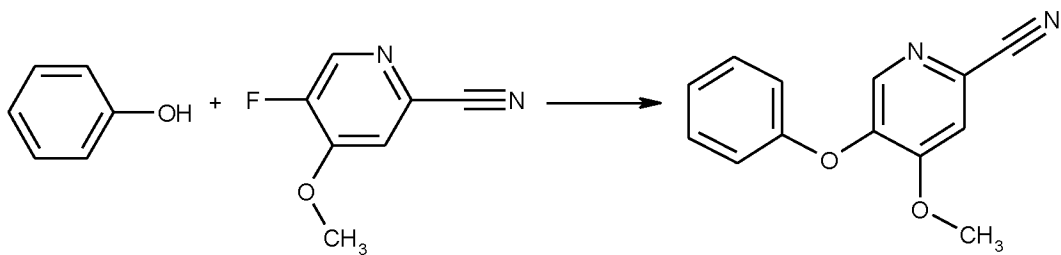


15 4-Метокси-5-[4-(трифторметил)феноксипіридин-2-карбову кислоту (0,12 г; 0,37 ммоль), НАТУ (0,15 г; 0,39 ммоль) і DIPEA (0,19 мл; 1,11 ммоль) в DMF (3 мл) перемішують протягом 30 хвилин. Додають 5-метил-6-(піперидин-4-іл)піридазин-3-амін дигідрохлорид (0,10 г; 0,38 ммоль) і реакційну суміш залишають для перемішування при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш очищують з допомогою ОФ-ВЕРХ (ACN/вода+TFA).

20 Вихід: 0,12 г (55%) ESI-МС:  $m/z=488$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЕРХ): 0,86 хв. (Метод 7)

Альтернативне отримання Сполуки 47

5-Метокси-6-[1-(4-метокси-5-феноксипіридин-2-карбоніл)піперидин-4-іл]піридазин-3-амін  
4-Метокси-5-феноксипіридин-2-карбонітрил

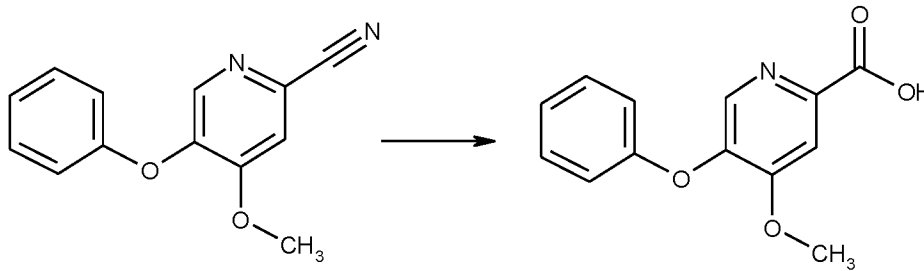


25

30 5-Фтор-4-метокси-піридин-2-карбонітрил (0,40 г; 2,63 ммоль), фенол (0,25 г; 2,66 ммоль) і карбонат калію (0,54 г; 3,91 ммоль) перемішують у DMSO (10 мл) при 110°C протягом 2 годин. Реакційній суміші дають охолотитися до кімнатної температури і розбавляють водою. Водний шар екстрагують кілька разів з допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і концентрують при зниженому тиску.

Вихід: 0,55 г (92%) ESI-МС:  $m/z=227$   $[M+H]^+$   $R_t$ (ВЕРХ): 1,01 хв. (Метод 7)

4-Метокси-5-феноксипіридин-2-карбовна кислота



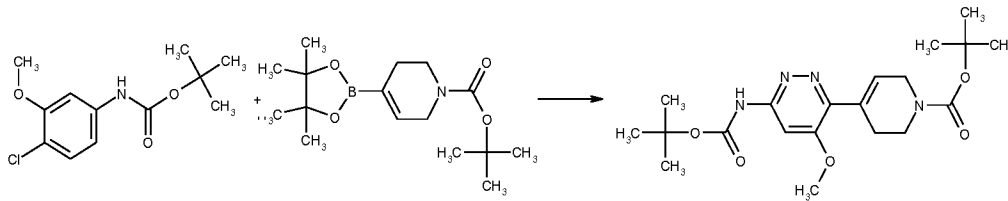
4-Метокси-5-феноксипіридин-2-карбонітрил (0,54 г; 2,39 ммоль) і NaOH (4 моль/л, водн. розчин; 3,00 мл, 12,00 ммоль) в MeOH (10 мл) перемішують при 70°C протягом ночі. Реакційній суміші дають охолонути до кімнатної температури і органічний розчинник випарюють.

Розчинник, який залишився, розбавляють водою і підкислюють до pH 3 із використанням HCl (4 моль/л, водн. розчин). Отриманий осад фільтрують і сушать в ексікаторі.

Вихід: 0,30 г (51%) ESI-MS: m/z=246 [M+H]<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(ВЕРХ): 0,72 хв. (Метод 10)

трет-Бутил 4-(6-{{(трет-бутоксикарбоніл)аміно}}-4-метоксипіридазин-3-іл)-1,2,3,6-

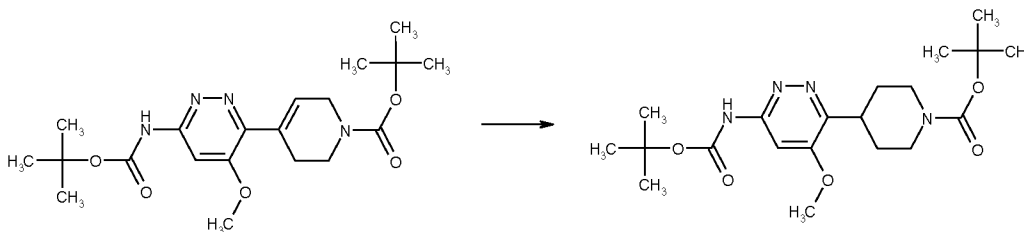
тетрагідропіридин-1-карбоксилат



Реакцію здійснюють в атмосфері аргону. трет-Бутиловий ефір (6-хлор-5-метокси-піридазин-3-іл)-карбаминової кислоти (4,00 г; 15,40 ммоль), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-карбоксилат (4,76 г; 15,40 ммоль) і карбонат натрію (2 моль/л, водн. розчин; 15,40 мл; 30,81 ммоль) в 1,4-діоксані (80 мл) продувають аргонном. Через 5 хвилин додають Xrphos 2-го покоління (1,26 г; 1,54 ммоль) і суміш перемішують протягом ночі в герметично закритій посудині при 90°C. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок поглинають в EtOAc і промивають водою і насиченим сольовим розчином. Органічний шар відділяють і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують хроматографією на силікагелі (DCM/MeOH).

Вихід: 4,56 г (59%)

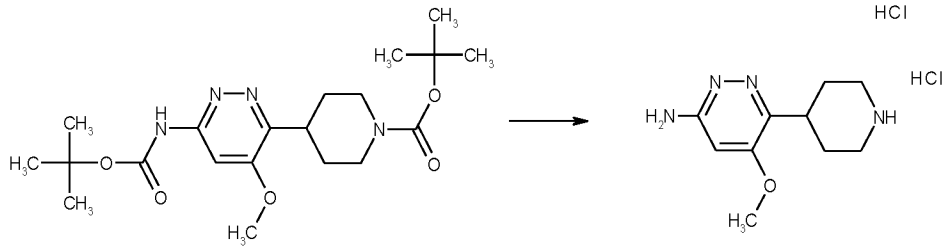
трет-Бутил 4-(6-{{(трет-бутоксикарбоніл)аміно}}-4-метоксипіридазин-3-іл)піперидин-1-карбоксилат



В атмосфері водню (апарат Парра; 50 ф/дюйм<sup>2</sup>(3,515 кг/см<sup>2</sup>)) трет-бутил 4-(6-{{(трет-бутоксикарбоніл)аміно}}-4-метоксипіридазин-3-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-карбоксилат(4,55 г; 11,19 ммоль) і Pd/C (10%; 3,57 г) в MeOH (45,5 мл) перемішують при 30°C протягом ночі. Після видалення каталізатора фільтруванням маточну рідину концентрують при зниженому тиску.

Вихід: 3,67 г (80%)

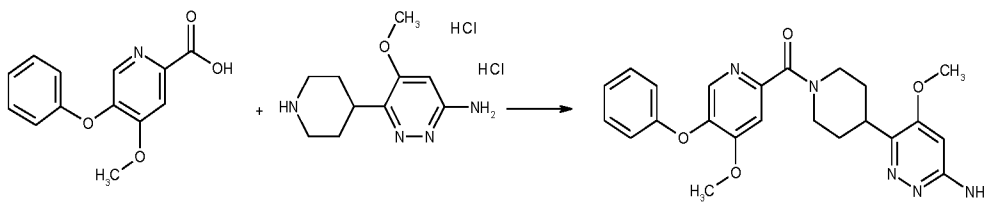
5-Метокси-6-(піперидин-4-іл)піридазин-3-амін дигідрохлорид



5 трет-Бутил 4-(6-{{(трет-бутоксикарбоніл)аміно}}-4-метоксипіридазин-3-іл)піперидин-1-карбоксилат (3,67 г; 8,98 ммоль) і HCl (4 моль/л; розчин в 1,4-діоксані; 55,05 мл; 134,76 ммоль) в 1,4-діоксані (26,69 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок розтирають у порошок з EtOAc і фільтрують. Продукт використовують без додаткового очищення.

Вихід: 2,07 г (82%) ESI-МС: m/z=209 [M+H]<sup>+</sup>R<sub>f</sub>(ВЕРХ): 0,60 хв. (Метод 11)

10 5-Метокси-6-[1-(4-метокси-5-феноксипіридин-2-карбоніл)піперидин-4-іл]піридазин-3-амін

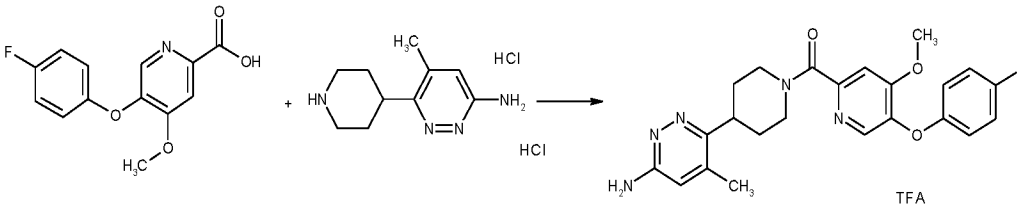


15 4-Метокси-5-феноксипіридин-2-карбонову кислоту (0,10 г; 0,41 ммоль), НАТУ (0,16 г; 0,419 ммоль) і DIPEA (0,18 мл; 1,05 ммоль) в DMF (3 мл) перемішують протягом 30 хвилин. Додають 5-метокси-6-(піперидин-4-іл)піридазин-3-амін дигідрохлорид (0,12 г; 0,41 ммоль) і реакційну суміш залишають для перемішування при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш очищують з допомогою ОФ-ВЕРХ (ACN/вода+NH<sub>3</sub>).

Вихід: 0,09 г (53%) ESI-МС: m/z=436 [M+H]<sup>+</sup>R<sub>f</sub>(ВЕРХ): 0,63 хв. (Метод 13)

Альтернативне отримання Сполуки 29

20 6-[1-[5-(4-Фторфеноксид)-4-метоксипіридин-2-карбоніл]піперидин-4-іл]-5-метилпіридазин-3-амін трифтороцтова кислота



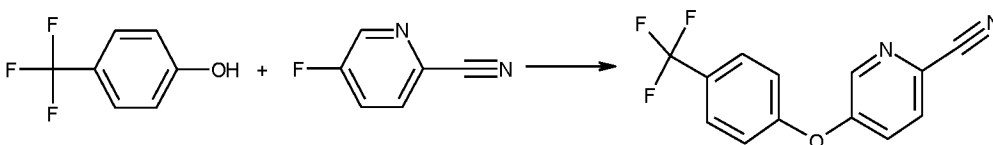
25 5-(4-Фторфеноксид)-4-метоксипіридин-2-карбонову кислоту (60 мг; 0,23 ммоль), 5-метил-6-(піперидин-4-іл)піридазин-3-амін дигідрохлорид (60 мг; 0,23 ммоль) НАТУ (95 мг; 0,25 ммоль) і DIPEA (0,12 мл; 0,68 ммоль) в DMF (3 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш очищують з допомогою ОФ-ВЕРХ (ACN/вода+TFA).

Вихід: 73 мг (59%) ESI-МС: m/z=438 [M+H]<sup>+</sup>R<sub>f</sub>(ВЕРХ): 0,82 хв. (Метод 7)

30 Альтернативне отримання Сполуки 91

5-Метокси-6-(1-[5-[4-(трифторметил)феноксид]піридин-2-карбоніл]піперидин-4-іл)піридазин-3-амін трифтороцтова кислота

5-[4-(Трифторметил)феноксид]піридин-2-карбонілтрил

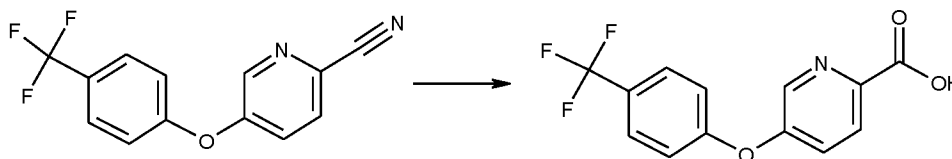


35 2-Ціано-5-фторпіридин (3,54 г; 28,99 ммоль), 4-трифторметилфенол (4,70 г; 28,99 ммоль) і карбонат калію (6,01 г; 43,49 ммоль) перемішують в DMSO (150 мл) при 110°C протягом 1

години. Реакційну суміш розбавляють водою і екстрагують з допомогою EtOAc. Органічний шар промивають водою, відділяють, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують при зниженому тиску.

Вихід: кількісний ESI-МС: m/z=265 [M+H]<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(BEPX): 1,03 хв. (Метод 10)

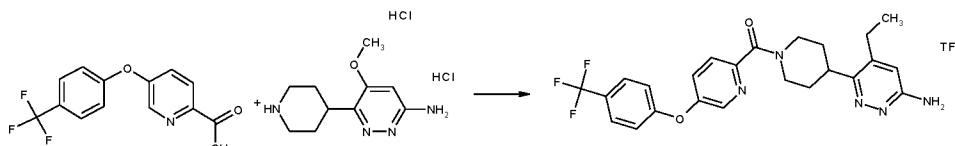
5-[4-(Трифторметил)фенокси]піридин-2-карбонова кислота



5-[4-(Трифторметил)фенокси]піридин-2-карбонітрил (3,87 г; 14,65 ммоль) і NaOH (4 моль/л, водн. розчин; 18,31 мл, 73,24 ммоль) в MeOH (50 мл) перемішують при 70°C протягом ночі. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок поглинають у воду і підкислюють до pH=3 із використанням HCl (4 моль/л, водн. розчин). Органічний розчинник повністю випарюють і отриманий осад фільтрують. Залишок поглинають в DCM, фільтрують і сушать в сушильній печі при 50°C.

Вихід: кількісний ESI-МС: m/z=284 [M+H]<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(BEPX): 0,68 хв. (Метод 11)

5-Метокси-6-(1-[5-[4-(трифторметил)фенокси]піридин-2-карбоніл]піперидин-4-іл)піридазин-3-амін трифтороцтова кислота

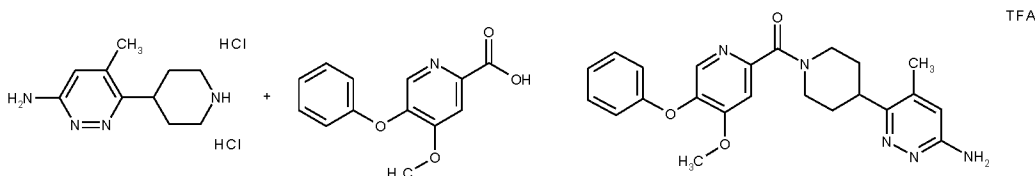


5-[4-(Трифторметил)фенокси]піридин-2-карбонову кислоту (0,10 г; 0,35 ммоль), HATU (0,15 г; 0,39 ммоль) і DIPEA (0,19 мл; 1,11 ммоль) в DMF (3 мл) перемішують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Додають 5-метокси-6-(піперидин-4-іл)піридазин-3-амін дигідрохлорид (0,11 г; 0,37 ммоль) і реакційну суміш залишають для перемішування при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш очищують з допомогою ОФ-ВЕРХ (ACN/вода+TFA).

Вихід: 0,06 г (31%) ESI-МС: m/z=474 [M+H]<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(BEPX): 0,87 хв. (Метод 7)

Альтернативне отримання Сполуки 31

6-[1-(4-Метокси-5-феноксипіридин-2-карбоніл)піперидин-4-іл]-5-метилпіридазин-3-амін трифтороцтова кислота



4-Метокси-5-феноксипіридин-2-карбонову кислоту (60 мг; 0,23 ммоль), 5-метил-6-(піперидин-4-іл)піридазин-3-амін дигідрохлорид (55 мг; 0,23 ммоль), HATU (95 мг; 0,25 ммоль) і DIPEA (0,12 мл; 0,68 ммоль) в DMF (3 мл) перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Суміш очищують з допомогою ОФ-ВЕРХ (ACN/вода+TFA).

Вихід: 69 мг (57%) ESI-МС: m/z=420 [M+H]<sup>+</sup> R<sub>t</sub>(BEPX): 0,81 хв. (Метод 7)

ОЦІНКА БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ

Високопродуктивний скринінговий аналіз

Цей скринінговий аналіз вимірює активацію TRPC6 (катіонний канал транзитного рецепторного потенціалу, субсімейство C, член 6) іонного каналу шляхом додавання або комерційно доступного аналога DAG ліганду OAG (1-олеоїл-2-ацетил-sn-гліцерин), або агоніста TRPC6

1-[1-(4,5,6,7,8-пентагідротіофен-2-ілкарбоніл)-4-піперидил]-3-гідробензімідазол-2-ону (GSK1702934A). В аналізі використовують FLIPR флуоресцентний кальцієвий сенсор, барвник тетракис(ацетоксиметилловий) ефір 4-(6-ацетоксиметокси-2,7-дифтор-3-оксо-9-ксантеніл)-4'-метил-2,2'-(етилendioкси)діанілін-N,N,N',N'-тетраоцтової кислоти (Fluo4/AM), для визначення зміни мембранного потенціалу (FMP) від Molecular Devices, який являє собою потенціал-чутливий індикатор з гасником флуоресценції. Зміни (підвищення) потенціалу концентрації кальцію у внутрішньоклітинній мембрані, виміряні по збільшенню

флуоресцентного сигналу під час деполяризації мембрани, забезпечують вимірювання активності каналу.

Комерційно доступну HEK293/TREx лінію (Invitrogen) стабільно трансфікували TRPC6 конструкцією і скринували традиційним методом візуалізації кальцію для виявлення клонів з експресією TRPC6 після стимуляції з використанням 1 мкг/мл тетрацикліну. Ці клітини підтримували в поживному середовищі, рекомендованому виробником, доповненому 100 мкг/мл гігromіцину, для промотування утримування TRPC6 конструкції. Після вирощування майже до конфлюентності клітини висівали при густині 35000 клітин/ямку в 384-ямкові CellBind планшети (Corning) в присутності 1 мкг/мл тетрацикліну і давали їм рости протягом 20-30 годин. Отримували майже конфлюентний моношар. Поживне середовище видалляли з ямки і клітини потім навантажували 25 мл Fluo4/AM, розбавленим у розчині Рінгера (6,5г NaCl, 0,42 г KCl, 0,25 г CaCl<sub>2</sub> і 0,2 г бікарбонату натрію; рН 7,4), доповненому 1% Pluronic F-127 до кінцевої концентрації 0,5 мкМ, і інкубували протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Розчин барвника потім видалляли з клітин шляхом перевернення планшетів, різко постукуючи їх, і замінювали на 25 мкл розчину Рінгера. Після 0,5 години для відновлення після навантаження клітини аналізували з використанням Hamamatsu FDSS 6000 системи, яка допускала освітлення при 485 нм. Кадри отримували при швидкості 0,2 Гц. У процесі аналізу планшети безперервно струшували, з перемішуванням ямок піпеткою після додавання кожного реагенту. Для скринінгового аналізу 26 мкл розбавленого вихідного розчину сполуки (при 50 мкМ) додавали в кожен ямку протягом 2 хвилин після отримання короткої (4 кадри) базової лінії. 13 мкл розчину агоніста, що складається з 125 нМ GSK1702934A, розбавленого в розчині Рінгера з високим вмістом Ca<sup>2+</sup> (що містить 90 мМ Ca<sup>2+</sup>), потім додавали в кожен ямку з досягненням кінцевої концентрації 20 мМ Ca<sup>2+</sup> і 10 мкМ сполуки, що випробовуються. Дані збирали протягом 3 хвилин після додавання розчину Рінгера з високим вмістом Ca<sup>2+</sup>. Рівень флуоресценції для кожної ямки ділили на вихідну інтенсивність флуоресценції для цієї ямки і загальну відповідь визначали шляхом усереднення рівня флуоресценції останніх 4 кадрів, отриманих в ході експерименту, за винятком кінцевого кадру. Кожний планшет містив негативні і позитивні контролю. Ямки з негативними контролями склалися з HEK293/TREx TRPC6 клітин, на які впливали аналітичним буфером і розчином агоніста, але не сполукою, що випробовується. Позитивний контроль складався з ямки, що включає HEK293/TREx TRPC6 клітини, на які впливали 25 мкМ 3-[(2-хлорфенокси)метил]фенілпиперидилкетон (Chembridge), розбавленим в розчині Рінгера, і розчином агоніста. Ці контролю визначали як нуль відсотків і 100 відсотків, відповідно, й інтенсивність кожної ямки нормалізували до цих значень.

IC50 значення визначали з використанням описаного вище флуоресцентного методу, за винятком того, що замість випробування сполук при 10 мкМ сполуки випробовували при кінцевих концентраціях 20 мкМ, 6,667 мкМ, 2,222 мкМ, 0,741 мкМ, 0,247 мкМ, 0,082 мкМ і 0,027 мкМ. При всіх концентраціях сполуки випробовували у трьох повторях. Використовували стандартну програму для підгонки IC50 кривих.

Антагоністичні ефекти сполук за винаходом проти TRPC6 (IC<sub>50</sub>)

Сполука №	TRPC6 IC <sub>50</sub> (нМ)
1	<27
2	<27
3	<27
4	<27
5	27
6	27
7	27
8	27
9	27
10	27
11	27
12	27
13	27
14	27
15	27
16	27
17	29
18	31
19	32
20	42
21	43
22	46
23	54
24	67
25	70
26	71
27	75
28	100
29	110
30	110
31	120
32	130
33	82
34	85
35	94
36	97
37	160
38	170
39	170
40	170
41	180
42	140
43	140
44	140
45	150
46	160
47	220
48	250

49	250
50	47
51	290
52	190
53	210
54	220
55	220
56	290
57	300
58	100
59	340
60	440
61	500
62	550
63	670
64	820
65	830
66	840
67	560
68	630
69	630
70	640
71	850
72	910
73	1300
74	1400
75	1500
76	1800
77	2200
78	2800
79	3700
80	<27
81	71
82	180
83	98
84	300
85	320
86	350
87	620
88	750
89	2100
90	364
91	414
92	635
93	595
94a	343
94b	351
95	445

Біологічна активність заявлених сполук також може бути показана з використанням петч-кламп аналізу TRPC6.

#### 5 СПОСОБИ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Інгібування TRPC6 є привабливим засобом для запобігання і лікування різних захворювань або станів, які посилюються через активність TRPC6. Сполуки, розкриті в даній заявці,

ефективно інгібують активність TRPC6. Зокрема, сполуки за винаходом є селективними інгібіторами іонних каналів і мають хорошу метаболічну стабільність у мікосомах людини. Більш конкретно, сполуки за винаходом мають дуже хорошу активність і селективність відносно каналу TRPC6 порівняно з іншими каналами TRP, включаючи TRPC3, TRPC5 і TRPC7. Таким чином, сполуки за винаходом корисні для лікування захворювань і станів, описаних в розділах «Передумови створення винаходу» і «Детальний опис винаходу», включаючи наступні стани і захворювання:

серцеві стани (наприклад, гіпертрофія серця), гіпертензія (наприклад, первинна або вторинна), легенева артеріальна гіпертензія (наприклад, ІПАН), нейродегенеративне захворювання або розлад (наприклад, хвороба Альцгеймера (AD), хвороба Паркінсона, хвороба Гентингтона, аміотрофічний бічний склероз (ALS) і інші мозкові порушення, викликані травмою або іншими пошкоджуючими факторами, включаючи старіння), запальні захворювання (наприклад, астма, хронічне обструктивне захворювання легень, ревматоїдний артрит, остеоартрит, запальне захворювання кишечника, розсіяний склероз і розлади імунної системи), прееклампсія і індукована вагітністю гіпертензія, захворювання нирок (фокально-сегментарний гломерулосклероз, нефротичний синдром, діабетична нефропатія, ниркова недостатність, термінальна хронічна ниркова недостатність, ліпоїдний нефроз), ішемія або ішемічне реперфузійне пошкодження, рак, ІPF (ідіопатичний фіброз легень), ARDS (гострий респіраторний дистрес-синдром) і діабетичні метаболічні розлади, такі як діабет. Способи профілактики або лікування будь-якого з перерахованих вище або нижче захворювань і станів включають лікування будь-якого із симптомів, пов'язаних з цими захворюваннями або станами. Наприклад, способи лікування захворювань нирок передбачають лікування симптомів, включаючи, але не обмежуючись цим, вторинну гіпертензію, протеїнурію, ліпідурію, гіперхолестеринемію, гіперліпідемію і порушення зсілості крові.

Через важливу роль, яку регулювання кальцію грає в багатьох клітинних процесах, включаючи клітинну активацію, перебудову цитоскелету, експресію генів, клітинний трафік і апоптичну загибель клітин, дисгомеостаз кальцію залучений у багато захворювань і розладів. Ці захворювання і розлади включають неврологічні і нейродегенеративні захворювання і розлади; запальні захворювання і розлади, такі як запальне захворювання кишечника і хвороба Крона; захворювання нирок, таке як гіперкальціємія, камені в нирках і полікістоз нирок; метаболічні захворювання і розлади, включаючи ожиріння і діабет; захворювання і розлади печінки і нирок; хронічне ниркове захворювання, серцево-судинні захворювання і розлади, включаючи гіпертензію; респіраторні захворювання, включаючи COPD, ІПАН, астму і емфізему; і ракові захворювання, включаючи ракові захворювання головного мозку, молочної залози, нирок, шийки матки, передміхурової залози, шлунково-кишкового тракту (наприклад, гастральний рак або рак шлунка), шкіри й епітелію.

Ці розлади добре вивчені у людини, але також існують з аналогічною етіологією у інших ссавців, і їх можна лікувати фармацевтичними композиціями за даним винаходом.

Відповідно, сполуку за винаходом, описану в даній заявці, або її фармацевтично прийнятну сіль можна використовувати для отримання лікарського засобу для лікування захворювання або розладу, опосередкованого TRPC6, включаючи захворювання і розлади, які вказані вище і в розділах «Передумови створення винаходу», і «Детальний опис винаходу».

Для терапевтичного застосування сполуки за винаходом можна вводити у вигляді фармацевтичної композиції в будь-якій звичайній фармацевтичній лікарській формі будь-яким загальноприйнятним способом. Звичайні лікарські форми типово включають фармацевтично прийнятний носій, придатний для конкретної вибраної лікарської форми. Шляхи введення включають, але не обмежуються цим, внутрішньовенне, внутрішньом'язове, підшкірне, інтрасиновіальне введення, введення за допомогою інфузії, сублінгвальне, трансдермальне, пероральне, місцеве введення або введення шляхом інгаляції. Переважними способами введення є пероральний і внутрішньовенний.

Сполуки за даним винаходом можна вводити окремо або в комбінації з ад'ювантами, які підвищують стабільність інгібіторів, полегшують введення фармацевтичних композицій, що містять їх в деяких варіантах здійснення, забезпечують підвищене розчинення або диспергування, підвищують інгібуючу активність, забезпечують допоміжну терапію і т. п., що включає інші активні інгредієнти. У одному варіанті здійснення, наприклад, можна вводити кілька сполук за даним винаходом. Переважно такі комбіновані терапії використовують більш низькі дози традиційних терапевтичних засобів, таким чином уникаючи можливої токсичності і побічних ефектів, які виникають, коли ці засоби використовуються як монотерапія. Сполуки за винаходом можуть бути фізично об'єднані зі звичайними терапевтичними засобами або іншими ад'ювантами в одну фармацевтичну композицію. Переважно, сполуки потім можна вводити

разом в одній лікарській формі. У деяких варіантах здійснення фармацевтичні композиції, що включають такі комбінації сполук, містять щонайменше близько 5%, але більш переважно щонайменше близько 20% сполуки за винаходом (мас./мас.) або її комбінації. Оптимальний відсоток (мас./мас.) сполуки за винаходом може варіюватися, і його визначення знаходиться в компетенції фахівців у даній галузі. Альтернативно, сполуки за даним винаходом і звичайні терапевтичні засоби або інші ад'юванти можна вводити окремо (або послідовно, або паралельно). Роздільне введення забезпечує велику гнучкість схеми введення.

Як вказано вище, лікарські форми сполук за даним винаходом можуть включати фармацевтично прийнятні носії і ад'юванти, відомі фахівцям в даній галузі техніки і придатні для лікарської форми. Ці носії й ад'юванти включають, наприклад, іонообмінники, оксид алюмінію, стеарат алюмінію, лецитин, білки сироватки, буферні речовини, воду, солі або електроліти і речовини на основі целюлози. Переважні лікарські форми включають таблетку, капсулу, каплету, рідину, розчин, суспензію, емульсію, пастилки, сироп, відновлюваний порошок, гранулу, супозиторій і трансдермальний пластр. Способи отримання таких лікарських форм відомі (див., наприклад, H.C. Ansel and N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5th ed., Lea and Febiger (1990)). Рівні і потребу у введенні доз сполук за даним винаходом може вибрати фахівець в даній галузі з доступних способів і методик, придатних для конкретного пацієнта. У деяких варіантах здійснення рівні доз варіюються від 1 до 1000 мг/дозу для пацієнта з масою тіла 70 кг. Хоча однієї дози на день може бути достатньо, можна вводити до 5 доз на день. Для пероральних доз може бути потрібно до 2000 мг/день. Як буде зрозуміло фахівцям в даній галузі, можуть бути потрібні більш низькі або більш високі дози залежно від конкретних факторів. Наприклад, конкретні схеми введення і лікування будуть залежати від таких факторів, як загальний профіль здоров'я пацієнта, тяжкість і перебіг розладу або схильність до нього пацієнта, а також думка лікуючого лікаря.

Сполуки за винаходом можна використовувати окремо або в комбінації з одним або кількома додатковими терапевтичними засобами. Необмежувальні приклади додаткових терапевтичних засобів можуть включати наступні:

антагоністи рецепторів ангіотензину II (блокатори рецепторів ангіотензину (ARB)), такі як кандесартан, епросартан, кандесартан, ірбесартан, лозартан, олмесартан, телмісартан, валсартан, азилсартан і медоксоміл;

інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (наприклад, беназеприл, каптоприл, еналаприл, фозиноприл, лізиноприл, моєксиприл і периндоприл);

протидіабетичні засоби, такі як інгібітори альфа-глюкозидази (наприклад, міглітол і акарбоза), аналоги аміліну (наприклад, прамлінтид), інгібітори дипептидилпептидази 4 (наприклад, алогліптин, ситагліптин, саксагліптин і лінагліптин), міметики інкретину (наприклад, ліраглутид, екзенатид, дулаглутид, албіглутид і ліксисенатид), інсулін, меглітиніди (наприклад, репаглінід і натеглінід), бігуаніди (наприклад, метформін); інгібітори SGLT-2 (наприклад, канагліфлозин, емпагліфлозин і дапагліфлозин), сульфонілсечовини (наприклад, хлорпропамід, глімепірид, глібурид, гліпізид, глібурид, толазамід і толбутамід) і тiazолідиндіони (наприклад, розиглітазон і піоглітазон);

бронходилататори, включаючи бета-агоністи короткої і тривалої дії (наприклад, альбутерол, левальбутерол, сальметерол, формотерол і арформотерол) і антихолінергічні засоби короткої і тривалої дії (іпратропіум, тіотропіум, умеклідініум, глікопіролат і аклідініум);

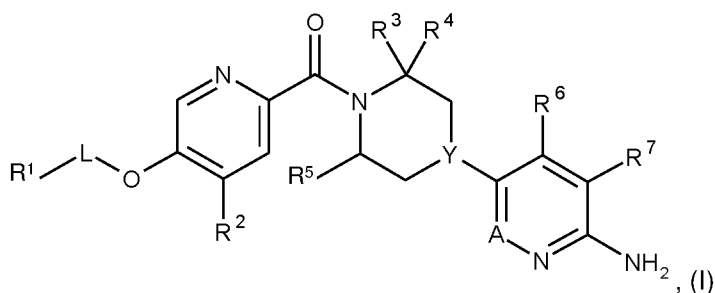
стероїди, такі як флутиказон і будесонід.

Коли їх використовують як комбіноване лікування у вигляді фармацевтичної комбінації, сполуки за винаходом і один або кілька додаткових засобів можна вводити в одній і тій же лікарській формі або в різних лікарських формах. Сполуки за винаходом і один або кілька додаткових засобів можна вводити одночасно або окремо, як частину схеми лікування.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I):

5



де

L відсутній або являє собою метилен або етилен;

10

Y являє собою CH або N;

A являє собою CH або N;

R<sup>1</sup> вибраний з групи, яка складається із:

C<sub>1-6</sub>-алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з групи, яка складається із галогену, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу і ОС<sub>3-6</sub>-циклоалкілу;

15

фенілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з групи, яка складається із CF<sub>3</sub>, галогену, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, ОС<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, ОС<sub>1-6</sub>-алкілу, необов'язково заміщеного одним-трьома атомами галогену; і

C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з групи, яка складається із галогену і C<sub>1-6</sub>-алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 атомами галогену;

20

R<sup>2</sup> вибраний з групи, яка складається із H, C<sub>1-6</sub>-алкілу, OCF<sub>3</sub>, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, ОС<sub>1-6</sub>-алкілу, ОС<sub>3-6</sub>-циклоалкілу;

R<sup>3</sup> вибраний з групи, яка складається із H, C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, ОС<sub>3-6</sub>-циклоалкілу; де кожний з C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, ОС<sub>3-6</sub>-циклоалкілу групи R<sup>3</sup> необов'язково може бути заміщений однією-трьома групами, кожна з яких незалежно вибрана з групи, яка складається із галогену, OH, ОС<sub>1-6</sub>-алкілу, SC<sub>1-6</sub>-алкілу, N(C<sub>1-6</sub>-алкіл)<sub>2</sub>; і де один-три атоми вуглецю C<sub>1-6</sub>-алкілу групи R<sup>3</sup> необов'язково можуть бути заміщені однією або двома групами, вибраними з групи, яка складається із NH, N(C<sub>1-6</sub>-алкілу), O і S;

25

R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> кожний незалежно вибраний з групи, яка складається із H або C<sub>1-6</sub>-алкілу;

R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> можуть разом з атомом, до якого вони приєднані, об'єднуватися з утворенням 3-9-членного карбоциклічного кільця, яке необов'язково може містити один-три гетероатоми, вибрані з групи, яка складається із N, O і S; або

30

R<sup>3</sup> і R<sup>5</sup> можуть разом утворювати 3-9-членне біциклічне кільце, яке необов'язково може містити один-три гетероатоми, вибрані з групи, яка складається із N, O і S;

R<sup>6</sup> вибраний з групи, яка складається із H, C<sub>1-6</sub>-алкілу, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, ОС<sub>1-6</sub>-алкілу і ОС<sub>3-6</sub>-циклоалкілу;

35

R<sup>7</sup> вибраний з групи, яка складається із H і ОС<sub>1-6</sub>-алкілу;

або її фармацевтично прийнятна сіль,

де сполука не являє собою

40

[4-(6-аміно-4-метилпіридазин-3-іл)піперидин-1-іл]-[5-(4-фторфенокси)-4-метоксипіридин-2-іл]метанон,

[4-(6-аміно-4-метилпіридазин-3-іл)піперидин-1-іл]-(4-метокси-5-феноксипіридин-2-іл)метанон,

[4-(6-аміно-4-метоксипіридазин-3-іл)піперидин-1-іл]-[5-(4-фторфенокси)-4-метоксипіридин-2-іл]метанон,

45

[4-(6-аміно-4-метоксипіридазин-3-іл)піперидин-1-іл]-[4-метокси-5-(4-

трифторметилфенокси)піридин-2-іл]метанон,

[4-(6-аміно-4-метоксипіридазин-3-іл)піперидин-1-іл]-[4-метокси-5-(4-метоксифенокси)піридин-2-іл]метанон,

[4-(6-аміно-4-етоксипіридазин-3-іл)піперидин-1-іл]-[4-метокси-5-(фенокси)піридин-2-іл]метанон,

50

5-етокси-6-(1-{4-метокси-5-[4-(трифторметил)фенокси]піридин-2-карбоніл}піперидин-4-

іл)піридазин-3-амін або

6-(1-{4-метокси-5-[4-(трифторметил)фенокси]піридин-2-карбоніл}піперидин-4-іл)-5-

метилпіридазин-3-амін.

2. Сполука за п. 1, де

R<sup>1</sup> вибраний з групи, яка складається із:

C<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з групи, яка складається із галогену, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу;

5 фенілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з групи, яка складається із CF<sub>3</sub>, галогену, ОС<sub>3-6</sub>циклоалкілу і ОС<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним-трьома атомами галогену, і

C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, необов'язково заміщеного 1-3 галогеновими групами;

R<sup>2</sup> являє собою ОС<sub>1-6</sub>алкіл;

10 R<sup>3</sup> вибраний з групи, яка складається із Н, C<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного ОН або ОС<sub>1-6</sub>алкілом,

R<sup>4</sup> являє собою Н;

R<sup>5</sup> являє собою Н;

15 R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> можуть разом з атомом, до якого вони приєднані, об'єднуватися з утворенням 3-9-членного карбоциклічного кільця, яке необов'язково може містити один-три гетероатоми, вибрані з групи, яка складається із N і O; або

R<sup>3</sup> і R<sup>5</sup> можуть разом утворювати 3-9-членне біциклічне кільце, яке необов'язково може містити один-три гетероатоми, вибрані з групи, яка складається із N і O;

R<sup>6</sup> вибраний з групи, яка складається із Н, C<sub>1-6</sub>алкілу, ОС<sub>1-6</sub>алкілу і ОС<sub>3-6</sub>циклоалкілу; і

20 R<sup>7</sup> вибраний з групи, яка складається із Н і ОС<sub>1-6</sub>алкілу;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука за п. 1 або 2, де

A являє собою СН і Y являє собою N; або

A являє собою СН і Y являє собою СН; або

25 A являє собою N і Y являє собою СН;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, де

R<sup>1</sup> вибраний з групи, яка складається із фенілу, необов'язково заміщеного групою, вибраною з групи, яка складається із CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, галогену, ОС<sub>3-6</sub>циклоалкілу і ОС<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково

30 заміщеного одним-трьома атомами галогену;

R<sup>2</sup> являє собою ОС<sub>1-6</sub>алкіл;

R<sup>3</sup> вибраний з групи, яка складається із Н, C<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного ОН або ОС<sub>1-6</sub>алкілом;

R<sup>4</sup> являє собою Н;

35 R<sup>5</sup> являє собою Н;

R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> можуть разом з атомом, до якого вони приєднані, об'єднуватися з утворенням 3-9-членного карбоциклічного кільця, яке необов'язково може містити один-три гетероатоми, вибрані з групи, яка складається із N, O; або

40 R<sup>3</sup> і R<sup>5</sup> можуть разом утворювати 3-9-членне біциклічне кільце, яке необов'язково може містити один-три гетероатоми, вибрані з групи, яка складається із N і O;

R<sup>6</sup> вибраний з групи, яка складається із Н, C<sub>1-6</sub>алкілу, ОС<sub>1-6</sub>алкілу і ОС<sub>3-6</sub>циклоалкілу;

R<sup>7</sup> вибраний з групи, яка складається із Н і ОС<sub>1-6</sub>алкілу;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, де

45 R<sup>1</sup> вибраний з групи, яка складається із фенілу, необов'язково заміщеного групою, вибраною з групи, яка складається із CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, F і метокси;

R<sup>2</sup> вибраний з групи, яка складається із метокси або етокси;

R<sup>3</sup> вибраний з групи, яка складається із Н, 2-гідроксиметилу, метоксиметилу, 1-гідроксіетилу;

R<sup>4</sup> являє собою Н;

50 R<sup>5</sup> являє собою Н;

або

R<sup>3</sup> являє собою етил, і R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> об'єднуються з утворенням спіроциклічного кільця;

або

R<sup>3</sup> являє собою етил або метоксиметил, і R<sup>3</sup> і R<sup>5</sup> об'єднуються з утворенням біциклічного кільця;

55 R<sup>6</sup> вибраний з групи, яка складається із Н, метилу, метокси, етокси, пропокси і циклілпропілокси;

і

R<sup>7</sup> вибраний з групи, яка складається із Н і метокси;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

6. Сполука за будь-яким із пп. 1-5, де

60 R<sup>1</sup> разом з L являють собою групу, вибрану з групи, яка складається із фенілу, 4-хлорфенілу, 4-

- фторфенілу, 4-метоксифенілу, 4-ізопропоксифенілу, 4-трифторметилфенілу, 4-дифторметоксифенілу 4-циклопропілоксифенілу, циклопропілу, циклопентилу, циклогексилу, бензилу, 2-фторбензилу, фенілетилу; і  
 R<sup>2</sup> являє собою метокси або етокси;  
 5 або її фармацевтично прийнятна сіль.  
 7. Сполука за будь-яким із пп. 1-6, де  
 Y являє собою СН і А являє собою N;  
 R<sup>1</sup> разом з L являють собою групу, вибрану з групи, яка складається із фенілу, 4-хлорфенілу, 4-фторфенілу, 4-метоксифенілу, 4-ізопропоксифенілу, 4-трифторметилфенілу, 4-дифторметоксифенілу, 4-циклопропоксифенілу, бензилу, 2-фторбензилу, фенілетилу;  
 10 R<sup>2</sup> являє собою метокси або етокси;  
 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup>, кожний, являють собою H;  
 R<sup>6</sup> являє собою H, метил, метокси або етокси; і  
 R<sup>7</sup> являє собою H;  
 15 або її фармацевтично прийнятна сіль.  
 8. Сполука за будь-яким із пп. 1-6, де  
 Y являє собою СН і А являє собою СН;  
 R<sup>1</sup> разом з L являють собою групу, вибрану з групи, яка складається із фенілу, 4-хлорфенілу, 4-фторфенілу, 4-метоксифенілу, 4-трифторметилфенілу, циклопентилу, циклогексилу, бензилу, 2-фторбензилу, фенілетилу;  
 20 R<sup>2</sup> являє собою метокси або етокси;  
 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup>, кожний, являють собою H;  
 R<sup>6</sup> являє собою H, метил, метокси або етокси; і  
 R<sup>7</sup> являє собою H;  
 25 або її фармацевтично прийнятна сіль.  
 9. Сполука за будь-яким із пп. 1-5, де  
 Y являє собою N і А являє собою СН;  
 R<sup>1</sup> разом з L являють собою групу, вибрану з групи, яка складається із фенілу і 4-фторфенілу;  
 R<sup>2</sup> являє собою метокси;  
 30 R<sup>3</sup> вибраний з групи, яка складається із H, 2-гідроксиметилу і гідроксіетилу,  
 R<sup>4</sup> являє собою H;  
 R<sup>5</sup> являє собою H;  
 R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> можуть об'єднуватися з утворенням спіроциклічного кільця;  
 або  
 35 R<sup>3</sup> і R<sup>5</sup> можуть об'єднуватися з утворенням біциклічного кільця;  
 R<sup>6</sup> вибраний з групи, яка складається із H і метокси; і  
 R<sup>7</sup> являє собою H;  
 або її фармацевтично прийнятна сіль.  
 10. Сполука за будь-яким із пп. 1-4,  
 40 де  
 R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково заміщений 1-3 групами, незалежно вибраними з групи, яка складається із галогену і C<sub>3-6</sub>циклоалкілу;  
 R<sup>2</sup> являє собою ОС<sub>1-6</sub>алкіл;  
 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> кожний являє собою H;  
 45 R<sup>6</sup> вибраний з групи, яка складається із H, C<sub>1-6</sub>алкілу і ОС<sub>1-6</sub>алкілу; і  
 R<sup>7</sup> являє собою H;  
 або її фармацевтично прийнятна сіль.  
 11. Сполука за будь-яким із пп. 1-4 і 10,  
 де  
 50 R<sup>1</sup> разом з L являють собою групу, вибрану з групи, яка складається із етилу, пропілу, ізопропілу, ізобутилу, циклопропілметилу, циклобутилметилу, 2,2-диметилпропілу, 1-метилциклопропілметилу, 1-фторметилциклопропілметилу, 1-циклопропілетилу, 2-циклопропілетилу, циклопентилу, циклогексилу, 2,2-дифторциклобутилметилу, 3,3-дифторциклобутилметилу, 3-(трифторметил)циклобутилметилу і 3,3,3-трифтор-2-метилпропілу;  
 55 R<sup>2</sup> являє собою метокси;  
 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> кожний являє собою H;  
 R<sup>6</sup> вибраний з групи, яка складається із H, метилу і метокси; і  
 R<sup>7</sup> являє собою H;  
 або її фармацевтично прийнятна сіль.  
 60 12. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, 10 і 11,

де

Y являє собою CH і A являє собою N;

R<sup>1</sup> разом з L являють собою групу, вибрану з групи, яка складається із пропілу, ізопропілу, ізобутилу, циклопропілметилу, циклобутилметилу, 2,2-диметилпропілу, 1-циклопропілетилу і 2-

5

циклопропілетилу;

R<sup>2</sup> являє собою метокси;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup>, кожний, являють собою H;

R<sup>6</sup> вибраний з групи, яка складається із H, метилу і метокси; і

R<sup>7</sup> являє собою H;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

13. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, 10 і 11,

де

Y являє собою CH і A являє собою CH;

R<sup>1</sup> разом з L являють собою групу, вибрану з групи, яка складається із етилу, пропілу, ізопропілу, ізобутилу, циклопропілметилу, циклобутилметилу, 2,2-диметилпропілу, 1-метилциклопропілметилу, 1-фторметилциклопропілметилу, 1-циклопропілетилу, 2-циклопропілетилу, циклопентилу, циклогексилу, 2,2-дифторциклобутилметилу, 3,3-дифторциклобутилметилу, 3-(трифторметил)циклобутилметилу і 3,3,3-трифтор-2-метилпропілу;

15

R<sup>2</sup> являє собою метокси;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup>, кожний, являють собою H;

R<sup>6</sup> вибраний з групи, яка складається із H, метилу і метокси; і

R<sup>7</sup> являє собою H;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

14. Сполука за п. 1, де

R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> разом з атомом, до якого вони приєднані, об'єднуються з утворенням 3-членного карбоциклічного кільця,

25

або її фармацевтично прийнятна сіль.

15. Сполука за п. 1, де

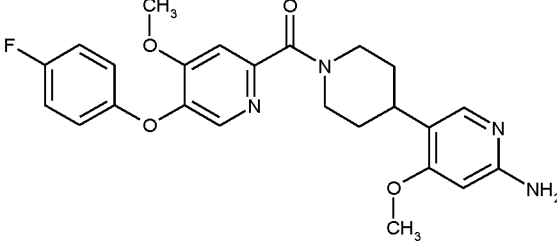
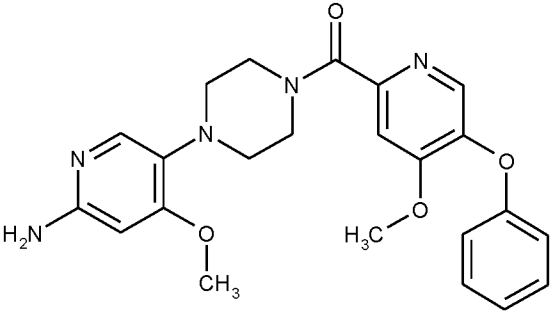
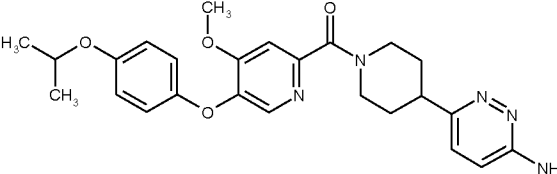
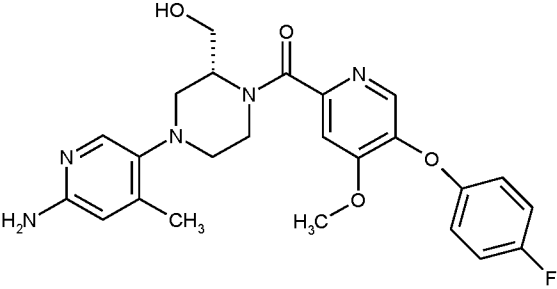
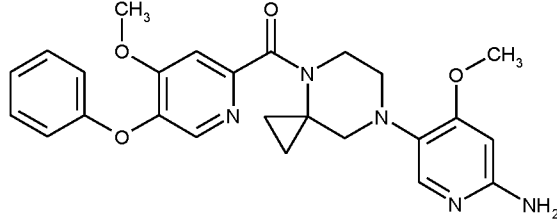
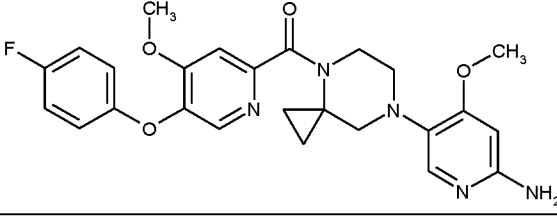
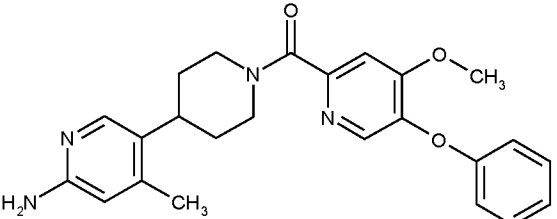
R<sup>3</sup> і R<sup>5</sup> разом утворюють 3-9-членне біциклічне кільце, яке необов'язково може містити один-два гетероатоми, незалежно вибрані з групи, яка складається із N і O,

30

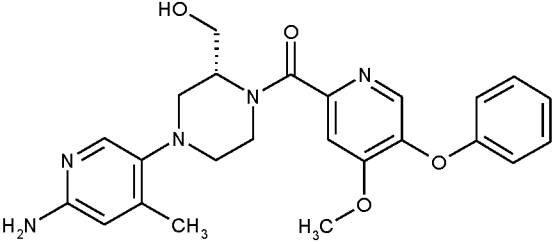
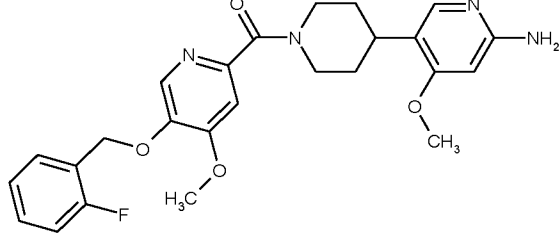
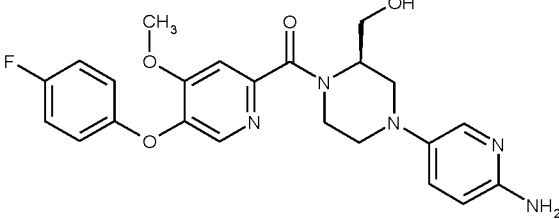
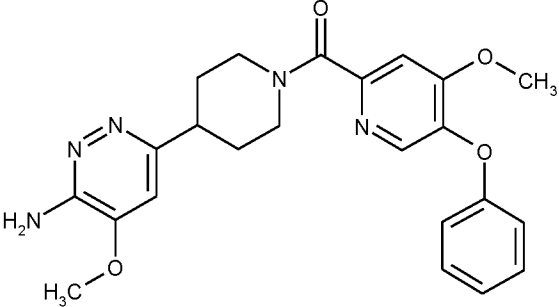
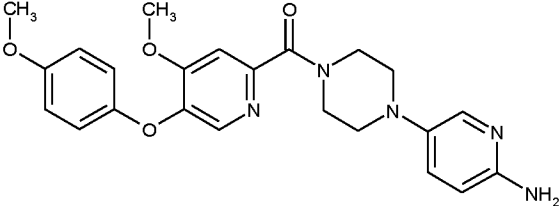
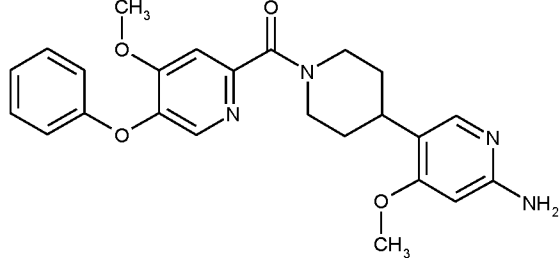
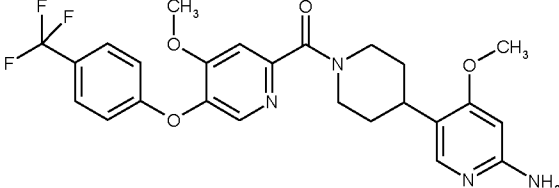
або її фармацевтично прийнятна сіль.

16. Сполука за п. 1, вибрана з групи, яка складається із будь-якої зі сполук 1-87 в Таблиці нижче:

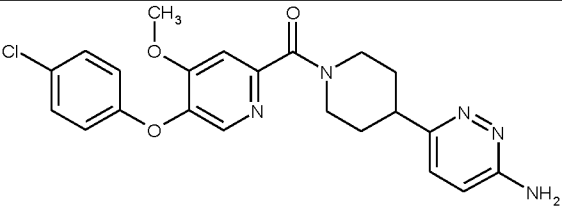
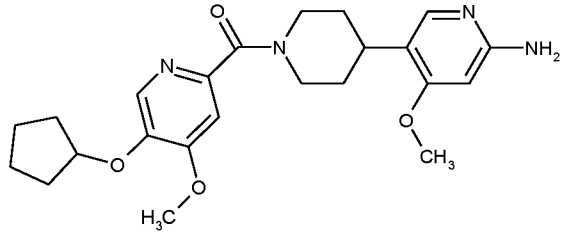
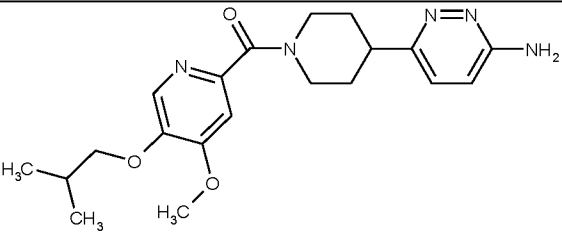
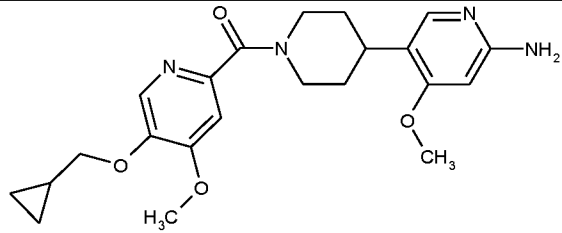
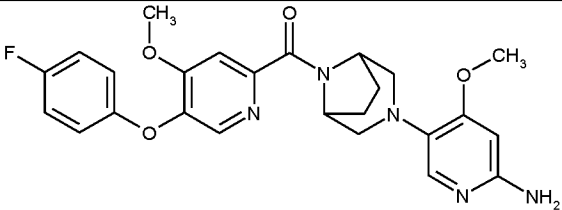
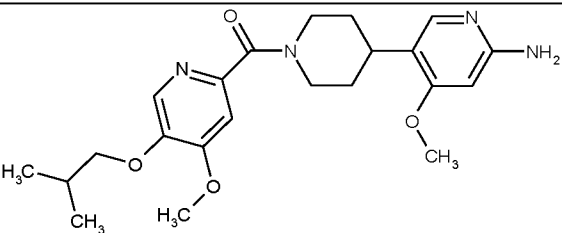
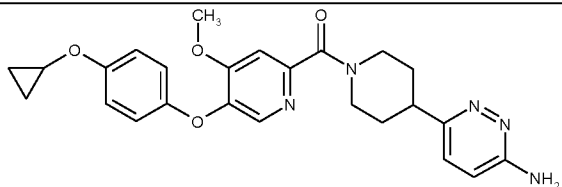
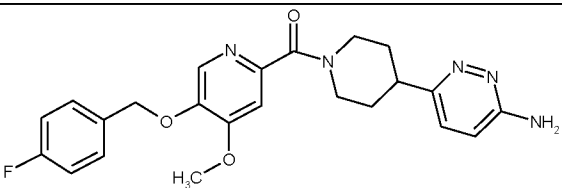
Спол. №	Структура	Назва сполуки
1		[4-(6-аміно-4-метоксипіридин-3-іл)-піперазин-1-іл]-[5-(4-фторфенокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-метанон
2		(6-аміно-4-метил-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[3,4']біпіридиніл-1'-іл)-[5-(4-фторфенокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-метанон
3		(6-аміно-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[3,4']біпіридиніл-1'-іл)-(4-метокси-5-феноксипіридин-2-іл)-метанон

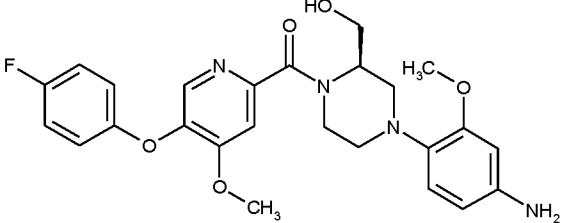
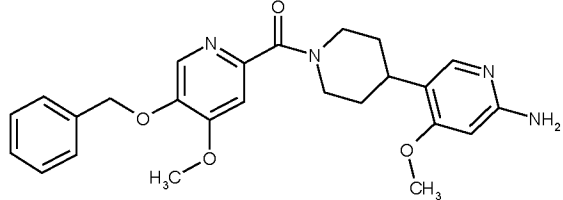
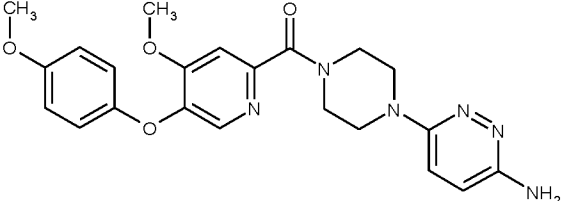
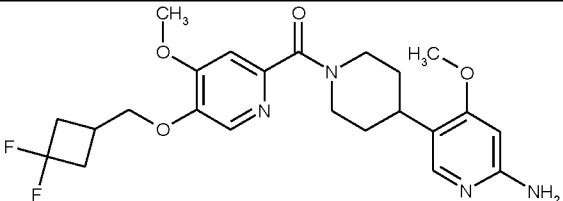
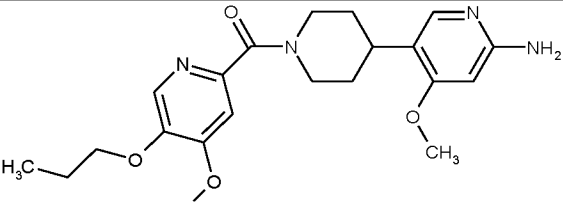
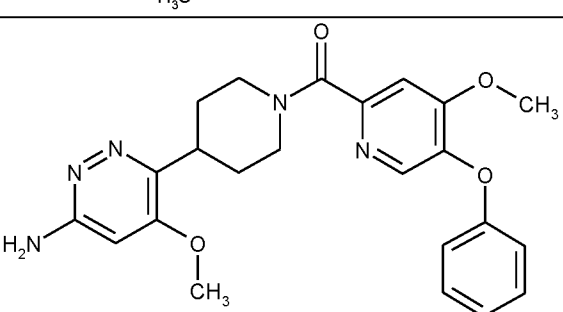
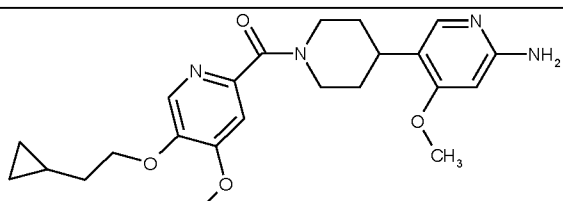
4		(6-аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[3,4']біпіридиніл-1'-іл)-[5-(4-фторфенокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-метанон
5		[4-(6-аміно-4-метоксипіридин-3-іл)-піперазин-1-іл]-[4-метокси-5-феноксипіридин-2-іл]-метанон
6		[4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(4-ізопропоксифенокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-метанон
7		[(R)-4-(6-аміно-4-метилпіридин-3-іл)-2-гідроксиметилпіперазин-1-іл]-[5-(4-фторфенокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-метанон
8		[7-(6-аміно-4-метоксипіридин-3-іл)-4,7-діаза-спіро[2.5]окт-4-іл]-[4-метокси-5-феноксипіридин-2-іл]-метанон
9		[7-(6-аміно-4-метоксипіридин-3-іл)-4,7-діаза-спіро[2.5]окт-4-іл]-[5-(4-фторфенокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-метанон
10		(6-аміно-4-метил-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[3,4']біпіридиніл-1'-іл)-(4-метокси-5-феноксипіридин-2-іл)-метанон

11		[4-(6-аміно-5-метоксипіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(4-фторфенокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-метанон
12		[4-(6-амінопіридин-3-іл)-піперазин-1-іл]-[4-метокси-5-(4-метоксифенокси)-піридин-2-іл]-метанон
13		[4-(6-амінопіридин-3-іл)-піперазин-1-іл]-[5-(4-фторфенокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-метанон
14		(6-аміно-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-[5-(4-фторфенокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-метанон
15		[4-(6-амінопіридин-3-іл)-піперазин-1-іл]-[4-метокси-5-феноксипіридин-2-іл]-метанон
16		[4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[4-метокси-5-феноксипіридин-2-іл]-метанон
17		[4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(4-фторфенокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-метанон

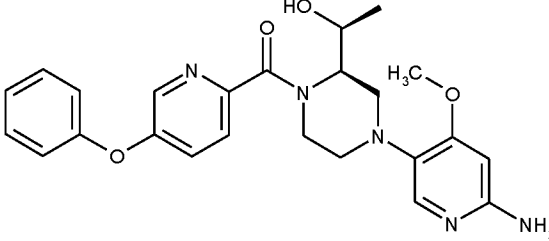
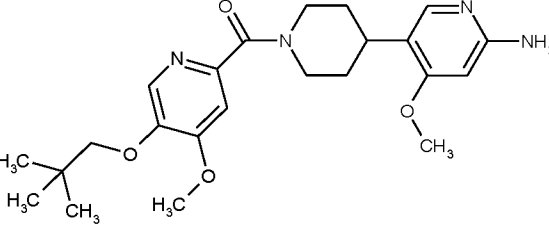
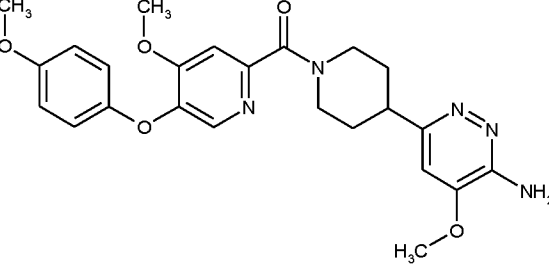
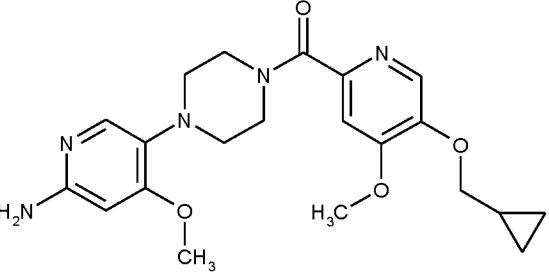
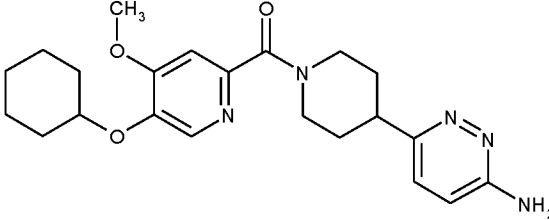
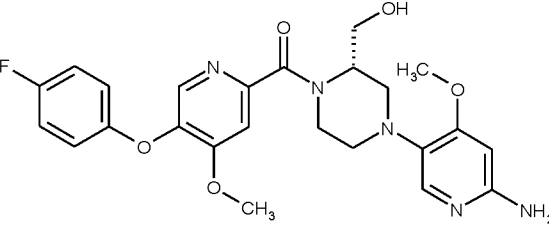
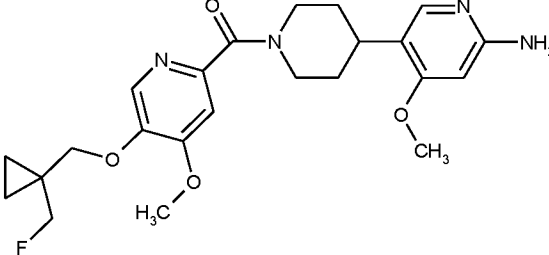
18		<p>[(R)-4-(6-аміно-4-метилпіридин-3-іл)-2-гідроксиметилпіперазин-1-іл]-(4-метокси-5-феноксипіридин-2-іл)-метанон</p>
19		<p>(6-аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-[5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-метанон</p>
20		<p>[(R)-4-(6-амінопіридин-3-іл)-2-гідроксиметилпіперазин-1-іл]-[5-(4-фторфенокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-метанон</p>
21		<p>[4-(6-аміно-5-метоксипіридазин-3-іл)-піперазин-1-іл]-(4-метокси-5-феноксипіридин-2-іл)-метанон</p>
22		<p>(6-аміно-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-[4-метокси-5-(4-метоксифенокси)-піридин-2-іл]-метанон</p>
23		<p>(6-аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-(4-метокси-5-феноксипіридин-2-іл)-метанон</p>
24		<p>(6-аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-[4-метокси-5-(4-трифторметилфенокси)-піридин-2-іл]-метанон</p>

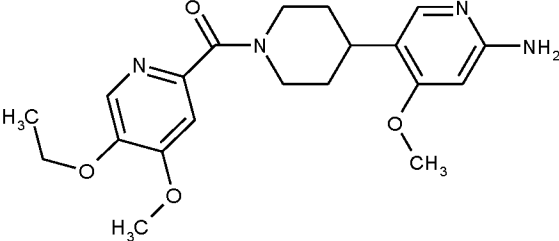
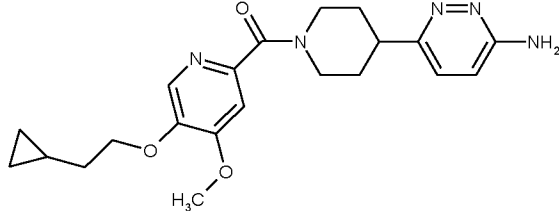
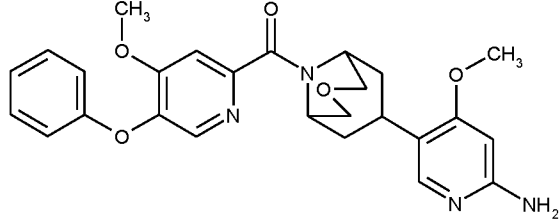
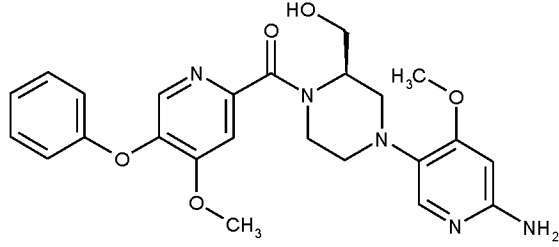
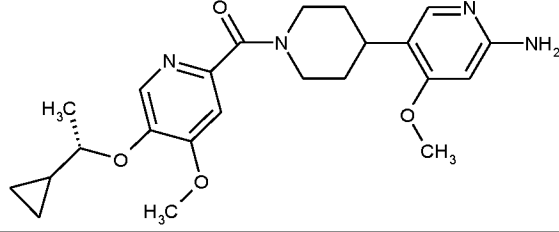
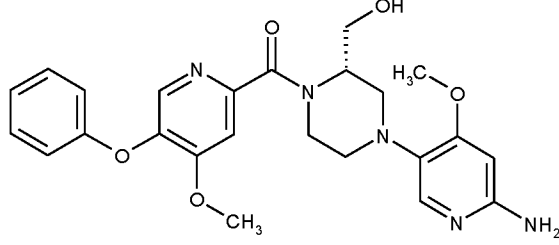
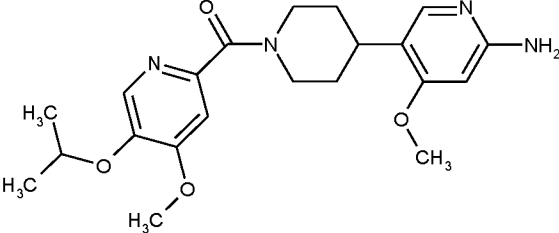
25		[4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]- (5-циклобутилметокси-4-метоксипіридин-2-іл)-метанон
26		(6-аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро- 2'H-[3,4']біпіридиніл-1'-іл)-[4-метокси-5-(1- метилциклопропілметокси)-піридин-2-іл]- метанон
27		[(R)-4-(6-аміно-4-метоксипіридин-3-іл)-2- метоксиметилпіперазин-1-іл]-[4-метокси-5- феноксипіридин-2-іл]-метанон
28		(6-аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро- 2'H-[3,4']біпіридиніл-1'-іл)-[4-метокси-5-(4- метоксифенокси)-піридин-2-іл]-метанон
29		(6-аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро- 2'H-[3,4']біпіридиніл-1'-іл)-[5-(4- циклогексилокси-4-метоксипіридин-2-іл)- метанон
30		(6-аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро- 2'H-[3,4']біпіридиніл-1'-іл)-[5-(4- фторбензилокси)-4-метоксипіридин-2-іл]- метанон
31		[4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]- [4-метокси-5-(4-трифторметилфенокси)- піридин-2-іл]-метанон

32		[4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(4-хлорфенокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-метанон
33		(6-аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-(5-циклопентилокси-4-метоксипіридин-2-іл)-метанон
34		[4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(ізобутокси-4-метоксипіридин-2-іл)-метанон
35		(6-аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-(5-циклопропілметокси-4-метоксипіридин-2-іл)-метанон
36		[3-(6-аміно-4-метоксипіридин-3-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-8-іл]-[5-(4-фторфенокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-метанон
37		(6-аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-(5-ізобутокси-4-метоксипіридин-2-іл)-метанон
38		[4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(4-циклопропоксифенокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-метанон
39		[4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(4-фторбензілокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-метанон

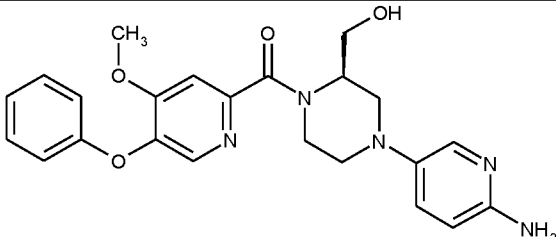
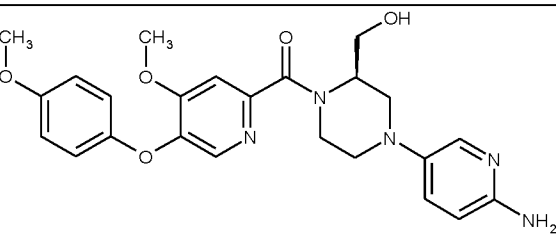
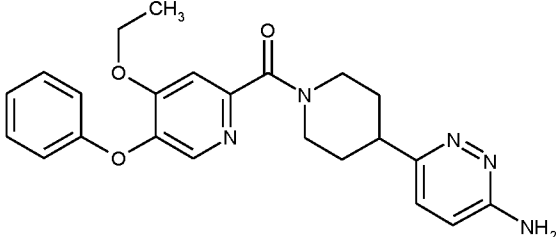
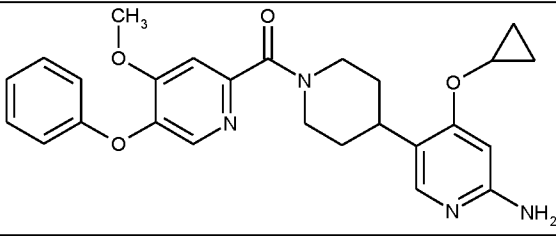
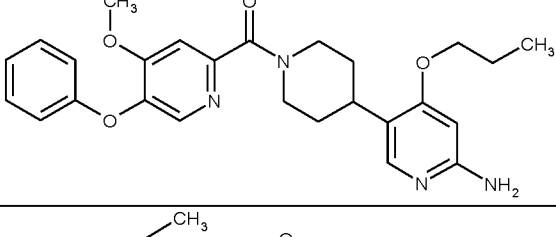
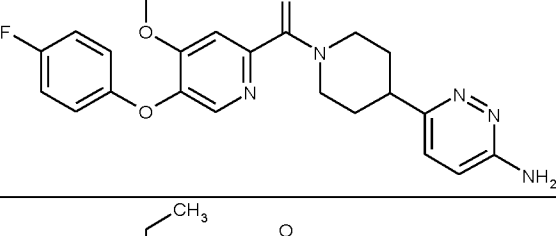
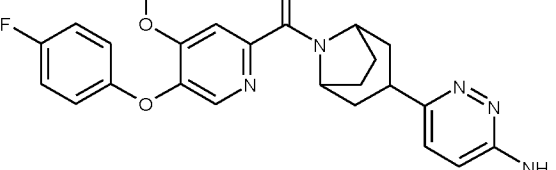
40		[[R]-4-(6-аміно-4-метоксипіридин-3-іл)-2-гідроксиметилпіперазин-1-іл]-[5-(4-фторфенокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-метанон
41		(6-аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-(5-бензилокси-4-метоксипіридин-2-іл)-метанон
42		[4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[4-метокси-5-(4-метоксифенокси)-піридин-2-іл]-метанон
43		(6-аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-[5-(3,3-дифторциклобутилметокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-метанон
44		(6-аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-(4-метокси-5-пропоксипіридин-2-іл)-метанон
45		[4-(6-аміно-4-метоксипіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[4-метокси-5-феноксипіридин-2-іл]-метанон
46		(6-аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-[5-(2-циклопропіл-етокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-метанон

47		(1R)-1-[(2R)-4-(6-аміно-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(5-феноксипіридин-2-карбоніл)піперазин-2-іл]етан-1-ол
48		[3-(6-аміно-4-метоксипіридин-3-іл)-3,8-діаза-біцикло[3.2.1]окт-8-іл]-(4-метокси-5-феноксипіридин-2-іл)-метанон
49		(6-аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[3,4']біпіридиніл-1'-іл)-(4-метокси-5-фенетил)оксипіридин-2-іл)-метанон
50		(6-аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'Н-[3,4']біпіридиніл-1'-іл)-(5-циклобутилметокси-4-метоксипіридин-2-іл)-метанон
51		[4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(4-дифторметоксифенокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-метанон
52		[(R)-4-(6-аміно-4-метоксипіридин-3-іл)-2-метоксиметилпіперазин-1-іл]-[5-(4-фторфенокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-метанон
53		[4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(2-фторбензілокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-метанон

54		(1S)-1-[(2R)-4-(6-аміно-4-метоксипіридин-3-іл)-1-(5-феноксипіридин-2-карбоніл)піперазин-2-іл]етан-1-ол
55		(6-аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-[5-(2,2-диметилпропокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-метанон
56		[4-(6-аміно-5-метоксипіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[4-метокси-5-(4-метоксифенокси)-піридин-2-іл]-метанон
57		[4-(6-аміно-4-метоксипіридин-3-іл)-піперазин-1-іл]-[5-(циклопропілметокси-4-метоксипіридин-2-іл)-метанон
58		[4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(циклогексилокси-4-метоксипіридин-2-іл)-метанон
59		[(S)-4-(6-аміно-4-метоксипіридин-3-іл)-2-гідроксиметилпіперазин-1-іл]-[5-(4-фторфенокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-метанон
60		(6-аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-[5-(1-фторметилциклопропілметокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-метанон

61		(6-аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-(5-етокси-4-метоксипіридин-2-іл)-метанон
62		[4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(2-циклопропілетокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-метанон
63		[7-(6-аміно-4-метоксипіридин-3-іл)-3-окса-9-аза-біцикло[3.3.1]нон-9-іл]-[4-метокси-5-феноксипіридин-2-іл)-метанон
64		[(R)-4-(6-аміно-4-метоксипіридин-3-іл)-2-гідроксиметилпіперазин-1-іл]-[4-метокси-5-феноксипіридин-2-іл)-метанон
65		(6-аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-[5-((S)-1-циклопропілетокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-метанон
66		[(S)-4-(6-аміно-4-метоксипіридин-3-іл)-2-гідроксиметилпіперазин-1-іл]-[4-метокси-5-феноксипіридин-2-іл)-метанон
67		(6-аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[3,4]біпіридиніл-1'-іл)-(5-ізопропокси-4-метоксипіридин-2-іл)-метанон

68		[4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]- (4-метокси-5-фенетилокси)піридин-2-іл]- метанон
69		[4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]- [5-(2,2-диметилпропокси)-4- метокси]піридин-2-іл]-метанон
70		[4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]- [4-метокси-5-(1- метилциклопропілметокси)-піридин-2-іл]- метанон
71		[4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]- (4-метокси-5-пропокси)піридин-2-іл]- метанон
72		(6-аміно-4-метокси-3',4',5',6'-тетрагідро- 2'H-[3,4']біпіридиніл-1'-іл)-[5-((R)-1- циклопропіл-етокси)-4-метокси]піридин-2- іл]-метанон
73		[4-(6-аміно-4-метилпіридазин-3-іл)- піперидин-1-іл]-[5-циклопропілметокси-4- метокси]піридин-2-іл]-метанон
74		[4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]- [5-((S)-1-циклопропілметокси)-4- метокси]піридин-2-іл]-метанон
75		[4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]- [4-метокси-5-(4-трифторметоксифенокси)- піридин-2-іл]-метанон

76		[[R]-4-(6-амінопіридин-3-іл)-2-гідроксиметилпіперазин-1-іл]-[4-метокси-5-феноксипіридин-2-іл]-метанон
77		[[R]-4-(6-амінопіридин-3-іл)-2-гідроксиметилпіперазин-1-іл]-[4-метокси-5-(4-метоксифенокси)-піридин-2-іл]-метанон
78		[4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(фенокси)-4-етоксипіридин-2-іл]-метанон
79		(6-аміно-4-циклопропокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[3,4']біпіридиніл-1'-іл)-[5-(фенокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-метанон
80		(6-аміно-4-пропокси-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[3,4']біпіридиніл-1'-іл)-[5-(фенокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-метанон
81		[4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(4-фторфенокси)-4-етоксипіридин-2-іл]-метанон
82		[3-(6-амінопіридазин-3-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-іл]-[4-етокси-5-(4-фторфенокси)-піридин-2-іл]-метанон

83		5-метокси-6-(1-{5-[4-(трифторметил)-фенокси]-піридин-2-карбоніл}-піперидин-4-іл)-піридазин-3-амін
84		4-метокси-5-[1-(4-метокси-5-{{транс-3-(трифторметил)циклобутил}-метокси}-піридин-2-карбоніл)-піперидин-4-іл]піридин-2-амін
85		4-метокси-5-[1-(4-метокси-5-{{цис-3-(трифторметил)-циклобутил}метокси}-піридин-2-карбоніл)-піперидин-4-іл]піридин-2-амін
86		4-метокси-5-(1-{4-метокси-5-{{(2)-3,3,3-трифтор-2-метилпропокси}-піридин-2-карбоніл}-піперидин-4-іл}піридин-2-амін
87		5-(1-{5-{{(2,2-дифторциклобутил)-метокси}-4-метоксипіридин-2-карбоніл}-піперидин-4-іл}-4-метоксипіридин-2-амін

або її фармацевтично прийнятна сіль.

17. Фармацевтична композиція, яка містить будь-яку зі сполук за пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятну сіль і, необов'язково, фармацевтично прийнятний ексципієнт.

- 5 18. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятної солі в лікуванні захворювання або розладу, що можна полегшити шляхом інгібування TRPC6, де захворювання або розлад вибраний з групи, яка складається із гіпертрофії серця, ішемії, ішемічного реперфузійного пошкодження, гіпертензії, легеневої артеріальної гіпертензії, ідіопатичної легеневої артеріальної гіпертензії, рестенозу, хронічного обструктивного захворювання легень, кістозного фіброзу, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, хвороби Гантінгтона, аміотрофічного бічного склерозу (ALS), індукованих травмами мозкових порушень, астми, хронічного обструктивного захворювання легень, ревматоїдного артриту, остеоартриту, запального захворювання кишечника, розсіяного склерозу, м'язової дистрофії, м'язової дистрофії Дюшенна, прееклампсії й індукованої вагітністю гіпертензії, неалкогольного
- 10 стеатогепатиту, ліпoidного нефрозу, фокально-сегментарного гломерулосклерозу (FSGS), нефротичного синдрому, діабетичної нефропатії або діабетичного ниркового захворювання (DKD), хронічного захворювання нирок, ниркової недостатності, термінальної хронічної ниркової недостатності, ішемії або ішемічного реперфузійного пошкодження, раку, IPF (ідіопатичний фіброз легень), ARDS (гострий респіраторний дистрес-синдром), емфіземи і діабету.

- 20 19. Сполука за п. 1, вибрана з групи, яка складається із:

[4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(4-ізопропоксифенокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-

- метанону;  
 [4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[4-метокси-5-феноксипіридин-2-іл]-метанону;  
 [4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(4-фторфенокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-метанону;  
 [4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[4-метокси-5-(4-трифторметилфенокси)-піридин-2-іл]-  
 5 метанону;  
 [4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(4-хлорфенокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-метанону;  
 [4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(4-циклопропоксифенокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-  
 метанону;  
 [4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(4-фторбензилокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-  
 10 метанону;  
 [4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[4-метокси-5-(4-метоксифенокси)-піридин-2-іл]-  
 метанону;  
 [4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(4-дифторметоксифенокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-  
 метанону;  
 15 [4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(2-фторбензилокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-  
 метанону;  
 [4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[4-метокси-5-(4-трифторметоксифенокси)-піридин-2-  
 іл]-метанону;  
 [4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(фенокси)-4-етоксипіридин-2-іл]-метанону;  
 20 [4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(4-фторфенокси)-4-етоксипіридин-2-іл]-метанону.  
 20. Фармацевтично прийнятна сіль сполуки за п. 19.  
 21. Сполука, яка являє собою [4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(4-  
 ізопропоксифенокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-метанон.  
 22. Сполука, яка являє собою [4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[4-метокси-5-  
 25 феноксипіридин-2-іл]-метанон.  
 23. Сполука, яка являє собою [4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(4-фторфенокси)-4-  
 метоксипіридин-2-іл]-метанон.  
 24. Сполука, яка являє собою [4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(4-  
 дифторметоксифенокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-метанон.  
 30 25. Сполука, яка являє собою [4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[4-метокси-5-(4-  
 трифторметоксифенокси)-піридин-2-іл]-метанон.  
 26. Сполука, яка являє собою [4-(6-амінопіридазин-3-іл)-піперидин-1-іл]-[5-(фенокси)-4-  
 етоксипіридин-2-іл]-метанон.